

КЛІНІЧНІ ТА ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПОЗАПЕЧІНКОВИХ ПРОЯВІВ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С

Кондратюк Л. О.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Ключові слова: хронічний гепатит С, позапечінкові прояви, ураження щитоподібної залози, артралгії, шкірні прояви, гематологічні ураження.

Вірус гепатиту С займає особливе місце серед гепатотропних вірусів за своїм значенням у розвитку позапечінкових уражень. На сьогодні хронічну HCV-інфекцію розглядають не лише як захворювання печінки, а як системний патологічний процес, що уражає практично всі органи та системи організму [1,5].

Основними ланками патогенезу, які пояснюють системність ураження при HCV-інфекції, можна вважати: позапечінкову реплікацію вірусу (в клітинах-попередниках гемопоєзу, в В-лімфоцитах, моноцитах периферійної крові та в лімфоцитах), гетерогенність генотипів HCV (на сьогоднішній день виділяють до 11 генотипів вірусу, більш, ніж 100 його субтипів та велику кількість квазівидів (антигенних варіантів), мутації геному вірусу, прямий цитопатичний ефект вірусу HCV, а також ініційовані вірусом аутоімунні порушення [3, 4, 6, 8].

Серед широкого спектру описаних позапечінкових проявів хронічного гепатиту С (ХГС) (їх частота в країнах Європи становить від 40% до 74%, в країнах Північної Америки – 38%) лише розвиток деяких з них пов'язують з HCV-інфекцією, як основною причиною розвитку [5].

Так, на сьогодні отримані клініко-епідеміологічні і молекулярно-біологічні докази ролі HCV в якості основного етіологічного фактору при змішаній криоглобулінемії та криоглобулінемічного васкуліту, в тому числі мезангіо-капілярного гломерулонефриту

Є докази ролі HCV як одного з етіологічних факторів:

- вузликівого поліартеріїту;
- В-клітинної неходжкінської лімфоми;
- імунної тромбоцитопенії;
- синдрому Шегрена (аутоімунне системне ураження сполучної тканини, що проявляється залученням в патологічний процес залоз зовнішньої секреції, в основному слинних та слізних та хронічним прогресуючим перебігом);
- цукрового діабету 2 типу;
- аутоімунного тиреоїдиту;
- пізньої шкірної порфірії (хронічне шкірне захворювання, що являє собою неспадкоємну форму порфіринової хвороби, при якій має місце набута вада ферменту уропорфіриногендекарбоксілази, у результаті чого відбувається нагромадження й відкладання порфіринів у шкірі з наступним підвищенням чутливості до світла і появою шкірних симптомів);

- червоного плоского лишая (хронічне запальне захворювання шкіри, що характеризується поширеною сверблячою папульозною висипкою на шкірі, слизових оболонках та нігтях).

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 (запальне захворювання крупних та середніх артерій, що характеризується наявністю гранулом, що розповсюджуються на всю);
- фіброзуючий альвеоліт (об'єднана група захворювань, що пошкоджують периферичні відділи бронхо-легеневої системи і характеризуються швидкопрогресуючим перебігом, дифузним двохстороннім ураженням легень з розвитком дихальної недостатності, гіпертонії малого круга кровообігу і легеневого серця);
- 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 (дифузне захворювання сполучної тканини, що характеризується системним імунотоксичним ураженням сполучної тканини та її похідних з ураженням судин мікроциркуляторного русла);
- синдром Гієна-Барє (гостра полірадикулоневропатія, що проявляється в'ялими парезами, порушенням чутливості, вегетативними розладами);
- міастенія (нервово-м'язове захворювання, що характеризується патологічною швидкою втомою позмусуваної мускулатури);
- увеїт, гострий пігментний епітеліт сітківки, рогівкова виразка Мурена;
- вітіліго (хронічне захворювання шкіри, при якому спостерігається поява ділянок депігментації на шкірі);
- мультиформна та вузлова еритема;

- саркоїдоз (системне запальне захворювання, в основі якого лежить утворення гранульом);
- моноклональна імуноглобулінопатія (збірна назва класу захворювань, при якому виникає патологічна секреція аномальних імуноглобулінів (гаммаглобулінів) одним клоном плазматичних клітин або В-лімфоцитів);
- макроглобулінемія Вальденстрема (парапротеїнемічний лейкоз, який характеризується високою продукцією імуноглобуліну класу М);
- множинна мієлома (злоякісна пухлина системи В-лімфоцитів);
- автоімунна гемолітична анемія [2].

Позапечінкові прояви при HCV-інфекції можуть протікати як клінічно безсимптомно, так й у вигляді яскравих клінічних симптомів або самостійних захворювань, домінуючи в клінічній симптоматиці [7].

Мета роботи.

Шляхом обстеження хворих з ХГС виявити симптоми позапечінкових проявів з метою вивчення особливостей їх перебігу та своєчасної діагностики.

Матеріали і методи

Проведено аналіз перебігу ХГС у 84 хворих, які знаходилися на лікуванні на базі клінічної лікарні №15 м. Києва. Їм проводилися клінічні, біохімічний аналіз крові, серологічні (імуноферментний аналіз), метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), інструментальні (УЗД органів черевної порожнини). Позапечінкові прояви оцінювалися в основному, за клінічним перебігом та даними лабораторних досліджень (рівні ANA, тиреотропного гормону (ТТГ), антитіл до тиреоглобуліну (АТТГ), антитіл до тиреопероксидази (АТПО), а також даними загального аналізу крові, показників ревматоїдного фактору (РФ) тощо.

Діагноз ХГС ставили на підставі відповідного епідаміаннезу (гострий ГС у минулому, переливання крові та її препаратів, оперативні втручання, татуювання, пірсинг, медпрацівники тощо), характерної клінічної картини (швидка втомлюваність, субіктеричність склер та шкіри, відчуття важкості в правому підребер'ї, збільшення розмірів печінки та селезінки), даних біохімічного дослідження крові (підвищений рівень загального білірубину за рахунок прямого та амінотрансфераз, характерні зміни протеїнограми), УЗД органів черевної порожнини та підтверджували позитивною реакцією ПЛР HCV. Тести на HBsAg, anti-HBc були негативні, щоб виключити можливість виявлення позапечінкових уражень внаслідок HBV-інфекції.

Результати досліджень та їх обговорення.

Серед обстежених хворих з ХГС у 22 (26%) виявленні позапечінкові ураження. Дана група хворих стала групою спостереження (група 1). Інша частина хворих ХГС без позапечінкових проявів – 62 (74%) склали групу порівняння (група 2).

При детальнішому клініко-лабораторному обстеженні хворих 1-ої групи, виявлені слідуєчі позапечінкові прояви: ураження щитоподібної залози у 4 (18%) хворих, шкірні прояви у 3 (14%) хворих, артралгії у 3 (14%) хворих, ксеростомія, ксероофтальмія у 1 (4,5%) хворого, гематологічні

ураження у вигляді тромбоцитопенії виявлено у 1 (4,5%) хворого, підвищений рівень антинуклеарних антитіл (не більше 1:320) – у 6 (27%) хворих, неходжкінська лімфома – у 1 (4,5%) та цукровий діабет II типу – у 1 (4,5%). У 2 (9%) хворих спостерігалися комбіновані позапечінкові прояви ХГС у вигляді аутоімунного тиреоїдиту без порушення функції щитоподібної залози у однієї хворої (і з гіпотиреозом у іншої) та гематологічні зміни у вигляді еритроцитопенії, лейкоцитопенії, тромбоцитопенії.

Нами було виділено ряд клінічних симптомів та синдромів, які можуть зустрічаються при хронічних захворюваннях печінки, пов'язані з її ураженням, а також клінічні симптоми та синдроми, що не пов'язані з її ураженням (позапечінкові прояви). Було співставлено наявність та відсутність цих синдромів у хворих 1-ої та 2-ої груп. (див. табл. 1).

Проаналізувавши дані таблиці 1, можна зробити висновки, що у хворих 1-ої групи антеро – вегетативний синдром проявляється майже у всіх (95%), порівняно з хворими з 2-ої групи, де його частота, згідно з нашими даними, становить 84%. Щодо диспепсичного синдрому, гепатоспленомегалії, що пов'язані власне з ураженням печінки проявляються практично в однаковій мірі. Періодична жовтяниця та підвищена температури тіла у хворих 2-ої групи зустрічалися набагато частіше в ряді випадків ці симптоми і змушували основну частину хворих звертатися в інфекційне відділення для лікування свого основного захворювання. Ряд клінічних симптомів не пов'язаних з ушкодженням печінки (висипи та/або ділянки гіпо-, гіперпигментації шкіри, ксероофтальмія, ксеростомія, підвищена пітливість, тремор, серцебиття, артралгії, геморагії) зустрічалися переважно у хворих 1-ої групи. Ці симптоми у деяких випадках змушували їх звертатися до лікарів інших спеціальностей.

Отже, синдром гепатиту є стійкою клінічною ознакою, про що говорять дані наведені в таблиці 1. Проте, згідно результатів нашого дослідження, у 10 (44%) хворих з позапечінковими проявами він відтіснявся іншими симптомами на другий план, інколи навіть маскуючись під прояви іншого захворювання.

Також було проаналізовано ряд лабораторних показників у хворих на ХГС 1 та 2 груп. Нами, насамперед було проаналізовано показники білірубину, активності амінотрансфераз та гемограми в основній та контрольній групах. Дані цих досліджень подані в таблиці 2.

Згідно з даними таблиці 2, розподіл хворих з підвищеним рівнями загального білірубину (за рахунок прямої фракції) та АлАТ в основній групі та в групі порівняння є приблизно однаковим, що є ознакою того, що при ХГС з позапечінковими проявами ураження печінки також має суттєве значення. Однак, еритроцитопенія, лейкоцитопенія, тромбоцитопенія та підвищений рівень ШОЕ у хворих 1-ої групи спостерігається частіше, ніж у хворих 2 групи. Також у пацієнтів 1-ої групи було виявлено позитивний РФ у 3 (14%) хворих, позитивний ANA (не більше, ніж 1:320) спостерігався у 6 (27%) хворих, підвищений рівень ТТГ – у 2 (9%) хворих, підвищення рівнів АТПО, АТТГ у 6 (27%) хворих.

Крім того, нами було проаналізовано наявність клінічних ознак певних позапечінкових проявів та їх

Таблиця 1

Клінічні симптоми/синдроми у групах хворих, що досліджувалися

Клінічні симптоми/синдроми	Хворі 1-ої групи, N=22 (100%)	Хворі 2-ої групи N=62 (100%)
Астено-вегетативний синдром	21 (95%)	52 (84%)
Висип на шкірі	1(4,5%)	3 (4%)
Ділянки гіпер- або гіпопигментації шкіри	2 (9%)	0
Диспепсичний синдром	11(50%)	42 (68%)
Епізоди жовтяниць	4 (18%)	25 (41%)
Шкірний свербіж	2 (9%)	4 (6%)
Гепатомегалія	11(50%)	37 (60%)
Спленомегалія	4 (18%)	13 (21%)
Періодичне підвищення t ° тіла	3 (14%)	20 (32%)
Ксеростомія, ксерофтальмія	1 (4,5%)	0
Кровоточивість	2 (9%)	2 (3%)
Підвищення пітливості, тремор, серцебиття тощо	2 (9%)	0
Набряково – асцитичний синдром	2 (9%)	2 (3%)
Артралгії	3 (14%)	0

Таблиця 2

Показники білірубину, АлАТ та гемограми у групах хворих, що досліджувалися

Показники	Хворі 1-ої групи N=22 (100%)	Хворі 2-ої групи N=62 (100%)
↑ загального білірубину (>20,5 мкмоль/л), за рахунок прямої фракції	12 (56%)	40 (64%)
↑ АлАТ (>40 ОД/л)	19 (86%)	53 (85%)
Еритроцитопенія	3 (14%)	7 (12%)
Лейкоцитопенія	3 (14%)	3 (4%)
Тромбоцитопенія	4 (18%)	5 (8%)
ШОЕ > 10 мм/год	9 (40%)	12 (19%)

відповідність змінам лабораторних показників. Згідно цих даних, у 12 (56%) хворих виявлено лише лабораторні зміни, на основі яких, власне, були діагностовані позапечінкові прояви гепатиту С.

Висновки.

Таким чином, позапечінкові прояви ХГС, згідно з нашими даними, зустрічаються у 26% випадків. Симптоми ураження печінки є стійкою ознакою у цих хворих. Але, у 44% пацієнтів 1-ої групи домінують власне позапечінкові ураження, у 56% хворих позапечінкові прояви діагностувалися лише за допомогою лабораторного обстеження. Тому настороженість щодо наявності позапечінкових проявів у хворих ХГС, які з одного боку часто маскують прояви гепатиту, а з іншого протікають приховано є запорукою вчасної діагностики та успішного лікування HCV-інфекції.

Рецензент: д.мед.н., професор Крамарев С.О.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гураль А. Л. Проблеми епідеміології та профілактики гепатиту С в Україні [Текст] / А. Л. Гураль, В.Ф. Марівський, Т. А. Сергеева та ін. // Інфекційні хвороби. – 2007. – № 3. – С. 23-31.
2. Игнатова Т. М. Лечение внепеченочных проявлений хронической HCV-инфекции [Текст] / Т. М. Игнатова // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – №3 (27). – С. 20-29.

3. Лакина Е. И. Выявление позитивных (геномных) и негативных (репликативных) цепей РНК вируса гепатита С в сыворотке крови, лимфоцитах и ткани печени больных хроническим гепатитом С с помощью полимеразной цепной реакции [Текст] / Е. И. Лакина, Е. И. Самохвалов, О. Г. Левченко и др. // Вопросы вирусологии. – 2001. – № 4. – С. 37-41.

4. Лакина Е. И. РНК вируса гепатита С в организме больных хроническим гепатитом С [Текст] / Е. И. Лакина, А. А. Куц // Вопр. вирусол. – 2002. – №2. – С. 4-11.

5. Alberti A. Hepatitis C. Epidemiology Update [Text] / A. Alberti // Pegintron Investigations Update Meeting. – Barcelona, Spain, 2002.

6. Dalekos G. N. A prospective evaluation dermatological side-effects during alpha-interferon therapy for chronic viral hepatitis [Text] / G. N. Dalekos, D. Christodoulou, K. Kistis [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 1998. – № 10. – P. 933-939.

7. Saadoun D. Htpatitis C-associated mixed cryoglobulinaemia: a crossroad between autoimmunity and lymphoproliferation [Text] / D. Saadoun, D. A. Laudau, L. H. Calabrese // Rheumatology. – 2007. – Vol. 46. – P. 1234-1242.

8. Sene D. Hepatitis C virus-associated extrahepatic manifestations: a review [Text] / D. Sene, N. Liman, P. Cacoub // Metabolic Brain Disease. – 2004. – N. 19. – P. 357-38.

**КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ
ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ
ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА**

Кондратюк Л.А.

Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца
г. Киев, Украина

Резюме. Целью работы было обследовать больных с ХГС и обнаружить у них симптомы внепеченочных проявлений для изучения особенностей их течения и своевременной диагностики. Было обследовано 82 больных. Согласно результатам нашего исследования, внепеченочные проявления ХГС встречались в 26% случаев. Симптомы поражения печени являются стойким признаком в этих больных. Но, в 44% пациентов 1-ой группы доминируют собственно внепеченочные проявления (поражения щитовидной железы, кожные проявления, артралгии, ксеростомия, ксерофтальмия, сахарный диабет II типа, неходжкинская лимфома), а в 56% больных внепеченочные проявления диагностировались лишь с помощью лабораторного обследования (гематологические поражения, а именно эритро-, лейко-, тромбоцитопении, повышение уровней антинуклеарных антител (не более 1:320). Поэтому осторожность относительно наличия внепеченочных проявлений в больных ХГС, которые с одной стороны часто маскируют проявления гепатита, а с другой протекают скрыто, является успехом своевременной диагностики и лечения HCV-инфекции.

Ключевые слова: хронический гепатит С, внепеченочные проявления, поражения щитовидной железы, артралгии, кожные проявления, гематологические поражения.

**CLINICAL AND LABORATORY PECULIARITIES
OF EXTRAHEPATIC MANIFESTATIONS
OF CHRONIC HEPATITIS**

Liudmyla O. Kondratiuk

National O.O. Bogomolets medical university
Kiev, Ukraine

Summary. The goal of our work was examination of patients with chronic hepatitis C and detection of extrahepatic manifestations for analyzing of their running peculiarities and their timely diagnostics. There were examined 82 patients. Extrahepatic manifestations (EM) of hepatitis C were diagnosed in 26% of cases. Nevertheless the clinical and laboratory symptoms of liver damage are stable in these patients. But in 44% of patients with EM were dominated the symptoms that were not connected with liver damage (damage of thyroid gland, skin manifestations, arthralgia, xerostomia, xerophthalmia, diabetes mellitus type II, non-Hodgkin's lymphoma). And in 56% of these patients the EM were diagnosed only laboratory (hematologic manifestations: erythrocytopenia, leukocytopenia, thrombocytopenia; increasing ANA level (no more than 1:320). That's why clinical suspicion to extrahepatic manifestations in HCV-infected patients, which on the one hand are manifested and on the other they are hidden, is the guarantee of their successful treatment.

Key words: chronic hepatitis C, extrahepatic manifestations, damage of thyroid gland, skin manifestations, arthralgia, hematologic manifestations.