

Ю.Ю. Рябоконт

Спектр позапечінкових проявів у хворих на хронічний гепатит С залежно від інфікування різними генотипами вірусу та вірусного навантаження

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: хронічний гепатит С, позапечінкові прояви, генотип HCV, вірусне навантаження.

Проаналізовано спектр позапечінкових проявів у хворих на хронічний гепатит С залежно від інфікування різними генотипами та рівня вірусного навантаження. Показано переважання інфікування 1 та 3 генотипом вірусу й низького вірусного навантаження. Частота розвитку окремих позапечінкових проявів не залежить від генотипу вірусу та рівня вірусного навантаження. Спектр позапечінкових проявів характеризується найчастішим розвитком змішаної криоглобулінемії з появою відповідної клінічної симптоматики й ураженням щитоподібної залози.

Спектр внепеченочных проявлений у больных вирусным гепатитом С в зависимости от инфицирования разными генотипами вируса и вирусной нагрузки

Ю.Ю. Рябоконт

Проанализирован спектр внепеченочных проявлений у больных хроническим гепатитом С в зависимости от инфицирования разными генотипами вируса и уровня вирусной нагрузки. Показано преобладание инфицирования 1 и 3 генотипом вируса и низкой вирусной нагрузки. Частота развития отдельных внепеченочных проявлений не зависит от генотипа вируса и уровня вирусной нагрузки. Спектр внепеченочных проявлений характеризуется наиболее частым развитием смешанной криоглобулинемии с появлением соответствующей клинической симптоматики и поражением щитовидной железы.

Ключевые слова: хронический гепатит С, внепеченочные проявления, генотип HCV, вирусная нагрузка.*Патология.* – 2013. – №2 (28). – С. 78–80

Range of extrahepatic implications in patients with chronic hepatitis C depending on the infection with different genotypes of the virus and the virus load

Yu. Yu. Ryabokon

In the work the range of extrahepatic implications in patients with chronic hepatitis C depending on the infection with different genotypes of virus and level of virus load is analyzed. Prevalence of infection with 1st and 3rd genotypes of virus and low virus load is shown. Frequency of development of separate extrahepatic implications doesn't depend on virus genotype and level of virus load. The range of extrahepatic implications is characterized by the most frequent development of mixed cryoglobulinemia with the advent of corresponding clinical symptoms and thyroid disorders.

Key words: chronic hepatitis C, extrahepatic implications, HCV genotype, virus load.*Pathologia.* 2013; №2 (28): 78–80

НСV-інфекції належить особлива роль у розвитку позапечінкових (ПП) уражень, котрі не лише маскують ураження печінки, але й можуть визначати прогноз захворювання. Це ствердження стосується як високої частоти цих проявів, так і особливостей їхнього спектра [1,2].

Особливу увагу нині привертає визначення факторів вірусу, що можуть визначати ризик формування ПП ускладнень хронічного гепатиту С (ХГС). Популяція HCV має значну генетичну гетерогенність і представлена 6 основними генотипами й більш ніж 80 субтипами, що мають не лише особливості географічного розповсюдження, але й, поряд із вірусним навантаженням, певне клінічне значення, особливо на етапі противірусного лікування хворих [3].

Дані сучасної наукової літератури про роль генотипу HCV у формуванні ПП проявів захворювання доволі суперечливі. Ряд дослідників [4,5] вважають, що генотип вірусу й вірусне навантаження не мають суттєвого впливу на формування тих чи інших ПП проявів, однак інші автори документують превалювання генотипу HCV 2a у пацієнтів із HCV-асоційованою криоглобулінемією [6] та цукровим діабетом 2 типу [7], генотипу HCV 1b у пацієнтів із HCV-асоційованою пізньою шкірною порфірією [8] та В-клітинною неходжкінською лімфомою [9].

Мета роботи

Проаналізувати спектр позапечінкових проявів у хворих на хронічний гепатит С залежно від інфікування різними генотипами HCV та рівня вірусного навантаження.

Пацієнти і методи дослідження

У дослідженні взяли участь 216 хворих на ХГС, які перебувають на диспансерному обліку та лікуються в гепатологічному центрі Запорізької обласної інфекційної клінічної лікарні. Вік пацієнтів – від 18 до 69 років, в середньому – 41,0±0,8 роки. Серед обстежених 122 чоловіки і 94 жінки. Пацієнти включені в дослідження за випадковою ознакою та за умови підписання інформованої згоди. На момент обстеження хворі не отримували лікування противірусними засобами.

Усім хворим виконано традиційні клініко-біохімічні й інструментальні дослідження. За необхідності хворих консультували вузькі спеціалісти, зокрема ендокринолог, гематолог, пульмонолог, невролог. Усім хворим спектрофотометричним методом визначали вміст криоглобулінів у сироватці крові, використовуючи методику, принцип якої полягає у вирахуванні різниці оптичної щільності розчину сироватки крові у буфері (рН=8,6) при 4°C та 37°C. Дослідження криоглобулінів виконано в ЦНДЛ ЗДМУ (зав. професор А.В. Абрамов). Вірусологічні дослідження включали визначення у 216 хворих генотипу

HCV (1, 2, 3 та 4 генотипи) та у 49 пацієнтів вірусного навантаження методом полімеразної ланцюгової реакції. Вірусологічні дослідження здійснено в лабораторії «Сінево» (ліцензія МОЗ АВ № 394464 від 09.02.2008 р.).

Отримані дані оброблено методом варіаційної статистики.

Результати та їх обговорення

За результатами досліджень встановлено, що серед хворих на ХГС переважало інфікування 1 або 3 генотипом вірусу, частота виявлення яких серед пацієнтів становила 54,2 та 39,8% відповідно. Генотип 2 HCV виявляли значно рідше, його встановлено лише у 6,0% хворих. Аналіз спектра ПП проявів ХГС засвідчив: незалежно від генотипу HCV у пацієнтів найчастіше виявляли змішану криоглобулінемію, поява якої супрово-

джувалась розвитком тих чи інших клінічних проявів, що мають чітку асоціацію з нею. Слід зазначити, що поява лабораторних ознак ураження щитоподібної залози не завжди поєднувалась з ознаками змішаної криоглобулінемії. Такі ПП прояви, як синдром Рейно, сенсорна полінейропатія, В-клітинна неходжкінська лімфома, фіброзуючі альвеоли, реєстрували в поодиноких випадках тільки на фоні вираженого криоглобулінемічного синдрому. Проте зафіксовано відсутність статистично значущої різниці ($p > 0,05$) між частотою розвитку ПП проявів та інфікуванням тим чи іншим генотипом вірусу (табл. 1).

Показник вірусного навантаження у хворих на ХГС коливався від $4,9 \times 10^3$ IU/ml до $6,2 \times 10^7$ IU/ml. Аналіз рівня вірусного навантаження засвідчив, що у пацієнтів із ХГС найчастіше реєстрували низьке вірусне навантаження

Таблиця 1

Частота ПП проявів у хворих на ХГС при інфікуванні різними генотипами HCV

Ознака	Хворі на ХГС (n=216)		
	HCV 1 генотип (n=117)	HCV 2 генотип (n=13)	HCV 3 генотип (n=86)
Відсутність ПП проявів	16 (13,7%)	1 (7,7%)	14 (16,3%)
Наявність ПП проявів, у тому числі:	101 (86,3%)	12 (92,3%)	72 (83,7%)
криоглобулінемія	86 (85,1%)	11 (91,7%)	61 (84,7%)
виражена загальна слабкість	81 (80,2%)	12 (100%)	52 (72,2%)
артралгії	47 (46,5%)	4 (33,3%)	26 (36,1%)
пурпура	26 (25,4%)	4 (33,3%)	22 (30,6%)
геморагічний васкуліт	9 (8,9%)	-	7 (9,7%)
тріада Мельцера	20 (19,8%)	2 (16,7%)	8 (11,1%)
ураження нирок	2 (2,0%)	-	1 (1,4%)
цукровий діабет 2 типу	10 (9,9%)	-	5 (6,9%)
ураження щитоподібної залози	40 (39,6%)	4 (33,3%)	23 (31,9%)
сухий синдром	15 (14,9%)	1 (8,3%)	11 (15,3%)
червоний плоский лишай	2 (2,0%)	-	4 (5,6%)
імунна тромбоцитопенія	4 (3,9%)	-	3 (4,2%)
синдром Рейно	1 (1,0%)	-	1 (1,4%)
сенсорна полінейропатія	1 (1,0%)	1 (8,3%)	-
В-клітинна неходжкінська лімфома	2 (2,0%)	-	-
пізня шкірна порфірія	3 (3,0%)	1 (8,3%)	-
фіброзуючий альвеоліт	-	-	1 (1,4%)

Таблиця 2

Частота ПП проявів у хворих на ХГС залежно від вірусного навантаження

	Хворі на ХГС (n=49)	
	низьке вірусне навантаження < 2×10^6 IU/ml (n=36)	високе вірусне навантаження > 2×10^6 IU/ml (n=13)
Відсутність ПП проявів	6 (16,7%)	1 (7,7%)
Наявність ПП проявів, у тому числі:	30 (83,3%)	12 (92,3%)
криоглобулінемія	25 (83,3%)	12 (100%)
виражена загальна слабкість	25 (83,3%)	10 (83,3%)
артралгії	14 (46,7%)	5 (41,7%)
пурпура	8 (26,7%)	2 (16,7%)
геморагічний васкуліт	1 (3,3%)	2 (16,7%)
тріада Мельцера	5 (16,7%)	1 (7,7%)
ураження щитоподібної залози	14 (46,7%)	5 (41,7%)
сухий синдром	6 (20,0%)	2 (16,7%)
імунна тромбоцитопенія	2 (6,7%)	2 (16,7%)
синдром Рейно	2 (6,7%)	-
цукровий діабет 2 типу	1 (3,3%)	-
вузлова еритема	1 (3,3%)	-
фіброзуючий альвеоліт	1 (3,3%)	-

(73,5%), зокрема нижче 2×10^6 IU/ml. Високе вірусне навантаження вище 2×10^6 IU/ml відзначено у кожного четвертого хворого. Порівняння частоти формування ПП проявів у хворих на ХГС із різним вірусним навантаженням не виявили статистично значущої різниці ($p > 0,05$) (табл. 2).

Отримані протягом дослідження дані про відсутність залежності розвитку окремих ПП проявів ХГС від інфікування різними генотипами HCV і вірусного навантаження відповідають результатам, які отримали інші дослідники. Однак залишається відкритим питання про пошук факторів ризику розвитку ПП проявів у хворих на ХГС. У сучасній науковій літературі обговорюються не лише генетичні фактори вірусу HCV, але й генетичні фактори хазяїна, що можуть впливати на розвиток ПП проявів ХГС. Так, у дослідженні [10] показано, що у хворих із HCV-асоційованою кріоглобулінемією частіше виявляють алель HLA D8/DR3. Інші автори [11] продемонстрували вищу частоту виявлення алелю HLA-DR6 у хворих на ХГС із наявністю HCV-асоційованого червоного плоского лишая.

Висновки

1. У хворих на ХГС переважає інфікування 1 (54,2%) та 3 генотипами вірусу (39,8%). Незалежно від генотипу HCV найчастіше у пацієнтів із ХГС виявляють змішану кріоглобулінемію та появу відповідної клінічної симптоматики, а також ураження щитоподібної залози.

2. У пацієнтів із ХГС найчастіше виявляють низьке вірусне навантаження (73,5%). Частота розвитку окремих ПП проявів не залежить від рівня вірусного навантаження.

Список літератури

1. *Sterling R.K.* Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus / R.K. Sterling, S. Bralov // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2006. – Vol. 8. – P. 53–59.
2. *Lee M-H.* Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: community-based long term prospective study / M-H. Lee, Y. Hwai-I., Lu Sheng-Nan // *J. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 206. – P. 469–477.
3. *Zein N.N.* Clinical significance of hepatitis C virus genotypes // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2000. – Vol. 13. – P. 223–225.
4. *Tarantino G.* HCV-infection and chronic arthritis: Does viral replication matter? / G. Tarantino, A. Riccio // *Hepat. Res.* – 2006. – Vol. 35. – P. 238–241.
5. *Zucherman E.* Management of hepatitis C virus-related arthritis / E. Zucherman, D. Yeshurun, J. Rosner // *Bio. Drugs.* – 2001. – Vol. 15. – P. 573–584.
6. *Sene D.* Long term course of mixed cryoglobulinemia in patients infected with hepatitis C virus / D. Sene, P. Chilliani-Dalbin, V. Thibault // *J. Rheumatol.* – 2004. – Vol. 31 (11). – P. 2199–2207.
7. *Romero-Gomes M.* Hepatitis C and insulin resistance: steatosis, fibrosis / M. Romero-Gomes // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* – 2006. – Vol. 98. – P. 605–615.
8. *Rivanera D.* Porphyria cutanea tarda and relationship to HCV genotypes / D. Rivanera, D. Lilli // *Microbiologica.* – 1998. – Vol. 21 (4). – P. 329–334.
9. *Федорченко С.В.* Хроническая HCV-инфекция: Монография / Федорченко С.В. – К.: ВСИ «Медицина», 2010. – 272 с.
10. *Lenzi M.* Haplotype HLA B8/DR3 confers susceptibility to hepatitis C virus mixed cryoglobulinemia / M. Lenzi, M. Frisoni, W. Mantovani // *Blood.* – 1998. – Vol. 91 (6). – P. 2062–2066.
11. *Cartozzo M.* Increased frequency of HLA-DR6 allele in Italian patients with hepatitis C virus-associated oral lichen planus / M. Cartozzo, P. Celle, S. Gandolfo // *Br. J. Dermatol.* – 2001. – Vol. 144. – P. 803–808.

Відомості про автора:

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

Надійшла в редакцію 08.04.2013 р.