

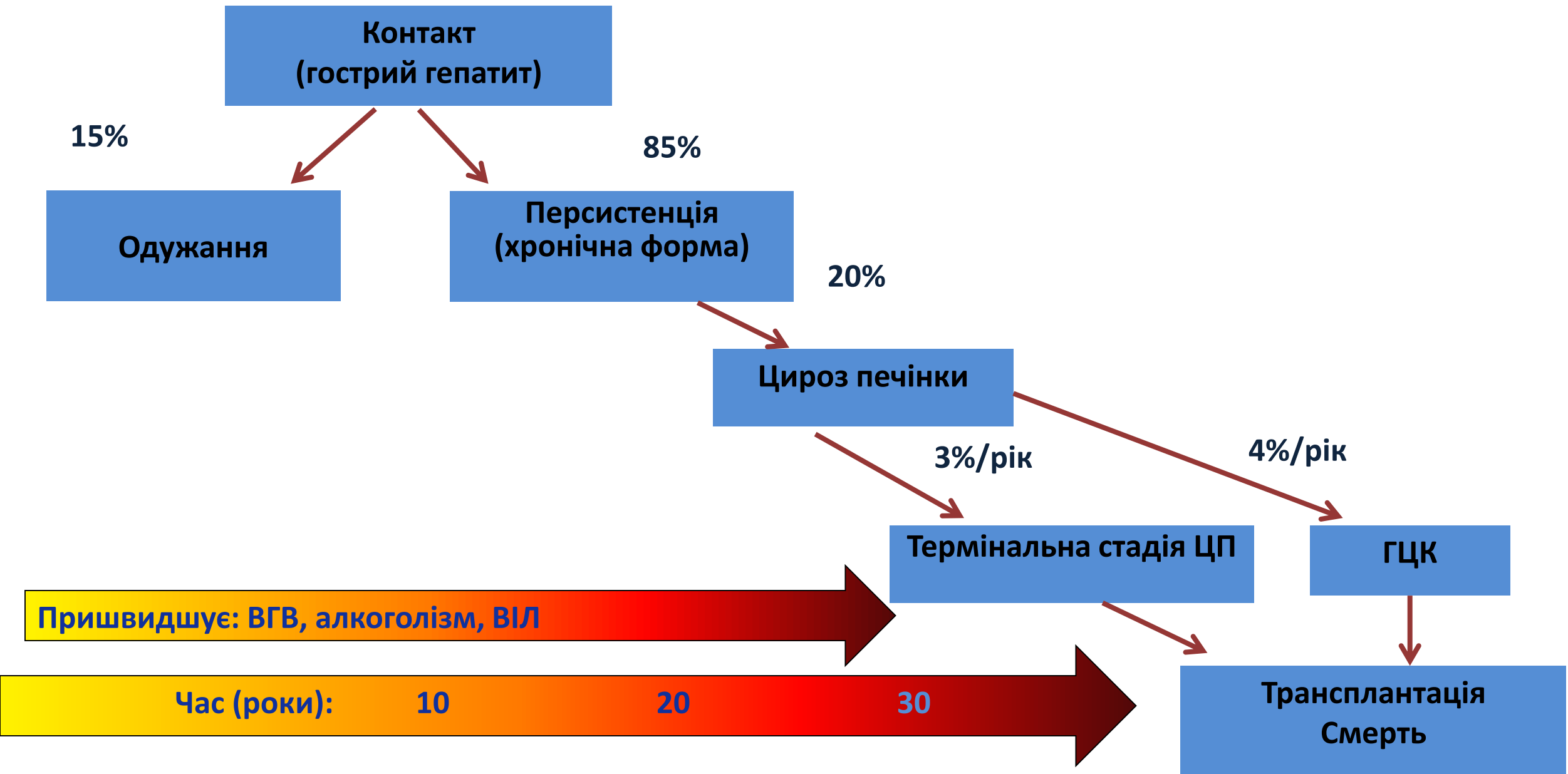
МОДУЛЬ 4

Діагностика вірусних гепатитів В та С

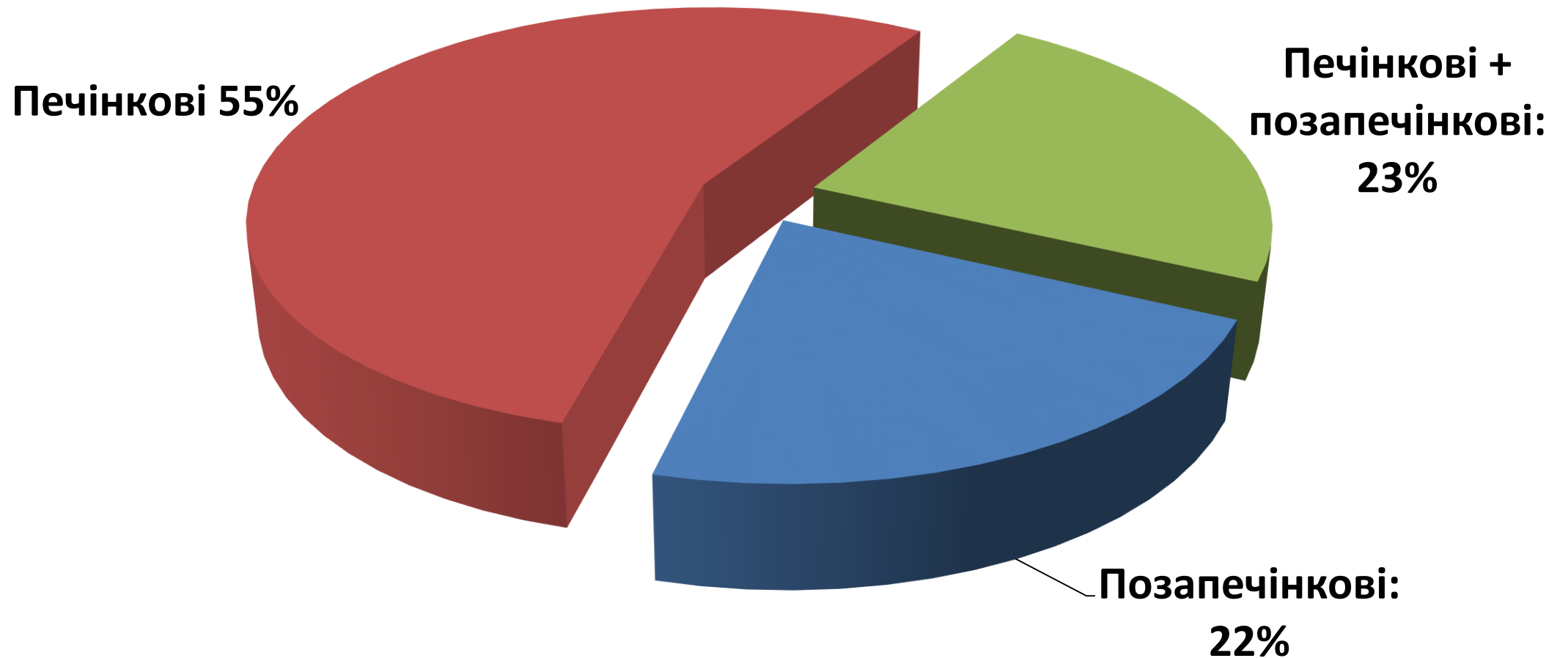
4.3 Діагностика та лікування позапечінкових проявів вірусного гепатиту С

Ірина Боброва

Д.М.Н



Клінічні прояви в дебюті ХГС



Спектр клінічних варіантів

30%

латентний

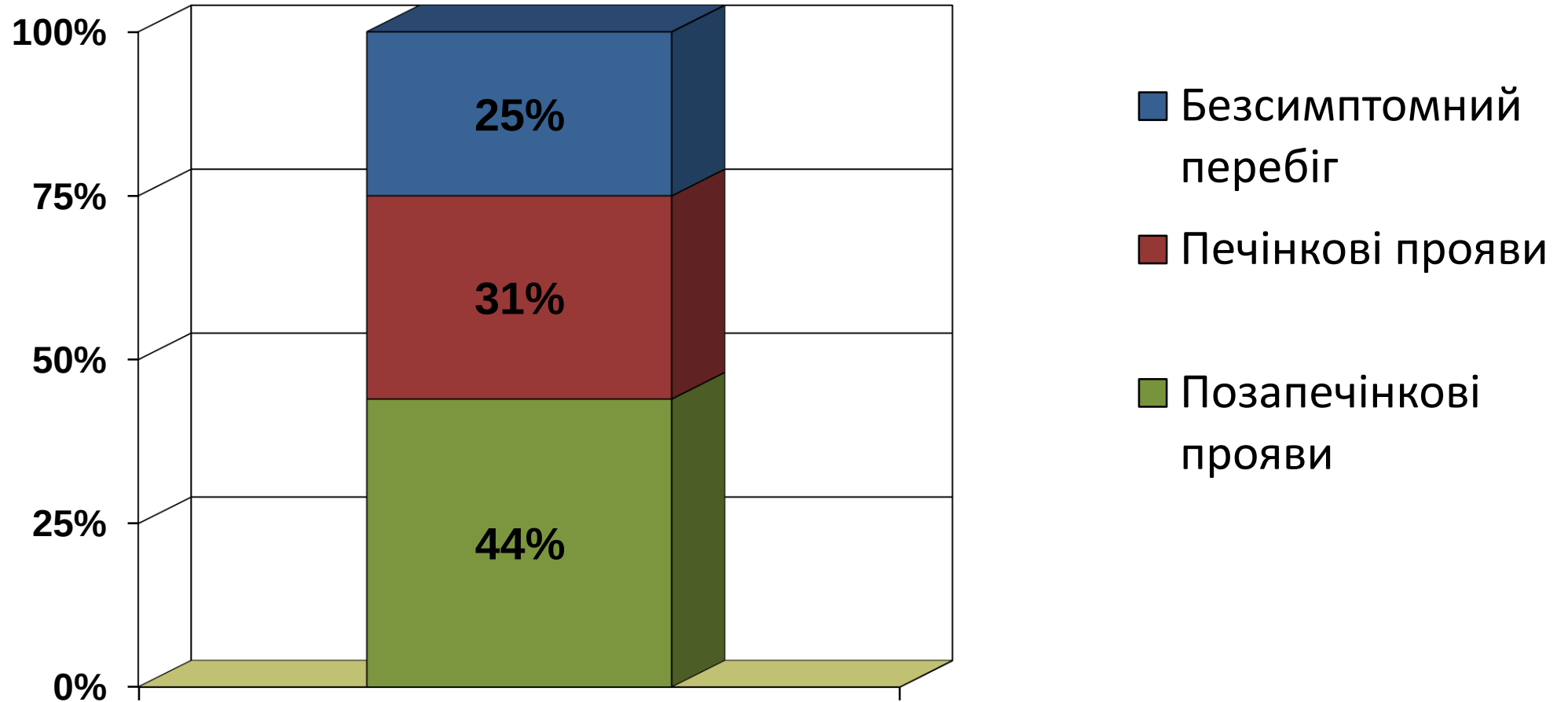
50%

субклінічний

20%

маніфестний

Спектр клінічних проявів хронічних вірусних гепатитів



Частота позапечінкових проявів ВГС

38–74%

за даними літератури:

Casoub P, 1999

Mazzaro C, 2001

Mayo M, 2002

47%

**за даними клініки
вірусних гепатитів
Інституту епідеміології та
інфекційних хвороб
(n=229)**

Неврологічні

Ревматологічні

Нефрологічні

Маски ХГС

Дерматологічні

Гематологічні

Ендокринологічні

Офтальмологічні

Позапечінкові прояви ВГС

Ендокринологічні	Автоімунний тиреоїдит (зоб Хашимото), гіпер- і гіпотиреоїдний стан, антитиреоїдні антитіла, цукровий діабет
Слинні залози і очі	Сіаладеніт, виразка рогівки Мурена, увеїт
Гематологічні і лімфоїдні	Змішана кріоглобулінемія і васкуліти, апластична анемія, автоімунна тромбоцитопенія, неходжкинська лімфома
Нирки	Гломерулонефрит (різні види)
Нервова система і опорно-руховий апарат	М'язова слабкість, периферійна нейропатія, артрити та артралгії, ревматоїдний артрит
Дерматологічні	Некротизуючий васкуліт, пізня порфірія, червоний плоский лишай, поліморфна і вузлова еритема та інші
Автоімунні та інші	Вузликовий поліартеріїт, легеневий фіброз і легеневий васкуліт, гіпертрофічна міокардіопатія, CRST-синдром, антифосфоліпідний синдром, гранульоми, аутоімунний гепатит типу 1 і 2, наявність аутоантитіл

**ВГС – головний
етіологічний чинник:**
Кріоглобулінемічний
васкуліт

ВГС – один з етіологічних чинників:

В-клітинна неходжкінська лімфома

Гломерулонефрит

Імунна цитопенія

Вузликовий поліартеріїт

Синдром Шегрена

Пізня шкірна порфірія

Червоний плоский лишай

Аутоімунний тиреоїдит

Цукровий діабет II типу

**Для рідкісних позапечінкових проявів роль
ВГС вивчається**

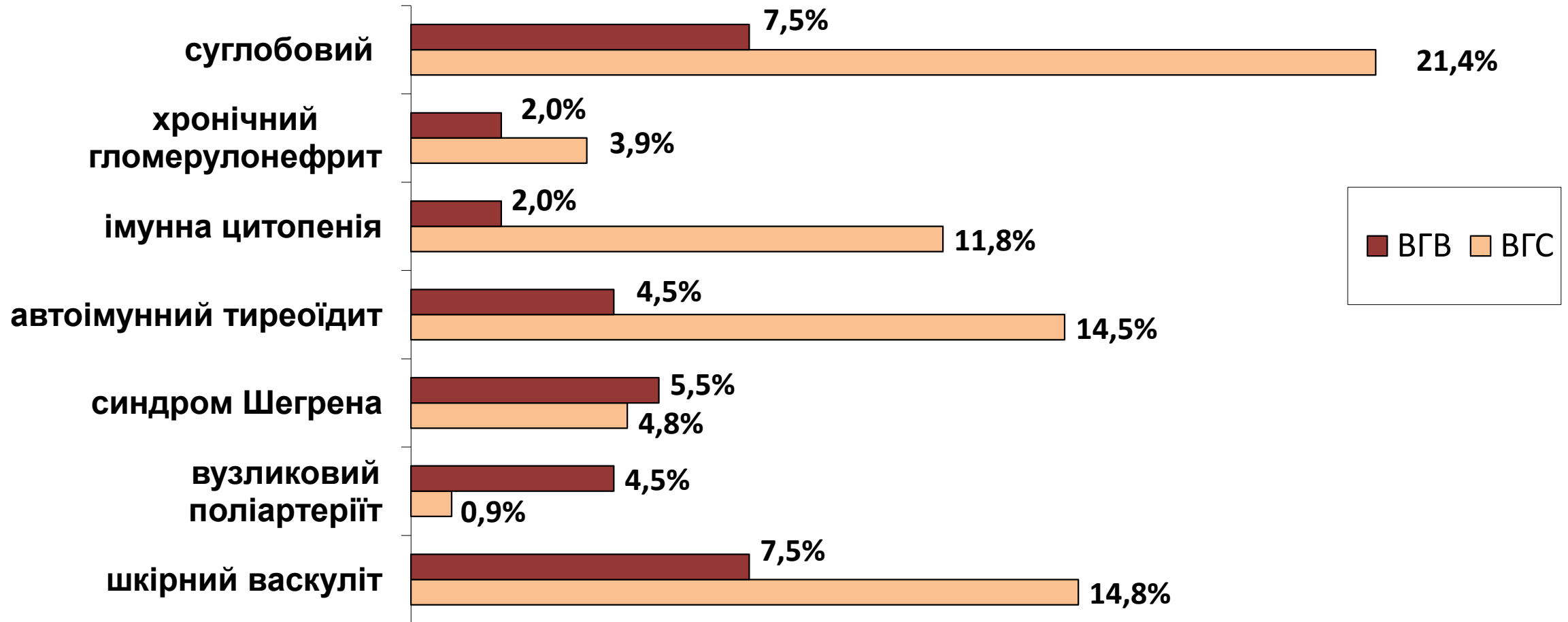
Фактори схильності:

1. Жіноча стать
2. Вік
3. Тривалість інфекції
4. Вираженість фіброзу (стадія)
5. Генетичні чинники
6. Ко-інфекція іншими гепатотропними і лімфотропними вірусами

Можуть призвести до смерті:

1. Генералізований васкуліт
2. Гломерулонефрит (кріоглобулінемічний, мезангіокапілярний та інші)
3. Вузликовий поліартеріїт
4. Міокардит
5. В-лімфома тощо

Позапечінкові прояви при хронічному ВГВ та ВГС



ВГВ: n= 203; ВГС: n = 229

Кріоглобулінемічний синдром

Системний васкуліт, що характеризується кріоглобулінемічними імунними депозитами, з ураженням переважно дрібних судин (капіляри, венули, артеріоли) з охопленням різних органів і систем.

Вперше описаний у 1966 році – Meltzer M, Franklin EC.

Кріоглобуліни

сироваткові імуноглобуліни, що мають аномальну здатність до зворотної преципітації при $t < 37^{\circ}$

(Lerner AB, Watson CJ, 1947)

Моноклональні

I тип

моноклональні IgM (або IgG)

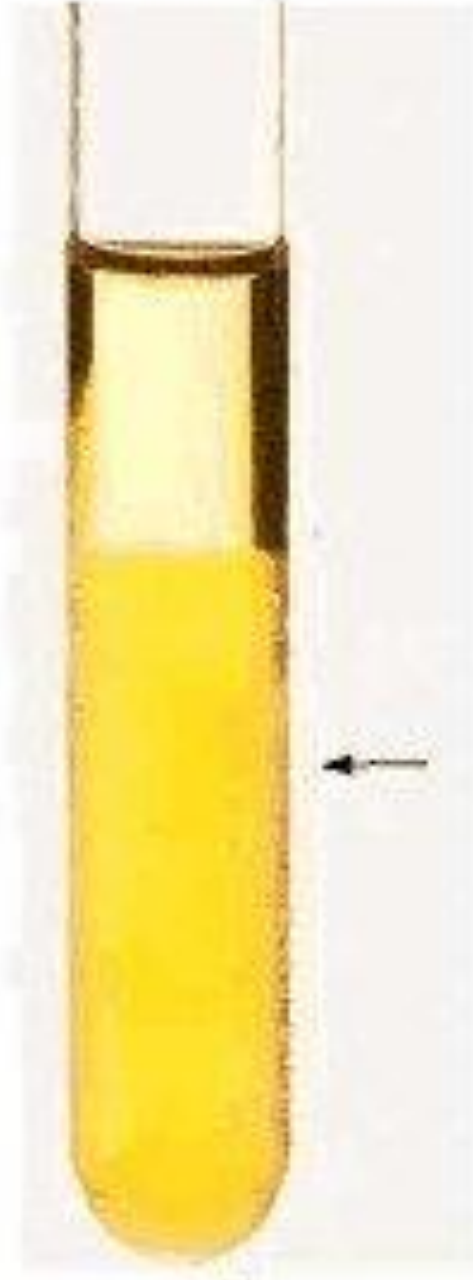
Змішані

II тип

моноклональні IgM + поліклональні IgG

III тип

поліклональні IgM + поліклональні IgG





> 70%

пацієнтів зі змішаною
кріоглобулінемією (II, III)
асоціюються з RNA HCV.

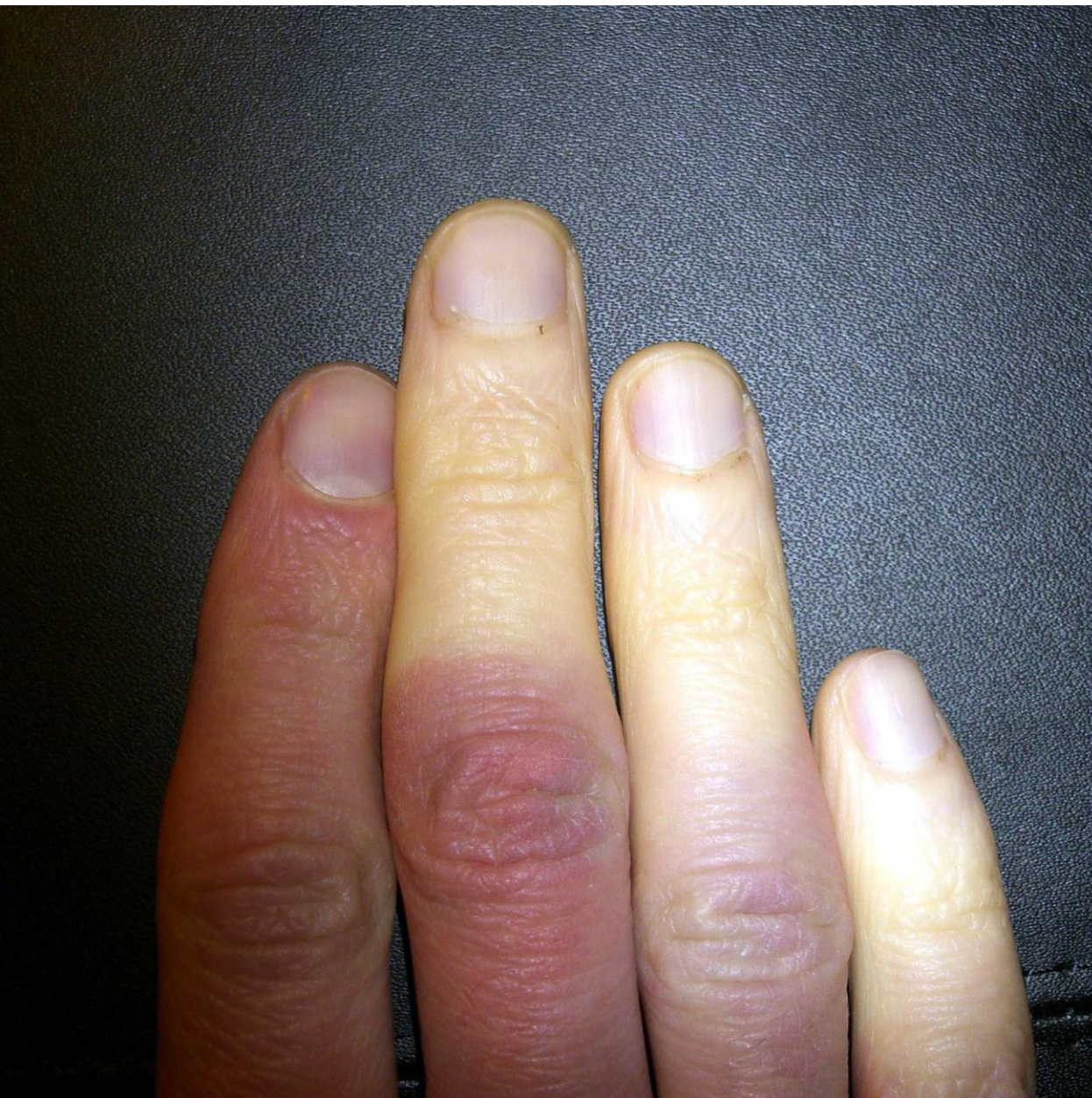
Конференція П.Марселліна-2018
доповідь Eugene R. Schiff, PHC 2018 (www.aphc.info)

Головні клінічні прояви кріоглобулінемічного васкуліту

Прояви	Частота
Слабкість	100 %
Артропатії	75 %
Васкуліт (судинна пурпура, сітчасте ліведо, кропив'янка, виразково-некротичний ангіїт)	80-100 %
Ураження м'язів	20 %
Нейропатії /Ураження периферічної нервової системи	25 – 60 %
Синдром Рейно	25 – 50 %
Гломерулонефрит мезангіокапілярний	25 – 30 %
Ураження слинних залоз (лімфоцитарний сіалоаденіт)	15 – 70 %







Синдром Рейно –

Епізоди дигітальної ішемії внаслідок спазму і ураження дигітальних артерій, прекапілярних артеріол, артеріовенозних анастомозів шкіри

Провокуються холодом або емоціями



Червоний плоский лишай –

захворювання шкіри і слизових оболонок (ротової порожнини) з імуноопосередкованим механізмом пошкодження кератоцитів

15-38%

частота ВГС серед людей
із червоним плоским
лишаєм

до 64%

Показник на півдні
Європи



Гломерулонефрит (ГН)

Морфологічні варіанти ураження нирок

- Мезангіокапілярний ГН
 - кріоглобулінемічний
 - некріоглобулінемічний
- Мезангіопроліферативний ГН
- Мембранозний ГН
- Рідкісні форми
 - Хвороба мінімальних змін
 - IgA-нефропатія
 - Фібрилярний ГН
 - Імунотактоїдний ГН

Клінічні особливості кріоглобулінемічного мезангіокапілярного

У дебюті

50-55% – помірний сечовий синдром

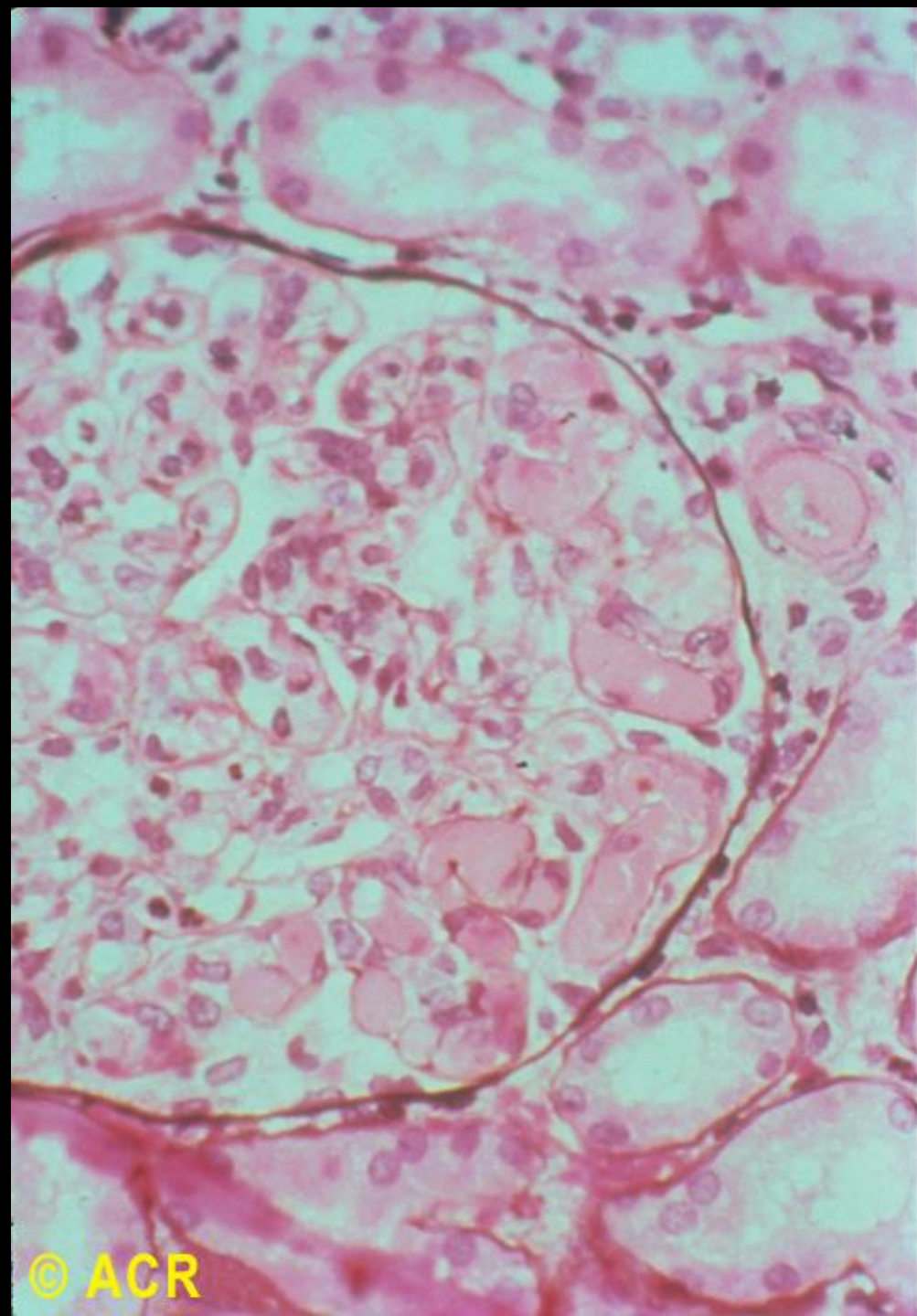
25-30% – нефротичний синдром

20-25% – гостронефритичний синдром з можливим розвитком швидкопрогресуючого ГН

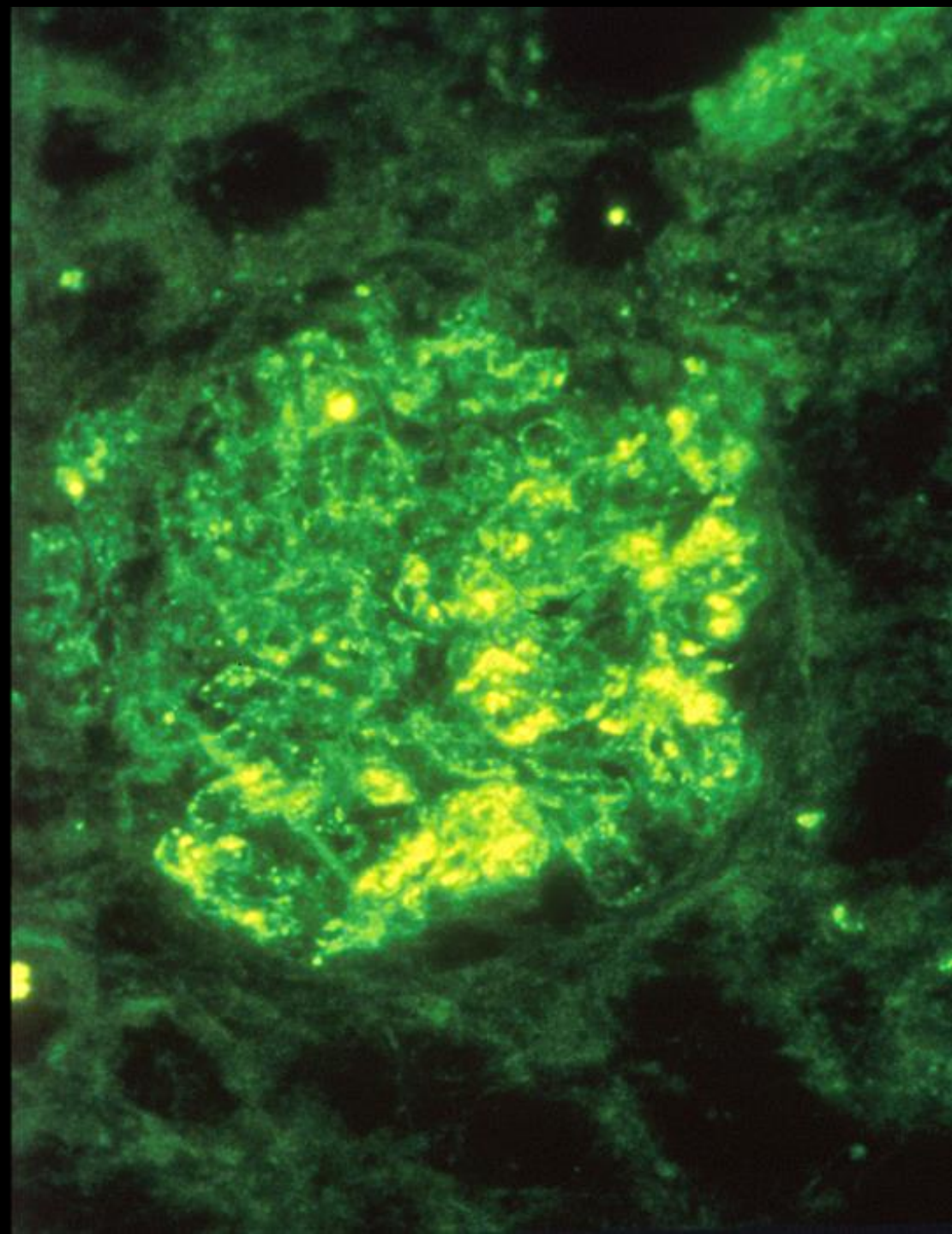
~ 5% ускладнюється гострим пошкодженням нирок

**у 80-90%
випадків**

рання і тяжка артеріальна гіпертензія у хворих із серцево-
судинними ускладненнями



© ACR



Взаємозв'язок ВГС та В-лімфоми

Частота ВГС:

13%
(0%-42%)

Серед 5542 хворих
В-клітинними
неходжкінськими
лімфомами

2,9%

Серед хворих на інші
злоякісні
захворювання
крові

1,5%

Серед популяції

- Найбільш доведена ефективність протівірусної терапії (до 100%) при ВГС-асоційованій лімфомі селезінки (з ворсинчатими лімфоцитами /SLVL)

Hermine O et al. N Engl J Med. 2002

- Можливість регресу інших В-клітинних неходжкінських лімфом з низьким ступенем злоякісності при досягненні елімінації вірусу. Ефект протівірусної терапії нижчий, ніж при ХГС загалом

La Mura V et al, 2006

Докази ролі HCV у розвитку В-клітинних неходжкінських лімфом

1

Більш висока частота ВГС у хворих (~ 13%)

2

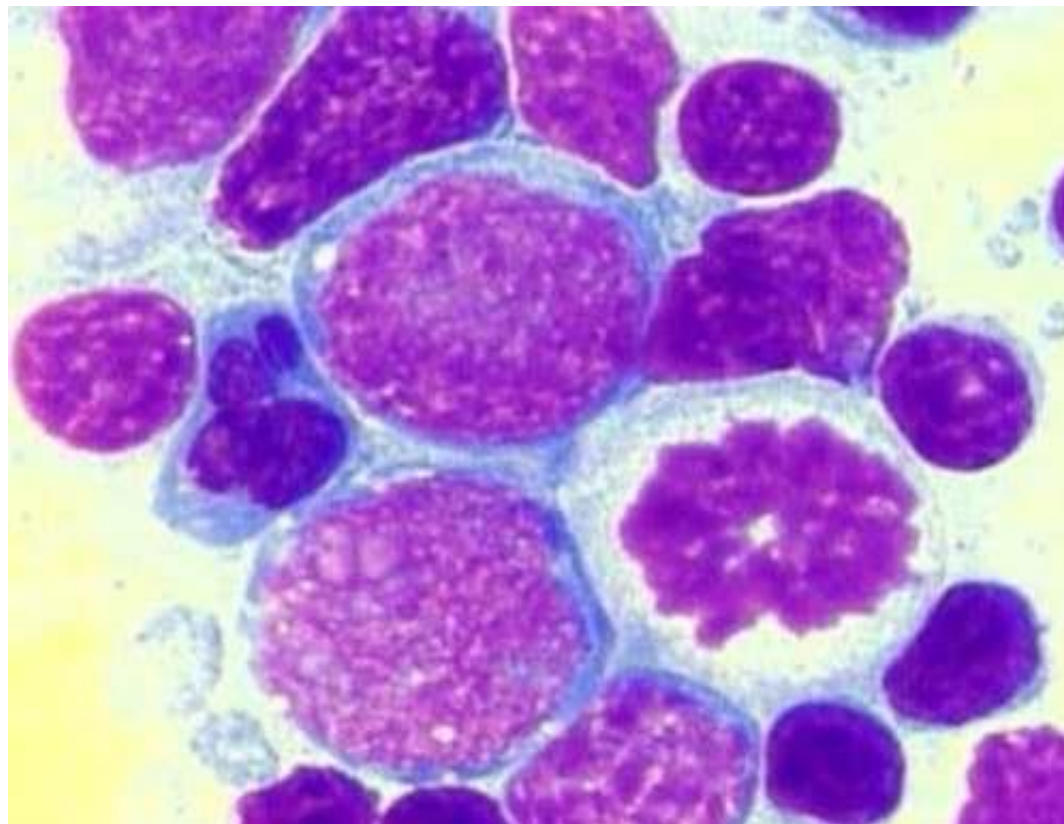
Більш висока частота В-клітинних лімфом у хворих на ХГС

3

При наявності змішаної кріоглобулінемії ризик розвитку В-клітинної лімфоми в 35 разів вище, ніж в популяції

4

Добра відповідь на ПВТ: ремісія В-лімфом (з низьким ступенем злоякісності)



локалізація В-лімфом в органах-мішенях для ВГС

печінка

селезінка

слинні залози

Імунна тромбоцитопенія, асоційована з HCV-інфекцією

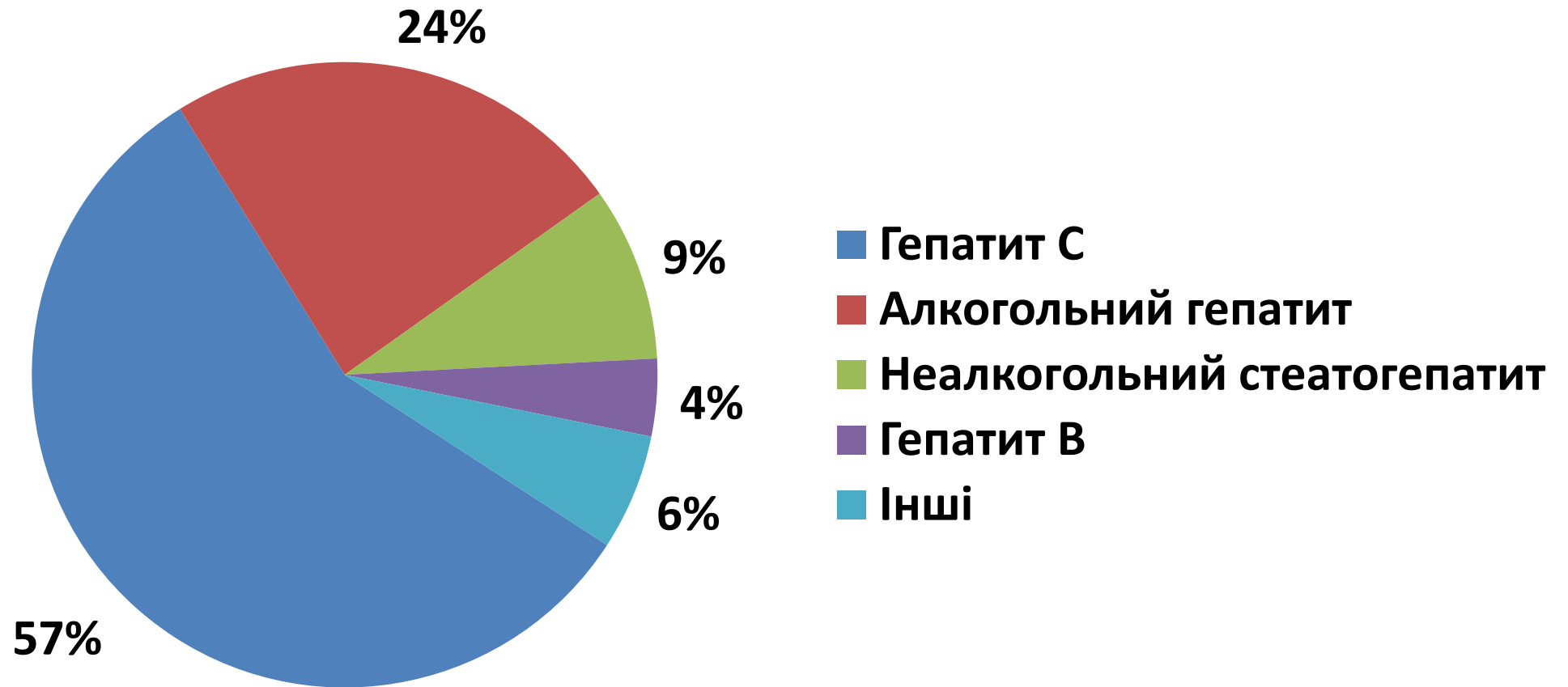
Можливий аутоімунний механізм

1. виявлення АТ до тромбоцитів
2. ефективність кортикостероїдів
3. загострення через ІФН-терапію

Продукція тромбопоетину
ураженою печінкою **знижується**

Захворювання печінки як причина тромбоцитопенії

(<100 тис., норма-150-450 тис.)



Автоімунний тиреоїдит (АІТ)

**від 5% до
42%**

Частота виявлення
антитиреоїдних АН

3%-9%

Хворі із виявленою
дисфункцією
щитоподібної залози
(ЩЗ)

Перевищує частоту в інших популяціях і серед хворих
на інші хвороби печінки

Тиреотоксичність IFN- α призводить до порушень функції ЩЗ.

Частота в різних дослідженнях **від 2,5% до 42%.**



Інтерфероніндукована

або

цитокініндукована тиреопатія

Терапія супроводу АІТ з дисфункцією щитовидної залози

Гіпертиреоз або фаза гіпертиреозу

короткочасна

- β -блокатори
- Кардіопротектори (мілдронат, предуктал, рибоксин, тіотриазолін, кардонат тощо)
- Моніторинг функції ЩЗ щомісяця
- Тиреостатики – з обережністю

Гіпотиреоз або 2 фаза гіпотиреозу

тривала

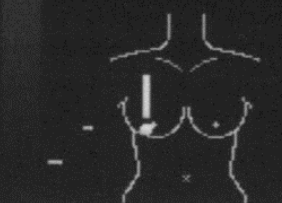
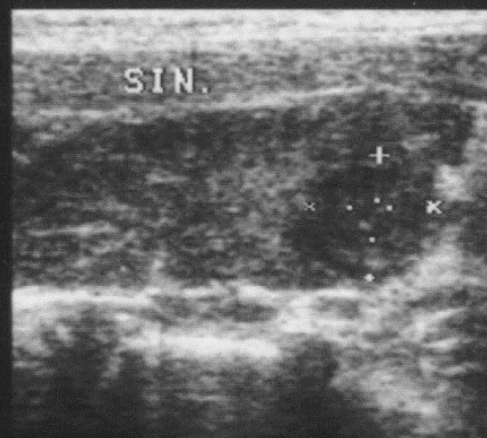
- ТТГ > 10 – L-тироксин
- Мікроелементи, вітамінно-мінеральні комплекси (селен)
- Контроль холестерину, Ca^{2+} , паратгормону
- Лабораторний моніторинг

IEID

IDC-TUZ-V.
[

Y1 : 11 04-02-'08
11:13:14

24/24 7.5M R-H
14Hz DVA: 59%



MEASUREMENT
B-1

R08 G80 C4

1
Data
Clear

2
DIST.

3
Area
Trace

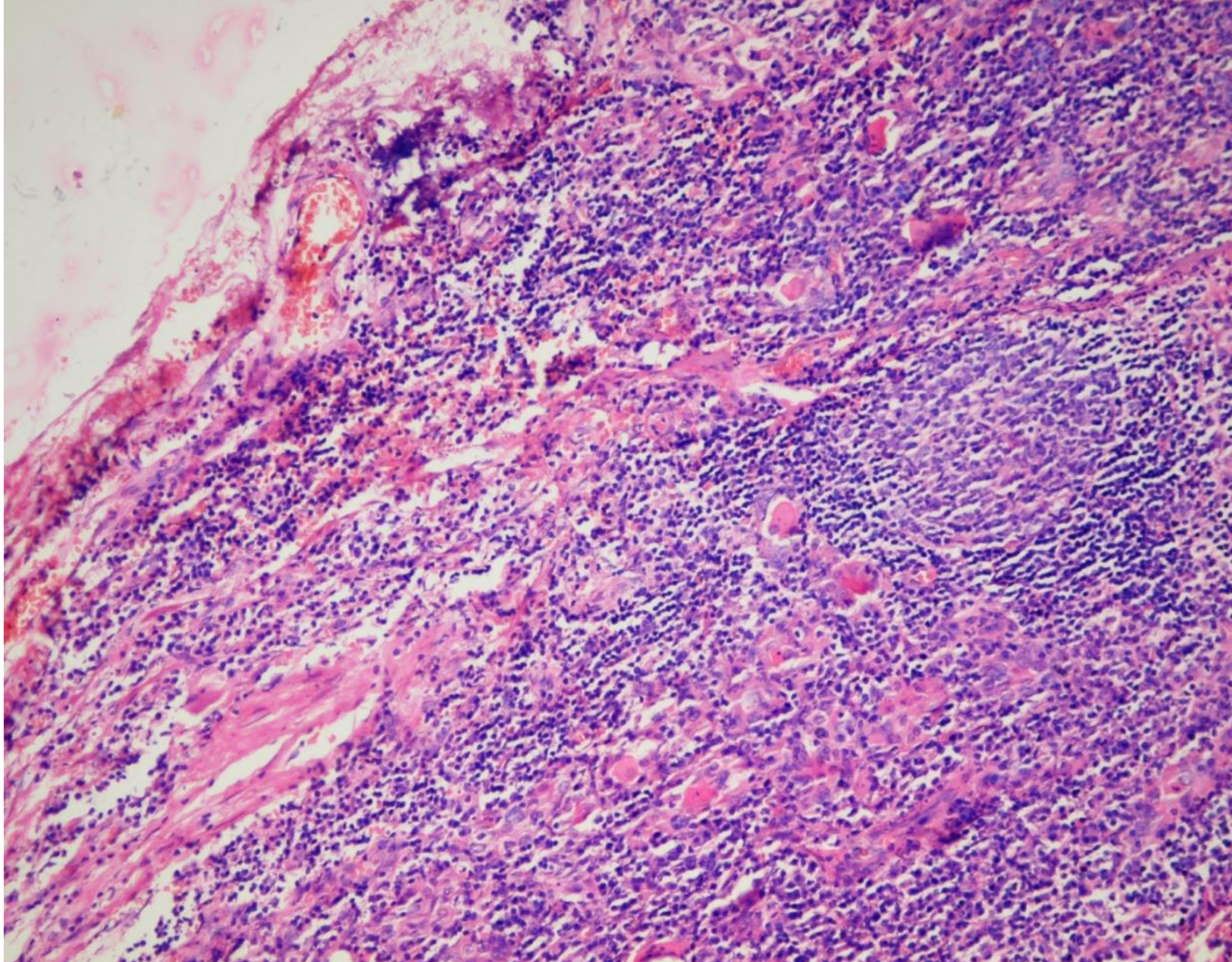
4
Area
Ellipse

5
Angle

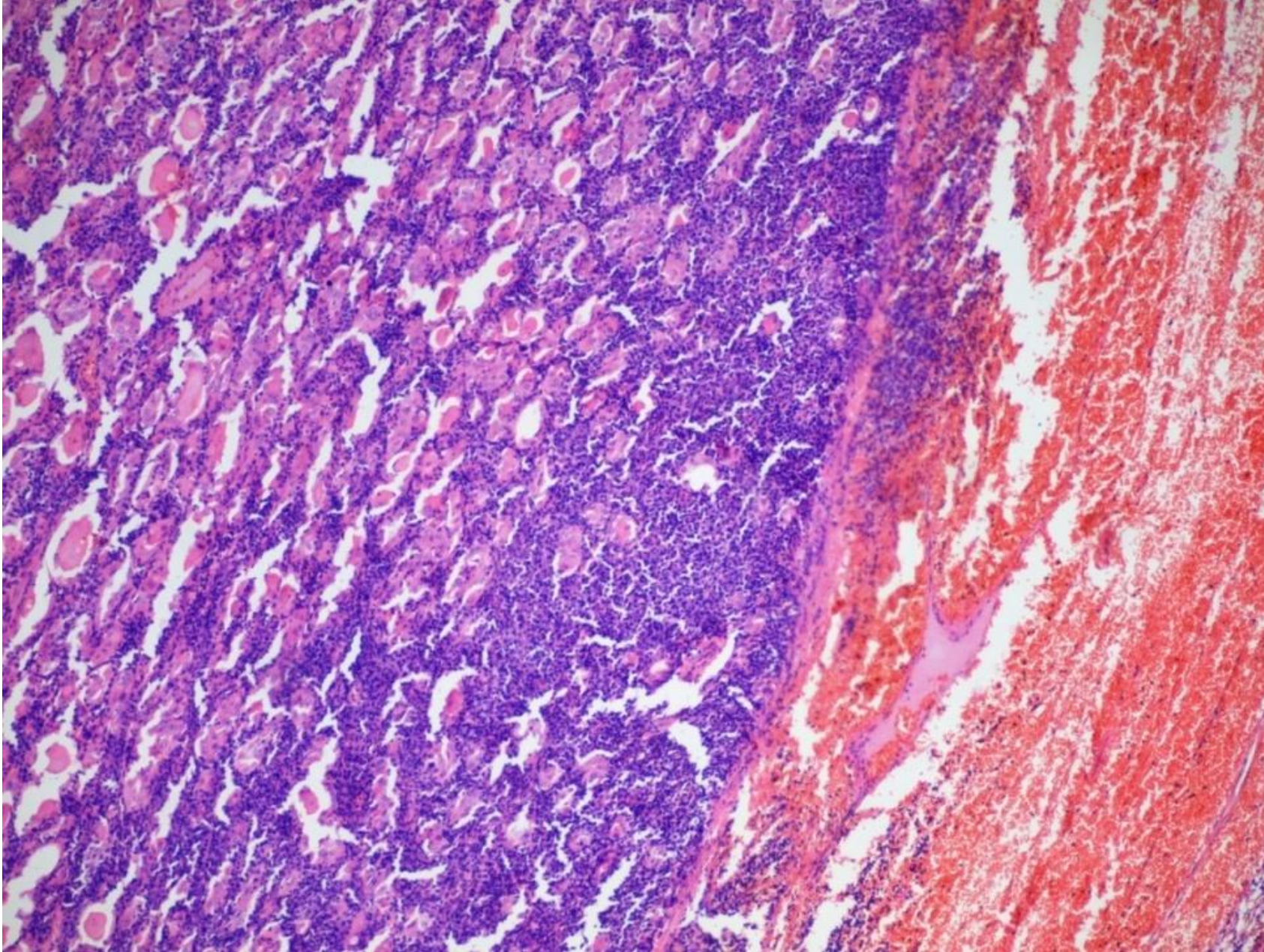
6
Next
Page

+DIST.
8.8mm
xDIST.
10.2mm

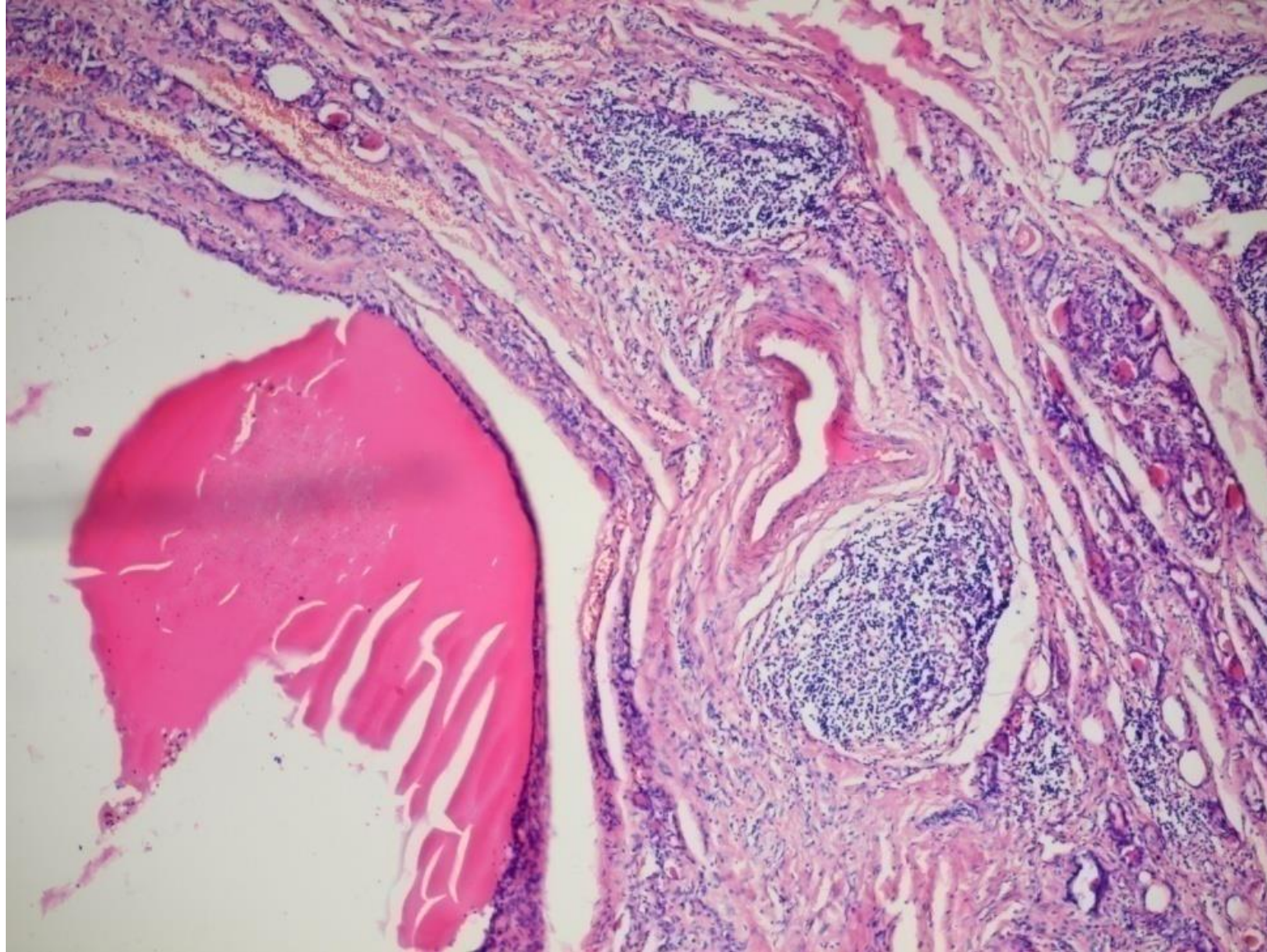
Ураження ЩЗ при ХГС (морфологічні зміни)



Дифузна лімфо-плазмоцитарна інфільтрація з формуванням лімфоїдних фолікулів



Руйнування та атрофія тиреоїдних фолікулів через продуктивне запалення та формування сполучної тканини



Осередкова лімфоїдна інфільтрація щитовидної залози із утворенням лімфоїдних фолікулів без світлих центрів.
Ділянки фіброзу, які замінюють функціонально активну паренхіму. Кістозно-змінений фолікул, наповнений щільним колоїдом.

Цілі лікування

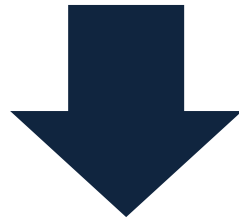
1 Елімінація вірусу



Етіотропна противірусна
терапія

Цілі лікування

2 Пригнічення продукції аутоантитіл,
вироблення імунних комплексів,
зменшення запальної реакції



Патогенетична
Терапія

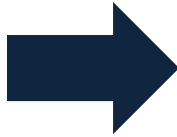
Вибір тактики лікування ВГС- кріоглобулінемічного васкуліту

**Васкуліт низької /
помірної активності**
(пурпура, артралгії,
сенсорна
полінейропатія)



**Сучасна протівірусна
терапія**

Тяжкий васкуліт
(прогресуюче
пошкодження нирок,
множинний
мононеврит,
виразково-
некротичний ангіїт)



Рітуксимаб
протівірусна терапія

**Загрозливі життю
стани**

(швидкопрогресуючий
ГН, ураження ЦНС, ШКТ,
легеневий васкуліт)



**Кортикостероїди,
плазмаферези,
циклофосфан і/або
Рітуксимаб
Противірусна терапія**

Висновки

- ХГС є чинником розвитку різноманітних позапечінкових проявів внаслідок його аутоімунного потенціалу і прямої дії самого вірусу. Зазвичай ці прояви дебютують при просунутому захворюванні з вираженим фіброзом.
- Позапечінкові прояви вимагають негайної етіотропної і патогенетичної терапії.
- Протівірусні препарати прямої дії (ПППД) – найбільш оптимальні для досягнення стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) і відновлення імунної системи.