

ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені Данила Галицького
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Благодійний фонд "Антигепатитний центр імені С.П. Боткіна"

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ МЕДИЧНИЙ
ЖУРНАЛ

ГЕПАТОЛОГІЯ

№ 3 (5)
Вересень, 2009 рік

Львів, 2009

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

Б.А. Герасун

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

В.І. Вдовиченко (Львів)
Ж.І. Возіанова (Київ)
О.Б. Ворожбит (відповідальний секретар, Львів)
Р.Ю. Грицко (Львів)
Б.С. Зіменковський (Львів)
О.М. Зінчук (Львів)
В.Ф. Марієвський (Київ)
Г.А. Мартинюк (Рівне)
Л.В. Мороз (Вінниця)
А.І. Мостюк (Львів)
Є.В. Нікітін (Одеса)
Є.Я. Склярів (Львів)
С.М. Федоренко (Львів)
В.М. Фролов (Луганськ)
А.В. Чорновіл (зав. редакцією, Львів)

РЕДАКЦІЙНА РАДА

М.А. Андрейчин (Тернопіль)
І.А. Боброва (Київ)
К.І. Бодня (Харків)
Н.Б. Губергриц (Донецьк)
А.Л. Гураль (Київ)
Б.М. Дикий (Івано-Франківськ)
Г.М. Дубинська (Полтава)
А.А. Ключарьова (Мінськ, Білорусь)
І.Л. Кляритська (Сімферополь)
В.М. Козько (Харків)
Т.Н. Лопаткіна (Москва, Росія)
Ю.І. Мазур (Львів)
В.П. Малий (Харків)
М.І. Михайлов (Москва, Росія)
В.П. Мірошніченко (Запоріжжя)
К.Л. Сервецький (Одеса)
С.В. Федорченко (Київ)
Н.В. Харченко (Київ)
В.В. Чоп'як (Львів)
В.Д. Черномиз (Київ)
Й.В. Шахгільдян (Москва, Росія)

Заснований у 2008 р.
Виходить щоквартально.
Підписний індекс 37421

Свідоцтво про державну реєстрацію
Серія КВ № 13915-2888Р

Засновники і видавець:

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Благодійний фонд "Антигепатитний центр імені С.П. Боткіна".

Адреса редакції:

Кафедра інфекційних хвороб ЛНМУ імені Д. Галицького,
вул. Пекарська, 54.
м. Львів, 79010
тел./факс: (032) 276-92-20
e-mail: administrator@hepatology.org.ua

Друк:

ФОП Прокопович С.А.
Ідентифікаційний № 3133621575
вул. Наукова, 30
м. Львів, 79010
тел.: (0322) 63-52-30
e-mail: machina_of_madness@yahoo.com

Літературний редактор:

Ольга Дорошенко

Технічний редактор:

Сергій Прокопович

Матеріали друкуються українською та російською мовами.

Рукопис рецензується.

Редколегія залишає за собою право редагування.

За вірогідність інформації та реклами відповідають автори та рекламодавці.

У разі передруку – обов'язкове посилання на журнал

Рекомендовано до видання Вченою радою ЛНМУ імені Данила Галицького (протокол №7-ВР від 23.09.09)

Здано на складання 24.09.09.

Підписано до друку 30.09.09

Папір офсетний. Друк офсетний.

Наклад 500 прим.

ЗМІСТ

Актуальна проблема:

Діагностика та лікування гепатиту С. Практичне керівництво AASLD (нова версія)	4
--	---

Огляди та лекції:

Н.О. Виноград Інтерферонотерапія вірусних гепатитів: за і проти	51
--	----

Оригінальні дослідження:

В.Ф. Мариевский, Т.А. Сергеева, А.Л. Гураль, В.Р. Шагинян, М.Ю. Джоган, О.Н. Рубан, Н.С. Кантор Распространение гепатитов В и С в лечебно-профилактических учреждениях неинфекционного профиля	56
---	----

О.Б. Герасун Клініко-серологічні особливості HBeAg-негативного хронічного гепатиту В	39
--	----

О.О. Сизон, О.Ю. Туркевич Особливості вторинного ураження печінки у хворих на псоріа- тичну хворобу	78
---	----

На допомогу практичному лікарю

О.О.Зубач, Т.Г.Річняк, І.В.Камінська Успішне лікування кріоглобулінемічного васкуліту у хворій на хронічний гепатит С. Клінічне спостереження	85
---	----

АКТУАЛЬНА ПРОБЛЕМА

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ГЕПАТИТУ С
ПРАКТИЧНЕ КЕРІВНИЦТВО AASLD.

(Нова версія)*

Марк Гані (Mark G. Ghany)¹, Доріс Страдер (Doris B. Strader)², Девід Томас (David L. Thomas)³ та Леонард Сіфф (Leonard B. Seeff)⁴

¹ Відділення захворювань печінки Національного інституту діабету і захворювань травної системи та нирок, Національного Інституту Здоров'я, Бесезда, Меріленд;

² Відділення гастроентерології і гепатології медичного університету Алана Флетчера Вермонтського медичного коледжу, Берлінгтон, Вермонт;

³ Відділення інфекційних захворювань медичної школи університету Джона Гопкінса, Балтімор, Меріленд;

⁴ Відділення досліджень захворювань печінки Національного інституту діабету і захворювань травної системи і нирок, Бесезда, Меріленд.

Початкове лікування гепатиту С
Обґрунтування лікування. Дослідження природного перебігу хвороби показали, що від 55% до 85% осіб, в яких розвивається гострий гепатит С, залишаються ВГС-інфікованими^{76,85,86}. Спонтанне одужання частіше спостерігається серед дітей та молодих жінок, ніж серед осіб старшого віку⁸⁶.

Проблема хронічного гепатиту С є надзвичайно важливою як для інфікованих осіб, так і для тих, хто з ними контактує: у перших є ризик прогресування захворювання до цирозу і/або ГЦК, для других є ризик інфікування при контакті з вірусом. Ризик розвитку цирозу коливається в межах від 5% до 25% за період від 25 до 30 років^{87,88}. В проспективних дослідженнях були отримані дані, згідно з якими в жінок

і дітей, що заразилися в молодому віці і спостерігалися протягом від 20 до 30 років, низька частота розвитку цирозу, від 1% до 3%^{75,89,92}. За результатами ретроспективних досліджень, у пацієнтів, скерованих в спеціалізовані клініки, частота розвитку цирозу була значно більшою, від 20% до 25%, але ці цифри можуть бути завищеними в результаті помилки, пов'язаної з тим, що для отримання спеціалізованої допомоги направлялися важкі хворі^{93,94}. Прогресування захворювання аж до цирозу може прискорюватись в осіб старшого віку, у людей з надмірною вагою, а також при імунодепресивних станах (наприклад, коінфекція з ВІЛ), і в тих, хто споживає більш ніж 50 грамів алкоголю в день, хоча точна кількість алкоголю, яка може призвести до

* Закінчення, початок у журналі «Гепатологія», № 2, 2009 р.

прогресування фіброзу, невідома⁹⁵⁻⁹⁸. Для осіб з цирозом внаслідок гепатиту С, існує ризик розвитку термінальної стадії хвороби печінки (30 % протягом 10 років) а також ризик розвитку гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) (1 – 3 % у рік)⁹⁹.

Встановити ризик прогресування хвороби печінки важко. Сьогодні основним методом є біопсія печінки з визначенням ступеня фіброзу за допомогою стандартизованих систем обліку, таких як системи Ishak, IASL, METAVIR або Batts-ludwig^{94,96,100}. У пацієнтів з відсутністю фіброзу або мінімальним фіброзом (стадія 0-2 за шкалою Ishak або 0-1 по шкалах IASL, METAVIR, Batts-ludwig) низький ризик виникнення ускладнень і смерті, пов'язаної із захворюванням печінки (протягом подальших 10-20 років). Наявність мостоподібного фіброзу (наприклад, стадія 3 за шкалою METAVIR) є важливим прогностичним чинником прогресування захворювання печінки до цирозу і, таким чином, є показом до лікування¹⁰¹.

ВГС-інфекція також призводить до розвитку позапечінкових проявів, включаючи змішану кріоглобулінемію II і III типів. Симптоми кріоглобулінемії є показом до призначення протівірусної терапії, незалежно від стадії захворювання печінки (див. розділ по лікуванню пацієнтів із захворюваннями нирок).

Мета лікування і його результати. Мета терапії – запобігти виникненню ускладнень та смерті від гепатиту С. У зв'язку з повільним розвитком ВГС-інфекції – протягом декількох де-

сятиліть – дуже важко довести, що терапія запобігає ускладненням хвороби. Власне тому, відповідь на терапію визначається на підставі сурогатних вірусологічних параметрів, а не клінічних кінцевих показників. Коротко-термінові результати можна визначати біохімічно (нормалізація рівня АЛТ), вірусологічно (відсутність РНК ВГС у сироватці крові, за даними чутливої ПЛР), і гістологічно (зменшення ступеня некрозо-запальної активності < 2 балів, за відсутності погіршення показників ступеня фіброзу)^{71,72}.

Можуть розвинути декілька варіантів вірусологічної відповіді, які отримали свої назви залежно від часу їх розвитку в процесі терапії. Найефективнішою вважається стійка вірусологічна відповідь (СВВ), яка характеризується як відсутність РНК ВГС в сироватці крові через 24 тижні після закінчення протівірусної терапії, при дослідженні за допомогою високочутливої ПЛР (таблиця 8, мал. 1). Така ситуація, загалом, розглядається як «вірусологічне одужання», хоча рак печінки був виявлений і через багато років після закінчення терапії, особливо якщо на момент досягнення СВВ у хворого був цироз печінки¹⁰².

Відсутність вірусу в кінці 24-тижневого або 48-тижневого курсу терапії називається безпосередньою вірусологічною відповіддю (БВВ). БВВ не є надійним предиктором досягнення СВВ, але є необхідною умовою її розвитку.

Швидка вірусологічна відповідь (ШВВ) визначається як відсутність РНК ВГС в сироватці крові на 4 тиж-

Типи вірусологічної відповіді на лікування та їх визначення

Вірусологічна відповідь	Визначення	Клінічне значення
Швидка вірусологічна відповідь (ШВВ)	Відсутність РНК ВГС у сироватці крові при кількісному дослідженні чутливою тест-системою ПЛР на 4 тижні терапії	Може дозволити скоротити тривалість терапії для 2 і 3 генотипів і, можливо, 1 генотипу, при низькому вірусному навантаженні
Рання вірусологічна відповідь (РВВ)	Зниження рівня РНК ВГС $\geq 2 \log$, у порівнянні з початковим рівнем (часткова РВВ), або її відсутність (повна РВВ) на 12 тижні терапії	Прогноз досягнення СВВ
Безпосередня вірусологічна відповідь (БВВ)	Відсутність РНК ВГС у сироватці крові при дослідженні чутливою тест-системою ПЛР в кінці 24 або 48 тижнів терапії	
Стойка вірусологічна відповідь (СВВ)	Відсутність РНК ВГС у сироватці крові через 24 тижні після закінчення терапії	Найкращий прогностичний чинник довготривалої відповіді на терапію
Вірусологічний прорив	Поява РНК ВГС у сироватці крові після періоду її відсутності під час терапії	
Рецидив	Поява РНК ВГС у сироватці крові після припинення терапії	
Відсутність відповіді	Наявність РНК ВГС у сироватці крові протягом перших 24 тижнів терапії	
Нульова відповідь	Відсутність зниження рівня РНК ВГС у сироватці крові $> 2 \log$ протягом перших 24 тижнів терапії	
Часткова відповідь	Зниження рівня РНК ВГС $\geq 2 \log$, в порівнянні з початковим рівнем, на 12 тижні і наявність її на 24 тижні терапії	

ні терапії, при дослідженні чутливою тест-системою ПЛР з нижнім порогом чутливості 50 МО/мл, є предиктором високої ймовірності досягнення СВВ.^{103,104} Рання вірусологічна відповідь (РВВ) визначається як зниження рівня РНК ВГС в сироватці крові $\geq 2 \log$, у порівнянні з початковим рівнем, або повна її відсутність на 12 тижні терапії. Відсутність розвитку РВВ є важливим предиктором того, що досягнути СВВ не вдасться.^{72,105-107} Отже, моніторинг кінетики вірусу є важливим інструментом прогнозу досягнення СВВ.

Вірусологічним проривом називається поява РНК ВГС у сироватці крові після періоду її відсутності під час терапії, тоді як рецидив – це поява РНК ВГС у сироватці крові після припинення терапії, за наявності задокументованої БВВ.

Пацієнти, в яких не вдалося досягти супресії вірусу із зниженням сироваткового рівня РНК ВГС як мінімум на $2 \log$ після проведення 24-тижневої терапії, вважаються нульовими відповідачами (null responders), тоді як пацієнти, у яких рівень РНК ВГС знижується $\geq 2 \log$, але залишається

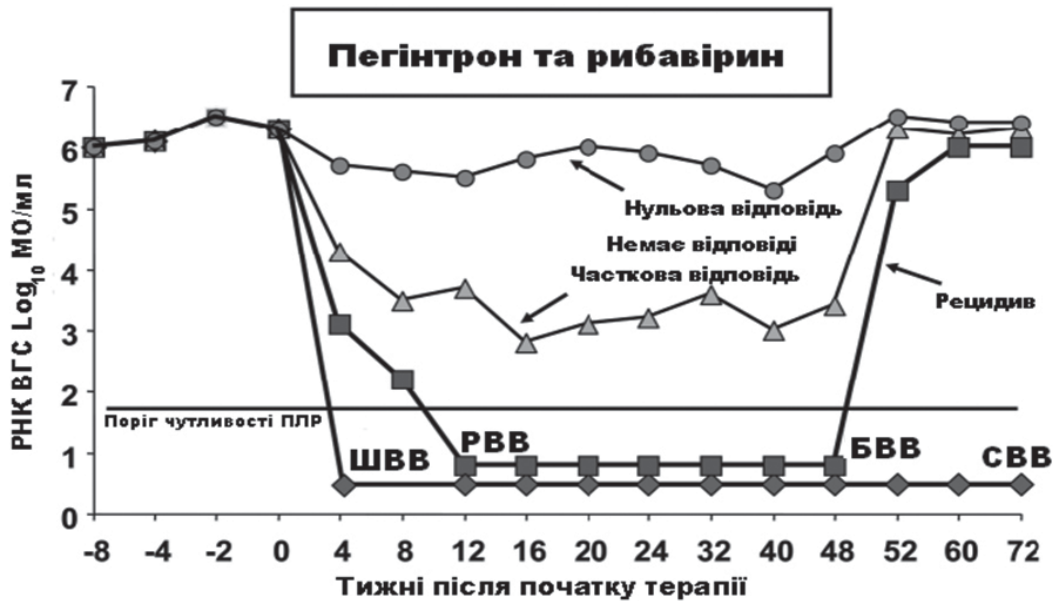


Рис 1. Графічне зображення вірусологічних відповідей

Пояснення до графіка: ШВВ – швидка вірусологічна відповідь, РВВ – рання вірусологічна відповідь, СВВ – стійка вірусологічна відповідь, БВВ – безпосередня вірусологічна відповідь.

вищим за нижню межу чутливості, називаються частковими невідповідачами (partial nonresponders).

Оптимальне лікування хронічного вірусного гепатиту С: пегінтерферон альфа і рибавірин.

Сьогодні терапією, рекомендованою для вірусного гепатиту С, є комбінація пегільованого інтерферону альфа і рибавірину. Вибір терапії ґрунтується на результатах трьох ключових рандомізованих клінічних досліджень, які встановили перевагу цієї комбінованої терапії у порівнянні зі стандартним лікуванням – інтерфероном альфа і рибавірином⁷¹⁻⁷³. Хоча результати цих досліджень неможливо порівняти безпосередньо, вони визначили декілька ключових компонентів терапії, а саме: належні дози препаратів, оптимальну тривалість

терапії і необхідність різних підходів для пацієнтів з 1 генотипом і генотипами 2 і 3 вірусу гепатиту С.

У США ліцензовано два пегільовані інтерферони – пегінтерферон альфа-2b (Peg-Intron, Schering Plough Corp., Кенілворт, штат Нью Джерсі), що має лінійну молекулу поліетилєн-гліколя (ПЕГ) вагою 12 кД, ковалентно пов'язану з молекулою стандартного інтерферону альфа-2b, та пегінтерферон альфа-2a (Pegasys, Hoffmann-La Roche, Нутлей, штат Нью Джерсі), що має розгалужену молекулу поліетилєн-гліколя (ПЕГ) вагою 40 кД, ковалентно пов'язану з молекулою стандартного інтерферону альфа-2a¹⁰⁸. Дозування цих двох форм пегільованого інтерферону різне.

Оптимальною дозою пегінтерферону альфа-2b, на підставі оригіналь-

ного реєстраційного дослідження, вважається доза 1,5 мкг/кг/тиждень, яка розраховується відповідно до маси тіла пацієнта (рис. 2). Хоча доза рибавіріну, що використовувалася в оригінальному реєстраційному дослідженні була фіксованою і складала 800 мг/щодня, подальше дослідження ефективності лікування пацієнтів з 1 генотипом ВГС продемонструвало, що дозування рибавіріну відповідно до маси тіла (800 міліграм для пацієнтів з масою тіла < 65 кг; 1000 міліграм для пацієнтів з масою тіла від 65 до 85 кг; 1200 міліграм для пацієнтів з масою тіла від 85 до 105 кг; і 1400 міліграм для пацієнтів з масою тіла > 105 кг) є ефективнішим^{71,109}

Пегінтерферон альфа-2а призначається у фіксованій дозі 180 мкг/

тиждень, яка вводиться підшкірно, в комбінації з рибавірином в дозі від 1000 до 1200 мг/щодня (1000 міліграм для пацієнтів з масою тіла ≤ 75 кг; 1200 міліграм для пацієнтів з масою тіла від > 75 кг) (рис. 2).⁷² Реєстраційне дослідження виявило два корисні ефекти серед тих, що виникають при вживанні рибавіріну: збільшення частоти БВВ, але, що ще важливіше, значне зниження частоти рецидивів у порівнянні з монотерапією пегінтерфероном.

Третє рандомізоване дослідження дозволило встановити, що оптимальна тривалість лікування повинна ґрунтуватися на генотипі вірусу. Це дослідження показало, що пацієнти, інфіковані 1 генотипом ВГС, повинні отримувати терапію пегінтерфероном альфа-2а і рибавірином, дозова-

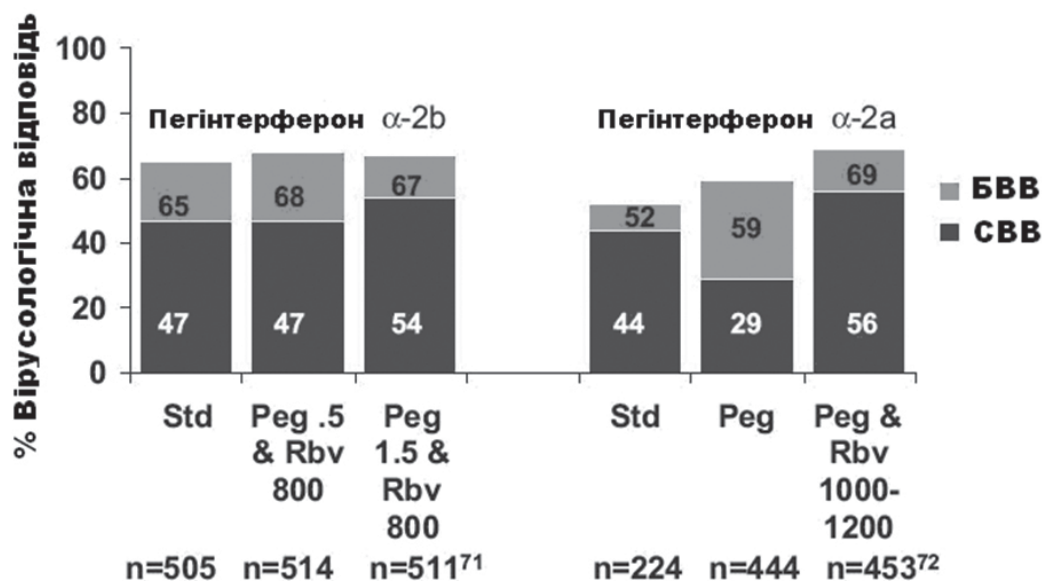


Рис. 2. Вірусологічна відповідь на пегільовані інтерферони і рибавірін в двох реєстраційних дослідженнях.^{71,72}

Пояснення: БВВ – безпосередня вірусологічна відповідь, СВВ – стійка вірусологічна відповідь, Std – стандартний інтерферон, Peg – пегільований інтерферон, Rbv – рибавірін, Peg 0,5 & Rbv 800 – пегінтерферон 0,5 та рибавірін 800, Peg 1,5 & Rbv 800 – пегінтерферон 1,5 та рибавірін 800, n – кількість.

ним по вазі тіла пацієнта протягом 48 тижнів, тоді як для пацієнтів, інфікованих 2 і 3 генотипами ВГС, достатньо отримувати терапію пегінтерфероном альфа-2а і рибавірином в низькій дозі (800 міліграм) протягом 24 тижнів.⁷³

Для пацієнтів, інфікованих 4 генотипом ВГС, комбіноване лікування пегільованим інтерфероном і рибавірином, дозованим по масі тіла, протягом 48 тижнів вважається оптимальним на підставі мета-аналізу 6 рандомізованих досліджень¹¹⁰. Хоча дані отримані в іншому рандомізованому дослідженні комбінованої терапії пегінтерфероном альфа 2b і рибавірином (у дозі 10,6 мг/кг в день) дають підстави вважати, що тривалість терапії в 36 тижнів є достатньою, за умови досягнення РВВ, але ці результати потребують підтвердження¹¹¹.

Пацієнти, інфіковані 5 і 6 генотипами ВГС, недостатньо добре представлені в клінічних дослідженнях пегінтерферонів і рибавірину у зв'язку з особливостями їх географічного поширення. Недавній ретроспективний аналіз лікування пацієнтів з 6 генотипом ВГС довів, що результати лікування пегінтерфероном альфа плюс рибавірин, протягом 48 тижнів, були ефективними і превалювали над результатами лікування протягом 24 тижнів¹¹². Отриманих даних недостатньо для того, щоб дати рекомендації з поведінки дозування препаратів і тривалості терапії для осіб, інфікованих 5 генотипом ВГС.

Сьогодні основні труднощі в терапії, відносно яких потрібно шукати нові підходи для збільшення частоти

СВВ, виникають при лікуванні таких хворих: 1) пацієнти, інфіковані 1 генотипом ВГС, з високим вірусним навантаженням; 2) афро-американці, інфіковані HCV (див. нижче), та 3) пацієнти, яким не вдалося досягти СВВ при проведенні рекомендованих на даний час схем лікування.

Прогнозування вірусологічної відповіді перед початком лікування

Прогностичні чинники відповіді використовуються для визначення ймовірності досягнення пацієнтом СВВ. Проте, відсутність сприятливих чинників не повинна бути причиною відмови від терапії.

Дані щодо прогнозування розвитку СВВ були отримані з декількох джерел: реєстраційні дослідження, які мають строгі критерії включення і виключення і можуть неточно відображати загальну кількість пацієнтів з ВГС; неакадемічні дослідження, які можуть проводитися з меншою точністю, ніж реєстраційні; база даних організації у справах ветеранів, що включає переважно чоловіків, і тому не може відображати загальну популяцію ВГС-інфікованих. Незважаючи на ці недоліки, за допомогою багатфакторного аналізу були виявлені два основних предиктори СВВ: генотип вірусу і початкове вірусне навантаження⁷¹⁻⁷³.

Частота стійкої вірусологічної відповіді була вища у пацієнтів, інфікованих не 1 генотипом ВГС (в основному генотипами 2 і 3) і в тих, у кого вірусне навантаження до початку терапії було нижче 600 000 МО/мл⁷³.

Інші, менш строго доведені почат-

кові характеристики сприятливої відповіді, включають дози пегінтерферону (1,5 мкг/кг/тиждень у порівнянні з 0,5 мкг/кг/тиждень) і рибавіріну (> 10,6 мг/кг), жіночу стать, вік менше 40 років, не афро-американську расу, масу тіла менше 75 кг, відсутність інсулінорезистентності, підвищений рівень АЛТ (у 3 рази вище за норму) і відсутність мостоподібного фіброзу або цирозу у зразках біопсії печінки^{71,72,113}.

Кінетика вірусу.

Вимірювання швидкості кліренсу вірусу з сироватки крові важливо для прогнозування відповіді на терапію, визначення оптимальної тривалості терапії і припинення лікування у пацієнтів з хронічним гепатитом С. Відповідно, особливості вірусної кінетики можуть враховуватись для прийняття рішення про скорочення тривалості лікування окремих пацієнтів. Цей підхід може бути корисний для зменшення впливу пегінтерферону і рибавіріну на пацієнта, приводячи, таким чином, до зниження токсичності і вартості терапії.

Рання вірусологічна відповідь (РВВ).

Відсутність РВВ – найнадійніший показник для виявлення «не відповідачів». Дані аналізів двох ретроспективних багатоцентрових досліджень показали, що відсутність зниження рівня РНК ВГС в сироватці крові на 2 і більш log на 12 тижні лікування, чітко корелює з відсутністю відповіді на терапію у вперше лікованих пацієнтів, інфікованих 1 генотипом ВГС^{72,105}. Серед пацієнтів із 1 генотипом ВГС, в яких при первинному лікуванні не

було РВВ, 97–100% не змогли досягти СВВ. Таким чином, у пацієнтів, які не досягли РВВ, терапія може бути припинена раніше встановленого терміну без небезпеки зменшення їх шансів досягнення СВВ. Навпаки, досягнення РВВ менш точно передбачає розвиток СВВ, оскільки лише від 65% до 72% пацієнтів, що досягли РВВ, досягають СВВ. Повна відсутність РНК ВГС в сироватці крові на 12 тижні (повна РВВ) кращий предиктор СВВ, ніж зниження вірусного навантаження на 2 log, відповідно 83% проти 21%¹⁰⁵. Клінічне значення РВВ менше у пацієнтів з 2/3 генотипами ВГС, оскільки більшість таких пацієнтів звільняється від вірусу до 12 тижня і відповідають на терапію.

Швидка вірусологічна відповідь (ШВВ).

Вірусологічна відповідь вивчалась у різні терміни лікування з надією на можливість її скорочення і, таким чином, зменшення негативного впливу та побічних проявів. Розвиток ШВВ є важливим предиктором досягнення СВВ, незалежно від генотипу і схеми лікування¹⁰⁷. Проте, лише 15-20% пацієнтів з 1 генотипом ВГС і 66% пацієнтів з 2/3 генотипом ВГС досягають ШВВ^{107,114}. В ретроспективному дослідженні прогностичного значення ШВВ у пацієнтів з 1 генотипом ВГС, які отримували лікування пегінтерфероном альфа-2а, встановлено, що хворі із ШВВ досягали СВВ в 91% випадків; пацієнти із повною РВВ досягали СВВ в 75% випадків, а ті, у кого РНК ВГС вперше не визначалася лише на 24 тижні, досягали СВВ у 45% випадків¹⁰⁷.

Беручи до уваги швидкий кліренс вірусу з сироватки крові у пацієнтів, що досягли ШВВ, терапія в них може бути скорочена^{104,107}. І навпаки, враховуючи недостатнє прогностичне значення відсутності ШВВ, така ситуація не є підставою для припинення терапії^{104,107}.

Використання ШВВ у пацієнтів з 1 генотипом ВГС. Результати двох досліджень свідчать про те, що у пацієнтів з 1 генотипом ВГС, які досягли СВВ, тривалість терапії може бути скорочена з 48 до 24 тижнів. Був проведений ретроспективний аналіз дослідження, в якому пацієнти з хронічним гепатитом С отримували терапію пегінтерфероном альфа-2а і рибавірином або у фіксованій дозі (800 міліграм в день), або в підібраній за масою тіла (800-1200 міліграм в день), протягом 24 або 48 тижнів⁷³.

Всього 24% пацієнтів з 1 генотипом ВГС досягли ШВВ в групі, що отримувала терапію протягом 24 тижнів. Частота розвитку СВВ в них склала 89% та 19% – у пацієнтів без ШВВ; в останніх частота СВВ була подібною, незалежно від тривалості терапії протягом 24 або 48 тижнів¹⁰⁴. Прогностичними чинниками ШВВ були низьке початкове вірусне навантаження (≤ 200000 МО/мл) і підтип 1b вірусу гепатиту С.

У іншому дослідженні пацієнти з 1 генотипом ВГС і низьким вірусним навантаженням (<600000 МО/мл) отримували терапію пегінтерфероном альфа-2b у дозі 1,5 мкг/кг/тиждень та рибавірином по 800-1400 мг/день протягом 24 тижнів¹¹⁵. В загальній

групі частота досягнення СВВ склала 50%¹¹⁵. Проте, при аналізі підгрупи пацієнтів, що досягли ШВВ (47% пацієнтів, включених у дослідження), було встановлено, що частота СВВ у них склала 89%, проти 20% у пацієнтів, в яких не було СВВ. Ці результати свідчать на користь того, що пацієнти з 1 генотипом ВГС, які досягли ШВВ, можуть бути успішно проліковані 24-тижневим курсом терапії.

Використання ШВВ у пацієнтів з 2 і 3 генотипами ВГС. У чотирьох дослідженнях оцінювали можливості використання ШВВ для вирішення питання про доцільність скорочення терапії з 24 тижнів до 12 або 16 тижнів у пацієнтів, інфікованих 2 і 3 генотипами ВГС¹¹⁶⁻¹¹⁹. Хоча ці дослідження не підлягають безпосередньому порівнянню через відмінності в критеріях включення, режимах терапії і дизайні дослідження, їх результати дають підстави вважати, що для тих пацієнтів, інфікованих 2 і 3 генотипами ВГС, в яких виникла ШВВ, тривалість терапії може бути скорочена до 12-16 тижнів, оскільки частота СВВ, отриманої внаслідок 12-16-тижневої терапії (62%-94%), була співставлена із результатами 24-тижневої терапії (70%-95%). (див. Таблиця 9).

Одним з недоліків цього підходу є те, що частота рецидивів підвищується більш ніж в 2 рази, з 3 – 13% при 24-тижневій терапії до 10–30% при 12-16-тижневій терапії. Важливо відзначити, що пацієнти з рецидивом після короткого курсу терапії практично завжди досягають СВВ при повторній терапії стандартної 24-тиж-

Огляд досліджень, в яких порівнювали короткий і стандартний курси терапії у пацієнтів з 2 і 3 генотипами ВГС і ШВВ

Дослідження / режим	^a ПегІФН α2b 1 мкг/кг/тиждень + РБВ 1000-1200 мг/ щодня ¹¹⁷			^b ПегІФН α-2a 180 мкг/тиждень + РБВ 1000-1200 мг/ щодня ¹¹⁸			^c ПегІФН α2a 180 мкг/тиж- день + РБВ 1000-1200 мг/ щодня ¹¹⁹		^d ПегІФН α2a 180 мкг/ тиждень + РБВ 800 мг/ щодня ¹¹⁴	
	N	283			153			150		1469
Генотип 2	76%			26%			100%		50%	
Генотип 3	24%			74%			0%		50%	
Тривалість / тижні	12 ^I	24 ^{II}	24 ^{III}	161	242	243	16	24	16	24
N	113	80	70	71	71	11	50	100	732	731
ШВВ	100	0	64	100	100	0	86	87	67	64
БВВ	85	68	79	94	85	72	100	98	89	82
СВВ	85	64	76	82	80	36	94	95	62	70
Рецидив	9	6	4	13	5	50	6	3	30	13

^a Пацієнти були початково рандомізовані в групи зі стандартною 24-тижневою тривалістю терапії (група III) або варіабельною тривалістю, залежно від результатів аналізу РНК ВГС на 4 тижні: пацієнти з ШВВ отримували 12-тижневий курс терапії (група I), без ШВВ – 24-тижневий курс терапії (група II).

^b Усі пацієнти лікувалися протягом 4-х тижнів, потім пацієнти з ШВВ (РНК ВГС < 600 МО/мл) були рандомізовані для лікування протягом 16 тижнів (група 1) або 24 тижнів (група 2) курсу терапії. Пацієнти без ШВВ (РНК ВГС ≥ 600 МО/мл) отримували 24-тижневий (група 3) курс терапії.

^c Пацієнти були рандомізовані в співвідношенні 1:2 для лікування протягом 16 або 24 тижнів.

^d Пацієнти були рандомізовані для лікування протягом 16 або 24 тижнів.

невої тривалості. Не вдалося виявити прогностичних чинників досягнення ШВВ за допомогою багатофакторного аналізу, проведеного в одному з цих досліджень¹¹⁷.

Предикторами СВВ в цих дослідженнях були генотип 2 ВГС, низьке початкове вірусне навантаження (≤ 800000 МО/мл) і відсутність мостоподібного фіброзу і цирозу¹¹⁸. Пацієнти з 2 і 3 генотипами ВГС, яким не вдалося досягти ШВВ (в основному пацієнти з 3 генотипом ВГС, високим вірусним навантаженням і наявністю мостоподібного фіброзу і цирозу) мають низьку частоту досяг-

нення СВВ при 24-тижневій терапії і для них, можливо, правильним буде подовження тривалості терапії, проте даний підхід не був проспективно оцінений.

На підставі цих даних виглядає можливим скорочення тривалості терапії до 12 або 16 тижнів у пацієнтів з 2 і 3 генотипами ВГС, що досягли ШВВ. Проте, недавнє велике багатоцентрове міжнародне дослідження, що включало 1469 пацієнтів з 2 і 3 генотипами ВГС, поставило під сумнію концепцію. Пацієнти були рандомізовані в групи, що отримували пегінтраферон альфа-2a по 180 мкг/

тиждень і рибавірин 800 мг/щодня впродовж 16 або 24 тижнів, без стратифікації на підставі ШВВ. На відміну від попередніх досліджень отримані результати показали, що терапія протягом 24 тижнів приводила до кращих результатів, ніж 16-тижнева (частота СВВ 76% і 65% відповідно, $p < 0,001$), навіть у пацієнтів з ШВВ (частота СВВ 85% і 79% відповідно).¹¹⁴ Одним з можливих пояснень подібних результатів може бути те, що в цьому дослідженні використовувалося фіксоване дозування рибавірину (800 міліграм), тоді як в інших дослідженнях доза рибавірину підбиралася відносно маси тіла.

Таким чином, у пацієнтів з 2 і 3 генотипами ВГС, які погано переносять запланований 24-тижневий курс терапії, лікування можна припинити в проміжку між 12 і 16 тижнями, за умови досягнення ШВВ. Проте, пацієнти мають бути проінформовані, що дана стратегія асоційована з більшою частотою рецидивів і що може виникнути потреба в повторній терапії протягом 24 тижнів.

Пацієнти з 3 генотипом ВГС і високим вірусним навантаженням відповідають на терапію гірше, ніж пацієнти з 3 генотипом ВГС і низьким вірусним навантаженням і пацієнти з 2 генотипом ВГС. З цієї причини у таких пацієнтів повинна розглядатися можливість тривалішої терапії. Подібні дані відсутні для груп пацієнтів, що важко піддаються терапії, таких як афро-американці, пацієнти з цирозом і хворі з коінфекцією ВІЛ/ВГС, і тому вищеприписана стратегія не може бути рекомендована для використання у цих пацієнтів.

Використання ШВВ у пацієнтів з 4 генотипом ВГС. Роль ШВВ була також вивчена у пацієнтів з 4 генотипом ВГС. Пацієнти з цим генотипом отримували лікування пегільованим інтерфероном альфа-2b у дозі 1,5 мкг/кг/тиждень і рибавірином по 10,6 мг/кг/добу з фіксованою (48 тижнів) тривалістю терапії або з такою, що варіює залежно від кліренсу вірусу (24 тижні для тих, хто досягнув ШВВ, 36 тижнів для тих, хто досягнув повної РВВ, і 48 тижнів при кліренсі вірусу пізніше 12 тижнів)¹¹¹. Частота СВВ у пацієнтів, що досягли ШВВ, склала 86%, у тих пацієнтів, які досягли повної РВВ – 76%, у пацієнтів з кліренсом вірусу після 12 тижнів – 56%, і у пацієнтів, рандомізованих в групу з фіксованою 48-тижневою тривалістю терапії, – 58%. Ці результати свідчать на користь того, що пацієнти з 4 генотипом ВГС, які досягли ШВВ, можуть бути успішно проліковані коротшим курсом терапії.

Ефект високих доз і більшої тривалості терапії. Стратегії, направлені на збільшення частоти СВВ у важких для лікування пацієнтів, включають використання вищих доз пегінтерферону і рибавірину або збільшення термінів терапії. Індукційна терапія високими дозами інтерферону в основному не принесла успіху. В одному з досліджень індукційна терапія високими дозами пегінтерферону альфа-2b (3 мкг/кг/тиждень – 1 тиждень, 1,5 мкг/кг/тиждень – 3 тижні і 1 мкг/кг/тиждень – 44 тижні) порівнювалася з терапією низькими дозами пегінтерферону альфа-2b (0,5 мкг/

кг/тиждень – 48 тижнів)¹²⁰. Вживання індукційної терапії високими дозами супроводилося більшою швидкістю кліренсу вірусу (на 4 тижні), в порівнянні зі стандартною терапією (22% і 7% відповідно), проте кількість пацієнтів з відсутністю РНК ВГС в кінці терапії була однаковою (71% і 61,5%)¹²⁰. Нажаль, дані щодо СВВ не були надані.

Ефективність призначення високих доз рибавірину (1600-3600 мг/день) у комбінації з пегінтерфероном в стандартному дозуванні вивчалася в невеликому дослідженні, що включало 10 пацієнтів з 1 генотипом ВГС і початковим вірусним навантаженням > 800000 МО/мл.¹²¹ Дев'яносто відсотків пацієнтів досягли СВВ. Хоча ці результати вельми обнадійливі, питання безпеки є головним предметом занепокоєння при даному підході, оскільки у пацієнтів розвинулася виражена анемія, що вимагало призначення всім хворим факторів росту, а двом – проведення гемотрансфузії.

Стратегія збільшення тривалості терапії у пацієнтів із сповільненим кліренсом вірусу (зникнення РНК ВГС з сироватки крові між 12 і 24 тижнями), оцінювалася в двох дослідженнях^{122,123}. В одному з цих досліджень пацієнти рандомізувалися в групу 48- або 72-тижневої терапії, якщо на 12 тижні не відбувся кліренс РНК ВГС¹²³, в іншому дослідженні проведений ретроспективний аналіз рандомізованих на початку дослідження пацієнтів в групі з різною тривалістю терапії¹²⁴. Досліджувані популяції не були гомогенні, відрізнялися як

по початкових характеристиках, так і по використаних терапевтичних режимах. Проте, результати показують на тенденцію до збільшення частоти СВВ з подовженням тривалості терапії з 48 до 72 тижнів. Частота СВВ зростає з 18% при 48-тижневій терапії до 38% при 72-тижневій терапії в одному дослідженні¹²³ і з 17% до 29% в іншому¹²². Збільшення частоти СВВ досягалося, насамперед, за рахунок зниження частоти рецидивів у пацієнтів, що отримували терапію протягом 72 тижнів. Ще в одному дослідженні було показано, що у пацієнтів, які не досягли ШВВ (присутність РНК ВГС в сироватці крові на 4 тижні терапії), шанси на досягнення СВВ також можуть бути підвищені при подовженні тривалості терапії з 48 до 72 тижнів¹²⁴. Частота СВВ була достовірно вища у пацієнтів, які отримували терапію протягом 72 тижнів (45%), в порівнянні з пацієнтами, що лікувалися 48 тижнів (32%)¹²⁴. Очевидно, що не у всіх пацієнтів збільшення тривалості терапії приводить до кращих результатів. Судячи з даних отриманих в дослідженні, в якому рандомізація в групі 48- і 72-тижневої терапії проводилася при включенні в дослідженнях¹²² не спостерігалось відмінностей в частоті досягнення СВВ між пацієнтами, що отримували лікування 48 або 72 тижні (53% і 54% відповідно)¹²². Пролонгація термінів лікування може розглядатися відносно пацієнтів, які повільно відповідають на терапію (кліренс РНК ВГС між 12 і 24 тижнями). Для уточнення: чи приносить збільшення термінів терапії додаткові

переваги пацієнтам, в яких кліренс вірусу не відбувся в проміжку між 4 і 12 тижнями терапії, необхідні подальші дослідження.

Побічні ефекти. Практично у всіх пацієнтів, які отримують лікування пегінтерфероном і рибавірином, розвивається один або більше небажаних ефектів терапії. Побічні ефекти є основною причиною модифікації доз препаратів або повної відміни терапії. У реєстраційних дослідженнях пегінтерферонів альфа-2а і 2b в комбінації з рибавірином від 10% до 14% пацієнтів були вимушені припинити лікування, у зв'язку з виникненням побічних ефектів^{71,72}. Найчастішими побічними ефектами в цих дослідженнях були грипоподібний симптом, що проявлявся як втома, головний біль, лихоманка і озноб, що виникали більш ніж у половини пацієнтів, а також психотричні побічні ефекти (депресія, підвищена збудливість і безсоння), що розвивалися у 22-31% пацієнтів.

Найчастішою причиною зниження дози препаратів є зміни лабораторних показників. Серед них нейтропенія (абсолютна кількість нейтрофілів (АКН) менше 1500/мм³) була найчастішим явищем, що розвинулося у 18-20% пацієнтів в двох великих клінічних дослідженнях III фази і вимагало зниження дози на 50% при АКН 750/мм³ і повної відміни терапії при АКН < 500/мм³.^{71,72} Нейтропенія важкого ступеня (АКН < 500/мм³) розвинулася у 4% пацієнтів. Незважаючи на зниження кількості нейтрофілів, серйозні інфекційні ускладнення розвиваються нечасто¹²⁵ і вживання грану-

лоцитарного колоніє-стимулюючого фактора рідко буває необхідним, за винятком пацієнтів з важким цирозом. Анемія спостерігалася приблизно в одній третині пацієнтів, досягаючи максимуму між 6 і 8 тижнями. Модифікацію дози у зв'язку з розвитком анемії (рівень гемоглобіну < 100 г/л) було потрібно провести у 9-15% пацієнтів у двох реєстраційних дослідженнях III фази. Рісткові фактори, такі як еритропоетин і дарбепоетин, використовувалися для боротьби з анемією, асоційованою із застосуванням пегінтерферону і рибавірину. Хоча фактори росту покращували самопочуття пацієнтів і зменшували необхідність в зниженні дози рибавірину, їх використання не збільшувало частоту СВВ¹²⁶⁻¹²⁸. В одному аналізі було показано, що використання гематологічних факторів росту практично подвоює вартість лікування хронічного гепатиту С¹²⁹. Не дивлячись на те, що вживання еритропоетину і дарбепоетину в основному безпечно, воно може призвести до розвитку серйозних небажаних проявів, включаючи серцевосудинні і тромбоемболічні зміни, істинну еритроцитарну аплазію, зростання певних видів раку і смерті¹³⁰.

На даний час є повідомлення про новий пероральний антагоніст рецепторів тромбопетину – елтромбопаг, який стимулює тромбопоез¹³¹. Вживання цього препарату впродовж 12 тижнів дозволило успішно пролікувати пацієнтів з гепатитом С і початковою тромбоцитопенією (20000–70000/мм³) проте чи дозволить цей продукт провести

повний курс терапії повинно бути ще досліджено. Таким чином, рутинне використання факторів росту не може бути рекомендоване на даний час і зменшення дози лікарських препаратів залишається основним методом боротьби з цитопеніями.

Нейропсихіатричні побічні ефекти включають депресію, тривожні стани, безсоння, емоційну нестабільність, зміни настрою, виражений психоз, суїцидальні думки, самогубство і вбивство. Найбільш достовірним чинником ризику розвитку депресії є наявність симптомів порушення настрою або тривоги ще до початку терапії. Наявність депресії в анамнезі і отримання високих доз інтерферону, а також жіноча стать були ідентифіковані як фактори ризику, проте менш надійні.

Інтерферон-індукована депресія складається з двох частково співпадаючих синдромів – депресивного синдрому, який характеризується тривожністю, розладами настрою і мислення, і нейровегетативного синдрому, що характеризується втому, анорексією, больовими відчуттями і психомоторною загальмованістю¹³³⁻¹³⁵. Депресивні симптоми дуже добре відповідають на терапію серотонінергічними антидепресантами, тоді як нейровегетативні симптоми – ні. Ці симптоми можуть ефективніше бути проліковані препаратами, що модулюють катехоламінергічну функцію. При виборі препарату необхідно враховувати взаємодію між препаратами, функцією печінки, можливість

медикаментозної гепатотоксичності й інші небажані явища. Рекомендується консультація і спостереження психіатра (див. розділ ведення пацієнтів з психіатричними захворюваннями).

Пегільовані інтерферони можуть провокувати автоімунні розлади, такі як автоімунний тироїдит, або можуть погіршувати перебіг вже існуючих автоімунних захворювань. Виходячи з цього, наявність у пацієнта автоімунного захворювання є відносним протипоказом до проведення протівірусної терапії. Головною дилемою, залишається те, що хронічний гепатит С може проявлятися симптомами, які симулюють ідіопатичний автоімунний гепатит, включаючи наявність позитивного тесту на антинуклеарні антитіла. Це загострює проблему диференціального діагнозу між хронічним гепатитом С з автоімунним компонентом, який може бути пролікований протівірусними препаратами, і ідіопатичним автоімунним гепатитом з ВГС-інфекцією, що приєдналася, і який вимагає терапії імуносупресивними препаратами. Корисними в даному випадку можуть бути – наявність автоімунного гепатиту в анамнезі, прояви інших автоімунних станів і ідентифікація специфічного Hla-галотипу¹³⁶. Може також бути корисною біопсія печінки. Рекомендується індивідуальний підхід з ретельним моніторингом в разі початку терапії.

Найчастішим побічним ефектом при вживанні рибавірину є гемолітична анемія. Оскільки рибавірин

виводиться нирками, особливої обережності необхідно дотримуватися при його вживанні у пацієнтів із захворюваннями нирок і нирковою недостатністю. Інші небажані ефекти рибавірину включають помірну лімфопенію, гіперурикемію, свербіння, висип, кашель і заложеність носа. Повідомлялося, що рибавірин був причиною смерті та аномалій плода у тварин, тому пацієнти, які одержують цей препарат, повинні використовувати методи контрацепції під час лікування і протягом 6 місяців після нього. Знання пацієнтами і особами, що доглядають за ними, відносно побічних ефектів і їх усунення, є невід'ємною частиною лікування і має важливе значення для досягнення успіху.

Вибір пацієнтів для лікування.

Дані рекомендації по лікуванню осіб з хронічним гепатитом С розроблені на основі результатів, отриманих в описаних вище рандомізованих, контрольованих рестаційних дослідженнях. Проте, ці дослідження, зазвичай, вельми

жорстко обмежені критеріями виключення і, таким чином, не відображають загальну популяцію пацієнтів, які потребують лікування. Потрібно більше даних про певні групи пацієнтів, таких як: пацієнти із захворюваннями нирок, депресією, активні наркомани, діти і пацієнти з коінфекцією ВІЛ/ВГС. Як і завжди в медицині необхідно добитися рівноваги між позитивними ефектами терапії і ризиком виникнення ускладнень від її проведення. Застосування цих принципів може бути досить складним, і відносна ефективність використання даних рекомендацій відповідно міняться. (Таблиці 10, 11 і 12).

Доцільно повторно відмітити, що дані рекомендації щодо відбору пацієнтів для лікування лише встановлюють спільний напрямок і не є суворими правилами. Рішення про проведення і лікування пацієнта повинні прийматися у кожному окремому випадку з врахуванням досвіду лікуючого лікаря і розуміння пацієнтом можливого ризику.

Таблиця 10

Характеристика хворих, для яких застосовуються загальні принципи терапії

- – особи віком 18 років і старші I
- – особи з HCV РНК у сироватці I
- – особи, біопсія печінки яких виявила хронічний гепатит і значний фіброз (мостоподібний фіброз або цироз); I
- – особи з компенсованими хворобами печінки (загальний білірубін сироватки < 1,5 г/дл; INR 1,5; альбумін сироватки > 3,4, кількість тромбоцитів 75000 мм і без ознак декомпенсації гепатиту (печінкова енцефалопатія або асцит) I
- – особи, які мали вихідні гематологічні і біохімічні показники: гемоглобін 13 г/дл для чоловіків і 12 г/дл для жінок; кількість нейтрофілів 1500/мм³, креатинін сироватки < 1,5 мг/дл I
- – особи, які бажають лікуватися і дотримують всіх вимог щодо лікування, I
- – особи, які не мають протипоказів (табл. 12)

Таблиця 11

Характеристики осіб, що потребують індивідуального підходу до терапії

- Невдале попереднє лікування інтерфероном з рибавірином або без нього, або монотерапією пегінтерфероном (невідповідачі або пацієнти з рецидивами).
- Ті, хто вживає наркотики або алкоголь, але бажають взяти участь у програмі позбавлення наркотичної залежності (такій, як програма лікування метадоном), або в програмі підтримки алкоголіків. Кандидати повинні утримуватися від зловживання наркотиками та алкоголем як мінімум протягом 6 місяців.
- Відсутність фіброзу або легкий фіброз при біопсії печінки.
- Гострий гепатит С.
- Наявність ВІЛ.
- Особи, молодші за 18 років.
- Хронічна хвороба нирок (при якій потрібний або не потрібний гемодіаліз).
- Декомпенсований цироз.
- Реципієнт трансплантата печінки .

Таблиця 12

Характеристики осіб, для яких терапія в даний час протипоказана

- Важке, неконтрольоване депресивне захворювання.
- Реципієнт трансплантату солідного органа (нирки, серця або легені) .
- Автоімунний гепатит або інший автоімунний стан, про який відомо, що він загострюється при вживанні пегінтерферону і рибавірину.
- Захворювання щитовидної залози без лікування.
- Вагітність або небажання / неможливість дотримуватися правил контрацепції.
- Особи з важкими внутрішніми хворобами: тяжка гіпертензія, серцева недостатність, важка ішемічна хвороба серця, діабет, який погано піддається лікуванню, хронічна обструктивна хвороба легенів.
- Діти віком до 2-х років.
- Люди з відомою гіперчутливістю до медикаментів, які застосовуються для лікування HCV.

Оцінка стану пацієнта до початку лікування і моніторинг під час і після терапії.

Рекомендується до початку терапії оцінити ризик ішемічної хвороби серця і досягти контролю над супутніми медичними проблемами, такими як неконтрольований цукровий діабет і гіпертонічна хвороба, а також провести скринінг всіх кандидатів на наявність симптомів депресії. Існує декілька затверджених шкал оцінки депресії, що заповнюються пацієнтом самостійно або його лікуючим лікарем.¹³⁷⁻¹⁴⁰

Під час терапії повинен здійснюватися моніторинг пацієнта для оцінки відповіді на терапію і виникнення небажаних явищ. Розумною частотою можна назвати щомісячні візити до лікаря протягом перших 12 тижнів лікування з подальшою частотою візитів кожні 8-12 тижнів до кінця терапії. На кожному візиті пацієнт має бути опитаний на предмет виявлення небажаних явищ або депресії. Також необхідно з'ясувати наскільки пацієнт дотримується режиму терапії. Лабораторний моніторинг повинен

включати розгорнений аналіз крові, рівні сироваткового креатиніну і АЛТ, а також визначення вмісту РНК ВГС на 4, 12, 24 тижнях і далі кожні 4-12 тижнів до кінця терапії, а також через 24 тижні після закінчення лікування. Функція щитовидної залози повинна оцінюватися кожні 12 тижнів впродовж лікування.

У пацієнтів, що досягли СВВ, зазвичай, спостерігається поліпшення гістології печінки і клінічних результатів^{141,142}. Проте, у тих пацієнтів, що досягли СВВ, але мають цироз печінки, залишається ризик печінкової декомпенсації і розвитку ГЦК та смерті в короткостроковій перспективі (5 років),¹⁴³ і тому такі пацієнти повинні залишатися під спостереженням і періодично обстежуватися для виявлення ГЦК¹⁴⁴. Нема жодної необхідності проводити біопсію печінки після лікування у пацієнтів, що досягли СВВ.

Рекомендації:

9. Рішення про лікування повинні прийматися індивідуально з врахуванням важкості захворювання печінки, можливих побічних ефектів, ймовірності відповіді на лікування, наявності супутніх захворювань і готовності пацієнта до терапії (Клас Іа, рівень 3).

10. За наявності даних гістологічного дослідження печінки лікування показано пацієнтам, в яких є мосто-подібний фіброз або компенсований цироз, якщо нема протипоказів до терапії (Клас І, рівень В).

11. Оптимальним лікуванням хронічного гепатиту С є комбінована терапія пегінтерфероном і рибавірином (Клас І, рівень А).

12. Рівень РНК ВГС має бути оцінений за допомогою чутливого кількісного аналізу, безпосередньо перед початком лікування і на 12 тижні терапії (Клас І, рівень А).

ВГС-інфекція генотип 1

13. Необхідно планувати лікування пегінтерфероном і рибавірином протягом 48 тижнів; доза пегінтерферону альфа-2а повинна складати 180 мкг/тиждень підшкірно з рибавірином у дозі 1000 міліграм для осіб з масою тіла ≤ 75 кг і 1200 міліграм для тих, у кого маса тіла > 75 кг; доза пегінтерферону альфа-2b повинна складати 1,5 мкг/кг/тиждень підшкірно з рибавірином в дозі 800 міліграм для осіб з масою тіла < 65 кг, 1000 міліграм для осіб з масою тіла > 65 кг до 85 кг, 1200 міліграм для осіб з масою тіла > 85 кг до 105 кг і 1400 міліграм для тих, у кого маса тіла > 105 кг (Клас І, рівень А).

14. Можна припиняти лікування пацієнтів, які не досягли ранньої вірусологічної відповіді (РВВ; зниження рівня РНК ВГС на $\geq 2 \log$ на 12 тижні терапії) (Клас І, рівень А).

15. Пацієнти, що не досягли повної РВВ (відсутність РНК ВГС в сироватці крові на 12 тижні лікування) мають бути повторно обстежені на 24 тижні і, якщо РНК ВГС продовжує визначатися, лікування припиняється (Клас І, рівень А).

16. У пацієнтів з генотипом 1 ВГС і повільним кліренсом вірусу (РНК ВГС перестає визначатися в сироватці крові між 12 і 24 тижнями) можливий розгляд питання про збільшення термінів терапії до 72 тижнів (Клас Іа, рівень В).

17. Пацієнтів з генотипом 1 ВГС, у яких лікування тривало впродовж 48 або 72 тижнів, з негативними результатами чутливого дослідження на РНК ВГС після цього лікування, необхідно повторно досліджувати на РНК ВГС через 24 тижні, щоб задокументувати стійку вірусологічну відповідь (СВВ; відсутність РНК ВГС у сироватці крові через 24 тижні після закінчення лікування) (Клас I, рівень А).

ВГС-інфекція генотипи 2 і 3.

18. Необхідно призначити лікування пегінтерфероном з рибавірином протягом 24 тижнів, застосовуючи дозу рибавірину 800 міліграм (Клас I, рівень А).

19. Пацієнтів, у яких лікування продовжувалося впродовж 24 тижнів, з негативними результатами чутливого методу виявлення РНК ВГС після цього лікування, необхідно повторно досліджувати на РНК ВГС через 24 тижні, щоб задокументувати СВВ (Клас I, рівень А).

20. Пацієнти з цирозом печінки внаслідок вірусного гепатиту С, які досягли СВВ, незалежно від генотипу, повинні продовжувати спостерігатися лікарем з інтервалом 6-12 місяців з метою виявлення ГЦК (Клас ІІа, рівень 3).

Повторне лікування пацієнтів, що не відповіли на попереднє лікування.

Підхід до лікування осіб з невдалим початковим лікуванням залежить від типу відповіді на початкову терапію, від ефективності початкової терапії і від характеристик вірусу та хазяїна. Від 20% до 50% пацієнтів, які отримують лікування пегільова-

ним інтерфероном і рибавірином, не досягають СВВ. Нездатність досягнути СВВ в результаті курсу терапії пегільованим інтерфероном і рибавірином може бути результатом відсутності відповіді на лікування, вірусологічного прориву або рецидиву. Погане дотримання призначеного режиму лікування і недоречне зниження дози препаратів можуть вносити свій вклад у формування недостатньої частоти відповіді. Індукція антитіл до пегінтерферону відповідальна лише за дуже малу долю випадків неуспішної терапії.

Невідповідачі (non-responders).

Приблизно у 13% пацієнтів при терапії пегільованим інтерфероном і рибавірином не вдається досягти кліренсу вірусу з сироватки крові^{71,72}. Можливі варіанти лікування для невідповідачів на терапію пегільованим інтерфероном і рибавірином обмежені. Повторна терапія з використанням того ж режиму приводить до досягнення СВВ менше ніж в 5% пацієнтів, і тому її не варто рекомендувати¹⁴⁵. Немає переконливих доказів ефективності заміни інтерферону¹⁴⁶. Підтримуюча терапія пегінтерфероном з метою затримки або запобігання прогресу цирозу і печінкової декомпенсації в даний час досліджується в двох рандомізованих дослідженнях, що тривають, і в одному, що закінчилося в США і Європі¹⁴⁷. Результати одного з цих досліджень, HALT-C, недавно були опубліковані¹⁴⁸. У цьому дослідженні, не дивлячись на статистично вірогідне зниження рівня АЛТ, РНК ВГС і активності некрозозапального процесу в печінці у пацієнтів, що

отримували лікування, частота клінічної декомпенсації і прогресування до гістологічно підтвердженого цирозу була практично такою ж, як і в групі, що не отримувала лікування, 34,1% і 33,8% відповідно (відношення ризиків 1,01). Таким чином, на підставі даних, отриманих в дослідженні HALT-C, підтримуюча терапія із застосуванням низьких доз пегінтерферону альфа-2а (90 мкг/тиждень) не показана пацієнтам з хронічним гепатитом С, які мають мостоподібний фіброз або цироз печінки, і які не відповіли на стандартний курс терапії пегінтерфероном з рибавірином. Поки не стали доступними дані досліджень по вживанню альтернативного режиму для повторної терапії, вирішення про проведення такої терапії має бути індивідуальним. Невідповідачі на терапію пегінтерфероном і рибавірином, в яких є важкий фіброз печінки, повинні, згідно рекомендацій AASLD, пройти скринінг для виявлення ГЦК і варикозно розширених вен стравоходу та обстежуватися для підготовки до трансплантації печінки, якщо вони є відповідними кандидатами. Пацієнти з помірним фіброзом (METAVIR і IASL ≤ 1 або Batts-ludwig і Ishak ≤ 2) повинні спостерігатися без лікування.

Повторна терапія пегінтерфероном альфа-2а або 2b пацієнтів, що не відповіли на попередню терапію стандартним інтерфероном з рибавірином або без нього, оцінювалася в трьох дослідженнях¹⁴⁹⁻¹⁵¹. Частота СВВ була вища у пацієнтів, які раніше отримували монотерапію інтерфероном, і коливалася від 20% до

40%; вона була меншою у невідповідачів на попередню комбіновану терапію інтерфероном і рибавірином, коливалася у межах від 8% до 10%.

Пацієнти, які з більшою ймовірністю можуть досягти СВВ при повторній терапії, це: інфіковані не-1 генотипом ВГС, мають низький рівень початкового вірусного навантаження, менш виражений фіброз печінки, належать до білої раси і як попереднє лікування отримували монотерапію інтерфероном¹⁵⁰.

Пацієнти з рецидивом. У більшості випадків рецидив розвивається протягом перших 12 тижнів після закінчення терапії, а пізні рецидиви, за межами 24 тижнів, зустрічаються виключно рідко. Пацієнти з рецидивом з високою частотою відповідають на ту ж саму терапію, проведену вдруге, проте, все ще матимуть неприйнятну частоту рецидивів. Для пацієнтів з рецидивом після комбінованої терапії стандартним інтерфероном і рибавірином досліджувалися два режими терапії: пегінтерферон альфа-2b в стандартній дозі 15 мкг/кг/тиждень і фіксована доза рибавірину – 800 мг/добу і пегінтерферон альфа-2b в низькій дозі, 1 мкг/кг/тиждень, і рибавірин, дозований по масі тіла, 1000-1200 мг/добу¹⁵¹. Загальна частота СВВ склала 42% і, хоча вона була вищою в групі пацієнтів, які отримували стандартну дозу пегінтерферону (50%), ніж в групі пацієнтів, що отримували низьку дозу (32%), кількість хворих у дослідженні була надто малою для аргументованих висновків. Дані про повторну терапію пацієнтів з рецидивом після лікування пегінтерфероном

і рибавірином ще не опубліковані.

Особи з рецидивами після початкової відповіді, в загальному, досягали відповіді при повторному лікуванні. В одному дослідженні майже половина пацієнтів з рецидивом після лікування інтерфероном (без рибавірину), досягнула СВВ після повторного лікування інтерфероном альфа і рибавірином протягом 24 тижнів⁶⁶. Сприятливий результат лікування прогнозували ті ж чинники, що були встановлені в попередніх дослідженнях: генотипи 2 і 3 та низьке навантаження РНК ВГС. Хоча дослідження по застосуванню пегінтерферону альфа і рибавірину для лікування осіб з рецидивами не завершені, їх результати дозволяють стверджувати, що оптимальну відповідь на повторне лікування можна досягнути при використанні найбільш потужних серед доступних режимів лікування.

Рекомендації:

21. Повторна терапія пегінтерфероном і рибавірином пацієнтів, які не досягли СВВ після попереднього курсу лікування пегінтерфероном і рибавірином, не рекомендована навіть якщо буде призначений інший тип пегільованого інтерферону (для пацієнтів з рецидивом, Клас III, рівень С; для невідповідачів, Клас III, рівень В).

22. Повторна терапія пегінтерфероном і рибавірином може розглядатися для невідповідачів або пацієнтів з рецидивом, які під час попереднього курсу лікування отримували непегільований інтерферон з рибавірином або без нього, або монотерапію пегінтерфероном, особливо якщо у цих

пацієнтів є мостоподібний фіброз або цироз печінки (Клас Іа, рівень В).

23. Підтримуюча терапія не рекомендується пацієнтам, що мають мостоподібний фіброз або цироз печінки, і не відповіли на терапію пегінтерфероном і рибавірином (Клас III, рівень В).

Особливі групи пацієнтів.

Лікування пацієнтів з нормальним рівнем сироваткових амінотрансфераз. У минулому була деяка невизначеність щодо того, як вести пацієнтів, інфікованих ВГС, з нормальним рівнем активності сироваткових амінотрансфераз, особливо АЛТ^{152,153}. Одна з проблем полягає в тому, що саме вважати нормальним рівнем АЛТ, інша – чи потребують пацієнти з нормальним рівнем АЛТ лікування. Щодо першої проблеми, то верхня межа норми (ВМН) в основному визначалася для кожної лабораторії окремо за допомогою скринінгу ймовірно здорових добровольців і визначається як середнє значення \pm 2 стандартних відхилення. Проте, зазвичай не приділяється належної уваги тому факту, що рівень АЛТ відрізняється залежно від віку, раси, статі та індексу маси тіла^{154,155}. Зважаючи на ці міркування, недавно було запропоновано вважати, що ВМН має бути 30 МО/л для чоловіків і 19 МО/л для жінок¹⁵⁶, проте, багато лабораторій продовжують дотримуватися ВМН для АЛТ близько 40 МО/мл. Таким чином, враховуючи, що рівень АЛТ може коливатися з часом, загально-визнаним визначенням наявності стійко нормального рівня АЛТ є задокументований рівень АЛТ менше ніж

40 МО/л при 2 або 3 вимірах з інтервалом, щонайменше місяць, за період 6 місяців^{156,157}.

Хоча в середньому, пацієнти із стійко нормальним рівнем АЛТ мають значно менш тяжкий фіброз печінки, ніж пацієнти з підвищеним рівнем АЛТ,^{78,155,158,159} є повідомлення про важкий фіброз (5%-30%) і навіть цироз печінки (1,3%) у пацієнтів цієї групи¹⁶⁰⁻¹⁶².

Отже, стає очевидним, що пацієнти з нормальним рівнем АЛТ потребують терапії, якщо при біопсії печінки у них виявлений значний фіброз. Більше того, є багаточисленні дослідження, які показують, що частота досягнення СВВ при стандартній терапії у пацієнтів з нормальним рівнем АЛТ не відрізняється від такої у пацієнтів з підвищеним рівнем ферментів, і що дана терапія однаково безпечна в обох групах^{82-84,163-165}.

Рекомендації:

24. Незалежно від рівня сироваткової аланінамінотрансферази, рішення про початок лікування пегінтерфероном і рибавирином повинно прийматися індивідуально в кожному випадку, на основі ступеня важкості захворювання печінки, визначеного за допомогою біопсії, можливості серйозних побічних ефектів, вірогідності відповіді і наявності супутніх захворювань (Клас I, рівень B).

25. Режим терапії у пацієнтів, інфікованих ВГС, з нормальним рівнем амінотрансфераз має бути таким самим, як і у пацієнтів з підвищеним рівнем амінотрансфераз (Клас I, рівень B).

Діагностика і лікування ВГС інфікованих дітей. Поширеність ВГС-інфекції серед дітей в США точно не відома¹⁶. Результати недавнього національного консенсусу вказують на те, що в США хронічним гепатитом С страждає від 23048 до 42296 дітей і щорік реєструється 7200 нових випадків, в основному пов'язаних з вертикальною передачею¹⁶⁶. Поширеність серологічних маркерів ВГС збільшується з віком і складає 0,2% для дітей від 6 до 11 років і 0,4% для дітей від 12 до 19 років¹⁶⁷. Подальше дослідження показало низьку поширеність ВГС-інфекції (0,1%) серед міської популяції ВІЛ-негативних дітей у віці менше 6 років¹⁶⁸.

В результаті повсюдного тестування донорів крові на наявність анти-ВГС, починаючи з 1992 р.^{169,170} шлях передачі від матері до дитяти (вертикальний або перинатальний) випередив посттрансфузійний гепатит С і став найпоширенішим шляхом передачі вірусу гепатиту С у дітей в США. Поширеність ВГС-інфекції у жінок дітородного віку складає 1,2% і вище у ін'єкційних наркоманок і ВІЛ-коінфікованих,^{167,171,172} проте рутинний скринінг усіх вагітних на наявність антитіл до ВГС не рекомендується.¹⁶⁷ Селективне обстеження, засноване на виявленні чинників ризику, підтримується деякими лікарями, проте не дозволяє виявити всіх випадків інфекції.¹⁶⁷

Ризик перинатальної передачі ВГС складає від 45 до 6%, і є в 2-3 рази вищим для матерів з ВІЛ/ВГС-коінфекцією.¹⁷³⁻¹⁸⁰ Деякі педіатри рекомендують родорозршення про-

тягом перших 6 годин після розриву плодової оболонки, щоб уникнути передачі вірусу, якщо відомо, що мати ВГС-інфікована.¹⁷¹⁸¹ Дані на підтримку родорозрішення ВГС-інфікованих матерів шляхом кесаревого розтину недостатні і більшість організацій не рекомендують такий підхід.¹⁶⁷ Схожим чином, не дивлячись на те, що ВГС був ідентифікований в грудному молоці інфікованих матерів,¹⁸² немає даних, які вказують на передачу ВГС з грудним молоком і грудне вигодовування ВГС-інфікованими матерями не заборонене.¹⁸³ Окрім того, в США горизонтальна передача від дитини – дитині зустрічається рідко. У зв'язку з цим Американська Академія Педіатрії не рекомендує обмежень у відвідуванні школи або участі у звичайній активності, включаючи заняття спортом, для дітей з ВГС-інфекцією.¹⁶⁷

Обстеження новонароджених від матерів з ВГС інфекцією повинно проводитися, оскільки існує ризик перинатальної передачі. Визначення термінів обстеження є складним питанням, оскільки материнські антитіла, отримані новонародженим через плаценту, можуть циркулювати в його крові до 18-місячного віку^{17,184}. Виходячи з цього, рекомендації, що є на даний момент, радять відкласти тестування таких дітей на наявність анти-ВГС до 18-місячного віку.¹⁶⁷ Якщо бажана рання діагностика, можливе проведення тесту на РНК ВГС у віці 1-2 місяці. Проте чутливість тесту на РНК ВГС в цьому віці низька і при негативному результаті аналіз має бути повторений пізніше. Таким чином, доцільніше відкласти

аналіз на РНК ВГС до 6-місячного віку, коли чутливість його підвищується.¹⁸⁵

Існує ряд відмінностей у перебігу ВГС-інфекції в дорослих і дітей. У дітей з гострим гепатитом С менш ймовірна наявність симптомів, частіше відбувається спонтанний кліренс вірусу, а також рівні амінотрансфераз у них нормальні або близькі до нормальних.¹⁸⁶ В недавно опублікованому звіті дослідження, в якому приймали участь 157 дітей, інфікованих ВГС в період між 1990 і 2001 роками, у 28% розвинувся спонтанний кліренс інфекції після 10-річного періоду спостереження.¹⁸⁷ У 25% неонатально інфікованих розвинувся спонтанний кліренс вірусу до 7,3 років. Молодший вік на момент початку спостереження і нормальний рівень АЛТ сприяли спонтанному кліренсу ($P < 0,0001$).¹⁸⁷

Незалежно від шляху передачі (вертикальний або трансфузійний) у дітей з гепатитом С спостерігався повільний розвиток хвороби протягом від 5 до 20 років.¹⁸⁸⁻¹⁹¹ Дослідження біопсійного матеріалу, отриманого у дітей, продемонстрували мінімальний фіброз і зрідка розвиток цирозу в період від 15 до 20 років після інфікування.¹⁹²⁻¹⁹⁴ Проте важке захворювання також може розвинути, що було продемонстровано в дослідженні 60 дітей, у 12% яких при біопсії печінки був виявлений мостоподібний фіброз при середній тривалості інфекції в 13 років.¹⁹⁵ При подальшому спостереженні двом пацієнтам була проведена трансплантація печінки, при цьому в одного з них була недиагностована ГЦК.

До теперішнього часу мало що відомо про можливість значної захворюваності і смертності від причин, пов'язаних із захворюванням печінки, у дітей за час їх життя. В одному ретроспективному дослідженні літніх пацієнтів з Азії, інфікованих ВГС у дитинстві, цироз печінки при біопсії був виявлений в 71% з тих, хто був інфікований понад 60 років.¹⁹² На жаль, не було надано жодної інформації щодо наявності або відсутності у цих пацієнтів таких чинників як неалкогольна жирова хвороба печінки, діабет, зловживання алкоголем або інфікування іншими вірусними гепатитами.

Як і у дорослих, найскладнішою проблемою є визначення кандидатів для терапії. Можна передбачити, що відносна помірність захворювання, яка має місце у більшості дітей на початковому етапі інфекції і ймовірність кращого лікування в майбутньому є аргументом проти рутинного проведення лікування. Також здається обґрунтованим припущення про те, що середнє дитя, ймовірно, буде інфіковано впродовж наступних 50 років і, тому стандартне лікування йому може бути показане.

Ранні дослідження ефективності лікування дітей були обмежені використанням монотерапії інтерфероном, у зв'язку з тим, що дослідники на тваринах давали підстави вважати, що рибавірин потенційно володіє тератогенним і ембріоцидним впливом і на людей.¹⁹⁶⁻²⁰¹

Додавання рибавірину до інтерферону альфа привело до збільшення частоти СВВ, в порівнянні з моноте-

рапією інтерфероном.^{199,200} У зв'язку з тим, що пегільований інтерферон альфа в комбінації з рибавірином став стандартом терапії дорослих, більшість останніх досліджень з лікування дітей інфікованих ВГС, проводилися з використанням пегільованого інтерферону і рибавірину.

У одному з цих досліджень в 59% з 62 інфікованих дітей і підлітків, що отримували пегінтерферон альфа-2b 1,5 мкг/кг/тиждень і рибавірин 15 мг/кг/добу впродовж 48 тижнів, розвинулася СВВ.²⁰² Як і в дорослих, частота СВВ була значно вища у дітей, інфікованих 2 і 3 генотипами ВГС (100%), у порівнянні з тими, хто був інфікований 1 генотипом ВГС (48%). Небажані прояви були причиною модифікації дози в 31% і припинення терапії у 7% пацієнтів. Схожі результати були отримані і в подальшому дослідженні, в якому частота досягнення СВВ склала 50%, а зменшення дози інтерферону у зв'язку з нейтропенією було потрібно в 23% пацієнтів.²⁰³

Дані останніх досліджень вказують на те, що лікування дітей з гепатитом С пегінтерфероном і рибавірином є безпечним і приводить до більшої частоти СВВ, ніж терапія стандартним інтерфероном. Відповідно, комбінація пегінтерферону альфа-2b і рибавірину була затверджена FDA для лікування дітей. Лікування дітей з генотипом 1 ВГС протягом 48 тижнів комбінацією цих препаратів виглядає обґрунтованим, проте доступні зараз дані недостатні, щоб рекомендувати використання 24-тижневого курсу терапії для дітей, інфікованих 2 і 3 генотипами ВГС.

Рекомендації:

26. Діагностику і тестування дітей, у яких підозрюється хронічний гепатит С, необхідно проводити так само, як і у дорослих (Клас I, рівень B).

27. Рутинне тестування на анти-ВГС при народженні дітей, матері яких інфіковані ВГС, не рекомендується у зв'язку з високою частотою позитивних результатів, обумовлених пасивною передачею антитіл від матері. Тестування на анти-ВГС може проводитися у віці 18 місяців або старше (Клас I, рівень B).

28. Тестування на РНК ВГС може бути проведене у віці 1-2 місяці у дітей, народжених матерями, що інфіковані ВГС, якщо бажаний ранній діагноз (Клас II, рівень B).

22. Діти у віці від 2 до 17 років інфіковані ВГС, повинні розглядатися як кандидати для терапії з використанням тих же критеріїв, що і дорослі (Клас IIa, рівень B).

23. Діти повинні отримувати терапію пегільованим інтерфероном альфа-2b в дозі 60 мкг/м² в комбінації з рибавірином в дозі 15 мг/кг/добу протягом 48 тижнів (Клас I рівень B).

Діагноз, природний перебіг хвороби і лікування осіб з коінфекцією ВІЛ. Приблизно 25 % ВІЛ-інфікованих у країнах Заходу також хворіють на хронічний гепатит С.²⁰⁴ В Сполучених Штатах до 8 % пацієнтів з хронічним гепатитом С можуть бути коінфіковані ВІЛ.^{7, 204, 205} З моменту впровадження в практику високоактивної антиретровірусної терапії (ВААРТ) в 1996 р., захворювання печінки, пов'язане з ВГС, стає усе більш важливою причиною

захворюваності і смертності ВІЛ-інфікованих пацієнтів.²⁰⁵⁻²⁰⁷

Із-за високої поширеності коінфекції ВІЛ/ВГС, і через те, що лікування кожної з інфекцій може відрізнитися від такого ж у моноінфікованих пацієнтів, всі пацієнти з ВГС інфекцією, що мають фактори ризику інфікування ВІЛ, повинні бути обстежені на ВІЛ. Як для пацієнтів без ВІЛ-інфекції, звичайною практикою є обстеження на антитіла до ВГС з підтвердженням позитивних результатів тестами на РНК ВГС. Проте, приблизно в 6 % ВІЛ-позитивних пацієнтів не утворюються антитіла до ВГС; тому необхідно обстежувати на РНК ВГС хворих з нез'ясованим захворюванням печінки і відсутністю анти-ВГС^{208,209}

Терміновість лікування коінфікованих осіб вища, ніж осіб лише з інфекцією ВГС. Хвороба печінки у ВІЛ/ВГС-коінфікованих пацієнтів прогресує швидше, і в них приблизно в два рази підвищений ризик розвитку цирозу.^{210,211} Успішне лікування вірусного гепатиту С може поліпшити переносимість ВААРТ шляхом зниження ризику гепатоксичності.^{212,213}

Вірогідність досягнення СВВ у пацієнтів з ВІЛ/ВГС-коінфекцією менша, ніж у пацієнтів з моноінфекцією ВГС.

Перевагу терапії пегінтерфероном альфа і рибавірином було показано в 4 крупних дослідженнях (таблиця 13).²¹⁶⁻²¹⁹ У найбільшому дослідженні (APRICOT) 868 пацієнтів було рандомізовано для терапії стандартним інтерфероном альфа-2a (3 млн. МО 2 р/тижд) і рибавіри-

Таблиця 13

Ключові дослідження лікування вірусного гепатиту С у ВІЛ-інфікованих пацієнтів (Таблиця адаптована з Thomas, Hepatology 2006;43:S221-S229)

Характеристика	APRICOT ²¹⁷	ACTG 5071 ²¹⁶	RIBAVIC ²¹⁸	Barcelona ²¹⁵
Кількість пацієнтів	868	133	412	95
Пегінтерферон	2a	2a	2b	2b
Рибавірин	800 мг	600-1000 мг	800 мг	800, 1000, 1200 мг ¹
ВІЛ і CD4 статус	> 200/мм ³ або 100-200/мм ³ і РНК ВІЛ < 5000 копій/мл	> 100/мм ³ і РНК ВІЛ < 10000 копій/мл	> 200/мм ³	> 250/мм ³ і РНК ВІЛ < 10000 копій/мл
АЛТ	Підвищено в 2 рази	н/д	н/д	1,5 ВМН
% генотип 12	60	77	48	55
% мостоподібний фіброз або цироз ²	12	11 (цироз)	39	29
СВВ в групі Пег+РВВ у пацієнтів з 1 генотипом ³	29%	14%	17%	38%

Скорочення:

АЛТ – аланінамінотрансфераза; ВМН – верхня межа норми; н/д – немає даних.

¹За масою тіла < 65, 65-75 > 75 кг²Узято з групи отримуючої пегінтерферон і рибавірин; цироз визначався як F4-6 МНАІ або F3-4 METAVIR³Відповідає частоті стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, отримуючих пегінтерферон і рибавірин. Частота вказана для пацієнтів з 1 генотипом ВГС, за винятком досліджень RIBAVIC і Barcelona, де згруповані пацієнти з 1 і 4 генотипами.

ном (800 мг/добу), пегінтерфероном альфа-2а 180 мкг/тижд і плацебо, або пегінтерфероном альфа-2а 180 мкг/тижд і рибавірином 800 мг/добу протягом 48 тижнів. Загальна частота СВВ складала 12%, 20% і 40% відповідно.²¹⁷ У пацієнтів з генотипом 1 ВГС частота СВВ складала 29 % у групі пегінтерферону альфа і рибавірину, тоді як СВВ у пацієнтів з генотипами 2 і 3 ВГС спостерігався в 62 %. Крім генотипу, низьке початкове вірусне навантаження (еквівалентне $\leq 5,7 \log_{10}$ МО/мл) також було асоційоване з досягненням СВВ. Як і у випадку з пацієнтами без ВІЛ-інфекції, у хворих, які лікувалися пегінтерфероном альфа і

рибавірином, але не досягли РВВ (85 з 289 пацієнтів), виключно рідко розвивається СВВ (2 з 85 пацієнтів).

Препарати були відмінені у 25% пацієнтів, що отримували пегінтерферон і рибавірин, у тому числі в 15% випадків припинення лікування було пов'язане з побічними ефектами. Декомпенсація функцій печінки розвинулася в 14 з 860 пацієнтів, що отримали, щонайменше, 1 дозу призначених препаратів. У всіх 14 пацієнтів був цироз печінки, причому в 7 з них на момент початку терапії тяжкість цирозу складала 7 і більше балів за шкалою Чайлд-пью. Інші маркери цирозу, такі як низький рівень тром-

боцитів, і використання діданозіна в схемі ВААРТ також були асоційовані з розвитком декомпенсації печінки.²²⁰ Схожа частота відповіді на терапію і профіль токсичності спостерігалися в останніх трьох крупних дослідженнях, включаючи два дослідження, що проводилися з пегінтерфероном альфа-2b.

Відсутні дані, на підставі яких можна було б сформулювати певні рекомендації щодо дозування препаратів і тривалості терапії у коінфікованих пацієнтів. До появи таких даних рекомендується проводити терапію протягом 48 тижнів із застосуванням тих же доз пегінтерферону і рибавіріну, що і в моноінфікованих ВГС пацієнтів.

При лікуванні пацієнтів з ВІЛ/ВГС-коінфекцією виникають додаткові питання, пов'язані з безпекою терапії. Рибавірин-асоційована анемія є великою проблемою як в коінфікованих ВІЛ, так і в моноінфікованих пацієнтів.²²¹ Рибавірин-асоційована анемія виникає особливо часто і протікає важко у тих пацієнтів, які приймають зідовудин (AZT).²²² Рибавірин інгібує інозин-5-монофосфат дегідрогеназу, що потенціює токсичність діданозину (ddi).^{223,224} У зв'язку з тим, що є повідомлення про розвиток маніфестного і навіть фатального лактацидозу у деяких пацієнтів, приймаючих рибавірин і ddi, призначення рибавіріну пацієнтам, які одержують цей препарат, протипоказане.^{220,224-226} Терапія інтерфероном призводить до дозозалежного зниження кількості лейкоцитів і абсолютної кількості Cd4+ лімфоцитів,

при цьому в процентному вираженні рівень Cd4+ клітин практично не змінюється і його застосування не асоційоване з розвитком опортуністичних інфекцій.^{216-218,221,227-230} Фактично, терапія пегінтерфероном альфа призводить до зниження рівня РНК ВІЛ приблизно на 0,7-log, що дає підстави вважати існування прямого впливу, інгібуючого реплікацію ВІЛ, хоча цей ефект не стійкий і зникає у разі припинення терапії пегінтерфероном альфа. Суперечливим залишається питання щодо того, які пацієнти з ВІЛ/ВГС-коінфекцією повинні отримувати терапію з приводу гепатиту С, оскільки більший ризик розвитку цирозу має бути співвіднесений з меншою частотою СВВ і додатковими проблемами безпеки терапії в цієї групи пацієнтів. Як і у випадку з пацієнтами без ВІЛ-інфекції, ці рішення повинні прийматися залежно від стадії захворювання печінки (див. розділ по біопсії печінки). Відносно пацієнтів з ВІЛ/ВГС-коінфекцією, які починають отримувати антиретровірусну терапію, недостатньо інформації, щоб рекомендувати якийсь певний період очікування до початку лікування гепатиту С. До того ж доступні вельми обмежені дані про частоту СВВ у пацієнтів з кількістю Cd4+ клітин менше 200/мм³ і не ясно, що є більш інформативним: найменша зареєстрована кількість Cd4+ клітин або їх кількість на момент початку лікування вірусного гепатиту С.^{231,232} В більшості установ, що займаються цією проблемою, терапія вірусного гепатиту С відкладається, щонайменше, на декілька місяців, щоб побічні ефекти антире-

тровірусної терапії не співпадали з побічними ефектами від пегінтерферону і рибавірину. За наявності відповідних показів, терапія ВІЛ-інфекції має бути оптимізована до початку лікування гепатиту С. Для пацієнтів з ВІЛ/ВГС-коінфекцією, які не підпадають під встановлені критерії для початку лікування ВІЛ (наприклад, рівень $Cd4+$ клітин у них $> 350/мм^3$), не ясно чи дає антиретровірусна терапія додаткові переваги, стосовно досягнення СВВ або уповільнення прогресування хвороби печінки. Пацієнти з декомпенсованою хворобою печінки (класи В і С по Чайлд-пью) не є кандидатами для лікування і повинні оцінюватися з точки зору можливості трансплантації печінки.

Результати трансплантації печінки у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією в даний час досліджуються.²³³ У пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/ВГС фіброз і цироз печінки розвивається швидше, ніж у пацієнтів, інфікованих лише ВГС. Крім того, додаткові проблеми виникають в результаті взаємодії лікарських препаратів і мітохондріальної токсичності.²³⁴

Рекомендації:

31. Необхідно проводити обстеження всіх ВІЛ-інфікованих осіб на анти-ВГС (Клас I, рівень В).

32. Дослідження РНК ВГС повинно проводитися у всіх ВІЛ-інфікованих пацієнтів, позитивних на анти-ВГС, з метою підтвердження діагнозу, а також у тих пацієнтів, в яких анти-ВГС не виявлено але є ознаки нез'ясованого захворювання печінки (Клас I, рівень В).

33. Лікування гепатиту С необхід-

но проводити у тих пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/ВГС, в яких ймовірність важкого захворювання печінки і відповіді на терапію перевищують ризик небажаних ефектів терапії (Клас I, рівень А).

34. Як початкова терапія гепатиту С у більшості ВІЛ-інфікованих пацієнтів повинні використовуватися пегінтерферон альфа і рибавірин протягом 48 тижнів, у дозах рекомендованих для лікування пацієнтів з моноінфекцією ВГС (див. рекомендацію 13) (Клас I, рівень А).

35. По можливості пацієнти, що приймають зідовудин (AZT) і, особливо, діданозин (ddI), мають бути переведені на еквівалентні антиретровірусні препарати до початку терапії рибавірином (Клас I, рівень С).

36. ВІЛ-інфіковані пацієнти з декомпенсованим захворюванням печінки (класи В і С по Чайлд-пью) не повинні отримувати терапію пегінтерфероном альфа і рибавірином, а можуть розглядатися як кандидати для трансплантації печінки. (Клас ІІа, рівень 3).

Лікування пацієнтів з хворобою нирок. Гепатит С вражає нирки, щонайменше, двома шляхами. По-перше, в пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН), які знаходяться на гемодіалізі, високий ризик інфікування ВГС.²³⁵⁻²³⁷ І цей ризик тим більший, чим довше пацієнт знаходиться на гемодіалізі.²³⁶ Дані скринінгу на ВГС 8615 пацієнтів з відділень гемодіалізу в семи країнах світу виявили середню поширеність вірусу на рівні 13,5%, з коливаннями від 2,6% у Великобританії до 22,9% в Іспанії; по-

ширеність у відділеннях гемодіалізу в США складала 14,9%.²³⁵ Ще більша частота поширеності ВГС була виявлена у відділеннях гемодіалізу в деяких країнах,^{238,239} що розвиваються. Загальнонаціональне дослідження у відділеннях гемодіалізу в США в 2000 році виявило наявність анти-ВГС у 8,4% пацієнтів і 1,7% персоналу.²³⁷ Така висока частота інфікування ВГС зумовлена прямим контактом з інфікованою кров'ю.²⁴⁰ Шляхом інфікування є перехресне зараження між пацієнтами при недостатній дезінфекції медичного устаткування і приладів загального користування, спільне використання флаконів гепарину, і недостатньо швидке видалення пролітої крові. Отже, взяття інфекції під контроль вимагає строгого дотримання заходів епідеміологічного контролю разом з постійним моніторингом ВГС-негативних пацієнтів. Якщо дотримуватись цих принципів, немає необхідності в ізоляції ВГС-позитивних пацієнтів або проведення їм діалізу окремо, на спеціально виділеному апараті.²⁴⁰⁻²⁴² По-друге, ВГС-інфекція може бути асоційована з розвитком декількох позапечінкових захворювань, серед яких одним з найбільш важких є есенціальна змішана кріоглобулінемія II типу.²⁴³⁻²⁴⁶ Її основним проявом є системний васкуліт, що клінічно проявляється пурпурою, артралгіями і артритом, стомлюваністю, периферичною нейропатією і гломерулонефритом.²⁴³⁻²⁴⁶ Найчастішим гістопатологічним проявом при цьому є дифузний мембранозно-проліферативний гломерулонефрит,²⁴⁶ і менш частими –

некріоглобулінемічний мембранозно-проліферативний гломерулонефрит, фокальний і сегментарний гломерулосклероз, фібропластична нефропатія і нефропатія з імунними депозитами.²⁴³⁻²⁴⁸ Більшість пацієнтів, страждаючих есенціальною змішаною кріоглобулінемією, інфіковані ВГС. Оскільки ранні прояви кріоглобулінемії можуть полягати лише в протеїнурії і порушенні функції нирок, без інших симптомів кріоглобулінемії або захворювання печінки, всіх пацієнтів з протеїнурією і кріоглобулінемією необхідно обстежувати на РНК ВГС, навіть за відсутності клінічних і біохімічних ознак захворювання печінки.

ВГС-інфекція суттєво впливає на здоров'я пацієнтів з ХХН. Смертність пацієнтів відділень гемодіалізу, інфікованих ВГС, значно вища, ніж неінфікованих пацієнтів, що є результатом високої частоти розвитку цирозу і/або гепатоцелюлярної карциноми.²⁴⁹⁻²⁵¹ Більш того, виживання пацієнтів інфікованих ВГС, після трансплантації нирки, менше, як і термін життєздатності їх трансплантату.²⁵²⁻²⁵⁴ До того ж, у інфікованих ВГС реципієнтів трансплантату нирки, високий ризик розвитку посттрансплантаційного цукрового діабету²⁵⁵⁻²⁵⁷ і мембранозного гломерулонефриту в трансплантаті.²⁵⁸⁻²⁶⁰ Відповідно, є загально визнана думка, що інфікованих ВГС пацієнтів з ХХН, необхідно пролікувати до того, як їм знадобиться трансплантація нирки.²⁶¹

Не дивлячись на значну шкоду, що спричиняє ВГС-інфекція пацієнтам з ХХН, рівень АЛТ в них часто

нижче, ніж у пацієнтів з еквівалентною стадією хвороби печінки, осіб, що не мають захворювання нирок, і навіть може бути в межах норми.²⁶²⁻²⁶⁴ В одному з досліджень було виявлено значну розбіжність між рівнем АЛТ і важкістю гістологічних змін.²⁶⁵ Відповідно, біопсія печінки також важлива для цих пацієнтів, як і для пацієнтів без захворювання нирок. Проте, викликає занепокоєння той факт, що в пацієнтів з уремією є дисфункція тромбоцитів, тому виконання біопсії печінки пов'язане з підвищеним ризиком кровотечі.²⁶⁶⁻²⁶⁸ Проте біопсія печінки часто виконується тим пацієнтам з ХХН, які знаходяться на гемодіалізі, і не веде до збільшення геморагічних ускладнень.^{265,269-271} Таким чином, біопсія печінки може виконуватися у пацієнтів з нирковою недостатністю з використанням тих же рекомендацій, що у пацієнтів без ХХН.²⁷²

Обстеження пацієнта повинно починатися з тестування на анти-ВГС з подальшим дослідженням РНК ВГС, за допомогою високочутливої тест-системи.²⁷³ У зв'язку з поширеністю ВГС-інфекції і її негативним впливом на цих пацієнтів, всі особи з ХХН мають бути обстежені на наявність цієї інфекції, незалежно від важкості ураження нирок і рівня АЛТ, з метою планування подальшого ведення і лікування.²⁶¹ Якщо це не зроблено раніше, всі пацієнти з ХХН мають бути обстежені на РНК ВГС до початку гемодіалізу, перед і після трансплантації нирки. Обстеження на ВГС-інфекцію має бути проведене у пацієнтів, одержуючих гемодіаліз,

з нез'ясованими змінами печінкових біохімічних показників, а також у всіх пацієнтів з можливим внутрішньолікарняним контактом з ВГС.²⁷³ У пацієнтів, що знаходяться на гемодіалізі, рівень АЛТ повинен досліджуватися щомісячно, а тест на анти-ВГС проводиться кожні 6 місяців, з подальшим обстеженням на ВГС РНК, якщо виникає підозра на інфекцію.

За наявності ВГС-інфекції у пацієнтів з ХХН, оцінюється можливість проведення противірусної терапії з використанням інтерферону, проте режим її проведення варіюватиме залежно від вираженості захворювання нирок. З точки зору противірусної терапії всі пацієнти з ХХН можуть бути віднесені до однієї з чотирьох категорій: 1) пацієнти з ранньою стадією ХХН, діагностованою на підставі зниження швидкості клубочкової фільтрації (ЗКФ), але яким гемодіаліз ще не показаний; 2) пацієнти, які потребують проведення гемодіалізу; 3) пацієнти, які чекають трансплантації, і ті, кому вона вже проведена; 4) пацієнти з гломерулонефритом, що асоціюється з ВГС, і пацієнти з кріоглобулінемією.

При ухваленні рішення про лікування необхідно приймати до уваги конкуруючу важкість ХХН і хронічної хвороби печінки, ризик внаслідок терапії, необхідність гемодіалізу і відсутність або наявність супутніх станів, які можуть впливати на перебіг захворювання і смертність, наприклад таких як серцевосудинні захворювання. Має значення і той факт, що нирки беруть участь в катаболізмі і виведенні як інтерферона,^{274,275} так і

рибавіріну^{276,277} і, таким чином, кліренс лікарських препаратів може порушуватись у пацієнтів з нирковою недостатністю.^{278,279} Кліренс пегільованого інтерферону зменшується у пацієнтів з нирковою недостатністю, тоді як гемодіаліз на нього не впливає.^{280,281} Рибавірін фільтрується в нирках і, таким чином, його кліренс зменшується в осіб з важким порушенням функції нирок, і він не видаляється при гемодіалізі. Результатом цього є збільшення важкості гемолітичної анемії у пацієнтів, для яких анемія вже є проблемою.^{276,277} Виходячи з вищесказаного, у міру погіршення функції нирок дозування обох препаратів повинно зменшуватися. У пацієнтів з кліренсом креатиніну менше 50 мл/хв. рибавірін повинен використовуватися з великою обережністю²⁸². У обмеженому

числі досліджень використовувалися зменшені дози рибавіріну, навіть при низькому рівні кліренсу креатиніну, у комбінації із стандартним²⁸³ або пегільованим²⁸² інтерфероном. Ці режими терапії асоційовані з дуже високою частотою небажаних проявів і вимагають виключно ретельного моніторингу стану пацієнта і часто додаткового використання факторів росту. Тому режим терапії і дози препаратів повинні розглядатися з урахуванням важкості ХХН.

Режим терапії змінюється залежно від важкості захворювання нирок. Пацієнти з початковим або легким ступенями захворювання нирок (ЗКФ > 60 мл/хв), що позначаються як ХХН 1 і 2 стадії (таблиця 14), можуть отримувати таку ж терапію, як і пацієнти без захворювання нирок. Дослідження, присвячені лікуванню

Таблиця 14

Лікування залежно від стадії хронічної хвороби нирок²⁷³

Стадія	Опис	РКФ (мл/хв. ⁻¹ 1,73 м ²)	Рекомендоване лікування
1	Ураження нирки з нормальним чи підвищеним РКФ	≥90	A
2	Ураження нирки з легким зниженням РКФ	60-90	A
3	Помірне зменшення РКФ	30-59	B
4	Сильне зниження РКФ	15-29	B
5	Ниркова недостатність	<15	C
5D	Діаліз (гемо- або перитональний)		C

A: стандартна протівірусна терапія відповідно до генотипу вірусу.

B: пегінтерферон альфа-2b 1 мкг/кг/тиждень або пегінтерферон альфа-2a 135 мкг/тиждень в комбінації з рибавірином від 200 до 800 мг/день, розділених на 2 прийоми починаючи з низької дози і поступово її збільшуючи.

C: існує неоднозначність: Стандартний інтерферон (2a або 2b) 3 млн. МО 3 рази/тиждень, або Пегінтерферон альфа-2b 1 мкг/кг/тиждень або пегінтерферон альфа-2a 135 мкг/тиждень з/без рибавіріну в значно зменшеній добовій дозі.

Скорочення: РКФ – рівень клубочкової фільтрації.

пацієнтів з вираженим порушенням функції нирок, яке ще не вимагає гемодіалізу (ХХН 3-5 стадій), нечисленні і не надають достатнього обсягу інформації для обґрунтованих рекомендацій. Проте, більшість експертів підтримують обережне використання пегінтерферону альфа з підбором дози, залежно від функції нирок. Дозування, рекомендоване для цієї групи пацієнтів, складає 1 мкг/кг/тиждень для пегінтерферону альфа-2b і 135 мкг/тиждень для пегінтерферону альфа-2a в комбінації з рибавірином, від 200 до 800 мг/день, поділених на 2 прийоми, починаючи з низької дози і поступово збільшуючи її, поки небажані прояви мінімальні і керовані.²⁷³

Було проведено декілька, переважно невеликих досліджень з лікування пацієнтів, інфікованих ВГС, що знаходяться на гемодіалізі (ХХН, стадія 5d).²⁸³⁻²⁹⁹ Вони включали оцінку монотерапії стандартним інтерфероном²⁸⁵⁻²⁹⁰ із загальною частотою СВВ від 33% до 37% і від 26% до 31% у пацієнтів з ВГС 1 генотипу,^{285,286} але асоційованою з високою частотою припинення терапії.^{285,288} Слід зауважити, що приведена частота СВВ вища, ніж у пацієнтів без захворювання нирок, які отримували лікування лише стандартним інтерфероном. Вища частота СВВ була досягнута у пацієнтів на гемодіалізі, які отримували терапію стандартним інтерфероном в комбінації з рибавірином в пониженій дозі,^{283,289-291} лише пегінтерфероном,²⁹²⁻²⁹⁶ або пегінтерфероном у комбінації з рибавірином.^{283,297} Проте, використання цих режимів супроводжувалось частими побічними ефектами, вимагаючими

призначення факторів росту для лікування анемії і нейтропенії, частим припиненням терапії і великою кількістю рецидивів після закінчення лікування.^{283,289-291} Зрозуміло, що лікування пацієнтів, які знаходяться на гемодіалізі, повне труднощів і вимагає найпильнішої уваги до побічних ефектів і їх корекції.

Міжнародна група експертів, як в області захворювань нирок, так і хвороб печінки, рекомендує для лікування ВГС-інфекції у пацієнтів, що знаходяться на гемодіалізі, використовувати стандартний інтерферон альфа-2a або 2b, а не їх пегільовані форми, і не використовувати рибавірин.²⁷³ Обґрунтуванням даної рекомендації є те, що стандартний інтерферон у пацієнтів на гемодіалізі проявив ефективність, яка співставна з пегільованим інтерфероном, бо його екскреція сповільнена у цих пацієнтів. Частота побічних ефектів, корекція небажаних явищ, у разі вживання пегільованого інтерферона, зв'язана з більшими складнощами, ніж при використанні стандартного інтерферону. Рекомендована доза складає 3 млн. МО, підшкірно, 3 рази в тиждень.²⁷³ Проте, в недавно опублікованому дослідженні показано, що у разі лікування пацієнтів, які знаходяться на гемодіалізі, пегінтерфероном альфа-2a (135 мкг/тижд) в комбінації з низькою дозою рибавірину (200 мг/день), частота СВВ сягає 29% у пацієнтів з моноінфекцією ВГС (половина з них з 1 генотипом ВГС), третина від цього рівня спостерігається у пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/ВГС.³⁰⁰ Частота припинення терапії була високою

(74,1%), в основному через розвиток важкої анемії, але автори наполягають на більшому проспективному контрольованому клінічному дослідженні використання комбінованої терапії.³⁰⁰

Також відбулись невеликі дослідження, присвячені терапії пацієнтів інфікованих ВГС, після трансплантації нирки, оскільки смертність в цій групі пацієнтів вища, ніж у пацієнтів не інфікованих ВГС. Дослідження включали монотерапію інтерфероном,³⁰¹ комбіновану терапію інтерфероном і рибавірином в малій дозі,³⁰²⁻³⁰⁴ і монотерапію рибавірином.³⁰⁴⁻³⁰⁶ Частота відповіді була низькою і постійно виникала загроза відторгнення трансплантата. Відповідно, рутинна протівірусна інтерферонотерапія не рекомендована пацієнтам після трансплантації нирки, вона повинна розглядатися лише у пацієнтів з посттрансплантаційним фіброзуючим холестатичним гепатитом.³⁰⁷

Лікування гломерулонефриту, що асоціюється з кріоглобулінемією, також не є тривіальним завданням. Лікування інтерфероном може викликати загострення васкуліту,^{308,309} і тому повинно бути зарезервовано для пацієнтів з явними симптомами і проводитися при ретельному моніторингу функції нирок, щоб упевнитись в тому, що захворювання нирок не прогресує.²⁴⁵ Пацієнти з прогресуючою нирковою недостатністю потребують імуносупресивної терапії циклофосфамідом або ритуксимабом, а також використання плазмаферезу і пульс-терапії стероїдами.^{310, 311} Роль протівірусної інтерферонотерапії ге-

патиту С у пацієнтів з кріоглобулінемією все ще невизначена, проте вона вважається прийнятною у пацієнтів з легкою або середньоважкою хворобою нирок або після того, як загострення хвороби взяте під контроль за допомогою імуносупресивних препаратів.³¹²

Дослідження ефективності монотерапії інтерфероном,^{313,314} комбінованої терапії інтерфероном і рибавірином,^{315,316} і пегільованим інтерфероном з рибавірином³¹⁷⁻³¹⁹ дали неоднозначні результати. Оскільки більшість цих досліджень були невеликими і неконтрольованими, немає доказової бази для надання певних рекомендацій. Тому вважається, що пацієнтів з помірною протеїнурією і повільно прогресуючим захворюванням нирок можна лікувати протягом 12 місяців стандартним інтерфероном або пегінтерфероном в зменшеній дозі, як описано вище.²⁷³ Лікування в більшості випадків приводить до зникнення кріоглобулінемії, а у пацієнтів, що отримували терапію пегільованим інтерфероном і рибавірином, до високої частоти СВВ (62,5%).

Рекомендації:

37. Всі пацієнти з хронічною хворобою печінки, які чекають на замісну терапію, а саме: гемодіаліз або трансплантацію нирки, мають бути обстежені на гепатит С з метою планування подальшого ведення і лікування (Клас I, рівень B).

38. Рішення про проведення біопсії печінки у пацієнтів з хворобою нирок має бути індивідуальним, заснованим на клінічній оцінці необхідності терапії, і на необхідності

встановлення ступеня важкості захворювання печінки (Клас Па, рівень С).

39. Пацієнти з хронічним гепатитом С і помірною хворобою нирок (ЗКФ > 60 мл/хв) можуть лікуватися із застосуванням тієї ж комбінованої противірусної терапії, що і пацієнти без хвороби нирок (Клас Па, рівень С).

40. Пацієнти з хронічним гепатитом С і важкою хворобою нирок, що не вимагає проведення гемодіалізу, можуть лікуватися із застосуванням низьких доз як пегінтерферону (альфа-2а, 135 мкг/тиждень; альфа-2b 1 мкг/кг/тиждень), так і рибавірину (200-800 мг/добу), при ретельному моніторингу.

41. Пацієнти з хронічним гепатитом С і важкою хворобою нирок, що вимагає проведення гемодіалізу, можуть лікуватися із застосуванням як стандартного інтерферону (2а або 2b) в дозі 3 млн. МО 3 рази в тиждень, так і низьких доз пегінтерферону (альфа-2а, 135 мкг/тиждень; альфа-2b 1 мкг/кг/тиждень), при ретельному моніторингу небажаних явищ (Клас Пб, рівень С).

42. Лікування не рекомендується пацієнтам з хронічним гепатитом, яким була проведена трансплантація нирки, за винятком випадків розвитку у них фіброзуючого холестатичного гепатиту (Клас III, рівень С).

43. Пацієнти з кріоглобулінемією і легкою або середньоважкою протеїнурією і повільно прогресуючою хворобою нирок можуть лікуватися стандартним інтерфероном або пониженими дозами пегільованого інтерферону в комбінації з рибавірином (Клас Па, рівень С).

44. Пацієнти з кріоглобулінемією і вираженою протеїнурією і ознаками швидко прогресуючої хвороби нирок або загостренням кріоглобулінемічного васкуліту можуть лікуватися рітуксимабом, циклофосфамідом в комбінації з метилпреднізолоном або плазмаферезом, з подальшою інтерферонотерапією після припинення гострих проявів (Клас Па, рівень С).

Лікування пацієнтів з компенсованим і декомпенсованим цирозом печінки.

Компенсований цироз відрізняється від декомпенсованого шляхом визначення балів за шкалою Чайлда-Тюрко-Пью (таблиця 15). У ранніх реєстраційних дослідженнях пацієнти з компенсованим цирозом в результаті хронічного гепатиту С досягали СВВ з меншою частотою, ніж пацієнти без цирозу.⁷¹⁻⁷³ Два подальших терапевтичних дослідження фокусувалися виключно на пацієнтах з компенсованим цирозом.^{326, 327} В першому з цих досліджень частота СВВ склала 30% у пацієнтів, що отримували монотерапію пегінтерфероном альфа-2а, і хоча у 10% пацієнтів виникла нейтропенія, вона зникла після припинення лікування.³²⁶ В іншому дослідженні використовувалася комбінована терапія пегінтерфероном альфа-2а з двома різними режимами дозування рибавірину (1000-1200 мг/добу і 600-800 мг/добу). Частота СВВ в цьому дослідженні склала 52% у пацієнтів, що отримували стандартні дози рибавірину, і 38% у пацієнтів, яким призначені низькі дози рибавірину.³²⁷ Серйозні небажані прояви розвинулися в 14% і 18% пацієнтів, що

Модифікована шкала Чайлда-Тюрко-Пью для оцінки важкості хвороби печінки

Параметр	1	2	3
Білірубін сироватки крові, мг/дл	<2,0	2,0-3,0	>3,0
Альбумін сироватки крові, г/дл	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Протромбіновий час МНО	<1,7	1,7-2,3	>2,3
Асцит	Нема	Легко контрольований	Важко контрольований
Енцефалопатія	Нема	Мінімальна	Важка, кома

Важкість оцінюється шляхом підсумовування балів, виходячи з рівня альбуміну, білірубіну, протромбінового часу, наявності асциту і енцефалопатії (інтервал від 5 до 15). Клас А визначається за сумою балів 5-6, клас В – 7-9, клас С – 10-15.

отримували, відповідно стандартну і низьку дози рибавіріну; потреба у зниженні дози виникала в 78% і 57% пацієнтів відповідно. Таким чином, пацієнти з компенсованим цирозом внаслідок хронічного гепатиту С можуть успішно лікуватися, але з очікуваною більшою частотою небажаних проявів терапії.

Лікування пацієнтів з декомпенсованим цирозом, що діагностується за наявності одного або більше ускладнень хронічної хвороби печінки, – асциту, енцефалопатії, кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу і порушення синтетичної функції печінки, – є складнішим завданням. Трансплантація печінки в даному випадку є основним методом лікування, хоча кровотеча з варикозно розширених вен стравоходу може бути припинена без хірургічного втручання, з подальшим тривалим періодом стабільного перебігу до виникнення необхідності в трансплантації печінки. У пацієнтів, яким проводиться пересадка печінки, як правило, розвивається реінфекція алотрансплантата з прогресуючою пострасплантативною хворобою пересадженої печінки.^{328,329}

Ерадикація вірусу до трансплантації асоційована з меншою ймовірністю посттрансплантаційної інфекції. Це є потужним стимулом для лікування ВГС-інфекції до трансплантації, якщо ризик терапії є прийнятним. Проте лікування часто веде до розвитку серйозних небажаних проявів таких як інфекції, що загрожують життю; можлива прискорена декомпенсація печінки.

Щонайменше, п'ять груп дослідників проводили оцінку лікування пацієнтів до трансплантації печінки.³³⁰⁻³³⁴ В найпершому з опублікованих досліджень 32 пацієнти, що знаходяться в списку очікування донорської печінки, розглядалися як кандидати для проведення протівірусної терапії, проте в половини з них це виявилось неможливим у зв'язку з цитопеніями.³³⁰ Серед тих, що отримували лікування стандартною або низькою дозою інтерферону альфа-2b, або комбінацією низьких доз інтерферону альфа-2b і рибавіріну, 33% стали негативними по РНК ВГС. Практично у всіх виникали побічні ефекти, більшість з яких були оцінені як важкі. У другому дослідженні 30 пацієнтів з

цирозом печінки внаслідок вірусного гепатиту С, в яких планувалася трансплантація печінки (половина з них мали цироз класу А по Чайлд-Пью), отримували інтерферон альфа-2b, 3 млн. МО щодня і рибавірин, 800 мг/добу, якщо передбачуваний час до трансплантації у них становив 4 місяці.³³¹ Після лікування із середньою тривалістю в 12 тижнів, 30% пацієнтів відповіли на терапію, і їм була проведена трансплантація. З цих пацієнтів 2/3 залишалися негативними по РНК ВГС протягом середнього періоду спостереження тривалістю 46 тижнів. Нейтропенія розвинулася у 60% пацієнтів. У тому ж році були опубліковані результати дослідження, що включало 20 пацієнтів, більшість з них була інфікована ВГС 1 генотипу.³³² В цьому дослідженні пацієнти отримували інтерферон альфа-2b, 5 млн. МО щодня, при середній тривалості терапії 12 місяців.³³² Під час трансплантації у 60% пацієнтів РНК ВГС в сироватці крові не визначалася, але лише 20% залишилися негативними по РНК ВГС після трансплантації. У четверте дослідження було включено 124 пацієнти з важким цирозом (клас В і С по Чайлд-Пью), що отримували лікування, в основному інтерфероном альфа-2b і рибавірином, і рідше пегільованим інтерфероном і рибавірином.³³³ Терапія починалася з половинних доз, які потім поступово збільшувалися, виходячи з того, як вона переносилася, кожні 2 тижні (така терапія називається «режим повільного збільшення дози» і для неї використовується абревіатура LADR). СВВ був досягнутий у 13% пацієнтів

з 1 генотипом ВГС і 50% пацієнтів з іншими генотипами. Небажані прояви розвивалися часто, що вимагало зменшення дози або припинення лікування, проте серед тих пацієнтів, у кого РНК ВГС не визначалася перед трансплантацією, 80% залишалися РНК ВГС-негативними впродовж 6 і більше місяців після трансплантації. Недавнє дослідження є єдиним, яке включало контрольну групу, що не отримувала лікування, складалася з пацієнтів, які не бажали брати участь в дослідженні.³³⁴ Призначена терапія складалася з пегінтерферону альфа-2b, 1,0 мкг/кг/тиждень, і рибавірину від 800 до 1000 мг/добу, протягом 24 тижнів. СВВ розвинувся у 44% пацієнтів, інфікованих 2 і 3 генотипами ВГС, і у 7% пацієнтів, інфікованих 1 і 4 генотипами ВГС. Потреба в припиненні терапії виникла у 20% пацієнтів, зниженні дози – у 39% пацієнтів, хороша переносимість лікування спостерігалася у 41% пацієнтів. Впродовж 30-місячного періоду спостереження декомпенсація розвинулася у 83% пацієнтів контрольної групи, 63% пацієнтів, що не відповіли на лікування, і у 23% пацієнтів, які досягли СВВ. Висновком, зробленим з результатів дослідження, було те, що противірусна терапія може бути життєрадісною, покращувати функцію печінки, а також, що терапія прийнятна для пацієнтів, інфікованих 2 і 3 генотипами ВГС, особливо для тих, у кого є цироз класів А і В за Чайлд-Пью.

Гематологічні небажані прояви, включаючи анемію, нейтропенію і тромбоцитопенію, частіше зустрічалися у пацієнтів з цирозом, в по-

рівнянні з пацієнтами без цирозу, головним чином в осіб з клінічно декомпенсованим захворюванням (див. розділ по побічних ефектах).

Рекомендації:

45. Пацієнти з компенсованим (клас А по Чайлд-Пью) цирозом в результаті вірусного гепатиту С можуть отримувати терапію в рамках стандартного режиму, що включає пегільований інтерферон і рибавірин, але вимагають ретельнішого моніторингу небажаних явищ (Клас I, рівень А).

46. Пацієнти з клінічно декомпенсованим цирозом мають бути скеровані для розгляду питання про трансплантацію печінки (Клас I, рівень В).

47. Інтерферонотерапія пацієнтів з декомпенсованим цирозом (класи В і С по Чайлд-Пью) може розпочинатися з низьких доз у тому разі, якщо лікування проводиться досвідченим клініцистом при безперервному моніторингу небажаних явищ, переважно в пацієнтів, які є кандидатами на трансплантацію печінки (Клас ІІа, рівень В).

48. Для пацієнтів з декомпенсованим цирозом можна використовувати фактори росту для лікування пов'язаних з терапією анемії і лейкопенії, що приводить до поліпшення якості життя і може обмежити необхідність зниження дози протівірусних препаратів (Клас ІІб, рівень С).

Лікування пацієнтів після трансплантації солідних органів. Поширеність гепатиту С серед реципієнтів трансплантатів солідних органів варіює залежно від органу, трансплантація якого необхідна. Сьогодні від 40% до 50% реципієнтів печінки інфі-

ковані ВГС, тоді як доля інфікованих ВГС реципієнтів трансплантатів серця, легенів і нирок, нижча. Реципієнти трансплантатів серця, легенів або нирки з постресплантаційною ВГС-інфекцією, ймовірно, були інфіковані до трансплантації або заразилися в результаті отримання інфікованих трансплантатів, або продуктів крові, особливо до 1992 р., тобто до введення скринінгу на ВГС.¹⁵ З того часу ризик інфікування ВГС протягом передтрансплантаційного періоду став дуже низьким. Віремія зберігається у більшості реципієнтів трансплантатів, інфікованих ВГС до трансплантації, а прогресуюче захворювання печінки може зменшувати частоту виживання після трансплантації солідних органів.^{335, 336} Імуносупресивна терапія, що призначається для запобігання відторгнення трансплантата, ймовірно, грає істотну роль в прискоренні прогресування хвороби печінки.

Трансплантація серця і легенів. Опубліковані неоднозначні дані щодо скорочення виживання трансплантату у пацієнтів, які отримали серце від донора, інфікованого ВГС, у порівнянні з тими, хто отримав орган від донора, не інфікованого ВГС. За результатами ранніх досліджень повідомлялося про співставне 5-річне виживання, від 71% до 86%, серед реципієнтів трансплантату серця, що отримали орган від донора, інфікованого ВГС, або заразилися ВГС після трансплантації, в порівнянні з тими, хто отримав серце від донора, не інфікованого ВГС або не заразилися ВГС після трансплантації.^{337, 338}

Проте, в пізніших дослідженнях встановлено, що в реципієнтів трансплантата серця від донорів, інфікованих ВГС, вища смертність від захворювання печінки і розвитку прискороного ушкодження трансплантата, через коронарні васкулопатії у донорів, в порівнянні з тими, хто отримав серце від донора, не інфікованого ВГС.^{339,340} Різниця в результатах може виникати через різні режими імуносупресивної терапії, невідповідності донора і реципієнта за антигенами HLA, віку реципієнта і важкості захворювання печінки (в тих, хто був інфікований ВГС до трансплантації).

Інформація про результати трансплантації легенів реципієнтам, інфікованим ВГС, є лише в повідомленнях про окремі клінічні випадки. В одному з таких звітів, 6 пацієнтам з хронічним гепатитом С (1 з цирозом за даними біопсії печінки) була виконана трансплантація легенів. Двоє пацієнтів померли, один через 6 місяців, інший через 2 роки, жодна смерть не була пов'язана із захворюванням печінки.³⁴¹

Дані про лікування ВГС-інфекції в реципієнтів трансплантату серця і легенів доступні лише в невеликих доповідях про серії клінічних випадків.^{342,343} Ці повідомлення показують, що інтерферон може бути безпечно призначений і добре переноситься пацієнтами, але частота відповіді на лікування дуже низька. Доти, поки не буде доступне більше даних, призначення протівірусної терапії реципієнтам трансплантата серця і легенів має бути індивідуалізоване.

Трансплантація печінки. Хронічний гепатит С є основною причиною трансплантації печінки у дорослих в США. Реінфекція трансплантата виникає практично у всіх випадках і втрата трансплантата із-за рецидивуючої ВГС-інфекції трапляється приблизно в 25-30% випадків.^{344, 345} Вживання пацієнтів з рецидивуючою ВГС-інфекцією трансплантата печінки нижче, ніж у пацієнтів, яким трансплантація печінки проводилася за іншими показами.³⁴⁸ У зв'язку з тим, що в пацієнтів цієї групи ВГС-інфекція зазвичай прогресує швидше і частота виживання менша, в порівнянні з результатами в імунокомпетентних пацієнтів, багато експертів підтримують проведення їм інтерферонотерапії. В той же час покази до лікування, оптимальні терміни, дози і тривалість терапії у пацієнтів з рецидивом ВГС-інфекції в трансплантаті печінки залишаються нез'ясованими.

Терапія може бути розпочата в попереджувальному режимі, до того як з'являться гістологічні і біохімічні прояви рецидивуючого гепатиту, або початок її може бути відкладений до появи явних клінічних ознак рецидиву захворювання. Аналіз результатів досліджень, присвячених ефективності лікування рецидивуючої ВГС-інфекції, ускладнює недостатня кількість пацієнтів, використання різних режимів імуносупресивної терапії (може сприяти розвитку швидкопрогресуючого захворювання печінки після трансплантації), різні критерії для початку і припинення терапії, і, нарешті, різні режими терапії, в окремих центрах.

Попереджуюча стратегія виглядає привабливо, оскільки лікування починається, коли рівень віремії низький і до того, як станеться ушкодження трансплантата, і теоретично може сприяти більшій частоті СВВ. Проте, на практиці лише 40-60% пацієнтів можуть отримувати терапію, іншим терапія протипоказана через використання високих доз імуносупресантів, супутні цитопенії, помірну дисфункцію нирок й інші медичні проблеми в ранній період після трансплантації печінки. Використання монотерапії стандартним або пегільованим інтерфероном не рекомендується, у зв'язку з низькою частотою СВВ – від 0% до 8%, відповідно, за даними рандомізованих контрольованих досліджень.³⁴⁹⁻³⁵¹ Хоча додавання рибавіріну було асоційоване з кращими результатами лікування, рибавірін в ранній посттрансплантаційний період переноситься погано, що часто вимагає зниження дози.^{352,353} У публікаціях результатів невеликих неконтрольованих досліджень комбінованої терапії пегінтерфероном і рибавірином повідомляють про частоту СВВ від 18% до 19%. У всіх дослідженнях проведення попереджуючої терапії супроводжувалося високою частотою небажаних проявів, включаючи відторгнення трансплантата і смерть з інших причин, до того ж більша частина пацієнтів потребувала зниження дози лікарських препаратів. Отже, зважаючи на ці небажані прояви, низьку частоту досягнення СВВ, відсутність впливу на частоту втрати трансплантата і смертність, попереджуюча терапія на даний час

не може рекомендуватися для широкого використання.

У більшості центрів з трансплантації вважають за краще відкладати терапію до того часу, поки рецидив захворювання буде підтверджений стабільно підвищеним рівнем АЛТ (що не може бути пояснено іншими причинами), або вираженим фіброзом (стадія по METAVIR і IASL ≥ 2 або по Batts-ludwig і Ishak ≥ 3).³⁵⁴ Внаслідок цього потреба у біопсії печінки в пацієнтів з трансплантатом є значно більшою, ніж у пацієнтів без трансплантату. Рішення про початок терапії повинно враховувати користь від досягнення СВВ, включаючи потенційне поліпшення гістології печінки, з одного боку, і ризик спровокувати гостру клітинну реакцію відторгнення і небажані ефекти терапії, з іншого. Раніше досвід призначення інтерферонотерапії пацієнтам після трансплантації печінки був отриманий в невеликих неконтрольованих наглядних дослідженнях з використанням монотерапії інтерфероном або комбінованої терапії інтерфероном і рибавірином, результати їх розчаровують (таблиця 16).

Лікування пацієнтів після трансплантації печінки комбінацією пегільованого інтерферону альфа і рибавіріну не продемонструвало переваги, порівняно з монотерапією пегінтерфероном.³⁶⁸ Частота СВВ була однаковою при використанні монотерапії (38%) і комбінованої терапії (33%). Це, ймовірно, пов'язане з гіршою переносимістю рибавіріну в посттрансплантаційних умовах, необхідністю зменшення початкової дози і частою

Таблиця 16

Огляд результатів лікування у період після пересадки печінки

Дослідження/ посилання	N	Схема лікування	СВВ (%)	Гістологічна реакція	Припи- нення терапії (%)	Зни- ження дозы (%)	Відторг- нення
Монотерапія ІФН або РБВ (1998355)	30	ІФН-α 3 млн. МО 3 р/ тиждень 24 тижні, РБВ до 1,2 г/добу	0 0	Нема змін	0 24	21 50	
ІФН+РБВ (2002356)	54	ІФН-α 1,5-3 млн. МО 3 р/ тиждень + РБВ до 800- 1000 мг/добу 48 тижнів.	30	Зменшення глобулярно- го запалення	6	72	6
ІФН+РБВ в порівнянні з відсутністю ліку- вання (2006357)	52	ІФН-α 3 млн. МО 3 р/ тиждень + РБВ до 800- 1000 мг/добу 48 тижнів. Контроль	21 0	Нема змін	43		4
ІФН+РБВ (2003358)	54	ІФН-α 3 млн. МО 3 р/ тиждень + РБВ до 1000 мг/добу 48 тижнів	26		11		2
ІФН/ПегІФН +РБВ(2006359)	31 36	ІФН/РБВ ПегІФН/РБВ	13 50		40*	57*	3 14
ІФН+РБВ (2004360)	24	ІФН-α 3 млн. МО 3 р/ тиждень + РБВ до 1000 мг/добу 48 тижнів	13		29	88	
ІФН+РБВ (2005361)	38	ІФН-α 3 млн. МО 3 р/ тиждень + РБВ до 1000- 1200 мг/добу 48 тижнів		Нема змін ступеня фіброзу	37	71	
ПегІФН+РБВ (2005362)	32	ПегІФН 180 мкг/тижд + РБВ 1000-1200 мг/добу – 12 міс.	34		16	65	
ПегІФН+РБВ (2004363)	20	ПегІФН 0,5-1 мкг/кг/тиж- день + РБВ 400- 800 мг/добу	45	Покращення	20	65	25
ПегІФН+РБВ (2005364)	24	ПегІФН 1,5 мкг/кг/тиж- день + РБВ 400- 800 мг/добу – 48 тижнів	35		13	58	
ПегІФН+РБВ (2006365)	25	ПегІФН 1 мкг/кг/тиждень + РБВ 600 мг/добу – 48 тижнів	36	Погіршення фіброзу	4	52	0
ПегІФН+РБВ (2006366)	55	ПегІФН 180 мкг/1,5 мкг/ кг/тиждень + РБВ 11 мг/ кг/добу – 48 тижнів	44	Покращення запалення, нема змін фіброзу	7	29	2
ПегІФН+РБВ (2007367)	35	ПегІФН 90-180 мкг/0,5- 1,5 мкг/кг/тиждень + РБВ 800 мг/добу – 48 тижнів	37		43	74	11

* Сумарна кількість для обох груп

потребою в зниженні дози під час лікування. На підставі даних цього дослідження можна передбачити, що в пацієнтів з помірними гістологічними змінами в печінці відповідь на терапію буде кращою, ніж у пацієнтів з важким ураженням печінки. В одному з досліджень пацієнти, реінфіковані ВГС, з помірними змінами в печінці (METAVIR F0-F2) були рандомізовані в групу, в якій хворі отримували лікування пегінтерфероном альфа-2b і рибавірином протягом 48 тижнів, або в групу, в якій хворі не отримували лікування.³⁶⁹ Всі пацієнти з важким рецидивуючим гепатитом С (METAVIR F3, F4 і холестатичний гепатит) отримували лікування. 48% пацієнтів з помірним і 19% пацієнтів з важким рецидивуючим гепатитом С досягнули СВВ, у порівнянні з 0% пацієнтів, що не отримували лікування. Відповідно, пацієнти після трансплантації підлягають ретельному моніторингу з використанням біопсії печінки і лікуванню, у разі виявлення прогресуючого фіброзу.

Предиктори відповіді на терапію у пацієнтів після трансплантації печінки вивчені недостатньо. Ретроспективний аналіз перебігу хвороби в 35 пацієнтів з рецидивом ВГС-інфекції в трансплантаті печінки, які лікувалися пегінтерфероном альфа і рибавірином протягом 48 тижнів, показав, що низьке початкове вірусне навантаження, відсутність РНК ВГС в сироватці крові на 12 тижні лікування і дотримання режиму терапії є прогностичними чинниками досягнення СВВ.

У всіх пацієнтів з рецидивом

ВГС-інфекції в трансплантаті печінки терапія супроводжувалась частими побічними проявами, найчастішими з яких були цитопенії. Ризик гострої реакції відторгнення трансплантата є важливою проблемою, розвиток якої важко передбачити. Звіти неконтрольованих досліджень наводять частоту розвитку цієї реакції в діапазоні від 11% до 30%,³⁷⁰⁻³⁷² проте рандомізовані дослідження вказують меншу частоту (від 0% до 5%).^{369,373,374} Важка дисфункція трансплантата може виникнути після кліренсу вірусу, проте подібна ситуація виникає рідко і її корекція вимагає кращого вивчення. Основні зусилля мають бути направлені на вироблення критеріїв діагнозу, терапії і визначення її оптимальної тривалості, а також доз лікарських препаратів і тривалості лікування рецидиву гепатиту С в трансплантаті печінки до того, як хвороба зайде далеко. У хворих з цирозом печінки декомпенсація стає частою,³⁷⁵ а результати повторної трансплантації, зазвичай, незадовільні.^{376,377}

Рекомендації:

49. Лікування ВГС після трансплантації печінки необхідно починати у відповідних кандидатів після підтвердження рецидиву за допомогою гістологічного дослідження біоптату печінки і проводити з обережністю, під наглядом лікаря з великим досвідом в трансплантації (Клас Іа, рівень А).

50. Найчастіше для лікування пацієнтів з гепатитом С, після трансплантації печінки, призначають пегінтерферон альфа з/без рибавірину (Клас Іа, рівень В).

51. Інтерферонотерапія не повинна проводитися реципієнтам трансплантатів серця, легені і нирки, за винятком випадків розвитку фіброзуючого холестатичного гепатиту (Клас III, рівень C).

Лікування пацієнтів з гострим гепатитом С.

Частота відповіді на терапію вища у пацієнтів з гострим ніж з хронічним гепатитом С. Проте, оптимальний терапевтичний режим і час початку терапії залишаються неясними.

Є достовірні дані, що лікування зменшує ризик переходу гострого гепатиту С в хронічну інфекцію. У дослідженнях з використанням високих доз інтерферону (5-10 млн. МО в день) протягом, як мінімум, 12 тижнів лікування або до нормалізації печінкових ферментів, була отримана частота СВВ від 83% до 100%, що значно перевищує можливості спонтанного кліренсу, за різними оцінками,^{378,379} або частоту відповіді на лікування у пацієнтів з хронічним гепатитом С. Був проведений мета-аналіз з використанням даних 16 досліджень, в яких порівнювалась ефективність терапії інтерфероном і спонтанне завершення гострого гепатиту С.³⁸⁰ Встановлена вражаюча стабільність результатів, підтверджуючих роль лікування в запобіганні хронізації гострої ВГС-інфекції, у порівнянні з вичікувальною позицією. Загальна оцінка ефективності лікування однозначно свідчить, що лікування гострого гепатиту С знижує ризик розвитку хронічної інфекції.

Оптимальний режим лікування гострого гепатиту С ще остаточно не

встановлений. В одному дослідженні, яке проводилось у Німеччині, 60-ти пацієнтам з діагнозом гострий гепатит С була призначена найефективніша, на той час, терапія.³⁸¹ У більшості пацієнтів (85%) було клінічно виражене захворювання. У 9 пацієнтів з безсимптомним гострим гепатитом С розвинувся спонтанний кліренс, у 52% пацієнтів з маніфестним початком хвороби спонтанний кліренс тривав протягом 12 тижнів. Лікування пацієнтів, в яких не відбувся спонтанний кліренс, протягом 3 – 6 місяців від початку хвороби призвело до розвитку СВВ у 81% пацієнтів. В цілому кліренс вірусу був відмічений у 91% пацієнтів, як спонтанний, так і під дією лікування. Висновок авторів полягає в тому, що лікування пацієнтів з маніфестним гострим гепатитом С може бути відкладене до 12 тижнів. Дані про можливість відтермінування терапії до 12 тижнів були підтверджені в іншому багатоцентровому рандомізованому дослідженні, в якому частота СВВ в результаті 12-тижневої терапії пегінтерфероном альфа-2b склала > 90% у пацієнтів, які очікували на терапію 8 або 12 тижнів від постановки діагнозу.³⁸² Навпаки, нижча частота СВВ (76%) була отримана у пацієнтів у групі з 20-тижневою затримкою терапії пегінтерфероном. Ще в одному дослідженні, проведеному в Японії, 13 з 15 пацієнтів, які почали лікування в терміні 8 тижнів, досягли СВВ, в порівнянні з 8 з 15 пацієнтів, в яких терапія була відкладена на 12 місяців.³⁸³ Всі ці дані свідчать, що розумним є початок терапії в межах 8-12 тижнів від поста-

новки діагнозу гострого гепатиту С, і з цією метою пацієнти повинні обстежуватися щомісячно. В межах цього проміжку терапія може бути відкладена на більший термін для пацієнтів з жовтяницею і пацієнтів, в яких віремія має флюктуючий характер, бо це асоційовано з більшою частотою спонтанного кліренсу; раніший початок лікування може бути показаний пацієнтам з 1 генотипом ВГС та великим (> 800000 МО/мл) вірусним навантаженням.

Є декілька досліджень, в яких оцінювалися режим, дози або тривалість терапії. У декількох серіях клінічних випадків, в яких застосовувалася рідна доза пегінтерферону альфа-2b впродовж 12 тижнів, повідомлялося про більшу частоту СВВ у пацієнтів, що отримували вищі дози ($> 1,3-1,33$ мкг/кг/тиждень).^{384,385} Проте, окрім тенденції до використання вищих доз пегінтерферону, в даний час немає певної відповіді на запитання чи збільшує частоту СВВ одночасне призначення рибавіріну при лікуванні гострого гепатиту С; нема також даних, які б свідчили про переваги від використання пегінтерферону альфа і/або про співставлення 12-тижневого і тривалішого курсу терапії. Хоча у більшості пацієнтів, які спонтанно видужали від гострого гепатиту С, кліренс РНК ВГС з крові відбувався в терміни від 8 до 16 тижнів, у тих хворих, що вживають наркотики, віремія зберігалася до 48 тижнів, а потім розвивався спонтанний кліренс.³⁸⁶⁻³⁸⁸

Нижче подано проміжний звіт рекомендацій, які змінюватимуться у міру накопичення нових даних.

Рекомендації:

52. Пацієнти з гострим гепатитом С повинні розглядатися як кандидати для противірусної інтерферонотерапії (Клас I, рівень B).

53. Терапія може бути відкладена на 8-12 тижнів від початку гострого гепатиту, бо в цей термін може розвинути спонтанний кліренс (Клас IIa, рівень B).

54. Хоча добрі результати були отримані при використанні монотерапії стандартним інтерфероном, доречно розглядати можливість призначення пегінтерферону, у зв'язку з більшою зручністю його вживання (Клас I, рівень B).

55. До тих пір, поки не з'явиться більше даних, неможливо дати певні рекомендації щодо оптимальної тривалості терапії гострого гепатиту С; проте, слушним виглядає лікування протягом, як мінімум, 12 тижнів; 24-тижнева тривалість лікування також заслуговує на увагу (Клас IIa, рівень B).

56. Не можна дати жодних рекомендацій за або проти включення до терапії рибавіріну, і рішення з цього приводу повинно прийматися індивідуально (Клас IIa, рівень C).

Лікування активних наркоманів, що вживають ін'єкційні наркотики.

Вживання ін'єкційних наркотиків є провідним шляхом передачі ВГС, відповідальним за більш ніж 60% нових випадків інфекції в західних країнах. Багато інфікованих ВГС в процесі вживання ін'єкційних наркотиків, припиняють їх прийом за роки до того, як починається противірус-

на терапія і застосовуються наведені вище рекомендації. Проте, є широкий спектр варіантів вживання наркотиків, які стосуються всіх соціально-економічних прошарків суспільства і які змінюються у багатьох відношеннях: важливо чи продовжується вживання наркотиків на даний час, чи воно мало місце у віддаленому минулому; чи вживаються наркотики періодично (від випадку до випадку) або їх вживання є неконтрольованою щоденною потребою; чи вживається героїн, кокаїн або інші препарати; і чи вживаються наркотики ін'єкційним шляхом або використовуються інші методи їх введення. Дотого ж багато наркоманів періодично змінюють способи введення наркотиків. Отже, важливо враховувати індивідуальні проблеми, які можуть впливати на ризик і користь від лікування ВГС-інфекції в осіб, що вживають наркотики, а не давати категоричні рекомендації.

Призначення метадона, налтрексона або бупренорфіна – ефективний засіб зменшення вживання незаконних наркотичних речовин і пов'язаних з ними ускладнень.³⁹⁰ Хоча ряд досліджень *in vitro* дозволяє вважати, що опіати ослабляють продукцію ендogenous інтерферону альфа,³⁹¹ є декілька досліджень, результати яких доводять, що метадон істотно не знижує ймовірність досягнення СВВ, і не впливає на дозування інтерферону альфа або рибавіріну.^{392,393} Тому вживання метадону не впливає безпосередньо на лікування ВГС-інфекції.

Позитивні ефекти лікування мо-

жуть істотно знижуватися, якщо пацієнт був інфікований повторно, після спонтанного одужання, як у людей, так і в експериментальних дослідженнях на шимпанзе.^{394,395} Ризик реінфекції після досягнення СВВ у пацієнтів, що вживають наркотики, не досить точно встановлений. В одному дослідженні, що включало 18 ін'єкційних наркоманів, які досягли СВВ внаслідок лікування, у подальшому спостереженні в двох із них було виявлене РНК ВГС.³⁹⁶

У багатьох людей, що активно вживають ін'єкційні наркотики, спостерігається слабка готовність відповісти на лікування вірусного гепатиту С і знижена здатність дотримуватися режиму лікування і запобіжних засобів, відносно запобігання вагітності, а також виконувати регулярні візити для спостереження. Наприклад, в одному багатоцентровому дослідженні майже у половини молодих наркоманів, що вживають ін'єкційні наркотики, була помірна або важка депресія.³⁹⁷ Проте, деякі особи, що вживають наркотики, і навіть вводять їх ін'єкційним шляхом, виявляють бажання і здатні пройти курс терапії вірусного гепатиту С.^{393,398-400} Наприклад, в одному дослідженні, 76 пацієнтів, приймаючих метадон з приводу героїнової залежності, отримували терапію в умовах, що знижують бар'єри для лікування.^{392,401}

З 76 пацієнтів отримуючих лікування, 21 досягнув СВВ, що менш ймовірно для пацієнтів, які мають психічне захворювання до початку лікування, але не вживають наркотики. Є ряд чинників, що визначають пере-

ваги і ризик лікування ВГС в осіб, які вживають наркотики, і рішення про лікування слід приймати індивідуально, відповідно до них. Багато з них, такі як стадія захворювання печінки і генотип ВГС, аналогічні чинникам для осіб, що не вживають наркотики. Специфічні причини для занепокоєння включають підвищений ризик реінфекції і, в деяких осіб використання в процесі терапії голок може привести до відновлення прийому наркотиків. Для осіб, що продовжують вживати ін'єкційні наркотики, особливо якщо вони користуються спільними шприцями та іншими пристосуваннями для введення наркотиків, зусилля повинні фокусуватися на лікуванні наркотичної залежності. В ідеалі лікування вірусного гепатиту С повинно бути інтегровано з лікуванням наркотичної залежності і проводитися багатопрофільною командою фахівців, яка включає досвідченого нарколога і психіатра.

Рекомендації:

57. Лікування ВГС-інфекції може призначатися для осіб, що навіть в даний час вживають наркотики або приймають участь в програмі метадонової підтримки, за умови, що вони бажають отримувати протівірусну терапію, можуть і хочуть здійснювати ретельний моніторинг і практику запобігання вагітності (Клас Іа, рівень С).

58. Пацієнти, які вживають наркотики, повинні отримувати постійну підтримку з боку наркологічної і психіатричної служб, як важливе доповнення до лікування ВГС-інфекції (Клас Іа, рівень С).

Лікування пацієнтів з психічними захворюваннями.

Серед пацієнтів з хронічним гепатитом С значно більше психічних захворювань, ніж серед інших верст населення США. Поширеність ВГС-інфекції серед пацієнтів з психічними або нейропсихічними захворюваннями коливається від 8% до 31%, що в 4-20 разів більше, ніж в популяції США (1,8%). Психічні захворювання створюють значні перепони для лікування пацієнтів з хронічним гепатитом С. Аргументи проти лікування пацієнтів з цієї групи базуються на тому, що застосування інтерферону і рибавіріну може призводити до небажаних нейропсихічних ефектів, таких як депресія, збудливість, суїцидальні ідеї, манії, перепади настрою і рецидиви наркоманії або алкоголізму.^{389, 402} Вважається, що пацієнти з психічними розладами створюють групи підвищеного ризику розвитку цих небажаних ефектів.⁴⁰² Важкі депресивні розлади розвиваються в 21-58% пацієнтів, які лікуються інтерфероном. Проте, недавні проспективні контрольовані дослідження продемонстрували, що цих пацієнтів можна з успіхом лікувати, у разі багатопрофільного підходу до питань дотримання пацієнтом режиму терапії і корекції нейропсихічних небажаних ефектів. При використанні такого підходу ці пацієнти можуть досягати такої ж частоти СВВ, як і пацієнти без психічних розладів.⁴⁰³

Більшість психотропних препаратів вважаються безпечними для пацієнтів з хронічним гепатитом С і психічними захворюваннями. Проте,

особлива увага повинна приділятися взаємодії лікарських препаратів і особливостям модифікації дози у пацієнтів з важким ураженням печінки. Не дивлячись на труднощі терапії вірусного гепатиту С у пацієнтів з психічними захворюваннями, доступна доказова база свідчить, що інтерферон і рибавірин можна безпечно призначати, за умови всестороннього психіатричного обстеження до початку терапії і поточного спостереження за нейропсихіатричною симптоматикою багатопрофільною командою фахівців під час проведення протівірусної терапії.

Рекомендації:

59. Пацієнти з гепатитом С і супутнім психічним захворюванням можуть розглядатися як кандидати для терапії з використанням режимів, схвалених в даний час (Клас Па, рівень С)

60. Лікування гепатиту С у пацієнта з психічним розладом повинно проводитися лише за наявності підтримки з боку багатопрофільної команди фахівців, яка повинна включати кваліфікованого психіатра (Клас Па, рівень С).

Загальні аспекти ведення пацієнтів.

Важливим доповненням до терапії ВГС є консультування осіб, що страждають від хронічного захворювання, використання заходів, які можуть виявитися корисними для зниження або навіть запобігання подальшому прогресу фіброзу. Найважливішою є проблема потенційно згубного впливу алкоголю.

Є ряд досліджень, в яких повідомляється про тісний зв'язок між надмір-

ним вживанням алкоголю і розвитком або прогресуванням фіброзу печінки, і навіть розвитком гепатоцелюлярної карциноми.^{96,97,404-407} Більше того, надмірне вживання алкоголю може підсилити реплікацію РНК ВГС і перешкоджати досягненню відповіді на лікування.^{408,409} Проте існують розбіжності щодо рівня вживання алкоголю, який однозначно шкідливий для осіб інфікованих ВГС. Широко поширена думка про те, що щоденне вживання більше 50г алкоголю веде до високої ймовірності прогресування фіброзу, але є також повідомлення про те, що рівні вживання алкоголю менше цієї кількості, теж шкідливо впливають на перебіг захворювання печінки.⁴¹⁰

Зрозуміло, що необхідно використовувати всі можливості для зменшення вживання алкоголю і лікування алкогольної залежності до початку лікування гепатиту С, але терапія не протипоказана особам, які зрідка вживають алкоголь або з алкоголізмом в анамнезі. Хоча не існує одностайної думки, видається обґрунтованою рекомендація про повне припинення вживання алкоголю на час лікування або обмеження вживання алкоголю поодинокими випадками впродовж всього курсу терапії.

Вважається, що ожиріння із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки (неалкогольний стеатогепатит) відіграє важливу роль в прогресуванні фіброзу і впливає на ефективність терапії ВГС.^{411,412} Тому доцільно консультувати осіб з надлишковою масою тіла (визначається по підвищенню індексу маси тіла > 25 кг/м²) відносно схуднення. Змен-

шення маси тіла та інсулінорезистентності можуть поліпшити відповідь на терапію пегінтерфероном і рибавірином. Розумні поради такого роду потенційно позитивно впливають не лише на хворобу печінки, але також і на інші стани, пов'язані з надлишковою масою тіла.

Є одиничні повідомлення, що суперінфекція вірусом гепатиту А в осіб, з хронічним захворюванням печінки, зокрема з гепатитом С, пов'язана з розвитком фульмінантного гепатиту.⁴¹³ Відповідно, особам з хронічним гепатитом С за відсутності антитіл до вірусу гепатиту А, рекомендується призначати вакцинацію проти гепатиту А.⁴¹⁴ Хоча не було запропоновано жодних спеціальних рекомендацій по вакцинації хворих на гепатит С проти гепатиту В, доведено, що в пацієнтів з коінфекцією вірусами гепатиту В і С, гірший прогноз, порівняно з тими, хто інфікований лише ВГС.⁴¹⁵ Це дає підстави вважати, що вакцинацію проти гепатиту В необхідно пропонувати особам, які контактують з хворими на гепатит В.

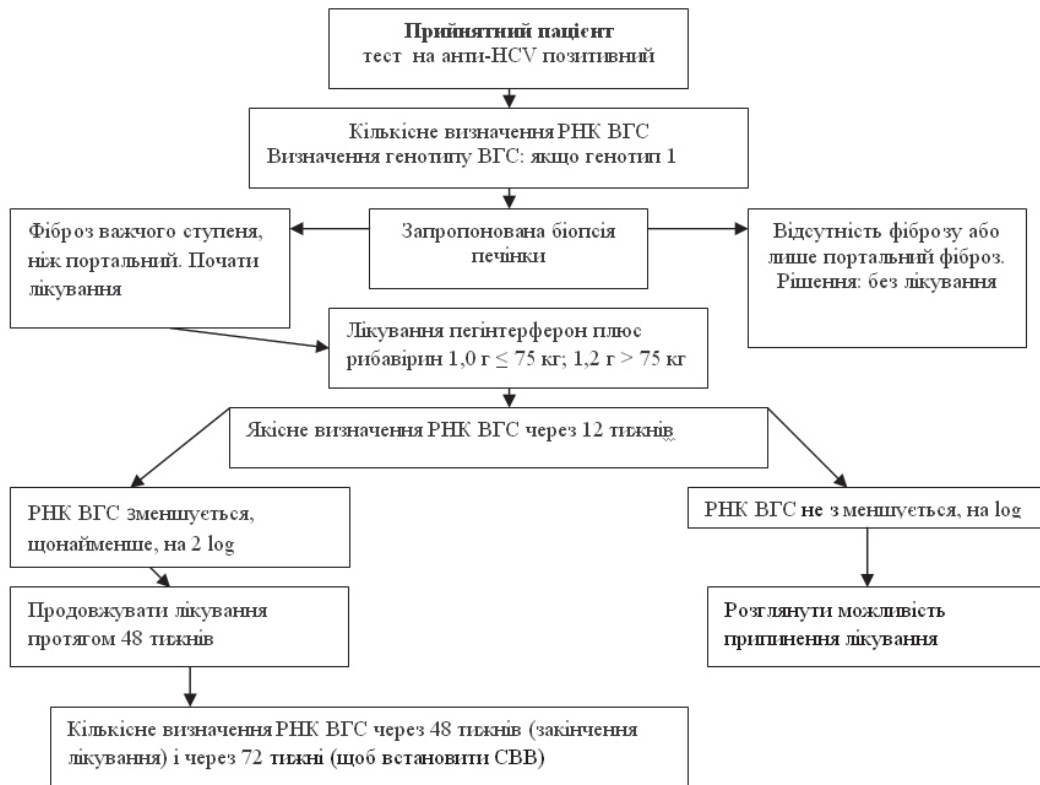
Пацієнти з хронічними хворобами печінки, включаючи гепатит С, часто використовують лікарські засоби на основі трав.⁴¹⁶ В проспективному дослідженні, 42% пацієнтів з хронічним гепатитом С повідомляли про використання, щонайменше, одного такого продукту.⁴¹⁷ Найчастіше використовувався препарат силімарин (екстракт розторопші плямистої), його приймали 72% пацієнтів.⁴¹⁷ Подібно, близько 40% пацієнтів з важким хронічним гепатитом і відсутністю відповіді на попередню терапію, з числа тих, що

увійшли в дослідження з тривалої терапії HALT-C, на початковому візиті повідомили про використання лікарських засобів на основі трав у минулому або продовжували приймати їх, незважаючи на рішення про участь в дослідженні з довгострокової терапії пегінтерфероном.⁴¹⁸ І в цьому випадку силімарин був препаратом, якому віддавалася перевага. Позитивний ефект від вживання силімарину або інших лікарських засобів на основі трав у пацієнтів з хронічним гепатитом С не був достатньо вивчений, не встановлено чи він взагалі існує. В даний час Національний Інститут Здоров'я проводить наукове дослідження, дизайн якого добре продуманий, з метою вивчення його ефективності у пацієнтів з хронічним гепатитом С, що не відповіли на традиційну терапію, а також у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом. Особливої уваги вимагає той факт, що прийом деяких лікарських трав, а особливо їх сумішей, асоціюється з високою гепатотоксичністю, фульмінантним гепатитом і смертю.⁴¹⁹ Відповідно: пацієнти з хронічним гепатитом С повинні радитися зі своїм лікуючим лікарем ще до початку прийому будь-якого препарату на основі лікарських трав. Прийом рецептурних препаратів також має бути зведений до необхідного мінімуму, особливо у пацієнтів з цирозом печінки.

Пацієнти з хронічним гепатитом С не повинні ділитися з будь-ким предметами особистої гігієни, такими як бритвені леза і зубні щітки.

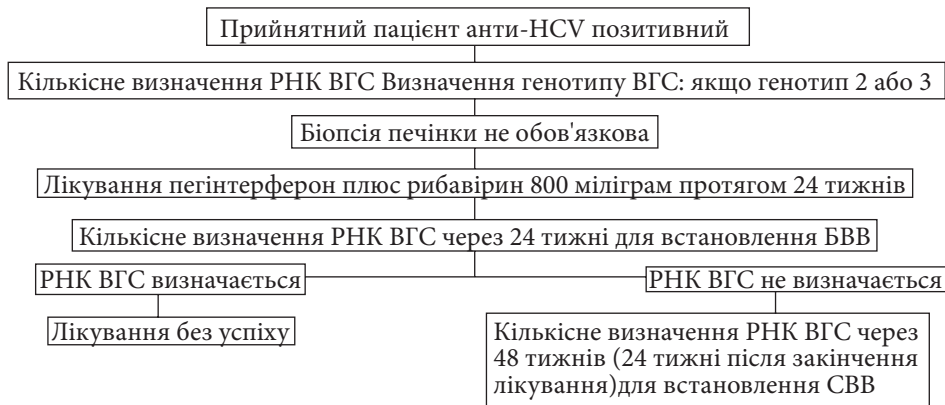
Рекомендації:

61. Всім пацієнтам з гепатитом С, в яких не виявляються антитіла до ге-



Мал. 3. Послідовні стадії організації і лікування пацієнтів з хронічною ВГС-інфекцією, генотип 1.

СВВ – стійка вірусологічна відповідь.



Мал. 4. Послідовні стадії організації і лікування пацієнтів з хронічною ВГС-інфекцією, генотип 2 або 3.

БВВ – безпосередня вірусологічна відповідь в кінці терапії, СВВ – стійка вірусологічна відповідь.

патитів А і В, треба пропонувати вакцинацію проти цих двох вірусних гепатитів (Клас Іа, рівень С).

62. Пацієнти з хронічним гепатитом С повинні утримуватися від прийому алкоголю (Клас Іб, рівень С).

63. Нема жодних підстав для рекомендацій щодо використання препаратів на основі лікарських трав. На даний момент відсутні докази, що такі препарати можуть використовуватися для лікування гострого або хронічного гепатиту С (Клас ІІІ, рівень С).

Висновок.

Вся подана вище інформація стосується тестування, діагностики і ухвалення рішень про те, хто повинен отримувати лікування, про рекомендовані режими лікування пацієнтів з хронічним гепатитом С. На рис. 3 і 4 підсумовані послідовні стадії, рекомендовані для лікування осіб хронічно інфікованих вірусом гепатиту С, для яких лікування позасумнівом доцільне. Як наголошувалося раніше, тут представлені, прийнятні в даний час, керівні принципи; визнано, що розсудливий, досвідчений лікар може відхилитися від цієї стратегії, залишаючись в межах прийнятних стандартів лікування. Питання лікування хронічного гепатиту С знаходиться в процесі постійних змін. У цій області ведуться активні клінічні дослідження, і нова інформація з'являється все частіше. Представлена тут інформація описує поточний рівень лікування осіб з хронічним гепатитом С. Проте в майбутньому ці рекомендації необхідно переглядати і оновлювати, у міру того, як ставатиме доступною додаткова критична і фундаментальна інформація.

Подяка: Автори дякують членам Комітету з практичних вказівок за допомогу і поради при перегляді даного документа. До членів цього комітету відносяться К. Раджендер Редді (K. Rajender Reddy), докт. медии., голова, Генрі К. Боденхеймер молодший (Henry C. Bodenheimer, Jr.), докт. медии., Роберт Л. Карітерс молодший (Robert L. Carithers, Jr.), докт. медии., Джеймс Е. Еверхарт (James E. Everhart), докт. медии., Томас В. Фост (Thomas W. Faust), докт. медии., Елізабет Хеспенхейд (Elizabeth Hespeneheide), дипломов. медсестра, бакалавр методики догляду за хворими, Маурін Йонас (Maureen Jonas), докт. медии., Майкл Р. Луцей (Michael R. Lucey), докт. медии., Ф. Фред Пурдад (F. Fred Poordad), докт. медии., Роберт Рейндоллар (Robert Reindollar), докт. медии., Тімоті М. Маккешленд (Timothy M. McCashland), докт. медии., Маргарет К. Шухарт (Margaret C. Shuhart), докт. медии., М.С. Брент А. Темпі (M.s., Brent A. Tetri), докт. медии. і Зобайр М. Йоуносі (Zobair M. Younossi), докт. медии., магістр охорони здоров'я. Автори бажають особливо подякувати докт. Мауріні Йонас за її великий внесок в написання розділу про лікування дітей.

Список літератури знаходиться в редакції, а також розміщений на сайті журналу www.hepatology.org.ua

Українську версію підготували О.В. Ворожбит та О.Ф. Плела

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

УДК 616.36 - 002.14-022:578.891-085.03

ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИЯ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ: ЗА И ПРОТИВ

Н.О.Виноград

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Ключові слова: інтерферон, вірусні гепатити, лікування.

ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИЯ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ: ЗА И ПРОТИВ

Н.А.Виноград

В статье рассматриваются различные аспекты интерферонотерапии вирусных гепатитов: за и против

Ключевые слова: интерферон, вирусные гепатиты, лечение

Interferonotherapy of Viral Hepatitides: in favour and against

N.O. Vynograd

Article considers various aspects of interferonotherapy of viral hepatitides: pro and against

Keywords: Viral hepatitides, interferon, treatment

Минуло понад п'ятдесят років з часу відкриття А. Isaak і J.Lindenmann (1957) інтерферону (ІФН) – білка, що забезпечує противірусний захист *in vitro* та *in vivo*. За короткий час виявилося, що спектр протективних ефектів ІФН є значно ширшим і включає протимікробну, антипроліферативну (протираковинну), антимутагенну, антитранспозонну, антипромоторну, антитоксичну, радіопротективну дію. Встановлено, що ІФН імуномодулює впливає на продукцію АТ, стимулює фагоцитоз, активує натуральні кілери, стимулює вивільнення гістаміну базофілами. А також, посилює цитотоксичну дію сенсibiliзованих лімфо-

цитів на клітини-мішені, синтез простагландинів, формування антигенів головного комплексу гістосумісності, пригнічення активності низки клітинних ферментів, цитотоксичну дію д্বониткових РНК; пригнічує гіперчутливість сповільненого типу, зумовлює багаточисленні зміни клітинних мембран, стимулює продукцію факторів і молекул адгезії, індукує процеси диференціювання і проліферації лімфоцитів і макрофагів. Назагал описано понад 100 різноманітних ефектів ІФН, які мають значення в лікуванні різних захворювань [1- 6].

Надзвичайно важливим виявилося те, що ІФН, як фактор вродже-

ного імунітету, постійно наявний у всіх тканинах і органах, забезпечує контрольну-регуляторну функцію підтримання гомеостазу шляхом контролю спектра наявних нуклеїнових кислот. Поглиблене вивчення проблеми у цьому напрямку дозволило виявити і вивчити функціонування системи ІФН в нормі та при багатьох патологічних станах. Було проведено картування генів ІФН, що відповідають за продукцію різних типів ІФН; встановлено варіанти інтерферонодефіцитів, що виявилися тригерними факторами ускладненого перебігу ряду інфекційних і соматичних захворювань, особливої функціонування системи ІФН у дітей і дорослих під дією несприятливих екологічних умов, при хронічних стресових станах тощо.

Інтерферони сьогодні розглядаються як цитокіни, що поділяються на три типи, окремі види яких створені за допомогою біотехнології та використовуються у медичній практиці (табл. 1).

Інтерферони типу I стимулюють експресію понад 300 генів, що забезпечують протівірусну, антипроліферативну та імуномодулюючу дію. Індуковані інтерферонами білки зумовлюють формування каскадних реакцій, де задіяні цитокіни, хемокіни, ферменти, поверхневі клітинні глікопротеїди, транскрипційні фактори, що і формує виражену цитокінову відповідь на вірусну інфекцію.

Гени, що кодують синтез ІФН типу I, згруповані у 9 хромосомі людини, тоді як ІФН типу II - у 12 хромосомі. Поміж ІФН- α , ІФН- γ і ІФН- λ немає гомології, вони тропні до різних клітинних рецепторів і суттєво різняться за ефектами дії. Так, протівірусну дію встановлено для ІФН- α і ІФН- λ , донедавна вважалося, що ІФН- γ не володіє прямим протівірусним ефектом.

Детально досліджено молекулярно-біологічні основи продукції ІФН як індукцйбельного білка. Поглиблене вивчення етапів індукції, продукції,

Таблиця 1

Сучасна класифікація ІФН та їх рекомбінантних препаратів

Типи ІФН	Вид ІФН	Підвиди	Рекомбінантні препарати ІФН
Тип I	ІФН- α	- α 1, - α 2 (a, b, c); - α 4, - α 5, - α 6, - α 7, - α 8, - α 10, - α 13, - α 14, - α 16, - α 17, - α 21	- α 2a (Реаферон, Реальдирон, Віферон, Роферон А) - α 2a пегільований (Пегасис) - α 2b (Інtron А, Інрек) - α 2c (Бероферон)
	ІФН- β	-	- β (Бетаферон)
	ІФН- ϵ	-	-
	ІФН- κ	-	-
	ІФН- ω	-	-
	ІФН-zeta	-	-
Тип II	ІФН- γ	-	- γ (Інгарон, Гамаферон)
Тип III	ІФН- λ	λ (IL29), λ 2 (IL28A), λ 3 (IL28B)	-

Усі підвиди ІФН- α мають спільні консервативні послідовності у позиціях 156-166 або 172 амінокислот, але термінальні кінці є варіабельними.

дії та ефектів ІФН дозволило науково обґрунтувати екзогенну та ендогенну інтерферонізацію як новий напрямок у лікуванні багатьох захворювань людини. Спектр захворювань, у лікуванні яких використовують препарати ІФН, є досить широким, але в цілому їх можна розділити на три групи: вірусні інфекції, онкологічні захворювання, інші форми патології.

Особлива увага приділяється вивченню спектра дії ІФН на інфекційні агенти: віруси, хламідії, ряд бактеріальних збудників, токсоплазми [1, 3, 4, 7, 8]. Показана ефективність використання ІФН в терапії герпесвірусних інфекцій, гострих і хронічних вірусних гепатитів, грипу і ГРВІ, ВІЛ-інфекції, папілома вірусних ураженнях, кору, епідемічному паротиті, сказі. При цьому було встановлено пряму залежність між ІФН-індукуючою дією патогену і противірусною дією ІФН проти цього виду збудника. Унікальність противірусної дії ІФН зумовлена їх властивістю пригнічувати репродукцію вірусів на стадії, що є обов'язковою для усіх вірусів: вони блокують початок трансляції, тобто синтезу вірусспецифічних білків, розпізнають і дискримінують вірусні інформаційні РНК від клітинних [4].

Обмежуючим чинником у використанні ІФН є його строга видоспецифічна дія, що вимагає використання у лікуванні людини лише людського ІФН. На першому етапі використовувалися лейкоцитарні людські ІФН (ІФН першого покоління), обмежені ресурси яких і дорога вартість були серйозним стримуючим чинником їх застосування.

Прогрес у біотехнологічних галузях дозволив створити рекомбінантні генно-інженерні ІФН (ІФН другого покоління), що відкрило широкі можливості у використанні різних його типів у лікуванні хворих, у тому числі, й вірусних гепатитів В (ВГВ), С (ВГС) і D (ВГД).

Соціально-медичне значення ВГВ і ВГС визначається поширеністю, хронізацією і високою часткою в структурі смертності населення, що і визначає необхідність пошуку раціональних схем лікування [1, 7, 8, 9, 10, 11]. Багаточисленні публікації вітчизняних і зарубіжних авторів висвітлюють успіхи і проблемні питання, що виникають при лікуванні хворих на ВГВ і ВГС, у тому числі, й при використанні препаратів ІФН. Від самого початку було показано, що противірусна активність щодо ВГВ і ВГС виражена є у ІФН- α , а для ВГВ - також ІФН- β , вивчено молекулярні механізми дії [6, 9, 10, 12, 13, 14].

Оптимістичні прогнози щодо ефективності монотерапії з використанням ІФН не справдилися. Більше того, виявилось, що ефективність лікування ВГС визначається генотипом вірусу: найнижчий ефект виявлено при ураженні ВГС генотипу 1b. Протоколи лікування хворих на хронічний ВГВ і ВГС передбачають проведення тривалого комбінованого лікування рекомбінантними ІФН і рибавирином (чи його аналогами) [15].

Поява рекомбінантних ІФН- γ відкрила нові можливості у лікуванні хронічного ВГС, що обумовлено прямою дією на реплікацію вірусної

РНК за рахунок блокування синтезу «-» і «+» ланцюгів геномної РНК ВГС. Відмінність у механізмах противірусної дії ІФН- α і ІФН- γ при ВГС суттєво підвищила ефективність терапії резистентних до ІФН- α хворих на ВГС генотипу 1b.

Незважаючи на високу потребу і незаперечні успіхи при лікуванні ВГВ і ВГС препаратами ІФН, було виявлено два блоки проблем: низка серйозних побічних ефектів препаратів і неефективність тривалого і дорогоцінного лікування, у тому числі й за рахунок формування антитіл проти ІФН (АТ-ІФН).

Як і для інших медичних препаратів, у частини хворих має місце індивідуальна непереносимість препаратів, що проявляється різними клінічними симптомами гіперчутливості. Для частини пацієнтів, у яких виникає грипоподібний синдром, продовження лікування не можливе при наявності супутньої патології серцево-судинної системи, нирок чи ЦНС. Антипроліферативний ефект ІФН призводить до пригнічення кровотворення, патологічних станів зі сторони шлунково-кишкового тракту. У частини хворих мають місце явища нейротоксикозу та інші прояви дисфункції ЦНС. Більшість із зазначених побічних ефектів не потребує медикаментозної корекції та проходить після припинення ІФН-терапії.

Однією із причин рефрактерності при тривалому лікуванні ІФН є поява у сироватках крові нейтралізуючих АТ-ІФН. За даними ВООЗ, клінічно значущими є АТ-ІФН у титрах 8-16 МО/мл і більше [16].

Встановлено декілька причин продукції АТ-ІФН, основною з яких є структура рекомбінантних ІФН білка, як продукту синтезу, що кодується одним геном. Окрім того, у продукті гена ІФН- α немає метіоніну, але останній є в ІФН- α 2b, що й індукує синтез АТ-ІФН. Важливою складовою є також ступінь очистки препаратів ІФН від баластних білків, зокрема, штаму-продуцента та інших білкових компонентів середовища його культивування. За даними ряду авторів, АТ-ІФН виявляються у 21-27 % хворих при стандартних схемах лікування, що знижує ефективність терапії ВГС і зумовлює необхідність переходу на інші рекомбінантні препарати ІФН.

Пошук шляхів запобігання утворення АТ-ІФН дозволив виявити декілька варіантів, серед яких у клінічній практиці використовується поєднана терапія з рибавірином, призначення антиоксидантів.

Невирішеним завданням залишається раннє виявлення хворих на ВГС, які не будуть мати відповіді на ІФН-терапію («невідповідачі»). За даними ряду дослідників, значення має не лише генотип ВГС, але й генетична детермінація індивідуума: відсутність антирецепторів до ІФН на клітинах-мішенях дії препаратів, вроджені дефекти системи інтерферону [2, 4, 14, 16].

Отже, незаперечним є прогрес у лікуванні ВГВ і ВГС із появою і запровадженням у комплексній терапії рекомбінантних препаратів ІФН типу I й II, і на сьогодні не існує альтернативи у цьому напрямку. Як і при ін-

ших схемах терапії, належить відслідкувати позитивні ефекти лікування за об'єктивними критеріями, перш за все вірусним навантаженням, так і негативні - для адекватної корекції схем лікування.

Література

1. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии – М.: Медицина, 1996. – 240 с.
2. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты (справочник – 2-е издание). – М.: Медицина, 2006. – 312 с.
3. Герасун Б.А. Вірусний гепатит В – НВ-вірусна інфекція. Видання -2 – Львів: 2009 – 260 с.
4. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 356 с.
5. Biron C.A. Interferons alpha and beta as immune regulators – a new look / *Immunity*. – 2001. - v. 14. – P. 661-664.
6. Fournier C. Antiviral therapy of chronic hepatitis B: prevention of drug resistance / C.Fournier, F.Zoulim // *Clin. Liver Dis.* – 2007. – N 11. – P. 869-892
7. Парентеральні вірусні гепатити: навчальний посібник. / За ред. І.В.Дзюблик. – К.: Олпрінт, 2005. – 168 с.
8. Порохницький В.Г. Вірусні гепатити від А до SEN. / – К.: Оранта, 2006. – 192 с.
9. Возианова Ж.И. Вирусные гепатиты в структуре хронической патологии печени. // *Сучасні інфекції*. – 2007. - № 4. – С. 4-9.
10. Гепатит С: Епідеміологія, діагностика, клініка, лікування: Методичні рекомендації, 2 видання / МОЗ України, АМН України, УЦНМІ та ПЛР // укладачі: Л.Л. Громашевська, А.Л. Гураль, В.Ф. Марієвський, А.Д. Вовк, Т.А. Сергєєва, В.Р. Шагінян, В.І. Матяш. – К.: МОЗ України, АМН України, УЦНМІ та ПЛР, 2007. – 34 с.
11. Вірусні гепатити у схемах, таблицях та малюнках. Посібник / Герасун Б.А., Грицко Р.Ю., Воробит О.Б., Герасун О.Б. – Львів: Ліга-Пресс, 2008. – 102.
12. Foy E. Control antiviral defenses through hepatitis C virus disruption of retinoic acid-inducible gene-I signaling / E.Foy, K.Li, R.J.Sumpter, Y.M.Loo, et all. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2005. - v. 102. – P. 2986-2991.
13. Fung J. New paradigms for the treatment of chronic hepatitis B. / J.Fung, C/L/Lai, M.F. Yuen. // *Gastroenterol. Hepatol.* – 2008. – N 23 (8 Pt 1). – P. 1182-1192/
14. Strader D.B. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C / D.B. Strader, T. Wrigh, D.L.Thomas, L.B.Seeff // *Hepatology*. – 2004. - v. 39. – N 4. P. 1147-1171.
15. European Association for the Study of the Liver (EASL), 2009. Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B / European Association for the Study of the Liver (EASL), 2009. // *J. Hepatology*. – 2009. – N 50 (2). – P. 227-242.
16. Появление антител к рекомбинантному $\alpha 2b$ Реаферону в процессе лечения больных гепатитом С / Т.Г. Орлова, Ф.В. Воронина, Л.Л. Миронова, О.И. Конюшко и др. // *Материалы научно-практ. конф. «Интерферону – 50»*. - М.: ЗАО Микро-плюс, 2007. – С. 214-223.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 616.98.578.828.2:616-084+332.012.324

РАСПРОСТРАНЕНИЕ ГЕПАТИТОВ В И С В ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ НЕИНФЕКЦИОННОГО ПРОФИЛЯ

В.Ф. Мариевский, Т.А. Сергеева, А.Л. Гураль, В.Р. Шагинян, М.Ю. Джоган, О.Н. Рубан, Кантор Н.С.

ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского АМН Украины», г. Киев

Ключевые слова: гепатиты ВиС, внутрибольничные инфекции, лечебно-профилактические учреждения неинфекционного профиля, относительный риск, факторы риска.

Поширення гепатитів В і С в лікувально-профілактичних закладах неінфекційного профілю

В.Ф. Марієвський, Т.А. Сергеева, А.Л. Гураль, В.Р. Шагінян, М.Ю. Джоган, О.М. Рубан, Н.С. Кантор

Проведено обстеження на маркери інфікування HBV і HCV 5275 осіб, госпіталізованих у лікувально-профілактичні заклади неінфекційного профілю. Показано широке поширення гепатитів В і С серед стаціонарних та амбулаторних хворих: частота виявлення HBsAg була у 5,4-7,4 рази вище, ніж у донорів крові та вагітних, anti-HBc – у 1,6-2,1 рази, anti-HCV – у 2,3-5,5 рази. Визначені відділення, в яких госпіталізовані хворі наражалися на найвищий ризик інфікування HBV і HCV (гемодіалізу, пульмонології, гастроентерології, амбулаторно-поліклінічне). Розглянуті фактори ризику внутрішньолікарняного поширення гепатитів В і С.

Ключові слова: гепатити ВіС, внутрішньолікарняні інфекції, лікувально-профілактичні заклади неінфекційного профілю, відносний ризик, фактори ризику.

Prevalence of hepatitis B and C in medical care settings of uninfected profile

V.F. Marievsky, T.A. Sergeyeva, A.L. Gural, V.R. Shaginian, M.Yu. Jogan, O.N. Ruban, N.S. Kantor

The survey on HBV and HCV markers among 5275 persons, hospitalized to in medical care settings of uninfected profile is conducted. It is demonstrated the high prevalence of hepatitis B and C among stationary and ambulatory patients: frequency of HBsAg was 5,4-7,4 time higher than for the blood donors and pregnant, anti-HBc – 1,6-2,1 time, anti-HCV – 2,3-5,5 time. Certain medical departments, where patients exposed to the greatest risk of HBV and HCV infecting are determined (hemodialysis, pulmonology, gastroenterology, ambulatory polyclinic). The factors of risk of in-hospital distribution of hepatitis of B and C are considered.

Keywords: hepatitis B and C, in-hospital infections, medical care settings of uninfected profile, relative risk, risk factors

Вступление. Внутрибольничные инфекции (ВБИ) приобрели статус актуальной проблемы здравоохранения в подавляющем большинстве развитых стран мира еще в середине 60-х годов прошлого столетия. По мнению специалистов в области инфекционного контроля, значение ВБИ будет возрастать в связи с рядом причин, преимущественно социально-экономического характера. К их числу относятся: увеличение в популяции групп повышенного риска развития ВБИ (недоношенных детей, больных хроническими заболеваниями, больных с естественно или искусственно подавленным иммунитетом и др.); демографические сдвиги в обществе («постарение населения»); снижение уровня жизни; недоступность специализированной медицинской помощи для широких слоев населения из-за ее высокой стоимости; создание крупных больничных комплексов, где концентрируется большое число ослабленных лиц; интенсификация диагностического и лечебного процесса с использованием высокоинвазивных процедур, сложного медицинского

оборудования, стерилизация которого сопряжена со значительными трудностями; формирование госпитальных штаммов микроорганизмов; работа лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) в условиях ограниченного финансирования и т.д. [1-3]. Совершенно очевидно, что инфекционные болезни с парентеральным механизмом передачи возбудителей имеют отдельную «нишу» в общей структуре ВБИ, являются существенной проблемой госпитальной эпидемиологии, и среди них особое место занимают вирусные гепатиты В и С (ГВ и ГС).

В настоящее время при огромном количестве медицинских манипуляций, начиная с забора крови из пальца и кончая гемотрансфузиями и хирургическими вмешательствами, искусственный парентеральный путь передачи вирусов гепатитов В и С (HBV и HCV) расширил реальные возможности для реализации. Особенно актуальным данное положение представляется в отношении ЛПУ неинфекционного профиля, где концентрируется значительное чис-

ло длительно, и часто-болеющих лиц с хроническими патологическими процессами и т.д. Именно в контексте указанной проблемы выполнены настоящие исследования, целью которых было определение уровня инфицированности пациентов ЛПУ неинфекционного профиля г. Киева указанными возбудителями; оценка степени и факторов риска заражения HBV и HCV пациентов различных отделений.

Материалы и методы исследования. В работе использованы методы описательной эпидемиологии и поперечный поисковый скрининг [5]. Проведено сероэпидемиологическое обследование 5275 больных, госпитализированных в различные отделения ЛПУ неинфекционного профиля в 2007-2009 гг. (табл. 1). Для сравнительной характеристики распространения маркеров инфицирования HBV и HCV у пациентов ЛПУ использованы контрольные показатели серопревалентности ГВ и ГС в «индикаторных» группах населения (доноры крови и беременные), опубликованные нами ранее [4].

В образцах сывороток (плазмы) крови пациентов определяли марке-

ры инфицирования HBV – HBsAg и антитела к коровому антигену возбудителя (anti-HBc) и HCV – суммарные антитела к вирусу (anti-HCV). Серологические исследования проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием зарегистрированных в Украине тест-систем производства «Диапроф Мед» (Украина), «Диагностические системы» и «Вектор-Бест» (Российская Федерация), «Bio Rad» (Франция). Серологическую реакцию оценивали по качественным параметрам с верификацией первично реактивных результатов исследования с помощью конфирматорных (для HBsAg и anti-HCV) и/или дополнительных (для anti-HBc и anti-HCV) диагностикомов.

Степень риска инфицирования пациентов HBV и HCV и силу связи этого риска с определенными факторами оценивали по величине показателя относительного риска (ОР); достоверность различий показателей ОР оценивали по критерию хи-квадрат (χ^2). Число инфицированных лиц, подверженных и не подверженных действию факторов риска (в настоящей работе – госпитализации в

Таблица 1

Группы и количественный состав обследованных лиц

Пациенты ЛПУ (n = 5275)			
Отделения	n	Отделения	n
Амбулаторно-поликлиническое	857	Гастроэнтерологии	1292
Гемодиализа	234	Гинекологии	488
Кардиологии	147	Неврологии	138
Пульмонологии	169	Травматологии и ортопедии	172
Терапии	1033	Хирургии	745
Группы сравнения			
Доноры крови	785	Беременные	900

то или иное отделение ЛПУ), выражали с помощью 4-польных таблиц сопряженности [5]. При статистической обработке результатов исследования использовали общепринятые методы вариационной статистики с помощью унифицированных функций, предусмотренных программой Microsoft Office Excel 2003 [6].

Результаты и их обсуждение.

На протяжении последних 10 лет в Украине наблюдается снижение уровня регистрируемой заболеваемости клинически выраженными, преимущественно желтушными формами острого ГВ и ГС. Однако, это не дает основания говорить об улучшении эпидемической ситуации, поскольку в настоящее время получены убедительные доказательства того, что основную часть эпидемического процесса при этих инфекциях составляют лица с безжелтушными, субклиническими вариантами острого, но преимущественно хронического ГВ и ГС [7,8], которые, как правило, длительное время остаются нераспознанными, не отражаются в материалах официальной регистрации. Одним из подтверждений неполного учета ГВ и ГС в Украине служат материалы Центральной санитарно-эпидемиологической станции, согласно которым на протяжении последних 5 лет (2004-2008 гг.) в стране ежегодно выявляли от 42000 до 56000 лиц с HBsAg и от 59000 до 69000 человек с наличием anti-HCV. Из них 18-21% лиц с HBs-антигемией и 16-24% с anti-HCV были представлены больными с хроническими заболеваниями печени, патологией желудочно-кишечного

тракта, а также пациентами, которые длительно находились на стационарном лечении. Совершенно очевидно, что высокий уровень обнаружения маркеров инфицирования возбудителями ГВ и ГС среди указанных пациентов, как правило, госпитализируемых в соматические стационары, имеет существенное эпидемиологическое значение в плане возможности внутрибольничного заражения и распространения инфекций. Учитывая изложенное, первый этап работы состоял в определении показателей серопревалентности ГВ и ГС в целом среди пациентов, госпитализированных в ЛПУ неинфекционного профиля, в сравнении с индикаторными показателями (рис.1). Такой подход позволяет определить потенциальную вероятность заражения в стационаре в сопоставлении с пребыванием вне лечебного учреждения [9].

Из материалов, представленных на рис. 1, видно, что у стационарных и амбулаторных пациентов частота обнаружения серологических маркеров ГВ и ГС была существенно выше индикаторных показателей. Так, HBsAg обнаруживался в 7,4 раза чаще, чем у доноров крови ($t=11,4$; $p<0,001$) и в 5,4 раза чаще, чем при обследовании беременных ($t=12,1$; $p<0,001$); anti-HBc – соответственно, в 2,1 и 1,6 раза чаще ($t=6,6$; $p<0,001$ и $t=5,8$; $p<0,001$); anti-HCV – в 5,5 ($t=10,5$; $p<0,001$) и 2,3 ($t=5,7$; $p<0,001$) раза чаще, чем в контрольных группах. Таким образом, потенциальная вероятность инфицирования HBV и HCV для пациентов ЛПУ значительно выше, по сравнению с лицами, не находящимися на

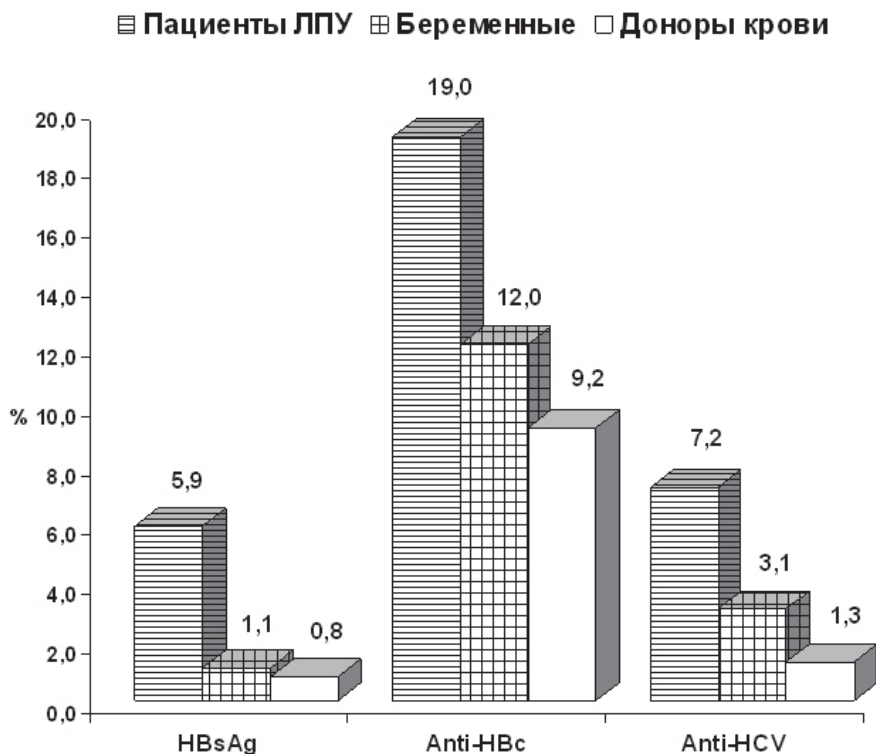


Рис. 1. Маркеры инфицирования HBV и HCV у пациентов ЛПУ и в группах сравнения.

стационарном лечении.

Среди лиц с наличием серологических маркеров ГВ и ГС была выделена группа пациентов с заболеваниями печени, желчевыводящих путей и других органов пищеварения с целью уточнения патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Установлено, что у большинства больных с серологическими маркерами ГВ и ГС наблюдалась сочетанная патология ЖКТ. При этом наиболее часто диагностировался хронический и острый панкреатит – у 61,8% с серологическими признаками ГВ и 54,2% у лиц с маркерами ГС; у 47,4 и 67,8% соответственно – холецистопанкреатит; у 26,3 и 3,4% – желчекаменная болезнь; у 23,7 и 6,8% – колит, гастрит; у 23,7 и 6,8% – острый и хронический

холецистит; у 10,5 и 6,8% – язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки. Кроме заболеваний, связанных с органами пищеварения, у данных пациентов отмечалась и другая соматическая патология: 59,7% лиц с наличием маркеров HBV-инфекции и 24,0% с маркерами HCV-инфекции страдали анемией, у 20,2 и 12,2% был диагностирован полиартрит, у 17,0 и 4,2% отмечались те или иные заболевания почек и мочевыводящих путей (чаще всего гломерулонефрит и пиелонефрит), у 8,5 и 1,5% обследованных патологии ЖКТ сопутствовал сахарный диабет. Необходимо подчеркнуть, что по современным представлениям, перечисленные заболевания могут быть внепеченочными проявлениями хронических ГВ и ГС.

Хотелось бы также обратить внимание на данные литературы, согласно которым 32-41% больных хроническими ГВ и ГС впервые были выявлены в ЛПУ неинфекционного профиля, из них 22% – в терапевтических отделениях, 18% – в хирургических, 27% – в психиатрических, 22% – в наркологических. Показаниями для госпитализации больных острым ГВ в 41,3% были заболевания, требующие гинекологической и акушерской помощи. Среди больных хронической формой этой инфекции значительная часть была госпитализирована в гастроэнтерологические (21,1%) и кардиологические (15%) отделения. При этом у большинства пациентов имела место сочетанная патология, включающая ГВ, ГС и другие заболевания [10,11]. Естественно, возникает вопрос о первопрочине указанных

заболеваний и тактике медикаментозной терапии с учетом взаимоотношений печеночных и внепеченочных проявлений хронических вирусных гепатитов и «принципа доминанты», заключающегося в преобладании либо выраженной патологии печени, либо внепеченочной симптоматики [12].

Известно, что распространенность ГВ и ГС в ЛПУ варьирует в зависимости от специфики оказания медицинской помощи, интенсивности парентеральных вмешательств и т.д. В соответствии с поставленными задачами были проанализированы результаты серологических обследований пациентов различных отделений (рис. 2).

Представленный графический материал демонстрирует, что среди пациентов различных отделений в

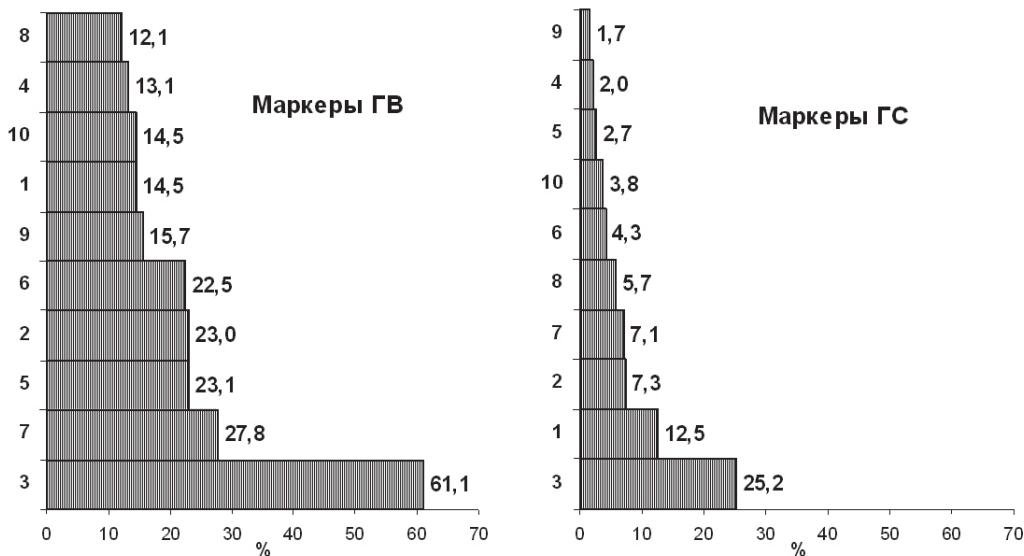


Рис. 2. Распространенность маркеров инфицирования HBV и HCV у пациентов отделений различного профиля.

Отделения: 1 – амбулаторно-поликлиническое, 2 – гастроэнтерологии, 3 – гемодиализа, 4 – гинекологии, 5 – кардиологии, 6 – неврологии, 7 – пульмонологии, 8 – терапии, 9 – травматологии и ортопедии, 10 – хирургии.

целом превалировали маркеры инфицирования HBV. При этом в отделениях гемодиализа одновременно присутствовало наибольшее число лиц, инфицированных как HBV ($t=13,0$; $p<0,001$), так и HCV ($t=6,4$; $p<0,01$). Эти данные хорошо коррелируют с материалами многих авторов, согласно которым центры и отделения гемодиализа – одни из самых «рискованных» медицинских подразделений в плане инфицирования вирусами парентеральных гепатитов [13–15]. При этом показано, что в последние годы заражение диализных пациентов HBV, но преимущественно HCV связано не только с трансфузиями, но и с реализацией скрытого парентерального пути передачи возбудителя при использовании аппаратов для диализа, медицинского инструментария и др.

Серопревалентность ГВ, кроме отделений гемодиализа, была высокой также среди лиц, госпитализированных в отделения пульмонологии ($t=2,6$; $p<0,01$), кардиологии, гастроэнтерологии и неврологии. Обсуждая эти данные, хотелось бы обратить внимание на опубликованные результаты исследований, свидетельствующие о том, что среди больных с соматической патологией, лечившихся стационарно и амбулаторно в многопрофильной клинике, маркеры HBV- и HCV-инфекции наиболее часто обнаруживались в нефрологическом, гастроэнтерологическом и ревматологическом отделениях. Есть информация о наличии опосредованной вторичной связи между серопозитивностью в отношении HBsAg и

сердечно-сосудистыми заболеваниями, что вызывает особый интерес в связи с высокой частотой обнаружения маркеров ГВ у пациентов кардиологического отделения [16,17].

Анализ частоты выявления серологических маркеров ГС показал, что достоверно высокие показатели наблюдались при обследовании пациентов амбулаторно-поликлинических ($t=4,5$; $p<0,01$), гастроэнтерологических и пульмонологических отделений. При этом обращают на себя внимание существенные различия в инфицированности HCV амбулаторных и стационарных больных. Данные литературы последних лет свидетельствуют о достаточно высокой вероятности инфицирования HCV (и HBV) пациентов, проходящих лечение вне стационаров. Так, в соответствии с материалами [18], во Франции у больных ГС с неустановленными прежде путями и факторами передачи возбудителя инфекции инвазивные медицинские вмешательства, осуществлявшиеся в амбулаторных условиях, были одними из 15 независимых факторов риска, занимая 4-е место после хирургических вмешательств вне клиник, эндоскопии органов ЖКТ и аборт. В соответствии с материалами, опубликованными специалистами CDC (Centers for Disease Control and Prevention), в течение 1998–2008 гг. в США было зарегистрировано 33 вспышки нозокомиальных вирусных гепатитов, охвативших 448 человек (17 – HBV-инфекции, 15 – HCV-инфекции, 1 – HBV+HCV) вне госпитальных условий, по сравнению с 7 инцидентами в стационарах, в ко-

торые были вовлечены 48 пациентов [19]. В Российской Федерации получены данные, согласно которым среди факторов риска инфицирования HCV значимым было лечение и обследование в поликлинике [20]. Полагают, что число внутрибольничных гепатитов в указанных учреждениях существенно недооценивается из-за бессимптомного клинического проявления большинства случаев ГВ и ГС.

Учитывая высокую долю лиц с наличием маркеров ГВ и ГС среди пациентов различных отделений ЛПУ неинфекционного профиля, имеются все основания говорить об эпидемиологической опасности внутрибольничного распространения этих инфекций, которая в ряде случаев может перерасти в эпидемиологический риск. Известно, что эпидемиологическая опасность определяется тремя звеньями эпидемического процесса – источником инфекции, восприимчивым организмом, возможностью реализации механизма передачи возбудителя инфекции. В данной работе мы более детально остановились на источниках инфекции, т.е. на эпидемиологической опасности стационарных и амбулаторных больных с наличием серологических маркеров ГВ и ГС. В эпидемиологической литературе постулируется, что эпидемиологическая опасность источника инфекции определяется его биологической и социальной опасностью [5]. Учитывая клинко-эпидемиологические особенности ГВ и ГС (длительный инкубационный период, многолетняя персистенция возбудителей в организме человека, склонность к хро-

низации инфекционного процесса, превалирование скрытых, латентных форм и т.д.), а также тот факт, что при этих гепатитах источники инфекции представлены лицами со всеми возможными вариантами взаимодействия возбудителей с организмом-хозяином (острая, хроническая инфекция, вирусоносительство), следует говорить о высокой степени биологической опасности таких источников инфекции. С другой стороны, в ЛПУ круглосуточно пребывает значительное количество пациентов, контактирующих друг с другом и медицинским персоналом. Эти социальные и межличностные контакты определяют возможность внутрибольничного распространения ГВ и ГС по цепочкам: пациент → пациент; персонал → пациент; пациент → персонал; персонал → персонал. Факторами передачи HBV и HCV при этом могут служить медицинский инструментарий, непосредственный контакт с кровью и другими биосубстратами, «гемоперкутанные» контакты и др. Совершенно очевидно, что социальная активность источников HBV- и HCV-инфекции в госпитальных условиях также значительна, и имеются основания сделать вывод о высокой эпидемиологической опасности лиц с маркерами инфицирования HBV и HCV, госпитализированных в различные отделения неинфекционных ЛПУ. При этом естественно возникает вопрос о степени риска для окружающих одновременное пребывание с носителями маркеров ГВ и ГС в ЛПУ. Для ответа на этот вопрос был определен показатель относительно-

го риска (ОР) инфицирования HBV и HCV по данным серопревалентности ГВ и ГС в различных медицинских подразделениях, госпитализацию в которые рассматривали как один из факторов риска. Величина $ОР \geq 1$ при условии достоверности данного показателя свидетельствовала о наличии вероятного риска. Для каждого значения ОР определяли 95% доверительный интервал (95% ДИ), что позволило оценить рейтинг отделений по степени эпидемиологической опасности источников инфекции (табл. 2). Поскольку инфицированность вирусами ГВ и ГС пациентов на гемодиализе многократно превышала среднюю частоту определения маркеров, и специфика медицинской помощи таким больным существенно отличается от оказываемой в других соматических подразделениях, оценку проводили без учета показателей, полученных при обследовании пациентов отделений гемодиализа.

Представленные результаты изучения статистических связей между факторами риска и серологическим статусом пациентов свидетельствуют о том, что риск инфицирования HBV для пациентов в отделениях гастроэнтерологии, кардиологии, пульмонологии и неврологии был достоверно выше, чем для больных, госпитализированных в другие медицинские подразделения. В отношении риска инфицирования HCV достоверное значение показателя ОР было определено только для лиц, наблюдавшихся и лечившихся в амбулаторно-поликлиническом отделении.

Если оценивать «интегральный»

риск инфицирования HBV и HCV в госпитальных условиях с учетом величины 95% ДИ в целом, то можно распределить отделения ЛПУ в следующем порядке. Наибольшему риску инфицирования подвержены больные в отделениях пульмонологии и гастроэнтерологии и амбулаторные пациенты, среди которых, по нашим данным, может быть 72-85% лиц, восприимчивых к HBV, и около 87% – к HCV. Лечение в неврологическом, кардиологическом и хирургическом отделениях представляет умеренный риск, а в отделениях терапии, гинекологии и травматологии – минимальный, с точки зрения возможного внутрибольничного заражения вирусами ГВ и ГС. Вместе с тем, необходимо подчеркнуть, что госпитализация и пребывание на стационарном лечении, независимо от профиля отделения, сами по себе всегда являются факторами риска нозокомиальных ГВ и ГС, особенно в условиях несоблюдения (или нарушения) санитарно-противоэпидемического режима, отсутствия настороженности в отношении внутрибольничных инфекций, недостаточного знания медицинским персоналом основ инфекционного контроля и т.д. Все это создает предпосылки для возможности реализации искусственного парентерального пути передачи HBV и HCV, и этой проблеме в последние годы уделяется пристальное внимание исследователей во многих странах.

Говоря о факторах риска передачи HBV и HCV в стационарных и амбулаторных условиях, нельзя не остановиться на роли медицинских

Таблица 2

Относительный риск инфицирования вирусами гепатитов В и С в различных отделениях ЛПУ неинфекционного профиля *

Отделения	Показатель относительного риска (95% ДИ) **			Рейтинговое место
	HBsAg	Anti-HBc	Anti-HCV	
Пульмонологии	1,01 (0,30–1,72) 0,02; p>0,5	1,93 (1,56–2,30) 13,70; p<0,001	1,17 (0,78–1,56) 0,14; p>0,5	1
Гастроэнтерологии	3,76 (3,05–4,47) 190,25; p<0,0001	1,70 (1,33–2,07) 44,08; p<0,001	1,57 (1,18–1,96) 1,33; p>0,5	2
Амбулаторно-поликлиническое	0,81 (0,10–1,52)	0,80 (0,43–1,17)	2,04 (1,65–2,43) 40,35; p<0,0001	3
Неврологии	0,67 (0–1,38)	1,43 (1,06–1,80) 28,07; p<0,001	0,69 (0,30–1,08)	4
Кардиологии	0,49 (0–1,20)	2,09 (1,72–2,06) 19,10; p<0,001	0,49 (0,10–0,88)	5
Хирургии	0,56 (0–1,27)	0,80 (0,43–1,17)	0,56 (0,17–0,95)	6
Терапии	0,46 (0–1,17)	0,62 (0,25–0,99)	0,91 (0,52–1,30)	7
Травматологии и ортопедии	0,31 (0–1,02)	0,91 (0,54–1,28)	0,31 (0–0,70)	8
Гинекологии	0,32 (0–1,03)	0,72 (0,35–1,09)	0,29 (0–0,68)	9

Примечание: * в первой строке – показатель ОР (95% ДИ); во второй – значение χ^2 и p;
** при величине ОР ниже 1,0 значение χ^2 и p не приводится.

парентеральных вмешательств. В соответствии с данными, опубликованными нами ранее, показана прямая корреляционная зависимость между частотой выявления специфических маркеров HBc и HCV у пациентов различных отделений соматических стационаров и указанными вмешательствами [3]. Так, среди пациентов с наличием маркеров ГВ и/или ГС предшествующий «парентеральный» анамнез был зафиксирован у 85,1±1,9% против 30,1±1,2% у лиц без серологических признаков HBV-и/или HCV-инфекции. Изучение структуры парентеральных вмешательств у инфицированных пациентов позволило выявить, что 39,8% и 15,4% из них в прошлом проходили соответственно амбулаторное и стационарное лечение с курсами инъек-

ционной терапии, заборами крови и др.; 10,9% лиц в эпидемиологическом анамнезе указали на посещение гинеколога; 10,4% подвергались инвазивным вмешательствам в рамках оказания скорой медицинской помощи, 9,5% больных – эндоскопическим обследованиям (преимущественно в отделениях гастроэнтерологии). Это согласуется с данными литературы, согласно которым основной риск заражения HBV и HCV пациентов в условиях ЛПУ приходится на многочисленные парентеральные медицинские манипуляции. Наиболее важными из них являются внутривенные и внутримышечные инъекции, любые оперативные вмешательства, взятие крови из вены и пальца в амбулаторных условиях, стоматологические манипуляции, осмотр и лечение у ги-

неколога, дигестивная и другие виды эндоскопии. При этом, по оценкам экспертов ВОЗ, в странах с высоким и средним уровнем доходов ежегодно осуществляют до 12 млрд. инъекций (5% – вакцинация, 95% – с терапевтической целью) и около 30% из них можно было бы избежать, как необоснованных. По оценочным данным, на 1 человека в год приходится 3,4 инъекции, из которых 39,3% проводились с использованием неодноразовых шприцев, что является причиной 32% новых случаев HBV-инфекции в мире. Из-за значительного количества инъекций и практики их проведения, которая не всегда удовлетворяет требования инфекционной безопасности, ежегодно регистрируют от 16 млн. случаев ГВ (как среди пациентов, так и медицинских работников) и 4,7 млн. случаев ГС [21–24]. Высокая активность лечебно-диагностических и профилактических парентеральных вмешательств, нарушения в противоэпидемических мероприятиях, недостаточное финансирование медицинских учреждений, отсутствие настороженности в отношении вирусных гепатитов в ЛПУ неинфекционного профиля – основные факторы, которые могут приводить к осложнению эпидемической ситуации и к внутрибольничному распространению вирусных гепатитов.

Выводы:

1. Установлено широкое, но неравномерное распространение серологических маркеров HBV и HCV среди пациентов, госпитализированных в различные отделения ЛПУ

неинфекционного профиля. Частота обнаружения HBsAg в 5,4-7,4 раз выше, чем в группах сравнения (доноры крови, беременные), anti-HBc – в 1,6-2,1 раза, anti-HCV – в 2,3-5,5 раз превышает контрольные показатели.

2. Риск внутрибольничного распространения HBV и HCV в настоящее время сохраняет свое эпидемическое значение и поддерживается мощным резервуаром источников возбудителей инфекции среди населения, обращающегося за медицинской помощью. Проблема нозокомиальных ГВ и ГС осложняется тем, что учет и регистрация внутрибольничных заражений практически не проводятся.

3. Определение эпидемиологического риска позволяет получить дополнительную информацию об истинной эпидемической ситуации в конкретном медицинском подразделении и ЛПУ в целом. Наиболее высокий риск инфицирования HBV и HCV показан для больных, госпитализированных в отделения гемодиализа, пульмонологии, гастроэнтерологии и лиц, лечившихся амбулаторно.

4. Строгий учет и расследование каждого случая инфицирования в ЛПУ с выявлением групп и отделений риска, факторов, способствующих передаче HBV и HCV является необходимой предпосылкой для разработки эффективных противоэпидемических и профилактических мероприятий, направленных на предотвращение внутрибольничного распространения ГВ и ГС среди пациентов и персонала медицинских учреждений.

Литература

1. Покровский В.И., Семина Н.А. Внутрибольничные инфекции: проблемы и пути решения // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2000. - № 5. – С. 12-14.
2. Семина Н.А., Ковалева Е.П., Соколовский В.Т. и др. Внутрибольничные инфекции – актуальная проблема здравоохранения // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1999. - № 2. – С. 22-25.
3. Марієвський В.Ф. Епідеміологічна характеристика внутрішньолікарняних гепатитів В і С та стратегія їх профілактики в сучасних умовах. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – К., 2006. – 35 с.
4. Сергеева Т.А. Характеристика епідемічного процесу гепатитів В і С в Україні в сучасних умовах і система епідеміологічного нагляду. Автореф. дис. ... д.мед.н., Київ. – 2008. – 35 с.
5. Черкасский Б.Л. Риск в эпидемиологии / М.: Практическая медицина, 2007. – 480 с.
6. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel // К.: Морион, 2000. – 320 с.
7. Гураль А.Л., Мариевский В.Ф., Сергеева Т.А. и др. Влияние социальных факторов на развитие эпидемического процесса в современных условиях (на модели гепатита В) // Вчення Л.В. Громашевського на сучасному етапі розвитку епідемічного процесу. – Київ, 2007. – С. 29-36.
8. Гураль А.Л., Мариевский В.Ф., Сергеева Т.А. и др. Гепатит С в Украине: эпидемиологические аспекты проблемы // Сучасні інфекції. – 2008. - № 1. – С. 53-63.
9. Павлов А.И., Хазанов А.И., Плюснин С.В. и др. Клиническое значение выявления HBsAg и anti-HCV у больных многопрофильного стационара и доноров крови // РЖГГК. – 2008. – Т. XVIII, № 2. – С. 28-34.
10. Сулягина Л.Г., Шляхтенко Л.И., Шаргородская Е.П. и др. Эпидемиологические особенности хронических вирусных гепатитов В и С в современный период // Гепатит В, С и D – проблемы диагностики, лечения и профилактики: Материалы V научно-практической конференции (3-5 июня 2003 г., Москва). – М., 2003. – С. 273-274.
11. Шляхтенко Л.И., Сулягина Л.Г., Шаргородская Е.П. Больные острыми и хроническими формами гепатита В как потенциальные источники вируса в неинфекционных и непрофильных для этой инфекции стационарах // Вирусный гепатит В – диагностика, лечение и профилактика (к 40-летию открытия HBsAg): Материалы Российской научно-практической конференции с международным участием (19-20 мая 2004 г., Москва). – М., 2004. – С. 234-235.
12. Серов В.В., Апросина З.Г., Крель П.Е. и др. Хронический вирусный гепатит – одна из наиболее важных проблем современной медицины // Архив патологии. – 2004. – Т. 66, № 6. – С. 6-11.
13. Qadi A.A., Tamim H., Ameen G. et al. Hepatitis B and hepatitis C virus prevalence among dialysis patients in Bahrain and Saudi Arabia: a survey by serologic and molecular methods // Am. J. Infection Control. – 2004. – 32. – P. 493-495.
14. Fabrizi F., Lunghi G., Alongi G. et al. Kinetics of Hepatitis B Viral Load and Haemodialysis: A Prospective Study // J. Viral. Hepat. – 2008. – 15 (12). – P. 917-921.
15. Телегін Д.Є. Проблема вірусних гепатитів у центрах гемодіалізу // Практична медицина. – 2003. – IX (3). – С. 91-97.
16. Арямкина О.Л. Хроническая HBV- и HCV-инфекция у соматических пациентов многопрофильного стационара // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2005. - № 6. – С. 33-37.
17. Sung J., Song Y.M., Choi Y.H. et al. Hepatitis B virus seropositivity and the risk of stroke and myocardial infraction // Stroke. – 2007. – 38 (5). – P. 1436-1441.
18. Karmochkine M., Carrat F., Dos Santos O. A. et al. Case-Control Study of Risk Factors for Hepatitis C Infection in Patients with Unexplained Routes of Infection // J. Viral Hepat. – 2006. – 13 (11). – P. 775-782.
19. Thompson N.D., Perz J.F., Moorman A.C., Holmberg S.D. Nonhospital health care-associated hepatitis B and C virus transmission: United States, 1998-2008 // Ann. Intern. Med. – 2009. – 150 (1). – P. 33-39.
20. Гаврилова И.В., Шустов А.В., Кочнева Г.В. и др. Факторы риска заражения больных гепатитом С в инфекционных больницах Новосибирска // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2005. - № 6. – С. 28-33.
21. Храпунова И.А., Филиппов В.Ю., Николаева Г.И., Садикова Н.В. Эпидемиологическая оценка традиционных и современных методик взятия крови в профилактике внутрибольничного распространения парентеральных вирусных гепатитов // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2003. – № 1. – С. 19-21.
22. Hauri A.M., Armstrong G.L., Hutin Y.J. The global burden of disease attributable to contaminated injections given in health care settings // Int. J. STD AIDS. - 2004. - 15 (1). – P. 7-16.
23. Mariano A. Nosocomial transmission of HBV and HCV // Hot Topics an Acute Viral Hepatitis. Abstract book Ed. Mele A., Crateri S., Iantosca G., Sampaolo L., Spada E., Mariano A. – Rome, 2006. – P. 3.
24. Kermode M. Unsafe injections in low-income country health settings: need for injection safety promotion to prevent the spread of blood-borne viruses // Health Promot. Int. – 2004. – 19 (1). – P. 95-103.

**КЛІНІКО-СЕРОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ HBeAg-НЕГАТИВНОГО
ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ В**

О.Б. Герасун

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Ключові слова: хронічний гепатит В, HBeAg-негативний ХГВ, HBeAg-позитивний ХГВ

Клинико-серологические особенности HBeAg-отрицательного хронического гепатита В

А.Б. Герасун

В работе представлены результаты изучения клинических особенностей HBeAg-отрицательного хронического гепатита В.

Ключевые слова: хронический гепатит В, HBeAg-отрицательный ХГВ, HBeAg-положительный ХГВ

Clinical-serological peculiarities of HBeAg-negative chronic hepatitis B

О.В. Herasun

Article considers results of study of clinical peculiarities of HBeAg-negative chronic hepatitis B.

Keywords: chronic hepatitis B, HBeAg-negative chronic hepatitis B, HBeAg-positive chronic hepatitis B

Вступ. З відкриттям HBeAg-негативної форми реплікації HBV DNA у інфектології з'явилась принципово нова проблема, що зумовлена мутацією core-гена HBV: HBeAg-негативний HBV DNA позитивний хронічний гепатит В [1-3]. Відомо, що за відсутності експресії HBeAg виникає послаблення специфічної реактивності, формується так званий феномен «втечі від імунної відпові-

ді». Патогенетичні механізми цього процесу залишаються недостатньо вивченими, проте більшість дослідників вважає, що відсутність одного з антигенів вірусу призводить до зменшення кількості епітопів і, відповідно, послаблення специфічної Т-реактивності. При ХГВ це переважно проявляється зменшенням Th-2 імунної відповіді[4].

Дані про роль і місце антиген-

індукованої специфічної реактивності в патогенезі гепатиту В («хвороба імунної відповіді») вже самі по собі вказують на те, що мутації, наслідками яких є припинення синтезу потужного HBeAg, повинні суттєво впливати на перебіг інфекційного процесу.

Це припущення знайшло підтвердження у спеціальному досліді з використанням синтетичних пептидів, що відповідають послідовності core-гена дикого штаму HBV або містять певні заміни: було показано, що мутації призводять до інгібіції CD 4+ клітинної відповіді. Найменше реагували Т-лімфоцити на ліганд із двома замінами у позиціях 64 та 67, потужну імунну відповідь викликав лише пептид, що відповідав дикому штаму HBV [5].

Незважаючи на те, що діагностика HBeAg-негативного DNA HBV-позитивного ХГВ є доступною для практичної медицини, ті особливості клінічного перебігу хвороби, які зумовлені відсутністю потужного е-антигена, вивчені недостатньо, кількість клінічних досліджень є обмеженою. Більшість з них виконані в регіоні Середземномор'я.

В Україні HBeAg-негативний ХГВ практично не вивчається, роботи ж російських дослідників переважно являють собою огляди літератури з проблеми. Наявні лише поодинокі повідомлення про оригінальні дослідження. Згідно одного (розглянуто понад 30 випадків HBeAg-негативного варіанта ХГВ), HBeAg-негативна форма інфекції має чіткі клініко-лабораторні і патоморфологічні особливості. До них,

зокрема, належить більша тривалість хвороби, монотонність перебігу без істотних клінічних загострень, нижча, ніж у HBeAg-позитивних хворих, активність АлАТ та менше ураження синтетичної функції печінки [6]. В іншій роботі, виконаній у європейській частині Росії, показано, що в анамнезі хворих на HBeAg-негативний ХГВ менша частота жовтяниць, більша тривалість латентної фази; частіше настає спонтанна нормалізація активності АлАТ [7]. Обидві групи дослідників дійшли висновку, що ознаки портальної гіпертензії (розширення ворітної та селезінкової вен, асцит) частіше виявляють у хворих на HBeAg-позитивний гепатит, проте при морфологічному дослідженні печінки виражений фіброз (індекс фіброзу >3) вірогідно частіше зареєстровано у хворих з відсутністю HBeAg, при цьому цироз печінки також частіше спостерігається при HBeAg-негативному ХГВ. Проте, як слушно підкреслюють з цього приводу М.М. Ібрагімов і співав. [7], дослідження, що виконані в інших географічних зонах, можуть виявляти регіональні особливості перебігу хвороби.

Метою нашої роботи було вивчення особливостей клінічного перебігу HBeAg-негативного DNA HBV-позитивного ХГВ у регіоні (Західна Україна).

Матеріали та методи дослідження. Особливості клінічного перебігу HBeAg-негативного ХГВ вивчали шляхом клініко-лабораторного обстеження 72 хворих (групу зіставлення складала хворі на HBeAg-позитивний ХГВ).

HBeAg-негативний ХГВ діагностували на підставі таких діагностичних критеріїв:

1) HBsAg-антигенемія > 6 місяців;

2) відсутність HBeAg у сироватці крові при повторних обстеженнях впродовж не менше 6-ти місяців [8];

3) наявність HBeAb (свідчення інверсії HBeAg);

4) реплікація HBV DNA. Впевнено говорити про активну реплікацію та її зв'язок з ураженням печінки на підставі PCR можна лише при концентрації HBV DNA $\geq 1 \times 10^5$ копій/мл;

5) відсутність інтерференції з іншими вірусами (насамперед з HCV та HDV), які можуть пригнічувати синтез HBeAg.

Маркери HB-вірусної інфекції визначали методом ІФА з використанням тест-систем виробництва НВО "Диагностические системы", м. Н. Новгород (Росія) та "Вектор-Бест", м. Новосибірськ (Росія), в комплектації з ТМБ, за відсутності HBeAg сироватки крові додатково перевіряли за допомогою тест-системи "Calbiotech inc" (США, Каліфорнія).

Для виявлення DNA HBV використовували метод Real time PCR (ПЛР у реальному часі).

Вивчення клініко-лабораторних особливостей HBeAg-негативного HBV DNA позитивного ХГВ передбачало зіставлення HBeAg-негативного та HBeAg-позитивного гепатиту по всіх основних параметрах хронічної HB-вірусної інфекції: тривалість хвороби, наявність в анамнезі епізоду жовтяниці, зв'язок хвороби з гемотрансфузіями, інтенсивність синдро-

мів цитолізу та холестазу, важкість перебігу, частота загострень, дані морфологічних досліджень печінки тощо. Вивчали також частоту і особливості позапечінкових проявів ХГВ, в першу чергу таких як гломерулонефрити, васкуліти, криоглобулінемії.

Для визначення криоглобулінів кров забирали у попередньо прогрітий шприц та інкубували при 37°C до утворення згустку. Сироватку витримували при 4°C протягом трьох діб, після чого визначали співвідношення об'єму криопреципітату до об'єму сироватки. За відсутності видимого осаду спектрофотометричним методом визначали різницю оптичної густини проб, інкубованих при 37°C і 4°C при довжині хвилі 500 нм [9].

У дослідження включали хворих на хронічний гепатит В без тяжких супутніх захворювань, що могли вплинути на перебіг хвороби та утруднити аналіз, крім тих, які належать до типових позапечінкових проявів ХГВ.

Результати дослідження та їх обговорення. Зіставлення тривалості інфекційного процесу у хворих з відсутністю або наявністю HBeAg показало, що в середньому пацієнти з HBeAg-негативним ХГВ хворіють на ~5–8 років довше, ніж хворі на HBeAg-позитивний ХГВ.

При первинному обстеженні хворих на HBeAg-негативний HBV DNA-позитивний ХГВ основними скаргами були загальна слабкість (70,2%), швидка втомлюваність (77,2%), диспепсичні прояви (зокрема, погіршення апетиту у 66,7% випадків) та артралгії (35,1%). На носові кровотечі та легке виникнення синців скаржи-

лись відповідно 26,3 та 36,8% хворих. Ці скарги були найчастішими і у групі зіставлення (HBeAg-позитивний гепатит (табл. 1).

Рідше за інші скарги зустрічався у хворих на HBeAg-негативний ХГВ свербіж шкіри (17,5%), однак частота цієї скарги була значно більшою, ніж у хворих із групи зіставлення (5,5%; $p=0,04$).

Кількість хворих, що почували себе задовільно і скарг не висловлювали, в обох групах майже однакова (21,1 та 20,8%).

При огляді хворих таку найпоширенішу патологічну ознаку, як гепатомегалію, зареєстровано у 89,5% пацієнтів з HBeAg-негативним ХГВ та у 90,2% – з групи зіставлення ($p=0,90$; табл. 2). Що стосується іктеричності шкіри та слизових оболонок, то вона значно частіше спостерігалась у HBeAg-позитивних хворих (64,9% проти 41,6% в основній групі; $p=0,008$).

Хронічна печінкова енцефалопатія, що проявлялась порушенням сну, погіршенням пам'яті, гіршою успішністю у навчанні, повільнішим виконанням психометричних тестів, в обох групах спостерігалась практично з однаковою частотою (14,0 та 16,7%).

У хворих основної групи дещо частішими були екскоріації (17,5% проти 8,3% у групі зіставлення), але різниця ця не досягла статистичної вірогідності, наявна лише тенденція.

Більшість інших ознак хвороби, виявлених при фізикальному обстеженні, спостерігалися приблизно з однаковою частотою.

Майже у половини хворих на HBeAg-негативний ХГВ під час УЗД печінки виявлено розширення в. Portae (48,1% проти 23,6% у групі зіставлення; $p=0,004$). Незважаючи на це, асцит дещо частіше спостерігався у HBeAg-позитивних хворих (відповідно 7,0 та 9,7%; $p=0,58$). Отже, пер-

Таблиця 1

Основні скарги хворих на HBeAg-негативний HBV DNA-позитивний ХГВ

Показник	HBeAg-негативний ХГВ n=57		HBeAg-позитивний ХГВ n=72		p
	абс. число	%	абс. число	%	
Загальна слабкість	40	70,2	50	69,4	0,92
Швидка втомлюваність та зниження працездатності	44	77,2	53	73,6	0,64
Погіршення апетиту	38	66,7	45	62,5	0,62
Втрага маси тіла	12	21,1	17	23,6	0,72
Артралгії	20	35,1	26	36,1	0,91
Сухість та гіркота у роті	27	47,4	32	44,4	0,73
Носові кровотечі	15	26,3	18	25	0,87
Легке виникнення синців	21	36,8	25	34,7	0,81
Метеоризм	11	19,2	16	22,2	0,68
Закрепи або проноси	15	26,3	17	23,2	0,69
Свербіж шкіри	10	17,5	4	5,5	0,04
Немає скарг	12	21,1	15	20,8	0,97

винним обстеженням встановлено, що у хворих на HBeAg-негативний ХГВ частіше спостерігалися свербіж та портальна гіпертензія (табл. 2).

Обстеження методом пункційної біопсії 17 хворих основної та 11 хворих групи зіставлення показало, що у хворих із HBeAg-негативним ХГВ значно частіше, ніж у групі зіставлення, зустрічаються як ознаки формування фіброзу печінки, так і прояви вираженого цирозу печінки (табл. 3).

Як видно із даних, наведених у таблиці 3, у групі хворих з HBeAg-негативним ХГВ було вірогідно менше пацієнтів із мінімальним ступенем фіброзу (0–1 бал), аніж у групі зіставлення (5,9 та 63,6% відповідно). В них переважав виражений фіброз (5–6 балів), що зареєстрований у 52,9% пацієнтів (у групі хворих з HBeAg-позитивним ХГВ – лише у 9,1% обстежених). Отже, виражений фіброз та розвинутий цироз переважно зареє-

Таблиця 2

Дані основних фізикальних та ультразвукових досліджень у хворих на HBeAg-негативний HBV DNA-позитивний ХГВ

Показник	HBeAg-негативний ХГВ n=57		HBeAg-позитивний ХГВ n=72		p
	абс. число	%	абс. число	%	
Іктеричність склер, шкіри	37	64,9	30	41,6	0,008
Зони гіпер- або депігментації	19	33,3	22	30,6	0,74
Пальмарна еритема	22	38,5	33	45,6	0,41
Судинні зірочки	15	26,3	21	29,2	0,71
Множинні розширення капілярної сітки	26	45,6	31	43,1	0,78
Розширення вен передньої черевної стінки ("caput medusae")	1	1,8	0	0	0,31
Крововиливи (синці)	4	7,0	2	2,8	0,28
Ксантоми, ксантелазми	28	49,1	31	43,1	0,50
Печінкова енцефалопатія	8	14,0	12	16,7	0,67
Екскоріації	10	17,5	6	8,3	0,13
Гепатомегалія	51	89,5	65	90,2	0,90
Спленомегалія	27	47,4	36	50,0	0,77
Розширення v. Portae	25	48,1	17	23,6	0,004
Асцит	4	7,0	7	9,7	0,58
Відсутність відхилень	5	8,8	8	11,1	0,66

Таблиця 3

Ступінь фіброзу печінки у хворих на HBeAg-негативний HBV DNA-позитивний ХГВ

Показник	HBeAg-негативний ХГВ n=57		HBeAg-позитивний ХГВ n=72		p
	абс. число	%	абс. число	%	
Мінімальний (0–1)	1	5,9	7	63,6	0,000
Незначний та помірний (2–4)	7	41,2	3	27,3	0,08
Високий (5–6)	9	52,9	1	9,1	0,000

стровані у групі HBeAg-негативного HBV DNA позитивного ХГВ. Таку особливість HBeAg-негативного ХГВ пояснити складно, проте це може бути пов'язано із більшою тривалістю хвороби.

Що стосується гістологічної активності запально-некротичних процесів, то вона, навпаки, виявилася інтенсивнішою у хворих на HBeAg-позитивний ХГВ: активність понад 3 бали зареєстрована в 34,8% хворих, а у пацієнтів з відсутністю HBeAg – лише в 7,4%. Отже, за даними, отриманими шляхом морфологічного дослідження печінки, особливістю HBeAg-негативного ХГВ (порівняно з HBeAg-позитивним), є несприятливий перебіг хвороби з інтенсивнішим формуванням фіброзу та розвитком цирозу печінки, тоді як рівень запально-некротичних процесів у печінці інтенсивніший у хворих на HBeAg-позитивний ХГВ.

До недавнього часу вважалось, що активність АлАТ («золотий стандарт діагностики хвороби печінки») корелює з морфологічними змінами у печінці. Проте, результати нашого дослідження свідчать, що між цими показниками нема абсолютної залежності. Так, серед хворих на HBeAg-негативний гепатит із нормальним рівнем АлАТ було лише біля третини пацієнтів (30%), які мали мінімальну активність запального процесу в печінці (0–1 бал), переважали пацієнти з індексом Knodell у 2–4 бали (61,5%); були серед них і пацієнти з інтенсивним ураженням печінки (7,6%). На відміну від цих даних майже у всіх хворих на HBeAg-позитивний ХГВ

з нормальною активністю АлАТ індекс Knodell знаходився в межах 0–1 бали, а у всіх пацієнтів з інтенсивним некрозом рівень АлАТ був вищий за 0,68 ммоль/год.л, у більшості (87,5%) перевищував 3 ммоль/год.л. Отже, у хворих на HBeAg-позитивний ХГВ активність АлАТ та інтенсивність гістологічної активності практично збігалися, чого не можна сказати про HBeAg-негативний HBV DNA-позитивний хронічний гепатит В.

Моніторинг активності АлАТ у обстежених хворих показав, що в значної частини пацієнтів, в яких при першому обстеженні ми виявили підвищену активність АлАТ (61,4%), через 1,0–1,5 року спостерігалася її стійка нормалізація (табл. 4).

У групі HBeAg-позитивних пацієнтів за аналогічний період лише у кількох хворих відбулась не пов'язана із лікуванням нормалізація рівня АлАТ (при першому обстеженні активність АлАТ понад 0,68 ммоль/год.л зареєстровано в 84,7%, а через рік – у 80,6% обстежених). Таким чином, можна вважати встановленим, що схильність до «спонтанної» нормалізації рівня АлАТ і, разом з тим, інтенсивніший розвиток фіброзу печінки, є особливістю HBeAg-негативного DNA-позитивного ХГВ. Попри те, що серед хворих на HBeAg-негативний ХГВ переважали пацієнти із інтенсивнішим розвитком фіброзу, частота змін основних біохімічних, та гематологічних показників, які зазвичай використовують для обстеження хворих на ХГВ, у наших дослідженнях відрізнялись несуттєво.

Вивчення частоти і спектра

Таблиця 4

Частота і тривалість підвищення рівня АлАТ у хворих на HBeAg-негативний HBV DNA-позитивний ХГВ

Активність АлАТ (>0,68 ммоль/год/л)	HBeAg-негативний ХГВ		HBeAg-позитивний		p
	абс. число	%	абс. число	%	
Підвищена на час першого обстеження	35	61,4	61	84,7	0,01
Постійно підвищена	5	8,8	27	37,5	0,00
Періодично підвищена	10	17,5	31	43,1	0,00
Підвищена на кінець спостереження	15	26,3	58	80,6	0,00

Таблиця 5

Наявність позапечінкових проявів у хворих на HBeAg-негативний HBV DNA-позитивний ХГВ

Показник	HBeAg-негативні хворі		HBeAg-позитивні хворі		p
	абс. число	%	абс. число	%	
Суглобовий синдром	12	21,1	15	20,8	0,97
Кріоглобулінемія	16	28,1	9	12,5	0,03
Системний васкуліт	8	14,0	10	13,9	0,40
Синдром Рейно	1	1,7	2	2,8	0,67
ХНН	6	10,5	8	12,5	0,46
Вузликосий періартерит	0		1	1,4	0,31
Синдром Шегрена	0		1	1,4	0,31
Поліневропатія	1	1,7	1	1,4	0,69

Таблиця 6

Системні васкуліти у хворих на HBeAg-негативний HBV DNA-позитивний ХГВ

Васкуліти	HBeAg-негативний ХГВ		HBeAg-позитивний ХГВ	
	абс. число	%	абс. число	%
Разом	8	100	10	100
з кріоглобулінемією, зокрема	7	87,5	1	10
з акроціанозом	3	37,5	0	0
без кріоглобулінемії	1	12,5	9	90

позапечінкових проявів HBeAg-негативного ХГВ показало (табл. 5), що найчастішими з них є суглобовий синдром (21,1%), шкірний васкуліт (14%) та гломерулонефрит (10,5%).

З'ясувалося, що у хворих на HBeAg-негативний HBV DNA-

позитивний ХГВ значно частіше, порівняно з групою зіставлення, зустрічається кріоглобулінемія (відповідно 28,1 та 12,5%; $p=0,03$). Кількість випадків захворювання на васкуліт в обох групах є приблизно однаковою (14,0 та 13,9%; $p=0,40$), але причини

розвитку та клінічні прояви значно різняться (табл. 6).

З наведених у таблиці 6 даних видно, що в основній групі більшість васкулітів пов'язано із криоглобулінемією (7 з 8 хворих – 87,5%), тоді як у групі зіставлення лише у 1 з 10 хворих з васкулітом була криоглобулінемія (10%). У частини HBeAg-негативних хворих (3 з 8 – 37,5%) васкуліт супроводжувався акроціанозом криоглобулінемічного генезу.

Клінічно васкуліт проявлявся ціанозом кінцівок, переважно рук, підвищеною чутливістю до холоду, болючістю суглобів пальців рук, скутістю рухів. У двох хворих також спостерігалась синюшність кінчика носа. За даними термографії, зареєстровано зниження температури кінцівок на 4–5°C. Криоглобулінемічний васкуліт з акроціанозом супроводжувався зміною показників імунологічних холодових проб.

Хронічну ниркову недостатність (ХНН) зареєстровано у хворих обох груп (відповідно 10,5 та 11,4%). Хоч кількість випадків ХНН у досліджуваних групах приблизно однакова, встановлено клініко-патогенетичну різницю між ураженням нирок у хворих на HBeAg-негативний та HBeAg-позитивний ХГВ. Так, серед HBeAg-негативних хворих з ХНН переважав гломерулонефрит, зумовлений, на нашу думку, криоглобулінемією. Про таку можливість свідчило виявлення у сироватці крові цих хворих холодних преципітуючих білків, зміна показників холодних імунологічних проб та наявність клінічних проявів васкуліту (у 5 з 6 хворих; 83,3%). Натомість

у групі зіставлення лише в одного з 8 хворих (12,5%) із ХНН виявлено криоглобуліни.

Розвиток хронічної ниркової недостатності як позапечінковий прояв ХГВ переважно пояснюють пошкоджувальною дією імунних комплексів [9], однак, за нашими даними, це більшою мірою стосується HBeAg-позитивного гепатиту. Зумовлену криоглобулінемією ХНН вважають типовою для ХГС [11], здається, що можна провести паралелі із HBeAg-негативним HBV DNA позитивним ХГВ.

Наводимо опис типового клінічного спостереження криоглобулінемії, що супроводжувалась васкулітом з акроціанозом та ХНН, на тлі HBeAg-негативного HBV DNA-позитивного ХГВ:

Хвора Ш., 25 років. До нашої клініки звернулася у березні 2006 р., гепатит В вперше діагностовано в лютому 2005 р. Форма реплікативна, з постійною відсутністю HBeAg. Діагностовано хронічний HBeAg-негативний HBV DNA-позитивний гепатит В, криоглобулінемію, шкірний васкуліт з акроціанозом, ХНН І ст. Скарги на важкість у правому підребер'ї, погану переносимість холоду, біль у суглобах пальців рук, відчуття скутості в руках. В анамнезі: явища ниркової недостатності (періодично незначна або помірною кількістю білка в сечі, збільшення вмісту лейкоцитів у сечі, ніктурія). При огляді – різкий ціаноз долонь та пальців рук, пальці холодні, шкіра атрофічно змінена. Печінка на 2 см нижче краю реберної дуги, край щільний, неболючий. Селезінка не пальпується. Ознак ниркової недостатності

немає (процес у стадії компенсації). Дані лабораторних досліджень: у загальному аналізі крові – зменшення кількості еритроцитів ($3,3 \times 10^{12}/л$), зниження рівня гемоглобіну (106 г/л). Основні біохімічні показники без суттєвих відхилень, активність АЛАТ 0,29-0,5 ммоль/год.л, АсАТ, ЛФ, гамма-

ангіопротекторні препарати.

Через два тижні хвороба загострилася: активність АЛАТ – 3,5 ммоль/год.л, розвинулась мікрогематурія, білок у сечі 0,125 г/л, сечовина та креатинін крові – у межах норми. Посилились зміни холодкових алергічних проб:

Лабораторні показники хворої ІІІ:

Вид обстеження	Результат		Норма
	до загострення	під час загострення	
Проба на істинну холодову преципітацію	від'ємна	від'ємна	від'ємна
Проба Сіа.	- криоглобуліни	позитивна	від'ємна
	- макроглобуліни	позитивна	від'ємна
Проба на холодний преципітат плазми	від'ємна	позитивна	від'ємна
Титр холодкових автогемаглютининів	1:8	1:32	1:8
Титр холодкових ізогемаглютининів	1:8	1:16	1:8
Титр двофазових гемолізінів	0 (нуль)	0 (нуль)	0 (нуль)
Спектрофотометричне визначення криоглобулінів	0,089	0,097	до 0,067 од. оп. щільн.

Результати термографії: гіпотермія носогубної ділянки ($\Delta t -3^{\circ}C$); симптом термоампутації кисті $\Delta t -5^{\circ}C$ ($22^{\circ}C$, при нормі $27^{\circ}C$).

ГТ також не підвищені, помірне збільшення вмісту білірубину – 22,95–28,05 мкмоль/л, за рахунок прямої фракції. Протеїнограма: незначне збільшення вмісту гама-глобуліну (23,5%). Коагулограма – у межах норми. Маркери ГВ: HBeAg (+), HBeAg (-), HBeAb (+), HBcAb IgG (+), HBV DNA (+). Вміст криоглобулінів 0,089 (норма до 0,067 од. оп. щільності). Дані УЗД: печінка дещо збільшена, паренхіма однорідна. Ворітна вена – 1,2 см. Селезінка нормальних розмірів; селезінкова вена – 0,9 см. Нирки нормальних розмірів, порожниста система не розширена.

Призначено протівірусну терапію: ламівудин по 100 мг/добу, циклоферон – за стандартною схемою,

Інші позапечінкові прояви, такі як синдром Шегрена, вузликовий периартерит, поліневропатія у досліджуваних групах зустрічались у поодиноких випадках, що унеможливило аналіз.

Висновки. Зіставленням основних клініко-лабораторних проявів у групах HBeAg-негативного HBV DNA-позитивного та HBeAg-позитивного ХГВ з'ясовано, що за основними клінічними параметрами ці групи хворих є подібними. Однак, у хворих з відсутністю е-антигена зі збереженням реплікації є схильність до спонтанної нормалізації рівня АЛАТ, послаблення активності запально-некротичних процесів у печінці при збереженні

темтів розвитку фіброзу.

У хворих на HBeAg-негативний ХГВ наявна тенденція до інтенсивніших проявів холестазу, портальної гіпертензії; хоча асцит виникає рідше, частіше розвивається кріоглобулінемія і пов'язані з нею васкуліти та озна-

киниркової недостатності. Інтенсивніший розвиток фіброзу та вираженість інших проявів цирозу печінки вказує на те, що HBeAg-негативний ХГВ зі збереженням реплікації прогностично небезпечніший, аніж «класичний» варіант хвороби.

Література

1. Rizzetto M, Tassopoulos NC, Goldin RD et al. Extended lamivudine treatment in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B // *J. Hepatol.* – 2005. – Vol. 42, №2. – P. 173–179.
2. Аммосов А.Д. Гепатит В // Кольцово: Институт средств медицинской диагностики ЗАО "Вектор-Бест" (НИИ СД), 2005. – 128 с.
3. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты. (Эпидемиология, диагностика, профилактика). – М.: ГОУ ВУНМЦ, МЗ. РФ. – 2003. – 384 с.
4. Герасун Б.А. Вірусний гепатит В. Львів.–2009.– 259 с.
5. Torre F, Cramp M, Owsianka A. et al. Direct evidence that naturally occurring mutations within hepatitis B core epitope alter CD4+ T-cell reactivity. // *J. Med. Virol.* – 2004. – Vol. 72, №3. – P. 370-376.
6. Раков А.Л., Горбаков В.В., Хазанов А.И. и др. Сравнительная клинико-лабораторная характеристика HBeAg-положительных и HBeAg-негативных хронических гепатитов В // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* – 2003. – №2. – С. 48–52.
7. Ибрагимов М.М., Крель П.Е., Абдурахманов Д.Т., Некрасова Т.П. Особенности течения HBeAg-негативного хронического гепатита В // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2004. – № 2. – С. 34.
8. Paratheodoridis GV, Hadziyannis SJ. Diagnosis and management of pre-core mutant chronic hepatitis // *V. J Viral Hepat.* – 2001. Vol.8. – P.311–321.
9. Чоп'як В.В., Господарський І.Я., Герасун Б.А. Клінічний алгоритм надання медичної допомоги хворим на поліклональний (змішаний) кріоглобулінемічний синдром – D89.1 9 (Методичні рекомендації МОЗ України) / Київ, 2006.– 33 с.
10. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты в клинической практике. – СПб.: ТЕЗА, 1996. – 306 с.
11. Ворожбит О.Б. Особливості діагностики та перебігу хронічного гепатиту С з позапечінковими ураженнями: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.13 / Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського. – Київ, 2006. – 20 с.

ОСОБЛИВОСТІ ВТОРИННОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ПСОРИАТИЧНУ ХВОРОБУ

О.О. Сизон, О.Ю. Туркевич

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Ключові слова: гепатобіліарна система, псоріатична хвороба

Особенности вторичного поражения печени у больных с псориатической болезнью

О.О. Сизон, А.Ю. Туркевич

Работа посвящена изучению некоторых метаболических изменений при псориазе. Предложены алгоритмы исследования функционального состояния печени больных псориазом, которые включают определение комплекса следующих биохимических показателей: содержание общего белка, соотношение альбуминовой и глобулиновой фракций, уровня тимоловой пробы, активности АЛТ и АсАТ, уровня триглицеридов, β -липопротеидов, содержания серомукоидов, концентрации мочевины и билирубина сыворотки крови. Показано, что степень нарушений показателей функционального состояния печени у больных псориазом может служить дополнительным диагностически-прогностическим критерием активности дальнейшего клинического течения дерматоза, который должен учитываться при разработке тактики комплексной патогенетической терапии, направленной на их коррекцию. Предложена примерная схематическая модель патогенеза псориаза как системного заболевания, которая базируется на установленном нарушении ряда биохимических показателей в организме больных и корреляционной взаимосвязи этих изменений с активностью кожного псориатического процесса. Рекомендован патогенетический комплексный метод лечения, предусматривающий параллельно с проведением базисной терапии назначение гепатопротекторных препаратов природного происхождения, направленных на коррекцию нарушений в гепатобилиарной системе организма: белкового, липидного, углеводного, ферментного и пигментного обмена.

Ключевые слова: гепатобилиарная система, псориатическая болезнь.

Peculiarities of secondary lesion of liver in patients with psoriatic disease

O.O. Syzon, O.U. Turkevych

Article is devoted to the research of role of some changes of metabolic process in the psoriasis pathogenesis. Proposed algorithms of study of liver functional in patients with psoriasis. Which include determination of complex of biochemical test:

general albumin, albumin and globulin fractions relation, thymolov test, AlAT and AST activity, triglycerides, beta lipoproteids, seromukoides, urine concentrates and blood serum bilirubin. It was shown that level of liver dysfunctionl can be additional diagnostic-prognostic criteria of activity for further clinical duration of dermatosis. This must be taken into account at development of complex patogenetic therapy. An example - schematic model of pathogenesis of psoriasis is proposed. Pathogenic complex method of treatment is offered. It included application of hepatoprotector medication.

Keywords: liver, biliary system, psoriatic disease

Вступ.

При багатьох видах соматичної патології виникають різної важкості ураження печінки. Ступінь та форми її ураження необхідно враховувати при підборі алгоритму лікування. Особливу проблему в цьому відношенні становить псоріаз, хвороба, що являє собою синдром поліорганної недостатності [1]. При лікуванні псоріатичної хвороби (ПХ) часто виникають прояви медикаментозного ураження печінки, особливо це стосується таких препаратів як метотрексат та миш'як. Ураження печінки при тривалому лікуванні метатрексатом зумовлено утворенням у мікросомах токсичного метаболіту, що викликає фіброз і в кінцевому результаті може призвести до розвитку цирозу печінки [2]. Важливо, що ризик ураження печінки при лікуванні псоріазу метотрексатом є значно більшим ніж при інших хворобах, зокрема ревматизму. На нашу думку це зумовлено тим, що у хворих з псоріазом, особливо важкою формою, наявні фібротичні зміни в печінці. Тим не менше, питання щодо трактування поєданого перебігу патологічних змін у шкірі та печінці, як прояву єдиного патологічного процесу, залишається дискусійним, що спо-

нукало нас до необхідності з'ясування залежності проявів псоріазу від функціонального стану печінки. У цьому аспекті актуальним є пошук та апробація нових ефективних методів терапії хворих на псоріаз, які б дозволили прискорити лікувальний ефект, збільшити час ремісії, попередити розвиток інвалідизуючих форм дерматозу, підвищити якість життя цих пацієнтів. Питання це особливо актуальне ще й тому, що псоріаз (лускатий лишай) – найбільш поширений діагноз популяції останнього десятиріччя [3-5]. На псоріаз страждає 2%–3% населення земної кулі, незалежно від статі, віку та етнічної належності. У загальній структурі патології шкіри в Україні питома вага цього захворювання досягає 8–10%, а серед госпіталізованих у дерматологічні стаціонари – 30–40 %, тобто в наш час псоріаз продовжує залишатися актуальною проблемою [4-6]. Через значну поширеність псоріазу та різноманітних хвороб печінки, в першу чергу вірусних гепатитів, лікарі часто зустрічаються з псоріатичною хворобою, яка виникає на тлі вірусних гепатитів та інших захворювань гепатобіліарної зони. Ведення хворих з такого типу мікст-інфекцією є складним і недостатньо розробленим. Але *метою*

нашого дослідження є встановлення впливу псоріатичної хвороби на стан печінки. Тому до даного дослідження не включали пацієнтів з хронічними гепатитами та цирозом печінки.

Незважаючи на велику кількість робіт, присвячених вивченню псоріатичної хвороби, етіологія, багато аспектів патогенезу вимагають подальшого вивчення. Згідно з сучасним уявленням псоріатична хвороба розглядається як генетично детерміноване, хронічне, полісистемне захворювання організму мультифакторіальної природи, що характеризується доброякісною гіперпроліферацією епідермісу, еритематозно-сквамозними висипаннями, стадійністю, нерідко важкістю перебігу та залученням в патологічний процес опорно-рухового апарату, внутрішніх органів із відповідними морфологічними та функціональними змінами [5-7]. Деякі дослідники при трактуванні генезу псоріазу схиляються до версії переважачого впливу ендотоксикозу, спровокованого дефіцитом жовчі та генетично обумовленою патологією верхніх відділів тонкої кишки у вигляді „згладження” кишкових ворсинок і витончення кишкової стінки, які ведуть до імунно-обмінних порушень та розвитку псоріатичної хвороби, як синдрому поліорганної недостатності [5].

Вище сказане пояснює необхідність подальшого поглибленого вивчення особливостей порушення обмінних процесів в генезі цього захворювання та асоціаційних зв'язків печінкової патології з псоріатичним процесом на шкірі.

Матеріали і методи дослідження.

За період з 1999 по 2009 роки нами було проведене клініко-лабораторне обстеження та лікування 168 хворих на псоріаз, які знаходились на амбулаторному лікуванні при 2-ій міській поліклініці, та стаціонарному – у Львівському обласному шкірновенеричному диспансері. Серед них жінок – 66, чоловіків – 102, віком від 10 до 78 років (у середньому вік хворих – 43,4 роки). Контрольна група включала 26 здорових осіб. Для вирішення поставлених завдань хворі на псоріаз були всебічно обстежені, за показами проконсультовані суміжними спеціалістами.

При біохімічних дослідженнях крові використовувались різні набори реактивів виробництва “SIMKO” Ltd (Львів), Біо-Lachema-Тест ЧНДР (Брно). Визначали показники білкового обміну, а саме: вміст загального протеїну, сечовини, альбумінів у сироватці крові, процентне співвідношення білкових фракцій, рівень тимолової проби; ліпідного – вміст загальних ліпідів, β -ліпопротеїдів, тригліцеридів, холестеролу; вуглеводного – концентрацію глюкози, серомукоїдів; активність аланінаміно- та аспартатамінотрансфераз (АлАТ, АсАТ), амілази сироватки крові; вмісту жовчних пігментів (концентрацію білірубіну).

Результати роботи та їх обговорення.

Встановлено, що ПХ частіше зустрічається в осіб у віці 40-50 років. Домінуючою у 81% пацієнтів була середньої тяжкості типова, поширена (у 95%), зимова (у 59 випадках) форма патологічного процесу. Давність хвороби коливалася в межах від 3

місяців до більше 40 років. Передумовою дебюту хвороби нерідко були стресові ситуації (38%), а подальшого прогресування – мікробно-вірусні фактори (9%) та обмінно-ендокринні порушення - у 12%. Проведені клінічні дослідження довели, що поєднане порушення серцево-судинної, гепатобіліарної систем та травного каналу при псоріазі є обтяжливим чинником, що істотно впливає на тяжкість його перебігу. Перебіг захворювання у 78% випадків характеризувався схильністю до частих загострень, без стійкої ремісії - 21%.

Псоріатична хвороба в осіб похилого віку характеризувалася важчим перебігом, затяжними рецидивами (від 3 до 4 місяців), вираженими суб'єктивними відчуттями (96,6% до 59,6%), наявністю супутніх захворювань, особливо травного каналу, гепатобіліарної та серцево-судинної систем. На наш погляд, це обумовлено різноманітними структурними і функціональними змінами, які притаманні старіючому організму, особливо, змінами обмінних процесів.

Проведені дослідження загально-го аналізу крові показали, що в усіх хворих на псоріаз найчастіше спостерігалися зміни, які побічно свідчили про гіперергічну природу дерматозу, а саме: еозинофілія (у 38 випадках), збільшення паличко-ядерних нейтрофілів (у 31) переважали у прогресуючій стадії захворювання; прискорення ШОЕ у 16-17 % осіб – як у прогресуючій, так і в стаціонарній стадіях.

Щоб простежити органічний зв'язок динаміки патологічного процесу на шкірі з функціональними по-

рушеннями в гепатобіліарній системі було проведено комплексне біохімічне обстеження хворих на псоріаз та здорових осіб, яким визначали окремі показники білкового, ліпідного, вуглеводного, ферментного та пігментного обмінів.

Оцінюючи білково-утворювальну функцію печінки у хворих на псоріаз зауважили, що показники вмісту загального білка (у 32%) та альбумінів (у 22%) виходили за межі нижньої границі норми, особливо у стаціонарній стадії дерматозу. Паралельно з цим у процентному відношенні спостерігалось збільшення вмісту а₂- (в 1,3 рази) та g- глобулінів сироватки крові (в 1,1 рази) (P<0,05). Паралельно з цим реєструвалась тенденція до збільшення процентного вмісту а₁-глобулінів у хворих, причому в 15% показники виходили за межі норми. При статистичному зниженні вмісту b-глобулінів, окремі показники залишалися в межах норми. Переважаючи зміни у співвідношенні альбумін-глобулінової фракцій сироватки крові у хворих на псоріаз знаходились, у більшості випадків, в прямій залежності від давності, розповсюженості чи активності патологічного процесу і обумовлені, на нашу думку, імунною реакцією ретикулоендотеліальної тканини з плазматичною інфільтрацією, як прояв мезенхімально-запального синдрому.

Верифікацію диспротеїнемії у хворих на псоріаз ми проводили за допомогою тимолової проби, яка є побічним індикатором мезенхімально-запального синдрому печінки, в багатьох випадках єдиним. Виявили збільшення її рівня в 2 рази порівня-

но з контрольною групою здорових осіб ($P < 0,05$). На прикладі обстеження 78% осіб з прогресуючою стадією дерматозу, ми ще раз пересвідчилися, що рівень тимолової проби стає позитивним раніше інших показників біохімічного дослідження та клінічних ознак ураження печінки. Частіше підвищення рівня тимолової проби вище границь норми спостерігався у стаціонарній стадії (27,78%), ніж у прогресуючій (20,97%) та в осіб з давністю захворювання більше 5 років.

Отриманий показник вмісту сечовини, як основного продукту обміну пуринових основ, у сироватці крові кореляційно збільшувався в 1,1 – 1,2 рази разом з рівнем α_2 - та γ -глобулінів порівняно з відповідним у здорових осіб ($P < 0,05$). Помірне зростання концентрації сечовини у прогресуючій та стаціонарній стадіях захворювання вказує на хронічний характер псоріазу.

В амбулаторно-клінічній практиці важливим є визначення взаємовідносин між окремими показниками ліпідного обміну печінки. При всіх стадіях псоріазу в хворих показники вмісту загальних ліпідів сироватки крові незначно відрізнялися від аналогічних показників у здорових осіб, причому жоден з них не виходив за межі норми. Рівень холестеролу збільшився приблизно в 1,2 рази. У цей же час концентрація тригліцеридів зросла залежно від стадії захворювання в 1,3-1,5. У 81% пацієнтів рівень β -ліпопротеїдів достовірно зменшився, виходячи за межі коливань показників у здорових осіб, особливо в прогресуючій стадії псоріазу ($P < 0,01$). Встановлено, що

при збільшенні рівня тригліцеридів сироватки крові хворих на псоріаз в 1,5 рази відповідно в стільки ж разів спостерігається зменшення вмісту β -ліпопротеїдів, серомукоїдів. Окрім цього, гіпертригліцеридемія реєструвалася паралельно з підвищеною активністю трансаміназ та рівня тимолової проби сироватки крові хворих на псоріаз.

Визначення активності індикаторних ферментів печінки в сироватці крові хворих проводилось з метою верифікації печінково-клітинної недостатності. Показники активності АлАТ зросли в 1,6–1,8 рази, АсАТ – в 1,7–2 рази, причому у прогресуючій стадії спостерігався більший показник АлАТ, а в стаціонарній – АсАТ. Зауважили синхронну пряму залежність між збільшенням показників активності трансаміназ, особливо АсАТ, в 2 рази, та рівнем тимолової проби. У 70 % хворих, особливо в прогресуючій стадії, коефіцієнт де Рітіса АсАТ / АлАТ < 1 (а саме 0,88), що є характерною ознакою раннього ураження печінки запального характеру. Найістотніші зміни реєстрували у хворих на псоріаз з важкими клінічними формами. Достовірне зростання показників трансаміназ спостерігалось не лише у крові хворих на псоріаз із супутньою патологією гепатобіліарної системи, а в тих пацієнтів, у яких за результатами клінічного та спеціального обстежень не виявлено порушень печінки.

Активність амілази сироватки крові у хворих на псоріаз збільшувалась в 1,2 – 1,3 рази, при цьому статистично різниця з показниками у здорових осіб була достовірною ($P < 0,01$). У

прогресуючій стадії лускатого лишая частіше реєструвався процент показників поза межами норми у сторону його збільшення, ніж у стаціонарній – 19,35% і відповідно 16,44%. У ході досліджень була встановлена закономірність майже однакового збільшення в 1,2–1,3 рази активності амілази, рівня α 2-глобулінів та концентрації глюкози сироватки крові хворих на псоріаз залежно від стадії, поширеності та давності дерматозу.

Для оцінки вуглеводного обміну печінки у хворих на псоріаз визначався рівень глюкози сироватки крові, концентрація якої у дослідній групі хворих помірно зростала в 1,2 рази, але статистична різниця з показниками у здорових осіб не була достовірною. У ході досліджень спостерігалася чітка зворотна залежність збільшення рівня глюкози від відповідного зменшення концентрації загального білірубіну сироватки крові хворих.

Для оцінки дезорганізації сполучної тканини печінки визначався показник вмісту серомукоїдів в сироватці крові у хворих на псоріаз. Виявили загальне зниження їх рівня в 1,3 – 1,5 рази, порівняно з показником у здорових осіб ($P < 0,01$), причому в стаціонарній стадії дерматозу в 88% осіб виявився показник нижче норми (у прогресуючій – 66).

Оцінюючи пігментний обмін печінки у хворих з ПХ, визначали рівень загального білірубіну сироватки крові. При загальній тенденції до статистичного зниження концентрації білірубіну сироватки крові хворих на псоріаз лише 2,9% показників знаходились за межами нижньої границі норми і ста-

тистична різниця з показниками у здорових осіб не була достовірною. Отже, пігментоутворювальна функція печінки не є важливою ланкою загального патогенетичного механізму розвитку псоріатичної хвороби, проте повинна враховуватися при комплексній оцінці загального стану печінки.

У ході роботи виявлено корелятивний зв'язок між змінами деяких біохімічних показників, що відображають функціональний стан печінки на всіх етапах розвитку псоріатичної хвороби. Виражені корелятивні зв'язки між зміною біохімічних показників вказують на те, що при псоріазі існує певна стадійність взаємопов'язаних порушень, яка, як показали наші дослідження, співпадає з клінічним перебігом, що дозволило вважати їх патогенетичними (зокрема у прогресуючій стадії: найбільш виражений зворотний взаємозв'язок (-0,9) спостерігається між серомукоїдами та тимоловою пробою, а прямий (+0,7) – між показниками рівня β -ліпопротеїдів та серомукоїдів, тимолової проби та активністю АлАТ; у стаціонарній: вміст α 2-глобулінів тісно одновекторно (+0,7) корелює з γ -глобулінами, а тригліцериди зворотним сильним зв'язком (від -0,6 до -0,7) взаємодіють з загальними ліпідами, альбумінами, серомукоїдами; α 1-глобуліни з альбумінами (-0,6). Слабкі та середньої сили корелятивні зв'язки з наближенням до слабких різного характеру були виявлені, між іншим, біохімічними показниками сироватки крові хворих, що не дає можливості встановити закономірності та вказує на багатогранність і складність метаболічних порушень

при псоріазі.

Найбільші зрушення вказаних біохімічних показників спостерігалися при виявленні супутньої патології серцево-судинної, гепатобіліарної систем та травного каналу, тривалості псоріазу понад 5 років і поширеністю патологічного процесу більше 50% площі ураження шкірного покриву. Вираженість змін деяких порушень обмінних процесів корелювала з клінічними проявами дерматозу (перебігом, тривалістю захворювання і поширеністю патологічного процесу), що дозволило вважати їх патогенетичними.

Отже, згідно наших спостережень, у хворих на псоріаз, особливо без вираженої супутньої патології, першочергово відреагували такі показники біохімічного дослідження сироватки крові, як: рівень серомукоїдів, тимолової проби, β -ліпопротеїдів, трансаміназ. Зниження вмісту серомукоїдів, як маркерів біологічного розпізнавання, внаслідок постійної стимуляції їх рецепторної ділянки токсинами, гормонами стресу, мікроорганізмами, лікарськими речовинами вказує на порушення регулювання росту, диференціації клітин, що веде до пошкодження внутрішніх органів, які містять сполучну тканину, зокрема печінки. Момент початкової функціональної недостатності гепатобіліарної системи відображається паралельним збільшення рівня тимолової проби та активності печінкових ферментів, особливо АлАТ у прогресуючій стадії, що підкреслює найбільшу активність метаболічних процесів. Виявили синхронне зменшення рівня

β -ліпопротеїдів, особливо в прогресуючій стадії дерматозу. Припускаємо, що патогенетичною ланкою в розвитку псоріатичної хвороби, як колагенозу слід вважати активацію утворення серомукоїд- β -ліпопротеїдних комплексів з аутоімунними властивостями та скеруванням розвитку псоріатичного процесу за типом аутоімунного. Якщо кількість циркулюючих комплексів стає надмірною, а печінка не в стані очистити від них організм, то антигени будуть циркулювати через легені, серце, нирки, шкіру, приводячи, в кінцевому результаті, до синдрому поліорганної недостатності. Подальші виявлені зміни біохімічних показників сироватки крові хворих на псоріаз, які відображають функціональний стан печінки, вказували на тотальне ураження її паренхіми хронічним процесом запального характеру (рис.1).

Згідно даних наших досліджень, ми прийшли до висновку, що визначення запропонованих нами біохімічних показників сироватки крові, а саме: вмісту загального білку, процентного співвідношення альбумінів та глобулінової фракції, рівня тимолової проби, активності трансаміназ (АлАТ, АсАТ), амілази, рівня тригліцеридів та β -ліпопротеїдів, вмісту серомукоїдів, концентрації сечовини та білірубину – доцільне для характеристики функціонального стану печінки у таких хворих, прогнозування клінічного перебігу патологічного процесу на шкірі та динаміки лікування.

Аналіз метаболічних порушень у хворих псоріазом за контрольним профілем біохімічних тестів крові показав, що при ексудативному, ар-



Рис. 1. Патогенетична ланка розвитку псоріатичної хвороби.

тропатичному псоріазі, псоріатичній еритродермії не менше, ніж в 80% випадків виявляється запальний біохімічний сироватковий синдром. Синдроми гепатоцитолізу і гепатоцелюлярної недостатності, згідно результатів клініко-біохімічних досліджень сироватки крові, виявляються більше ніж в 10% випадків тільки при псоріатичній еритродермії, а холецистобіліарний – лише при артропатичному псоріазі. У вогнищах ураження відмічається підвищення рівня загального і вільного холестерину, зниження його етерифікації, накопичення ліпопротеїдів низької щільності в клітинах епідермісу, за винятком рогових, а також в дермі, навколо кровоносних судин. Значне накопичення ліпідів відбувається і в незмінній на вигляд шкірі. Навіть у тих випадках, коли рівень холестерину в сироватці крові залишався в межах норми. Індекс фосфоліпід/холестерин вказу-

вав на наявність відносної гіперхолестеринемії. Порушення ліпідного обміну можуть бути одним з чинників, що негативно впливають на стан мікроциркуляції, на патогенетичну роль змін якої указували багато авторів. Виявлені достовірні зв'язки між змістом загальних ліпідів, холестерину і перебігом шкірного та суглобового процесів у хворих на псоріаз старечого віку, зокрема тривалістю періоду загострень, скорочення ремісій, а також торпідністю клінічних симптомів. Вираженість вказаних біохімічних змін залежить від генетично детермінованої компенсаторної здатності печінки, наявності супутніх захворювань. Тому, в літературних джерелах авторами інколи приводяться достатньо різноманітні дані щодо порушень функціональної здатності гепатобіліарної системи. Це своєю чергою, ще раз пересвідчує про належність псоріатичної хво-

роби до групи колагенозів, тісний зв'язок комплексу "шкіра-печінка-шкіра" та необхідність застосування лікувально-профілактичних заходів з метою нормалізації дезінтоксикаційної функції печінки, особливо в осіб-носіїв антигенів гістіосумісності HLA-B8, що відповідає за підвищений ризик розвитку хронічного гепатиту.

Отже, при обстеженні пацієнтів з псоріатичною хворобою було виявлено широкий спектр супутньої патології внутрішніх органів, зміну показників функціональної активності печінки. Тому патогенетично необхідним для усунення метаболічних порушень в гепатоцитах, і стимуляції їх дезінтоксикаційної функції є застосування, поряд з призначенням засобів "базової" терапії, гепатопротекторів,

зокрема рослинного походження. Фітопрепарати, на думку спеціалістів та й самих пацієнтів, забезпечують найбільш природній захист організму, володіють значно меншим спектром побічних ефектів, доброю переносимістю, що дозволяє призначати їх тривалий час.

Оскільки печінка служить центральною біохімічною «лабораторією» організму, то включення гепатопротекторів, дасть можливість підвищити ефективність лікування шляхом нормалізації функціональних порушень гепатобіліарної системи, знизити ризик розвитку побічних ефектів при застосуванні системної терапії. Це, в свою чергу, підвищить соціально-економічну цінність терапевтичного підходу, а, отже й - якість життя пацієнта.

Література

1. Владимиров В.В., Меньшикова Л.В. Современные представления о псориазе и методы его лечения // Русский медицинский журнал .- 1998.- Т.6. -№20 (80). – С. 1318-1323.
2. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и жёлчных путей: Пер. с англ. / Под ред.. З.Г. Апросеной, Н.А. Мухына. – М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. – 864 с.
3. Джон Пегано. Лечение псориаза – естественный путь: Пер. С англ. // М.: КУ-ДИЦ-ОБРАЗ, 2001. – 288с.
4. Задорожний Б.А. Псориаз . – Київ : Здоров'я , 1993.-169 с.
5. Кожные и венерические болезни / под редакцией Ю.К. Скрипника - Москва : Медицина, 1995. – Т.2. – 543 с .
6. Greaves M.W., Weinstein G.D. Treatment of psoriasis // N. Eng. J. Med. -1995. - Vol.332. – P581-588.
7. Шевченко Т.І. Псоріатична хвороба як системне захворювання : морфологічні аргументи і факти // Журн. дерматології и венерології.- 1996.- №2. – С.21-25.

НА ДОПОМОГУ ПРАКТИЧНОМУ ЛІКАРЮ

УСПІШНЕ ЛІКУВАННЯ КРІОГЛОБУЛІНЕМІЧНОГО ВАСКУЛІТУ У ХВОРОЇ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

Клінічне спостереження

О.О.Зубач¹, Т.Г.Річняк¹, І.В.Камінська²

¹ Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,

² Львівська обласна інфекційна клінічна лікарня

Хвора Р., 59 років. Починаючи з 2005 р. хвору турбували загальна слабкість, зниження апетиту, металевий присмак та гіркота в роті, осиплість голосу, періодично відчувала важкість у правому підребер'ї. З початку 2006 р. у ділянці гомілково-ступневих суглобів обох ніг утримувалась дрібноточкова висипка. Втратила біля 10 кг маси тіла. До лікаря не зверталась.

За медичною допомогою вперше звернувшись у жовтні 2007 року, коли стан її різко погіршився: з'явилися гарячка до 40°C, біль голови, нудота. Погіршення загального стану пов'язує із вдиханням токсичних парів при роботі з гарячою пластмасою. Госпіталізована до районної лікарні по місцю проживання, де було зафіксовано вірусний гепатит. У крові виявлені anti-HCV загальні, anti-HCV Ig G, HCV RNA методом ПЛР, 1-й генотип HCV. У січні 2008 р. за власною ініціативою консультована у Санкт-Петербурзькій державній установі «Міська лікарня №30 ім. С.П. Боткіна». Встановлено діагноз: "Хронічний гепатит С". При проведенні УЗД у цій лікарні виявлено помірне збільшення печінки за рахунок правої долі (ліва доля 7,2x4,0 см, права – 16,2x14,5 см),

ехогенність підвищена; портална вена 0,9 см, холедох – 0,5 см. Жовчний міхур розміром 8,0+3,2 см, у просвіті застійна жовч. Підшлункова залоза гіперехогенна, однорідна. Селезінка розміром 8,8+3,2 см, однорідної ехоструктури. Асцити немає. Щитоподібна залоза не збільшена, структура дифузно неоднорідна за рахунок гетерогенних включень. Заключення УЗД: дифузні зміни печінки (F 2-3), підшлункової залози. Дисфункція жовчного міхура. Автоімунний тиреоїдит.

У лікарні ім. С.П.Боткіна (С.Петербург) було призначено таке лікування: Інtron А по 3 млн. 3 рази на тиждень, верорибавірин по 1000 мг/добу.

До нашої клініки хвора звернувшись через місяць від початку інтерферонотерапії. При огляді та лабораторному обстеженні встановлена кріоглобулінемія, часто рецидивуючий кріоглобулінемічний васкуліт шкіри (переважна локалізація – гомілки обох ніг). У сироватці крові спектрофотометричним методом виявлено кріоглобуліни (0,193 од. оптичної щільності, при нормі – 0,020 – 0,067 од.). Встановлено також значне підвищення вмісту

трийодтироніну в сироватці крові (11 нмоль/л при нормі 1,2 – 2,8 нмоль/л) та антитіл до тиреоглобуліну (200 при нормі 0-30 нг/мл), висока концентрація антитіл до пероксидази (280 при нормі 0 – 20 МО/мл (тиреотропний гормон гіпофізу та тироксин в межах норми). Вірусне «навантаження» низьке – 18300 копій/мл (рівень HCV RNA до лікування, – невідомий), активність АЛАТ 1,54 ммоль/л; гематологічні показники із несуттєвими змінами, вміст сечовини та креатиніну в сироватці крові у межах норми, аналізи сечі – нормальні. Хвора продовжувала протівірусну терапію, що призначена в лікарні ім. С.П.Боткіна, скерована на консультацію до ендокринолога (призначене лікування тироксином).

При повторному обстеженні у нашій клініці через півтора місяця стан хворої суттєво не змінився, проте звертало на себе увагу подальше наростання кількості антитіл до тиреоглобуліну до 500 нг/мл (при попередньому обстеженні 200 нг/мл). У хворої зберігалася дрібно-точкова геморагічна висипка в ділянці гомілково-ступневих суглобів та нижньої половини литок. У пацієнтки посилились відчуття холоду та скутості у дрібних суглобах рук, акроціаноз. Отже, на фоні протівірусної терапії утримувалися прояви кріоглобулінемії, посилювалось утворення автоантитіл. Лікування продовжувала.

При наступному обстеженні через півтора місяця методом ПЛР виявити HCV RNA вже не вдалося, активність АЛАТ нормалізувалась. Попри ніби успішну протівірусну терапію вста-

новлене подальше зростання вмісту кріоглобулінів у сироватці крові – до 0,275 од оптичної щільності (при попередньому обстеженні цей показник становив 0,193). Особливо виріс вміст антитіл до тиреоглобуліну (820 нг/мл, проти 500 нг/мл при минулому обстеженні) та до пероксидази (800 МО/мл проти 280 при попередньому обстеженні), і це незважаючи на гормональну терапію автоімунного тироїдиту. У хворої зберігалися попередні клінічні прояви кріоглобулінемії, включаючи васкуліт шкіри.

У зв'язку з цим хворій проведена внутрішньошкірна імунізація автолейкоцитами, виділеними з периферичної венозної крові, за методом Б.А.Герасуна та співав. [1, 2]. Процедуру перенесла задовільно, реакцій (місцевої та загальної) не було.

Вже через 48 годин після імунізації автолейкоцитами хвора відмітила зменшення інтенсивності висипу на ногах, який повністю зник протягом наступного тижня. У результатах аналізів, що були проведені через 10 днів після імунізації автолейкоцитами, особливої уваги заслуговували показники імунологічних холоддових проб та автоімунних процесів. Так, вміст кріоглобулінів у сироватці крові зменшився до 0,161 од. оптичної щільності (при попередньому обстеженні – 0,250 од.). Вміст антитіл до тиреоглобулінів впав до 500 нг/мл, а до пероксидази до 580 МО/мл (при минулому обстеженні ці показники становили відповідно 800 та 820), що дало можливість зменшити дозу тироксину. Протівірусна терапія тривала.

При обстеженні через два місяці після імунізації автолейкоцитами клінічних проявів васкуліту та кріоглобулінемії не встановлено, проте відмічено повторне зростання антитіл до пероксидази, яке на цей раз досягло 2000 МО/мл (натомість вміст антитіл до тиреоглобуліну дещо зменшився, порівняно з результатом, отриманим через 10 днів після останньої імунізації, і становив 480 мг/мл). Проведено повторну імунізацію автолейкоцитами; за даними обстеження (через 10 днів після імунізації) вміст антитіл до тиреоглобуліну залишився на тому ж рівні, що до імунізації, а кількість антитіл до пероксидази зменшилась на половину (з 2000 до 1000 МО/мл). Надалі, протягом терапії інтерфероном, ці показники не зростали.

Через чотири місяці після припинення противірусної терапії (вміст HCV RNA 13289 копій/мл, активність АлАТ 0,37 ммоль/л) відмічено посилення проявів кріоглобулінемії: погіршення переносимості холоду, болючість та скутість дрібних суглобів. Клінічних ознак васкуліту шкіри не було (вміст кріоглобулінів у сироватці крові не визначали). Знову проведена імунізація, після якої стан хворої став задовільним, а вміст кріоглобулінів (обстеження після імунізації) повністю нормалізувався (0,049 од. оптичної щільності, норма – до 0,067 од). Проте при обстеженні через 10 місяців рівень кріоглобулінів був помірно підвищеним (0,089 од оптичної густоти при нормі до 0,067). Рецидивів васкуліту більше не було. Отже, незважаючи на невдалу противірусну терапію, спостерігається клініко-лабораторна ре-

місія. Планується продовження спостереження за хворою.

Наведене клінічне спостереження за хворою з кріоглобулінемією на тлі вірусного гепатиту С дає підстави для обговорення низки клінічних проблем, пов'язаних з проведенням противірусної терапії. По-перше, кріоглобулінемія є частим ускладненням хронічного гепатиту С і вважається показом для противірусної терапії, проте вона досить часто зберігається у пацієнтів, що звільнилися від вірусу. Для лікування кріоглобулінемії та пов'язаного з нею васкуліту до комплексної терапії часто включають ГКСГ або такі препарати як метотрексат, циклоспорин, циклофосфамід, що є небажаним або навіть протипоказаним для хворих на ХГС. Останніми роками для лікування кріоглобулінемічних васкулітів стали використовувати ретуксімаб, але його призначення обмежується побічною дією та може впливати на переносимість інтерферонотерапії. Тому в таких випадках, як свідчить наведене клінічне спостереження, можна користуватися альтернативним методом лікування кріоглобулінемії, що входить у «Клінічний алгоритм надання медичної допомоги хворим на поліклоновий (змішаний) кріоглобулінемічний синдром – D89.1» [1, 2]

До того ж інтерферонотерапія зазвичай негативно впливає на стан автоімунних процесів і часто є причиною припинення противірусної терапії, а імунізація автолейкоцитами сприяє послабленню автоімунних проявів, зокрема, це лабораторно проявляється зменшенням титру

антинуклеарних антитіл [4]. Автори методу не повідомляють про вплив імунізації автолейкоцитами на автоімунний тироїдит. Тому це ще потребує подальшого вивчення, проте швидка ліквідація проявів васкуліту та позитивний вплив на інтенсивність кріоглобулінемії заслуговують на увагу. У нашому спостереженні імунізація автолейкоцитами, зменшуючи прояви автоімунного процесу, створила можливості для продовження інтерферонотерапії.

Література

1. Герасун Б.А., В.В.Чоп'як, О.Б.Ворожбит та ін. Спосіб терапії хворих на хронічні вірусні гепатити В і С з проявами системних васкулітів // Деклараційний патент на корисну модель. Бюл. №4, 2006
2. В.В.Чоп'як, І.Я. Господарський, Б.А.Герасун. Клінічний алгоритм надання медичної допомоги хворим на поліклоновий (змішаний) кріоглобулічний синдром – D89. (Методичні рекомендації).– Київ, 2006. – 33 с.
3. Б.А.Герасун. Вірусний гепатит В / Львів:ЛНМУ ім. Данила Галицького, 2009. – 260 с.