

ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОТИВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С З КРІОГЛОБУЛІНЕМІЧНИМ СИНДРОМОМ

Л.О. Кондратюк

Резюме. Ключовою ланкою лікування хронічного гепатиту С (ХГС) з кріоглобулінемією синдромом (КГС) на сьогоднішній день є противірусна терапія (ПВТ). Метою цього дослідження було проаналізувати результати ПВТ у хворих на ХГС з і без КГС, а також оцінити клінічну та імунологічну відповідь у цих пацієнтів. Під спостереженням було 45 хворих ХГС, яким проводилася ПВТ: I група – 19 (42,2%) пацієнтів з ХГС і КГС (з легким або середньоважким перебігом КГС), яка була поділена на підгрупи: IA група – 8 (17,8%) з синдромальним перебігом КГС, IB група 11 (24,4%) хворих з субклінічним перебігом КГС; II група – 26 (57,8%) пацієнтів з ХГС без КГС (контрольна). Згідно з результатами даного дослідження, наявність легкого та/або середньої важкості КГС у хворих на ХГС практично не впливають на досягнення СВВ на стандартну ПВТ, так як пацієнти I і II груп практично в однаковій мірі досягли СВВ – 15 (78,9%) і 19 (73,1%) відповідно. Стандартна ПВТ ефективна для лікування КГС легкої та/або середнього ступеня важкості, оскільки досягнення СВВ серед пацієнтів з КГС супроводжувалося досягненням повної клінічної відповіді (у 6 (75%) пацієнтів), часткового клінічної відповіді (у 1 (12,5%), повної імунологічної відповіді (у 11 (57,9%) пацієнтів), часткової імунологічної відповіді (у 4 (21,1%) пацієнтів).

Ключові слова: хронічний гепатит С, противірусна терапія, кріоглобулінемічний синдром.

Кріоглобулінемічний синдром (КГС) являє собою імунозалежний процес, обумовлений наявністю в сироватці крові патологічних білків кріоглобулінів (КГ), що належать до імуноглобулінів, які можуть зворотно преципітуватися при зниженні температури менше 37°C. КГС у хворих на хронічний гепатит С (ХГС) може протікати як безсимптомно, так і з вираженою клінічними симптомами з ураженнями шкіри, нирок, нервової системи, що, згідно з даними літератури, асоціюється з вищою смертністю [1, 2].

Пошуки оптимальної тактики лікування КГС у пацієнтів з HCV-інфекцією досі тривають. Згідно з літературними даними, на сьогоднішній день використовуються три основні стратегії лікування КГС залежно від важкості його перебігу. Ключовою ланкою лікування таких пацієнтів є застосування стандартної противірусної терапії (ПВТ), яка може призначатися самостійно, або разом з патогенетичними та/або симптоматичними засобами [1, 3–6].

Метою даного дослідження було проаналізувати результати ПВТ у хворих на ХГС з та без КГС, а також оцінити клінічну та імунологічну відповідь у цих пацієнтів.

Матеріали та методи

Під спостереженням знаходилося 45 хворих на ХГС, яким проводилася ПВТ. Діагноз ХГС виставлявся на підставі класифікації хронічних гепатитів, запропонованою на Міжнародному конгресі гастроентерологів (Лос-Анджелес, 1994 р.) [7]. Хворих розподілено на групи:

I група – 19 (42,2%) пацієнтів з ХГС та КГС (згідно діагностичних критеріїв змішаної кріоглобулінемії Європейської асоціації по вивченню печінки (2012 р.) [3]), При аналізі результатів досліджень хворі на ХГС та КГС залежно від наявності клінічних проявів КГС були розподілені на підгрупи:

IA група – 8 (17,8%) з наявністю як клінічних, так і лабораторних проявів КГС (синдромальний перебіг КГС);

IB група – 11 (24,4%) хворих, у яких КГС був виявлений лише за даними лабораторного обстеження (субклінічний перебіг КГС);

II група – 26 (57,8%) пацієнтів з ХГС без КГС, тобто відсутність у них циркулюючих кріоглобулінів та/або інших симптомів КГС (контрольна група).

Вміст кріоглобулінів у сироватці крові визначався спектрофотометричним методом з вирахуванням різниці оптичної щільності розчину сироватки крові в буфері (рН=8,6) при 4°C та 37°C при 500 нм. Референтні значення рівнів КГ в сироватці крові становили 0,1–0,25 УО/мл [1, 8–9].

Серологічні дослідження проведені за допомогою ІФА на аналізаторі ELISA III покоління. РНК ВГС, генотипування ВГС проводилося методикою ПЦР в режимі Real-time на аналізаторі Taqman-48 (Roche Diagnostics, Швейцарія) за допомогою тест-системи Roche Diagnostics (Швейцарія).

Оскільки більшість пацієнтів, які брали участь в нашому дослідженні мали легкий та середньої важкості перебіг КГС, тому їм пропонувалася специфічна комбінована ПВТ. Стандартна подвійна ПВТ проводилася препаратами пегельованого інтерферону (ПЕГ-ІФН) альфа-2в та 2а та рибавірином протягом 48 тижнів для пацієнтів з 1 генотипом ВГС та 24 тижні для пацієнтів 2 та 3 генотипів ВГС. Хворі спостерігалися протягом усього курсу ПВТ та ще протягом 6 місяців після завершення ПВТ [3, 4].

Відповідь на лікування включала в себе оцінку клінічних, вірусологічних та імунологічних параметрів. Вірусологічна відповідь оцінювалася за наступними показниками: рання вірусологічна відповідь (РВВ) визначалася, як відсутність РНК HCV на 12 тижні після початку лікування, безпосередня вірусологічна відповідь (БВВ) – відсутність РНК HCV на 24–48 тижнів та стійка вірусологічна відповідь (СВВ) – відсутність РНК HCV на 24 тижні після закінчення терапії [3]. Повна клінічна відповідь оцінювалася як зникнення усіх клінічних проявів КГС, які були у пацієнтів до лікування, часткова клінічна відповідь оцінювалася як зникнення принаймні

половини клінічних симптомів. Пацієнти, які не досягли ні повної, ні часткової клінічної відповіді були класифіковані, як клінічні невідповідачі на ПВТ. Рецидив визначався як повернення клінічної симптоматики КГС після завершення курсу ПВТ [10,11]. Повна імунологічна відповідь визначалася як відсутність циркулюючих КГ, часткова імунологічна відповідь оцінювалася як зниження циркулюючих КГ >50% від початкового рівня. Пацієнти, які не досягли ні повної, ні часткової імунологічної відповіді були класифіковані, як імунологічні невідповідачі на ПВТ. Рецидив визначався як поява/збільшення рівнів КГ після завершення курсу ПВТ [11].

Статистична обробка результатів досліджень здійснювалась на персональному комп'ютері з використанням сформованої бази даних пацієнтів у програмі «Statistica®for Windows 6.0» та Microsoft Excel 2010.

Результати дослідження та їх обговорення

Специфічну комбіновану ПВТ отримали 45 пацієнти на ХГС. Серед них було 12 (26,7%) пацієнтів інфікованих 1 генотипом ВГС та 32 (71,1%) пацієнтів інфікованих 3 генотипом ВГС та 1 (2,2%) пацієнт інфікований 2 генотипом.

Аналізуючи ефективність проведеної ПВТ по генотипах, підраховано, що вища частота СВВ реєструвалась серед пацієнтів інфікованих 3 генотипом, що відповідає літературним даним [3]. Так, 29 з 33 пацієнтів (87,9%) інфікованих 3 генотипом досягли СВВ. Тоді коли серед пацієнтів інфікованих 1 генотипом частота досягнення СВВ становила 41,7% (у 5 з 12 пацієнтів) (рис. 1).

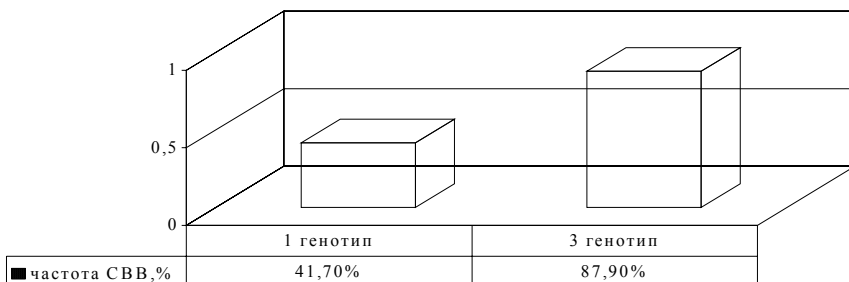


Рис. 1. Ефективність ПВТ у хворих на ХГС залежно від генотипу ВГС.

При оцінці ефективності ПВТ, підраховано, що РВВ досягли – 23 (51,1%) пацієнтів, БВВ – 43 (95,5%) та СВВ – 34 (75,5%) пацієнтів. При розподілі по групах за частотою досягнення вірусологічної відповіді, встановлено, що рівні РВВ, БВВ та СВВ практично не відрізнялася у пацієнтів

досліджуваних груп і становили в I групі: РВВ – у 9 (47,4%), БВВ – у 19 (100%) та СВВ – у 15 (78,9%) пацієнтів; в II групі – РВВ – у 14 (53,8%), БВВ – у 24 (92,3%) та СВВ – у 19 (73,1%) пацієнтів. Таким чином, згідно результатів даного дослідження, наявність легкого та/або середньої важкості КГС у хворих з ХГС практично не впливають на досягнення СВВ на стандартну ПВТ.

При проведенні аналізу ефективності ПВТ серед 19 пацієнтів I групи, крім вірусологічної, здійснювалась оцінка досягнення клінічної та імунологічної відповіді на терапію у відповідні часові інтервали оцінки досягнення вірусологічної відповіді – безпосередньо перед початком курсу ПВТ, на 12 тижні терапії, в кінці курсу терапії та через 24 тижні по її завершенні. У пацієнтів IA групи оцінювалася клінічна та імунологічна відповіді, у пацієнтів IB групи – імунологічна.

У пацієнтів IA групи, які отримували ПВТ, були діагностовано наступні симптоми КГС: холодовий уртикартний висип – у 2 (25%), пурпура – у 5 (62,5%), артралгії – у 5 (62,5%), периферична сенсорна нейропатія (клінічно) – у 1 (12,5%) хворого. У даному дослідженні спостерігалася позитивна динаміка при оцінці клінічної відповіді на ПВТ: холодовий уртикартний висип зник у 50% випадків (у 1 пацієнта з 2), пурпура та артралгії – у 80% (у 4 з 5 пацієнтів), периферична сенсорна нейропатія у 100%. Позитивна динаміка спостерігалася при оцінці імунологічної відповіді – зниження циркулюючих КГ спостерігалася у 62,5% випадків (у 5 з 8 пацієнтів), нормалізація активності РФ у 50% випадків (у 4 з 8 пацієнтів). В зв'язку з малою кількістю хворих не було можливості поррахувати достовірність результатів.

При співставленні СВВ з повною клінічною та імунологічною відповідями у пацієнтів IA групи, отримані наступні результати. СВВ досягли 7 (78,5%) пацієнтів, у 1 (12,5%) пацієнта відбувся рецидив через 3 місяці після завершення курсу ПВТ. Повна клінічна відповідь спостерігалася у 6 (75%) пацієнтів, часткова клінічна відповідь – у 1 (12,5%), рецидив – у 1 (12,5%) пацієнта. Повна імунологічна відповідь спостерігалася у 5 (62,5%), часткова імунологічна відповідь у 2 (25%) пацієнтів.

Також імунологічна відповідь була проаналізована і співставлена зі СВВ у пацієнтів IB групи. Серед 11 пролікованих пацієнтів IB групи СВВ досягли 8 (72,7%) пацієнтів, 1 (9,1%) пацієнт – невідповідач, у 2 (18,2%) пацієнтів відбувся рецидив. Повна імунологічна відповідь була досягнута у 6 (54,5%) пацієнтів, у 3 (27,3%) пацієнтів була часткова імунологічна відповідь, у 2 (18,2%) відбувся рецидив.

Аналіз ефективності ПВТ у пацієнтів з КГС показаний у зведеному графіку на рис. 2.

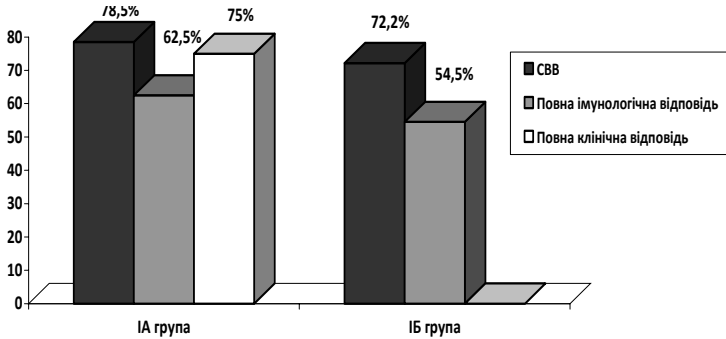


Рис. 2. Ефективність ПВТ у хворих на ХГС з синдромальним (IA група) та субклінічним (IB група) перебігом КГС.

Таким чином, стандартна ПВТ ефективна для лікування КГС легкого та/або середнього ступеню важкості. Також, згідно результатів даного дослідження, досягнення СВВ серед пацієнтів I групи супроводжувалось зниженням до норми рівнів циркулюючих КГ. Згідно з даними літератури, СВВ у пацієнтів з КГС асоціюється з клінічною та імунологічною відповіддю [4, 11, 12].

Висновки

1. Згідно з результатами даного дослідження, наявність легкого та/або середньої важкості КГС у хворих з ХГС практично не впливають на досягнення СВВ на стандартну ПВТ, тому що пацієнти I та II груп практично в однаковій мірі досягли СВВ – 15 (78,9%) та 19 (73,1%) хворих відповідно.

2. Стандартна ПВТ ефективна для лікування КГС легкого та/або середнього ступеня важкості, так як досягнення СВВ серед пацієнтів з КГС супроводжувалось досягненням повної клінічної відповіді (у 6 (75%) пацієнтів), часткової клінічної відповіді (у 1 (12,5%), повна імунологічної відповіді (у 11 (57,9%) пацієнтів), часткової імунологічної відповіді (у 4 (21,1%) пацієнтів).

Література

1. Чоп'як В.В. Клінічний алгоритм надання медичної допомоги хворим на поліклоновий (змішаний) криоглобулінемічний синдром – D89.1 (методичні рекомендації) / В.В. Чоп'як, І.Я. Господарський, Б.А. Герасун. – К., 2006. – 33 с.

2. Mixed cryoglobulinemia cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serological features, and survival in 231 patients / C. Ferri, M. Sebastiani, D. Giuggioli [et al.] // Sem Arthritis Rheum. – 2004. – N 33. – P. 355–374.

3. Short Guide to Hepatitis C 2012. / ed. by S. Mauss, T. Berg, J. Rockstroh, C. Sarrazin, H. Wedemeyer. – Flying Publisher. – 2012. – 150 p.

4. Hepatitis C virus infection, mixed cryoglobulinemia, and kidney disease / F. Fabrizi, E. Plaisier, D. Saadoun [et al.] // AJKD. – 2013. – Vol.61. – Iss.4. – P. 623–637.
5. Игнатова Т.М. Лечение внепеченочных проявлений хронической HCV-инфекции / Т.М. Игнатова // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 3 (27). – С. 20–29.
6. Recommendations for management of mixed cryoglobulinemia syndrome in hepatitis C virus-infected patients / M. Pietrogrande, S. De Vita, AL. Zingego [et al.] // Autoimmunity Reviews. – 2011. – N.10. – P. 444–454.
7. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging / VJ. Desmet, M. Gerser, JH. Hoofnagle [et al.] // Hepatology. – 1994. – Vol. 19. – N6. – P. 1513–1520.
8. Константинова Н.А. Оценка криоглобулинов в сыворотке крови с учетом циркулирующих иммунных комплексов / Н.А. Константинова, А.Ю. Кирсанов // Лабор. дело. – 1989. – № 11. – С. 62–65.
9. Вермель А.Е. Криоглобулины и криоглобулинемия / А.Е. Вермель // Клин. мед. – 2000. – № 12. – С. 14–19.
10. Value of IL28B genotyping in patients with HCV-related mixed cryoglobulinemia: results of a large, prospective study / A. Piluso, C. Giannini, E. Fognani [et al.] // JVH. – 2013. – N 20. – P. 107–114.
11. Saadoun D. Antiviral therapy for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis / D. Saadoun, M. Resche-Rigon, V. Thibault // Arthritis & Rheumatism. – 2006. – Vol. 54. – N 11. – P. 3696–3706.
12. PEGylated interferon alfa-2b and ribavirin treatment in patients with hepatitis C virus-related systemic vasculitis / P. Cacoub, D. Saadoun, N. Limal [et al.] // Arthritis & Rheumatism. – 2005. – Vol. 52. – N 3. – P. 911–915.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С И КРИОГЛОБУЛИНЕМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Л.А. Кондратюк

Резюме. *Ключевым звеном лечения хронического гепатита С (ХГС) с криоглобулинемическим синдромом (КГС) на сегодняшний день является противовирусная терапия (ПВТ). Целью этого исследования было проанализировать результаты ПВТ у больных с ХГС с и без КГС, а также оценить клинический и иммунологический ответ у этих пациентов. Под наблюдением находилось 45 больных ХГС, которым проводилась ПВТ: I группа – 19 (42,2%) пациентов с ХГС и КГС (с легким или среднетяжелым течением КГС), II группа – 8 (17,8%) с синдромальным течением КГС, III группа 11 (24,4%) больных с субклиническим течением КГС; IV группа – 26 (57,8%) пациентов с ХГС без КГС (контрольная). Согласно результатам данного исследования, наличие легкого и / или средней тяжести КГС у больных с ХГС практически не влияют на достижение УВО на стандартную ПВТ, так как пациенты I и II групп практически в равной степени достигли УВО – 15 (78,9%) и 19 (73,1%) соответственно. Стандартная ПВТ эффективна для лечения КГС легкой и / или средней степени тяжести, так как достижение УВО среди пациентов с КГС сопровождалось достижением полного клинического ответа (у 6 (75%) пациентов), частичного клинического ответа (у 1 (12,5%)), полного иммунологического ответа (у 11 (57,9%) пациентов), частичного иммунологического ответа (у 4 (21,1%) пациентов).*

Ключевые слова: *хронический гепатит С, противовирусная терапия, криоглобулинемический синдром.*

THE EFFECTIVENESS OF ANTIVIRAL THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C AND CRYOGLOBULINEMIC SYNDROME

L. Kondratiuk

Summary. *A key element of the treatment of chronic hepatitis C (CHC) with cryoglobulinemic syndrome (CGS) is antiviral therapy. The purpose of this study was to analyze the results of the antiviral therapy in patients with CHC with and without PSC, as well as to evaluate the clinical and immunological response in these groups of patients. We observed 45 patients with CHC who had gotten antiviral therapy, they were divided into groups: group I – 19 (42.2%) patients with chronic hepatitis C and the CGS, group IA – 8 (17.8%) with the presence of both clinical and laboratory manifestations of CGS, group IB – 11 (24.4%) patients with only laboratory findings of cryoglobulins; group II – 26 (57.8%) patients with chronic hepatitis C without CGS (control). According to the results of this study, the presence of mild and / or moderate the CGS in patients with CHC have virtually no effect on SVR to standard antiviral treatment, as well as patients groups I and II almost equally achieved SVR – 78.9% and 73.1% respectively. Standard antiviral therapy is effective for the treatment of CGS mild and / or moderate severity, as SVR in patients with CGS was accompanied by the achievement of a complete clinical response (in 6 (75%) patients), partial clinical response (in 1 (12.5%)), complete immunological response (in 11 (57.9%) patients) partial immunological response (in 4 (21.1%) patients).*

Keywords: *chronic hepatitis C, antiviral therapy, cryoglobulinemic syndrome.*

УДК 616.988.7:578.834]-036.1-074/.078

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА КОРОНАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДОРОСЛИХ

Л.П. Коцюбайло

Резюме. *Висвітлені сучасні особливості клінічного перебігу коронавірусної інфекції (КВІ) у дорослих та представлені дані, щодо діагностики КВІ методом мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Визначені етіологічні агенти, які найчастіше зустрічаються в асоціації з коронавірусами в клітинах епітелію верхніх дихальних шляхів (ВДШ) та харконтині у дорослих.*

Ключові слова: *коронавірусна інфекція, коронавіруси, дорослі, клініка, діагностика.*

Коронавіруси (КВ) належать до нових інфекційних агентів. Захворювання ними спричинені з недостатньо вивченими етіологічними, патогенетичними та клінічними особливостями у дорослих. Як збудники інфекційних захворювань у людей КВ вперше були відкриті в 1965 р. англійськими дослідниками D. Turgell та M. Вупое, що вивчали етіологію «заразного нежитю». В 1975 р. аналогічні віруси були виділені з випорожнень при