

1/2011

СУЧАСНІ ІНФЕКЦІЇ

ТЕМА НОМЕРА

Проблеми лікування хворих

Передплатний індекс 22810



УДК:616.36-002.2:578.89]-06-036-08

ПОЗАПЕЧІНКОВІ ПРОЯВИ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С ТА ЇХ ВПЛИВ НА ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

О.А. ГОЛУБОВСЬКА, Л.О. КОНДРАТЮК

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ**Ключові слова:***хронічний вірусний гепатит С, позапечінкові прояви, етіотропне лікування**

Вірусні гепатити (ВГ), особливо вірусний гепатит С, є однією з найактуальніших проблем охорони здоров'я світу. Це пояснюється значними темпами його поширення, труднощами своєчасної діагностики, високим відсотком хронізації, розвитком таких життєво небезпечних ускладнень, як цироз печінки, гепатоцелюлярна карцинома, що призводить до значного зниження якості життя хворого і навіть інвалідизації.

Багаточисленні дослідження показали, що при HCV-інфекції на різних стадіях ураження печінки розвиваються ураження інших органів і систем, які можуть протікати як клінічно латентно, так і у вигляді яскравих клінічних синдромів, що можуть виступати на передній план і маскувати прояви основного захворювання. HCV-інфекція характеризується особливо високою частотою позапечінкових уражень і різноманітністю їх проявів. Згідно з результатами різних досліджень, частота позапечінкових проявів хронічного гепатиту С в країнах Європи становить 40-74%, в країнах Північної Америки – 38% [1]. Ступінь доведеності етіологічної ролі HCV в розвитку позапечінкових уражень різна.

На сьогодні отримані клініко-епідеміологічні і молекулярно-біологічні докази ролі HCV в якості основного етіологічного фактора:

- змішаної кріоглобулінемії та кріоглобулінемічного васкуліту, в тому числі мезангіокапілярного гломерулонефриту.
- докази ролі HCV як одного з етіологічних факторів:
 - вузликowego поліартеріїту;
 - В-клітинної неходжкінської лімфоми;
 - імунної тромбоцитопенії;
 - синдрому Шегрена (лімфоцитарний сіалоденіт);
 - цукрового діабету 2 типу;
 - аутоімунного тиреоїдиту;
 - пізньої шкірної порфірії;
 - червоного плоского лишая.

Роль HCV як одного з етіологічних факторів можлива, але потребує додаткових доказів:

- синдром Чарга-Стросса (грануляційне запалення дихальних шляхів, некротичний васкуліт дрібних і середніх судин);
- синдром Бехчета (афтозно-виразкові прцеси слизової оболонки рота, статевих органів, очей);
- гігантоклітинний артеріїт;

- фіброзуєчий альвеоліт;
- поліміозит, дерматомиозит;
- міокардит;
- поліартрит, ревматоїдний артрит;
- системна склеродермія, CREST-синдром (поєднання кальцинозу (C), синдрому Рейно-Леріша (R), езофагіту (E), склеродактилії (S) і телеангіектазій (T));
- системний червоний вовчак;
- синдром Гієна-Барє (гостра полірадікулоневропатія, що проявляється в'ялими парезами, порушенням чутливості, вегетативними розладами);
- міастенія (нервово-м'язове захворювання, що характеризується патологічною швидкою втомою поспричиненої мускулатури)
- рогівкова виразка Мурена;
- увеїт, гострий пігментний епітеліт сітківки;
- вітіліго (хронічне захворювання шкіри, при якому спостерігається поява ділянок депігментації на шкірі);
- вузлова еритема;
- мультиформна еритема;
- саркоїдоз (системне запальне захворювання, в основі якого лежить утворення гранульом);
- моноклональна імуноглобулінопатія;
- макроглобулінемія Вальденстрема;
- множинна мієлома;
- аутоімунна гемолітична анемія [1].

Розвиток позапечінкових уражень визначається взаємодією генетичних факторів вірусу і хазяїна. Основне значення надається імунним реакціям, що виникають у відповідь на реплікацію HCV в печінці і в інших органах [1]. Хоча точні механізми реплікації HCV до сьогодні залишаються ще недостатньо вивченими, проте відомо, що вона відбувається через синтез комплементарних проміжних форм — ланцюгів RNA з негативною полярністю (-) RNA [2]. Не дивлячись на труднощі у виявленні (-) RNA, що зумовлені коротким періодом її "життя" та незначним вмістом в інфікованих клітинах, завдяки застосуванню розроблених в останні роки модифікацій ПЛР ("гніздова ПЛР" (nested PCR), лігазна ланцюгова реакція, NASBA (Nucleic Acids Sequence Amplification — метод детекції РНК ВГС оснований на одночасній дії трьох ферментів: зворотної транскриптази вірусу мієлобластоми

птахів, РНК-ази H і РНК-полімерази T7), ТМА (Реакція транскрипційно опосередкованої ампліфікації, Transcription-mediated amplification, ПЛР у реальному часі (Real time RT-PCR), а також за допомогою in situ гібридизації доказана лімфотропність HCV: переважна реплікація вірусу відбувається в В-лімфоцитах. У багатьох дослідженнях (-) RNA була виявлена в мононуклеарних клітинах крові (моноцитах/макрофагах, В-лімфоцитах і поліморфно-ядерних лейкоцитах) у 8-40% обстежених хворих на ХГС [3]. У результаті взаємодії антигенів вірусу (Е2 протеїну) зі специфічними рецепторами на поверхні В-лімфоцитів (CD 81) знижується поріг активації В-лімфоцитів, підвищення експресії білка Bc1-2, що інгібує їх апоптоз, внаслідок чого відбувається полі- і моноклональна проліферація В-лімфоцитів з підвищеною продукцією аутоантитіл і продукцією імунних комплексів, у тому числі змішаних кріоглобулінів, які, власне, і є субстратом імунопатологічних реакцій, які лежать в основі позапечінкових уражень [1].

Змішана кріоглобулінемія

Змішана кріоглобулінемія є найбільш вивченим і відомим синдромом при хронічному гепатиті С. Це системний васкуліт, що характеризується відкладанням циркулюючих імунних комплексів у судинах малого і середнього калібру, що призводить до розвитку відповідних клінічних проявів. За даними різних авторів, кріоглобуліни знаходять у 19%-50% пацієнтів з HCV-інфекцією [4]. Кріоглобуліни це імуноглобуліни, які зворотно преципітуються при температурі нижче 37°C. Кріоглобуліни класифікуються за Brout et al. [5] на основі клонів імуноглобулінів:

- кріоглобуліни I типу — моноклональні імуноглобуліни (IgG або IgM), зустрічаються при лімфопроліферативних захворюваннях.
- кріоглобуліни II типу (змішані) — поліклональні імуноглобуліни, переважно IgG плюс моноклональні імуноглобуліни (IgG, IgM, IgA), зустрічаються при змішаній кріоглобулінемії.
- кріоглобуліни III типу (змішані) — поліклональні IgG і поліклональні IgM, зустрічаються при змішаній кріоглобулінемії.

HCV в основному асоціюється із змішаними кріоглобулінами II і III типів.

Можливість розвитку змішаної кріоглобулінемії збільшується відповідно до тривалості захворювання. Кріоглобуліни звичайно виявляють у низьких концентраціях у 90% пацієнтів, які звичайно не мають ніяких клінічних проявів [6]. Концентрація HCV RNA і anti-HCV в кріопреципітатах є набагато вищою, ніж у сироватці крові. Деякі дослідження показали асоціацію 2a генотипу вірусу гепатиту С з розвитком змішаної кріоглобулінемії, проте ці дані потребують додаткового підтвердження [7]. Ще одним імовірним доказом ролі HCV як етіологічного фактора змішаної кріоглобулінемії є ефективність препаратів альфа-інтерферону відносно клінічних проявів змішаної кріоглобулінемії разом із зникненням РНК HCV в сироватці крові і, відповідно, відновлення клінічних проявів кріоглобулінемії в разі неефективності противірусної терапії.

Кріоглобулінемія характеризується різноманітними клінічними проявами. Найбільш часто зустрічаються симптоми загальної слабкості, артралгії, шкірні симптоми (так звана тріада Мельтцера), ураження нирок і нервової системи.

Ураження шкіри найбільш характерне для кріоглобулінемії і зустрічається у 95% хворих. Проявляється у вигляді шкірного васкуліту — від пальпуючої пурпури і петехій на нижніх кінцівках до великих некротичних виразок, дигітальних некрозів. Патогенетична роль HCV у розвитку шкірного васкуліту підтверджується виявленням HCV-RNA, а також антигенів HCV (імуногістохімічні дослідження) у шкірі хворих на ХГС із змішаною кріоглобулінемією приблизно у 40% випадків [8].

Нирки уражаються у 35% — 60% випадках змішаної кріоглобулінемії, пов'язаної з ВГС і проявляються у вигляді мембранопротеративного гломерулонефриту (МП ГНФ) [9]. HCV РНК виявляється у 81% пацієнтів з мембранопротеративним гломерулонефритом, пов'язаним зі змішаною кріоглобулінемією, і лише 25% випадків МП ГНФ не пов'язані зі змішаною кріоглобулінемією [10]. При HCV не виключається ураження нирок імунокомплексного генезу без участі кріоглобулінів [11]. У 25% пацієнтів з ура-

женням нирок розвивається протеїнурія (до 3г/добу), набряки, гіпертензія. У 30% випадків ураження нирок проявляється у вигляді нефритичного синдрому і гострої ниркової недостатності. У 55% пацієнтів виявляється незначна гематурія, протеїнурія і незначна ниркова недостатність [11]. Ураження нирок вважається несприятливим прогностичним фактором.

У 7 — 90% випадків змішаної кріоглобулінемії спостерігається периферична нейропатія, при якій спостерігається ураження переважно чутливості. Хворі скаржаться на відчуття оніміння, жару, поколювання і болі рук і ніг, шкіра лушиться і зудить. При біопсії присутнє аксональне пошкодження з епендуральною васкулярною інфільтрацією і ендоневральною мікроангіопатією. Терапія інтерфероном альфа може погіршити перебіг нейропатії [12].

На думку деяких авторів [13], у хворих на хронічний гепатит С із змішаною кріоглобулінемією більша частота виявлення змін наступних лабораторних показників — активність ревматоїдного фактора, гіпокомплементемія, збільшення ШОЕ, гіпергаммаглобулінемія, підвищений рівень імуноглобулінів класу М та G, виявлення антинейтрофільних та антинуклеарних антитіл різної специфічності.

В-клітинна неходжкінська лімфома

При довготривалому спостереженні за хворими з ХГС зі змішаною кріоглобулінемією II типу прослідковується трансформація доброякісної лімфопротератії у В-клітинну лімфому, причому ризик її розвитку у таких хворих складає близько 10% [14]. Механізм розвитку неходжкінської лімфоми пов'язаний зі збільшенням клонів В-клітин, що продукують кріоглобуліни в комбінації з генетичними факторами та факторами зовнішнього середовища, які викликають мутації з активацією онкогенів і розвитком власне неходжкінської лімфоми.

З іншого боку, внаслідок t(18,14) транслокації відбувається інгібування апоптозу HCV інфікованих лімфоцитів. Як результат цього виникає експресія bc12 онкогену і наступна мутація (тус онкоген) призводить до розвитку лімфоми.

Згідно з даними деяких авторів, близько 65% неходжкінської лімфоми, пов'язаних з

HCV-інфекцією, уражають інші, крім лімфатичних вузлів, органи — слинні залози та печінку. Порівняно з неходжкінською лімфомою, не пов'язаною з HCV, цей відсоток становить 19%. Ці дані пояснюють гіпотезою, що В-клітинна неходжкінська лімфома походить з маргінальної зони В-лімфоцита. Ураження лімфомою інших органів, крім лімфатичних вузлів, походить від клітин маргінальної зони організованої лімфатичної тканини в інших органах, яка розвивається внаслідок інфікування або як компонент автоімунного ураження [15].

Щодо ефективності протівірусної терапії (ПВТ) у хворих на В-клітинну неходжкінську лімфому, то в літературі наводяться окремі дані про регресію В-клітинної лімфоми низької активності разом з очищенням організму від HCV, індукованим протівірусною терапією інтерферонами [15], проте високоактивна В-клітинна лімфома досі потребує системної хіміотерапії.

Автоімунний тиреоїдит

Прямий зв'язок HCV-інфекції і захворюваннями щитоподібної залози на сьогоднішній день не встановлено. Проте захворювання щитоподібної залози (переважно автоімунний гіпотиреоїдит) частіше зустрічається у пацієнтів з HCV-інфекцією, ніж у загальній популяції. Близько 13% інфікованих HCV страждають на гіпотиреоїдит і близько 25% мають в крові антитиреоїдні антитіла [16]. Тому багато авторів визнають роль HCV як одного із етіологічних чинників автоімунного тиреоїдиту і вважають, що при ХГС часто зустрічаються латентні форми автоімунного тиреоїдиту, які під впливом імуномодуючих ефектів інтерферону альфа можуть проявлятися клінічно або зміною лабораторних показників. Основним ризик-фактором розвитку автоімунного тиреоїдиту під час курсу протівірусної терапії вважають попередньо позитивні антитиреоїдні антитіла, особливо у старших жінок [17].

Таким чином, тиреоїдна патологія, яка не контролюється гормонотерапією, та наявність антитиреоїдних антитіл у хворих з HCV-інфекцією (навіть без клінічних симптомів) вважається відносним протипоказанням до проведення ПВТ. Тому хворі хронічним вірусним гепатитом С вимага-

ють ранньої діагностики тиреоїдної патології для вчасної корекції ендокринологічних порушень і можливості призначення основного лікування. Отже, перед призначенням курсу ПВТ і також впродовж всього курсу мають проводитися тести на функціональну активність щитоподібної залози та наявність антитиреоїдних антитіл, навіть при відсутності будь-яких клінічних симптомів, що свідчать про її ураження [17].

Цукровий діабет 2 типу

Цукровий діабет 2 типу зустрічається у 2-3 рази частіше у хворих ХГС, ніж при хронічних захворюваннях печінки іншої етіології і в загальній популяції [18]. За даними деяких досліджень, цукровий діабет 2 типу переважає серед пацієнтів з HCV-інфекцією, в порівнянні з HBV-інфекцією [19]. Деякі автори виявили переважання цукрового діабету у пацієнтів з цирозом печінки, що спричинений HCV (25%), в порівнянні з алкогольною хворобою печінки (19%) та цирозом, спричиненим холестатичною хворобою печінки (13%) [20] та HBV-інфекцією, проте ця різниця не є суттєвою. Таким чином, висока поширеність цукрового діабету серед пацієнтів з HCV-інфекцією і його поява на ранніх стадіях потребує ретельного спостереження за метаболізмом глюкози у таких пацієнтів і вчасного виявлення його порушень [19].

Питання ролі ПВТ при цукровому діабеті 2 типу дискутується. Призначення ПВТ супроводжується покращанням толерантності до глюкози, що пов'язують зі збільшенням кліренсу інсуліну печінкою та зниженням рівня вільних жирних кислот. Застосування ПВТ безпечно при цукровому діабеті 2 типу при відсутності важких його ускладнень. Проте інтерферонотерапія може індукувати вироблення автоантитіл до тканини підшлункової залози у деяких, схильних до цього пацієнтів, що провокує розвиток або загострення цукрового діабету 1 типу [20].

Синдром Шегрена

За даними літератури, у хворих на хронічний гепатит С морфологічні ознаки синдрому Шегрена — лімфоцитарний сіалоденіт виявляють у 14-77% випадків. Доказано, що лімфоцитарний сіалоденіт при HCV-інфекції має морфологічні (переважно перекапілярна, а не передуктальна лімфоцитарна інфільтрація, відсутність

диструкції проток) і клінічні особливості (як правило, слабовиражені клінічні прояви ксеростомії, відсутність або нечасте виявлення специфічних автоантитіл — анти-Ro/SS-A) [21]. При HCV-інфекції встановлено також ураження слізних залоз, яке часто не корелює з наявністю ксеростомії [6, 22]. У даний час особлива роль HCV-патології екзокринних (в першу чергу слинних) залоз не викликає сумнівів. Тропізм HCV до слинних залоз базується на високій частоті виявлення лімфоцитарного сіалоденіту при HCV-інфекції, належності HCV до сімейства Flaviviridae (представники якого є арбовірусами), виявленням HCV-RNA в слині і тканині слинних залоз хворих на ХГС [22].

З іншого боку, в літературних джерелах йде мова про так званий "псевдосиндром Шегрена", що асоціюється з HCV-інфекцією. Це пацієнти, у яких при відсутності характерних для цього синдрому анти-Ro/SS-A антитіл, присутній позитивний ревматоїдний фактор, кріоглобуліни та спостерігається гіпокомплементація. Клінічно ксерофтальмія та ксеростомія мало виражені або відсутні у 90% пацієнтів, натомість у них виражені прояви артриту, шкірного васкуліту і нейропатії [23]. Ці клініко-лабораторні зміни, як вже раніше згадувалося, характерні для змішаної кріоглобулінемії, тому обговорюється можлива роль кріоглобулінемії у розвитку синдрому Шегрена при цій інфекції.

Також у літературі обговорюється ще один патогенетичний механізм синдрому Шегрена. Деякі дослідники на мишах показують, що трансгенний оболонковий протеїн HCV викликає екзокринопатію у мишей, яка схожа до синдрому Шегрена у людей. На підставі цього припускають перехресну реактивність між оболонковим протеїном HCV і тканиною слинної залози хазяїна, або, з іншого боку, спровоковану HCV імунну стимуляцію, що направлена на екзокринні залози хазяїна [24].

Пізня шкірна порфірія

Пізня шкірна порфірія — форма печінкових порфірій, в основі якої лежить набутий (спорадична пізня шкірна порфірія) або вроджений (нечаста сімейна пізня шкірна порфірія) дефіцит уропорфіриногендекарбоксілази, з яким пов'язують порушення в одній з ланок біосинтезу гема — перетво-

рення уропорфіриногену в копропорфіриноген. Внаслідок чого відбувається накопичення уропорфірину в печінці та шкірі та поява при інсоляції шкірних симптомів. Клініко-лабораторні і/або морфологічні ознаки хронічного ураження печінки виявляються у всіх хворих зі спорадичною пізньою шкірною порфірією. Це зумовило пошук етіологічного фактора цього захворювання серед хворих з хронічним гепатитом. У дослідженнях останніх років продемонстрована висока частота 75-82% виявлення HCV-інфекції у хворих із спорадичною пізньою шкірною порфірією. Кофактором розвитку пізньої шкірної порфірії вважається етаноловий фактор, синдром перевантаження залізом, прийом естрогенів [1]. Результати досліджень дозволили запідозрити, що HCV є основним етіологічним фактором як ураження печінки при пізній шкірній порфірії, так і проявів характерного для пізньої шкірної порфірії метаболічного дефекту. Механізм тригерного ефекту HCV до кінця не вивчений, роль імунних механізмів у розвитку пізньої шкірної порфірії не доведена. Можливо, вірус гепатиту С провокує захворювання в схильних до цього захворювання пацієнтів. Деякі автори відзначають найвищий рівень порфірії у пацієнтів з HCV асоційованим цирозом печінки, причому цироз може відігравати основну роль у розвитку пізньої шкірної порфірії [25]. Також у літературі описані випадки розвитку клінічних проявів цього захворювання під час противірусної терапії [26].

Червоний плоский лишай

Червоний плоский лишай — захворювання шкіри і слизових оболонок (переважно порожнини рота) з імуніопосередкованим механізмом пошкодження кератиноцитів [1]. Проявляється червоний плоский лишай у вигляді папул круглої або полігональної форми, що ороговіли, діаметром від частки міліметра до 4-5 мм. Папули схильні до злиття у вигляді малюнка, що нагадує мереживну сітку, листя папороті тощо. На шкірі папули мають рожево-фіолетовий колір і характерний воскоподібний блиск. Типовими місцями локалізації в ротовій порожнині — щочки в місці прилягання молярів із захоплення перехідних складок, бічні поверхні язика, на шкірі — внутрішня поверхня передпліччя, в області променево-зап'яст-

них суглобів, гомілок, крижів, на зовнішніх статевих органах. Виявлення HCV методом *in situ* гібридизації в епітелії слизової оболонки 27% хворих червоним плоским лишаєм дозволяє розглядати HCV в якості одного з етіологічних факторів цього захворювання [15]. З іншої сторони червоний плоский лишай спостерігається у 3-5% хворих ХГС, а в загальній популяції не більше, ніж в 1% [27]. Крім того, результати досліджень показали, що пацієнти з червоним плоским лишаєм мають значно більший ризик бути HCV-позитивними (95%).

Вузликосий поліартеріїт

HCV-інфекція виявляється у 5-12% хворих вузликосим поліартеріїтом і може вважатися одним з етіологічних факторів даного васкуліту (основна етіологічна роль належить HBV) [28]. Це другий по частоті системний васкуліт, що зустрічається при HCV-інфекції. В літературі описані випадки загострення або розвитку клінічних ознак вузликосого поліартеріїту у зв'язку з прийомом інтерферону-альфа [29].

Імунна тромбоцитопенія

Тромбоцитопенія — найбільш часте ураження системи крові, що спостерігається при HCV-інфекції. Вона має два основних механізми розвитку — імунні та неімунні (зумовлені дією самого вірусу). Автоімунний механізм розвитку тромбоцитопенії пов'язаний з продукцією антитромбоцитарних антитіл і безпосереднім інгібуючим ефектом вірусу, що реплікується в клітинах-попередниках гемопоезу на продукцію тромбоцитів у кістковому мозку. Також на користь наявності автоімунного механізму тромбоцитопенії свідчать наявність антитромбоцитарних антитіл, розвиток важкої тромбоцитопенії внаслідок терапії інтерфероном-альфа, ефективність терапії кортикостероїдами [30]. HCV-асоційована тромбоцитопенія характеризується легшим перебігом, ніж ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, і частішою резистентністю до терапії кортикостероїдами, що свідчить про значну роль механізму інгібування продукції тромбоцитів у кістковому мозку [31].

Інші позапечінкові прояви ХГС

Синдром Бехчета (хвороба Бехчета) — хронічне автоімунне захворювання, що проявляється афтозним стоматитом, ураженням слизових оболонок геніталій, очей (ірит,

увеїт, іноді сліпота) та часто залученням у процес внутрішніх органів (плеврит, бронхопневмонія, міокардит, менінгоенцефаліт та ін.). Іноді на шкірі з'являються висипи вузлуватої еритеми, невеликі гнійники, фурункулоподібні елементи. Роль HCV-інфекції у його виникненні обговорюється і потребує додаткових доказів. Є одиничні спостереження поєднання ХГС з міастенією, інсулінзалежним цукровим діабетом, CREST-синдромом та деякими захворюваннями очей, такими, як рогівкові виразки Мурена (при яких ефективно лікування інтерфероном), увеїт та гострий пігментний епітеліт сітківки. Зв'язок цих захворювань з HCV-інфекціями потребує подальшого вивчення.

За даними деяких авторів, зустрічаються випадки панцитопенії та гіпоплазії кровотворення (підтверджені морфологічним дослідженням кісткового мозку), а також моноклональної імуноглобулінопатії у хворих з хронічною HCV-інфекцією. Виявлено зв'язок деяких лімфопроліферативних пухлин із змішаною кріоглобулінемією II типу і моноклональною імуноглобулінопатією [13].

Наявні також дані літератури про розвиток фіброзуючого альвеоліту у хворих на ХГС, у тому числі з морфологічним підтвердженням і виявленням HCV-RNA в тканині легень [32]. За даними деяких авторів, факторами ризику фіброзуючого альвеоліту у HCV-інфікованих пацієнтів є вік хворого, тютюнопаління та наявність цирозу печінки [33].

Є повідомлення про розвиток при HCV-інфекції синдрому Гієна-Барре [1].

Ураження суглобів, що зустрічається майже у 75% хворих із змішаною кріоглобулінемією, має, як правило, непрогресуючий перебіг і нерідко поєднується з поліміалгією [34]. Описані випадки ревматоїдного артрити, у тому числі з наявністю HCV-RNA в синовіальній рідині, лімфоцитарної інфільтрації при біопсії синовіальної оболонки [32]. Автоімунні антитіла, такі, як антинуклеарні антитіла (ANA), ревматоїдний фактор, кріоглобуліни, протипечінкові, ниркові, гладком'язові мікросомальні антитіла (ЛКМ), антитіла до тиреопероксидази (АТПО) виявлені в 40-65% випадків пацієнтів з ХГС. Це може бути пояснено характерним лімфотропізмом вірусу, що є основою підвищеної продукції автоантитіл [35].

На практиці часто зустрічаються поєднані форми позапечінкових уражень. Так, Апросина З.Г., Серов В.В., 1995 р., описують випадок комбінації позапечінкових проявів хронічного гепатиту С у 32-річного хворого, а саме:

1. генералізований геморагічний васкуліт (кріоглобулінемічна пурпура) з ураженням легень (задишка, кровохаркання, рентгенологічно виявлені інфільтрати в легенях, котрі зникли після лікування кортикостероїдами);
2. ураження шкіри кінцівок та живота;
3. ураження травного каналу (ішемічний ерозивний гастрит, дуоденіт, абдоміналії);
4. ураження нирок (ГН змішаного типу з початковими ознаками хронічної ниркової недостатності);

5. ураження печінки (наявність поруч з картиною ХГС продуктивного васкуліту мікросудин печінки морфологічно) [30].

Отже, за даними літератури, ХГС має досить різноманітні позапечінкові прояви з ураженням майже усіх органів і систем, які на початкових етапах свого розвитку можуть не мати клінічно яскраво вираженої картини і виявлятися лише за допомогою лабораторних досліджень. З іншого боку, вірусний гепатит С може маніфестувати під маскою захворювання, зовсім не пов'язаного із ураженням печінки. Тому обізнаність лікарів будь-якого профілю і своєчасна діагностика позапечінкових уражень при вірусному гепатиті С є дуже важливою, оскільки саме від цього залежить рання корекція виявлених порушень та призначення противірусної терапії.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Игнатова Т.М. Лечение внепеченочных проявлений хронической HCV-инфекции // Сучасна гастроентерологія. — 2006. — №3 (27). — С. 20 — 29.
2. Гинцбург А.А., Романова Ю.М. Полимерная цепная реакция в диагностике и контроле лечения инфекционных заболеваний // Клини. лаборат. диагностика — 1998. — №2. — С. 35-39.
3. Вирус гепатита С в клетках крови и костного мозга у больных цитопеническими и миелопролиферативными синдромами / Лукина Е.А., Сысоева Е.П., Гуцин А.Е. [и др.] // Росс. журнал гастроэнтерол., гепатологии, колопроктол. — 2000. — №1. — С. 23 — 28.
4. Lunel M, Musset L, Cacoub P, et al. Cryoglobulinemia in chronic liver diseases: role of hepatitis C virus and liver damage. // Gastroenterology. — 1994. — N. 106. — P. 1291 — 1300.
5. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligmann M. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. // Am J Med. — 1974. — N.57. — P.775 — 788.
6. Pawlotsky JM, Roudot-Thoraval F, Simmonds P, et al. Extrahepatic immunologic manifestations in chronic hepatitis C virus serotypes. // Ann Intern Med. — 1995. — N. 122. — P. 169 — 173.
7. Franguel L, Musset L, Cresta P, Cocaub P, Huraux JM, Lunel F. Hepatitis C virus genotypes and subtypes in patients with hepatitis C, with and without cryoglobulinemia. // J Hepatol. — 1996. — N. 25. — P. 427 — 432.
8. Sansonno D, Cornacchiuolo V, Iacobelli AR, Di Stefano R, Lospalluti M, Dammacco F. Localization of hepatitis C virus antigens in liver and skin tissues of chronic hepatitis C virus-infected patients with mixed cryoglobulinemia. // Hepatology. — 1995. — N. 21. — P. 305 — 312.
9. Михайлов М. И. Лабораторная диагностика гепатита С (серологические маркеры и методы их выявления). // Вирусные гепатиты. — 2001. — №2.
10. Маммаев С.Н. Субпопуляционный состав лимфоцитов крови больных хроническим гепатитом С в динамике интерферонотерапии // Клиническая лабораторная диагностика — 2002 — №7 — С. 15 — 18.
11. Daghestani L, Pomeroy C. Renal manifestations of hepatitis C infection. // Am J Med. — 1999. — N.106. — P. 347 — 354.
12. Lidove O, Cacoub P, Hausfater P, et al. Cryoglobulinemia and hepatitis C. // Worsening of peripheral neuropathy after interferon alpha treatment. — Gastroenterol Clin Biol. — 1999. — № 23. — P. 403 — 406.
13. Вірусні гепатити (клінічна лекція) / М.А. Андрейчин — Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. — 52 с.
14. Ferri C., Sebastiani M., Guiggioli D. et al. Mixed cryoglobulinemia demographic, clinical and serological features and survival in 231 patients Semin // Arthritis Rheum. — 2004. — 33. — P. 355 — 374.
15. Galossi A, Guariso R, Bellis L, Puolli C. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. // J Gastrointest Liver Dis. — 2007. — Vol.16. — № 1. — P. 65 — 73.
16. Antonelli A, Ferri C, Pampana A, et al. Thyroid disorders in chronic hepatitis C. // Am J Med. — 2004. — N.117. — P.10 — 13.
17. Tomer Y, Menconi F. Interferon induced thyroiditis. // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. — 2009. — N.23(6). — P.703 — 12.
18. Antonelli A., Ferri C., Fallahi P. et al. Hepatitis C virus infection: evidence for an association with type 2 diabetes // Diabetes Care. — 2005. — 28. — P. 2548 — 2550.

19. Rouabhia S, Malek R, Bounecer H, Dekaken A, Bendali Amor F, Sadelaoud M, Benouar A. Prevalence of type 2 diabetes in Algerian patients with hepatitis C virus infection. // World J Gastroenterol. — 2010 — N. 16(27). — P.3427—31.

20. Zein NN, Abdulkarim AS, Weisner RH, Egan KS, Persing DH. Prevalence of diabetes mellitus in patients with end-stage liver cirrhosis due to hepatitis C, alcohol or cholestatic disease. // J Hepatol. — 2000. — N.32. — P.209—217.

21. Клинико-патогенетическое значение внепеченочной персистенции HCV при хроническом гепатите у детей / Меркулова Е.А., Харламова Ф.С., Чередниченко Т.В. [и др.] // Педиатрия. — 2000. — №4. — С. 8—11.

22. К вопросу лечения больных хроническим вирусным гепатитом С / Аршипов П. С., Колиун О. И., Петров В.М. [и др.] // Сборник научных статей "Инфекционные болезни в практике терапевта" — Харьков, 2001. — С. 21—22.

23. Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Cervera R, et al. Hepatitis C virus infection mimicking primary Sjogren syndrome. A clinical and immunologic description of 35 cases. // Medicine. — 2001. — N.80. — P.1—8.

24. Koike K, Morya K, Ishibashi K, et al. Sialadenitis histologically resembling Sjogren Syndrome in mice transgenic for hepatitis C virus envelope genes. // Proc Natl Acad Sci USA. — 1997. — N.94. — P.233—236.

25. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatite C. // Medicine. — 2000. — N.79. — P.47—56.

26. Мир без гепатитов в новом веке. // Медицина для всех (проблемы и решения). — Москва. — 2001. — №1. — С. 32.

27. Гебеш В.В. Цитокинова теорія патогенезу інфекцій і принципи лікування хворих // Інфекційні хвороби. — 1998. — №1. — С.29—32.

28. Cacoub P., Saadoun D., Sene D. et al. Treatment of hepatitis C virus-related systemic vasculitis // J. Rheumatol. — 2005. — 32. — P. 2078—2082.

29. Beuthien W., Mellinghoff H.U., Kempis J.V. Vasculitis complications of interferon-alpha treatment for chronic hepatitis C virus infection: case report and review of the literature // Clin. Rheumatol. — 2005. — 30. — P. 369—371.

30. Panzer S., Seel E. Is there an increased frequency of autoimmune thrombocytopenia in hepatitis C infection A review. Wien Med. Wochenschr. — 2003. — 153. — P. 417—420.

31. Rajan S.K., Espina B.M., Liebman H.A. Hepatitis C virus-related thrombocytopenia: clinical and laboratory characteristics compared with chronic immune thrombocytopenic purpura // Br. J. Haematol. — 2005. — 129. — P. 818—824.

32. Гук-Лешневська З.О., Стасишин О.В., Панчишин М.В. Автоімунний тиреоїдит як можливий позапечінковий прояв вірусного гепатиту С // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. — К. — 2001. — С. 189—192.

33. Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Kobayashi M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Hirakawa M, Saito S, Ikeda K, Kumada H. Hepatitis C virus enhances incidence of idiopathic pulmonary fibrosis. // World J Gastroenterol. — 2008. — N. 14(38). — P.5880—5886.

34. Cacoub P., Poynard T., Ghillani P. et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C. // Arthritis Rheum. — 1999. — V. 42, N 10. — P. 2204—2212.

35. Angello V, De Rossa FG. Extrahepatic disease manifestations of HCV infection: some current issues. // J Hepatol. — 2004. — N.40. — P.341—352.

УДК:616.36-002.2:578.89]-06-036-08

О.А. Голубовская, Л.А. Кондратьюк

**ВНЕПЕЧЕНОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ
ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С, ИХ
ВЛИЯНИЕ НА ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И
ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

В статье представлен обзор современных литературных данных о внепеченочных проявлениях хронического гепатита С, их частоте, патогенетических особенностях развития, методах диагностики. Отмечено, что часто внепеченочные проявления доминируют над поражением печени, а также встречаются их комбинации. Все это требует особого внимания врачей многих специальностей для своевременной диагностики вирусного гепатита С и назначения противовирусной терапии.

UDC: 616.36-002.2:578.89]-06-036-08

О.А. Golubovska, L.O. Kondratyuk

**EXTRAHEPATIC MANIFESTATIONS
OF CHRONIC HEPATITIS C AND THEIR INFLUENCE
ON THE RUNNING AND TREATMENT
OF DISEASE (THE REVIEW OF THE LITERATURE)**

There is a modern overview about extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C, their frequency, pathogenesis and diagnostic particularities in this article. There also marked that very often extrahepatic manifestations prevail the hepatic lesion. There are also the combination of extrahepatic manifestations. That all need especially attention by the doctors of many specialities for early diagnostics and antiviral treatment of hepatitis C.