Э.Г. ГАЙФУЛЛИНА, И.М. ХАЕРТЫНОВА, Я.Р. МАНГУШЕВА

Казанская государственная медицинская академия

УДК 616.36-002.26615.03

Внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции: поздняя кожная порфирия на фоне противовирусной терапии

Гайфуллина Эльза Гумеровна

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней

420080, г. Казань, ул. Восстания, д. 48, кв. 152, тел. 9-872-90-11-28, e-mail: Elsagaj@yandex.ru

Клиническая картина хронического вирусного гепатита С связана не только с поражением печени и развитием гепатита, но и с широким спектром внепеченочных проявлений. Прогнозировать эффекты противовирусной терапии на течение внепеченочных проявлений HCV-инфекции представляется сложным. Авторы приводят собственное клиническое наблюдение поздней кожной порфирии на фоне противовирусной терапии.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, внепеченочные проявления, поздняя кожная порфирия, противовирусная терапия.

E.G. GAIFULLINA, I.M. KHAERTYNOVA, Y.R. MANGUSHEVA

Kazan State Medical Academy

Extrahepatic manifestations of chronic HCV-infection: cutaneous porphyria late against the backdrop of antiviral therapy

The clinical picture of chronic hepatitis C is associated not only with liver disease and the development of hepatitis, but also a wide spectrum of extrahepatic manifestations. Predict the effects of antiviral therapy for extrahepatic manifestations of HCV-infection is difficult. The authors present their own clinical observation of porphyria cutanea tarda on the background of antiviral therapy.

Keywords: chronic hepatitis C, extrahepatic manifestations, cutaneous porphyria late, antiviral therapy.

Центральное место в проблеме вирусных гепатитов отводится изучению HCV-инфекции. Такой интерес обусловлен способностью вируса годами и десятилетиями персистировать в организме инфицированного человека, вызывая многообразие клинических форм и вариантов течения заболевания — от бессимптомных и латентных до быстро прогрессирующих и фатальных [5, 6, 8]. Основным местом репликации вируса гепатита С, как и для других гепатотропных вирусов, является печень. До последнего времени дискуссионным оставался вопрос о возможности внепеченочной репликации HCV. Получение доказательств в пользу данной точки зрения было связано с определенными трудностями. Для подтверждения репликации HCV в тех или иных органах, клетках необходимо обнаружение (-) цепей РНК или неструктурных белков вируса, так как наличие (+) цепей РНК может отражать контамина-

цию кровью, адгезию вирионов на поверхности клеток. Тем не менее существование большого количества исследований, в которых установлен факт обнаружения (-) РНК HCV не только в клетках крови и костного мозга, но и в других органах и тканях — почках, сердце, поджелудочной железе, кишечнике, слизистой оболочке полости рта, доказывает внепеченочную репликацию вируса гепатита С [9, 10, 12, 16, 17, 20, 21, 22, 26]. Данное положение позволяет рассматривать вирусный гепатит не просто как заболевание печени, а как системный (генерализованный) патологический процесс — хроническая HCV-инфекция [1, 7].

В патогенезе внепеченочных проявлений основными механизмами являются репликация вируса вне печени, его лимфотропность, гетерогенность, определяющая молекулярную мимикрию между антигенными структурами вируса и клеток

хозяина, секреция цитокинов. В результате снижения порога активации В-лимфоцитов и ингибирования их апоптоза возникает поли- и моноклональная пролиферация В-лимфоцитов с повышенной продукцией аутоантител, олиго- и моноклональных IgM с активностью ревматоидного фактора (РФ). Образующиеся иммунные комплексы создают субстрат иммунопатологических реакций, лежащих в основе внепеченочных поражений [1, 2].

К настоящему времени описан широкий спектр внепеченочных проявлений HCV-инфекции, частота которых достигает 40-74% [11, 14, 18, 27]. В современной литературе внепеченочные проявления разделяют на три группы: 1-я группа поражений с доказанной этиологической ролью HCV, 2-я группа — этиологическая роль HCV высоко вероятна и 3-я группа — роль HCV как одного из этиологических факторов требует дополнительных доказательств (таблица 1) [2].

Таблица 1.
Внепеченочные поражения при HCV-инфекции

<p>Этиологическая роль HCV доказана Смешанная криоглобулинемия Криоглобулинемический гломерулонефрит</p> <p>Этиологическая роль HCV высоковероятна В-клеточная неходжкинская лимфома Узелковый полиартериит</p> <p>Синдром Шегрена Аутоиммунный тиреоидит Сахарный диабет II типа Поздняя кожная порфирия Красный плоский лишай Иммунная тромбоцитопения</p> <p>Роль HCV как одного из этиологических факторов требует дополнительных доказательств Фиброзирующий альвеолит Саркоидоз Синдром Бехчета Гигантоклеточный височный артериит Полимиозит, дерматомиозит Миокардит Полиартрит, ревматоидный артрит Системная красная волчанка Системная склеродермия, CREST-синдром Синдром Гийена — Барре Миастения Роговичные язвы Мурена Увеит, острый пигментный эпителиит сетчатки Витилиго Узловатая эритема Мультиформная эритема Моноклональная иммуноглобулинопатия Макроглобулинемия Вальденстрема Множественная миелома Аутоиммунная гемолитическая анемия Апластическая анемия</p>

Считается, что внепеченочные поражения ассоциируются с такими факторами, как: длительность инфицирования, женский пол, стадия цирроза печени [1]. У части пациентов хронической HCV-инфекцией наблюдается клиническая манифестация с жалобами внепеченочного характера, что определяет междисциплинарную проблему диагностики и лечения.

Лечение пациентов с внепеченочными проявлениями HCV-инфекции непростая задача. Эффекты противовирусной терапии (ПВТ) на течение внепеченочных проявлений неоднозначны (таблица 2) [3]. Назначение α-ИФН, иммуностимулирующее действие которого далеко небезразлично для организма, может привести к ухудшению клинического течения заболевания, манифестации латентно протекавших процессов, многие из которых проявляются аутоиммунными феноменами. Описаны случаи развития фульминантной печеночной недостаточности на фоне применения α-ИФН у больных с наличием маркеров аутоиммунитета [19]. В то же время кортикостероиды, эффективно применяемые при васкулитах и аутоиммунных проявлениях, способствуют усилению репликации вируса за счет подавления механизмов естественной противовирусной резистентности, оставляя пациента без шансов на «излечение».

Одним из наиболее часто встречаемым внепеченочным проявлением HCV-инфекции с поражением кожи является поздняя кожная порфирия (ПКП). Это заболевание связано с нарушением активности печеночного фермента уропорфириногендекарбоксилазы. Распространенность в общей популяции составляет 1:5000-25000 населения [4].

Таблица 2.
Влияние терапии α-ИФН на внепеченочные поражения

Внепеченочные поражения	Эффект α-ИФН
Криоглобулинемический синдром, в том числе с поражением почек	Улучшение (до 50-80%, рецидивы после отмены) Без динамики Ухудшение
В-клеточная неходжкинская лимфома	Улучшение Без динамики
Красный плоский лишай	Улучшение (единичные наблюдения) Ухудшение (как правило)
Поздняя кожная порфирия	Улучшение Без динамики
Роговичные язвы Мурена	Улучшение (единичные наблюдения)
Иммунная тромбоцитопения	Улучшение Ухудшение
Аутоиммунная гемолитическая анемия	Ухудшение
Аутоиммунный тиреоидит	Ухудшение Без динамики
Фиброзирующий альвеолит	Ухудшение
Полимиозит	Ухудшение
Миокардит	Ухудшение

В то же время частота обнаружения серологических маркеров HCV-инфекции среди больных ПКП колеблется от 8 до 91% [13], что в свою очередь явилось основанием для определения HCV одним из этиологических факторов. Кроме того, обсуждается роль алкоголя, эстрогенов, синдрома перегрузки железом в развитии данного заболевания. Патогенез недостаточно изучен, часть исследователей не исключают аутоиммунного механизма развития ПКП у больных HCV-инфекцией [27].

В качестве патогенетической терапии больным ПКП проводятся кровопускания либо назначаются хингаминовые препараты. В литературе приведены единичные наблюдения течения ПКП на фоне ПВТ больных HCV-инфекцией. Представленные авторами результаты неоднозначны — возможны как улучшение, так и ухудшение, и даже манифестация ПКП во время лечения [15, 23-25].

В качестве примера приводим собственное клиническое наблюдение течения поздней кожной порфирии на фоне противовирусной терапии.

Пациент П., 38 лет, впервые хронический вирусный гепатит С установлен в 1997 году. С 2005 г. предъявляет жалобы на сыпь с локализацией на руках, появляющуюся после солнечных инсоляций. При осмотре (в III-2008 г.) на кистях рук имеется полиморфная сыпь в виде везикул, пузырьков и пятен гиперпигментации; гепатомегалия до +3 см ниже края реберной дуги. По данным лабораторных исследований: РНК ВГС — $2,1 \times 10^6$ коп/мл, 1b генотип, повышение трансаминаз — АЛТ до 10 N, сывороточное Fe — 23,6 мкмоль/л, криоглобулины — 0,021 опт.ед. (N), антинуклеарные (ANA), антимитохондриальные (AMA), антимикросомальные антитела — не обнаружены. По результатам фибросканирования печени — F2 (METAVIR). Выставлен диагноз: хронический вирусный гепатит С с внепеченочными проявлениями как поздняя кожная порфирия. С IV-2008 г. по II-2009 г. (48 недель) пациент находился на комбинированной противовирусной терапии препаратами Пег-ИФН α -2a — 180 мкг/нед. в комбинации с рибавирином — 1200 мг/сут. К 4-й неделе ПВТ достигнуты быстрый вирусологический ответ (БВО), нормализация АЛТ с сохранением вирусологического и биохимического ответов на протяжении всего курса терапии (с контролем на 4-й, 12-й, 24-й и 48-й неделях) и через 6, 48 месяцев после ее завершения. Кроме того, с 4-й недели ПВТ и по настоящее время (2 года после завершения лечения) наблюдается ремиссия кожного процесса на кистях рук: отсутствие новых элементов и инволюция старых со следами легкой гиперпигментации на местах пузырьков. В нашем наблюдении на фоне эффективной противовирусной терапии ХГС достигнута ремиссия со стороны поздней кожной порфирии, что свидетельствует о вирусиндуцированном ее генезе.

Лечение больных с внепеченочными проявлениями является сложной задачей. При решении вопроса назначения ПВТ необходимо учитывать характер и выраженность внепеченочных проявлений, обращая особое внимание на аутоиммунный компонент. Очевидно, что будущее за препаратами, не обладающими иммуностимулирующими эффектами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Апросина З.Г., Игнатова Т.М., Козловская Л.В. и др. Хронический вирусный гепатит. — М.: Медицина, 2002. — 384 с.
2. Игнатова Т.М. Лечение внепеченочных проявлений хронической HCV-инфекции. — Клиническая гепатология, 2005; 1 (2): 3-11.
3. Игнатова Т.М., Апросина З.Г., Серов В.В. и др. Внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции. — Российский медицинский журнал, 2001; 2: 13-18.
4. Кривошеев Б.Н., Кривошеев А.Б. Вирус гепатита С и болезни кожи. — Российский журнал кожных и венерических болезней, 2008; 5: 43-49.
5. Львов Д.К., Самохвалов Е.И., Миширо С. и др. Закономерности распространения вируса гепатита С и его генотипов в России и странах СНГ. — Вопросы вирусологии, 1997; 4: 157-160.
6. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита. — М.: ГЭОТАР-Медицина, 1999. — 424 с.
7. Серов В.В., Апросина З.Г. О правомочности диагноза: хроническая генерализованная вирусная инфекция, обусловленная вирусом гепатита (В, С). — Архив патологии, 1995; 4: 3-5.
8. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. — СПб: Теза, 1998. — 325 с.
9. Arietta J.J., Rodrigues-Inigo E., Casgueiro M. et al. Detection of hepatitis C virus patients with and without oral lichen planus. — Hepatology, 2000; 32: 97-103.
10. Bronowicki J.P., Loriot M.A., Thiers V. et al. Hepatitis C virus persistence in human hematopoietic cells injected into SCID mice. — Hepatology, 1998; 31: 598-603.
11. Cacoub P., Ghillani P., Revelen R. et al. Anti-endothelial cell auto-antibodies in hepatitis C virus mixed cryoglobulinemia. — J. Hepatol., 1999; 31: 598-603.
12. Crovatto M., Pozzato G., Zorat F. et al. Peripheral blood mononuclear cells from hepatitis C-virus-infected patients are replication sites of the virus. — Haematologia, 2000; 85: 356-361.
13. Gisbert J.P., Garsia-Buey L., Pajares J.M. et al. Prevalence of hepatitis C infection in porphyria cutanea tarda: systematic review and meta-analysis. — J. Hepatol., 2003; 39: 620-627.
14. Hadziyanis S.J. Nonhepatic manifestations and combine diseases in HCV infection. — Dig. Dis. Sci., 1996; 41: 63-74.
15. Hisamuddin K., Veluru Ch., Mullen K.D. Поражение кожи на фоне лечения хронического гепатита С. — Клиническая гастроэнтерология, гепатология, 2009; 2(5): 45.
16. Lerat H., Rumin S., Habersetzer F. et al. In vivo tropism of hepatitis C virus genomic sequences in hematopoietic cells: influence of viral load, viral genotype and cell phenotype. — Blood, 1998; 91: 3841-3849.
17. Li X., Jeffers L.J., Garon C. et al. Persistence of hepatitis C virus in a human megakaryoblastic leukemia cell line. — J. Viral. Hepat., 1999; 6: 106-114.
18. Mehta S., Levey J.M., Bonkovsky H.L. Extrahepatic manifestations of infection with hepatitis C virus. — Clinics in Liver Disease, 2001; 5 (4): 231-239.
19. Meyer zum Buschenfelde K.-H., Hoofnagle J., Manns M.P. Immunology and liver. — Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1993. — P. 277-283.
20. Nagao Y., Sata M., Noguchi S. et al. Detection of hepatitis C virus RNA in oral lichen planus and oral cancer tissues. — J. Oral Pathol. Med., 2000; 29: 259-266.
21. Negro F., Levrero M. Does the hepatitis C virus replicate in cells of the hematopoietic lineage? (editorials). — Hepatology, 1998; 28: 261-264.
22. Radkowski M., Kubicka J., Kisiel E. et al. Detection of active hepatitis C virus and hepatitis G virus. — Blood, 2000; 95: 3986-3989.
23. Sheikh M.Y., Wright R.A., Buruss J.B. Dramatic resolution of skin lesions associated with porphyria cutanea tarda after interferon-alpha therapy in a case of chronic hepatitis C. — Dig. Dis. Sci., 1998; 43: 529-533.
24. Takikawa H., Yamazaki R., Shoji S. et al. Normalization of urinary porphyrin level and disappearance of skin lesions after successful interferon therapy in a case of chronic hepatitis C complicated with porphyria cutanea tarda. — J. Hepatol., 1995; 22: 249-250.
25. Thevenot T., Bachmeyer C., Hammi R. et al. Occurrence of porphyria cutanea tarda during peginterferon. — J. Hepatol., 2005; 42: 607-608.
26. Yan F., Hao F., Zhao L. Study of expression of hepatitis C virus antigens and viral replication in extrahepatic tissues. — Chung. Hua. Kan. Tsang. Ping. Tsa. Chin., 2000; 8: 40-42.
27. Zignego A.L., Brechot C. Extrahepatic manifestations of HCV infection: facts and controversies. — J. Hepatol., 1999; 31: 369-376.