

УДК: 612.321.5:57.042.2

Неорганические аутоантитела и криоглобулинемия при HCV-инфекции

И.А. Зайцев, В.Т. Кириенко

Донецкий медицинский университет. Донецкий областной центр консультативной и лечебно-диагностической помощи больным вирусным гепатитом, г. Донецк

Ключевые слова: вирусный гепатит С, неорганические аутоантитела, внепеченочные проявления, лечение интерфероном

Эффективность терапии хронического вирусного гепатита С (ХВГС) можно прогнозировать, сопоставляя некоторые известные данные о больном и имеющемся у него заболевании с критериями "идеального" кандидата для лечения ХВГС интерфероном и рибавирином. Немаловажное значение также имеет отсутствие у больного сопутствующих заболеваний печени и состояний, которые могли бы модифи-

цировать течение ХВГС и повлиять на результаты лечения. Среди них необходимо упомянуть ко-инфекцию другими гепатотропными вирусами и ВИЧ, алкогольные и другие токсические гепатиты, метаболические и аутоиммунные заболевания печени. Самостоятельное значение имеет наличие у больного внепеченочных проявлений HCV-инфекции, которые могут быть, с одной стороны, затруднять своевременное распознава-

ние ХВГС, с другой - определять принципиальную возможность проведения интерферонотерапии и связанный с этим риск, если лечение возможно (Таблица 1).

Перечень заболеваний, приведенных в таблице 1 необычайно широк, и связь их с HCV-инфекцией далеко не бесспорна. Поэтому распространены классификации внепеченочных проявлений ХВГС в зависимости от степени уверенности в зависимости того

Таблица 1.

Внепеченочные проявления хронического вирусного гепатита С (Hadziyannis S. 1997)

Эндокринные	Гипер- и гипотиреоидное состояние, зоб Хашимото, антитиреоидные антитела, сахарный диабет
Слюнные железы и глаза	Сиаладенит, язва роговицы Мурена, увеит
Гематологические и лимфоидные	Смешанная криоглобулинемия и васкулиты, апластическая анемия, аутоиммунная тромбоцитопения, неходжкинская лимфома
Почки, нервно-мышечная система, суставы	Гломерулонефрит, мышечная слабость, латентная мышечная патология, периферический невропатия, артриты/артралгии, ревматоидный артрит
Дерматологические	Кожный некротизирующий васкулит (лейкоцитокластический), поздняя кожная порфирия, красный плоский лишай, полиморфная и узловатая эритема, уртикарии, зуд
Аутоиммунные и др.	Узелковый периартериит, легочный фиброз и легочный васкулит, гипертрофическая миокардиопатия, CRST-синдром, антифосфолипидный синдром, гранулемы, аутоиммунный гепатит тип 1 и 2, наличие аутоантител

Основные неорганические аутоантитела и типы криоглобулинемий

ANA	Антиядерные антитела. Определяются в реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) при обработке сывороткой больного клеточных линий HEp-2 по гомогенному или пятнистому свечению. Прогноз не зависит от вида свечения. Не ясно, является ли свечение результатом высвобождения компонентов ядра при разрушении гепатоцита или иммунной реакцией против ядерного антигена. Непатогенны
SMA	Антигладкомышечные антитела. Свидетельствуют о наличии антител к актину или неактиновым компонентам. Мишень – полимеризованный F-актин, связанный с мембраной гепатоцита. Также выявляются в РНИФ. Непатогенны.
LKM	Антитела к микросомальному антигену печени и почек (цитохромксигеназе P450IID6). Ингибирует фермент <i>in vitro</i> , но не <i>in vivo</i> . Непатогенны
КГ II	Криоглобулинемия II типа. Моноклональный IgM со свойствами ревматоидного фактора плюс поликлональный IgG. Патогенны
КГ III	Криоглобулинемия III типа. Поликлональные IgM и IgG. Патогенны

или иного состояния от наличия гепатита. Особенно часто HCV-инфекции сопутствуют продукция неорганических аутоантител (АутоАт) и криоглобулинемический синдром. Первые представляют собой циркулирующие в организме больного антитела к различным субклеточным компонентам. Они непатогенны как *in vivo*, так и *in vitro* (за исключением антител к микросомальному антигену печени и почек, ингибирующих цитохромксигеназу *in vitro*) и, таким образом, имеют исключительно диагностическое значение (Таблица 2).

По нашим данным, ANA обнаруживаются почти у половины больных ХВГС (45%), однако в высоком титре (>1:320), лишь у 7%. Мы не нашли какой-либо разницы в биохимических показателях, общем анализе крови, частоте распределения генотипов вируса и вирусной нагрузки у больных с высоким титром ANA и их отсутствием.

По литературным данным,

особенно часто у больных ХВГС обнаруживают ANA (у 14% в титре > 1:80), SMA (у 46% в титре > 1:20), ревматоидный фактор (у 76% в титре > 30 МЕ/мл). АутоАТ чаще определяются у женщин (42,3% против 33,5% - у мужчин), при наличии гипергаммаглобулинемии и гистологически подтвержденного повреждения внутрипеченочных желчевыводящих путей. При отсутствии внепеченочных проявлений единственным предиктором наличия АутоАТ является гипергаммаглобулинемия - антитела присутствуют более чем у половины таких больных (53,5%).

В одном из наиболее крупных исследований последнего времени АутоАТ были обнаружены у 36,9% больных (185 человек), причем ни у одного из них не было каких-либо внепеченочных проявлений ХВГС. Все пациенты получали терапию интерфероном. Частота побочных эффектов интерферонотерапии среди больных с АутоАТ и без них не отличалась (Т.

Stroffolini, et al. 2004).

Таким образом, само по себе наличие аутоантителообразования как внепеченочного проявления ХВГС может и не иметь клинического значения и не влиять на выбор терапии (правда, некоторые авторы рекомендуют при высоком титре аутоантител специальную лечебную тактику. См. ниже). Однако, у таких больных всегда необходимо исключать другие заболевания, при которых наличие АутоАТ является диагностически значимым (Таблица 3).

Криоглобулинемия (КГ) выявляется почти у 15% больных ХВГС, тем не менее, связанные с ней внепеченочные проявления удается обнаружить только у 20-60% этих пациентов. Чем старше больной, тем выше вероятность КГ. Соответственно чаще КГ выявляется у больных циррозом печени и гепатоцеллюлярной карциномой. Хотя КГ II типа встречается реже, частота симптоматических форм при ней в 3 раза выше, чем при КГ III типа. Обыч-

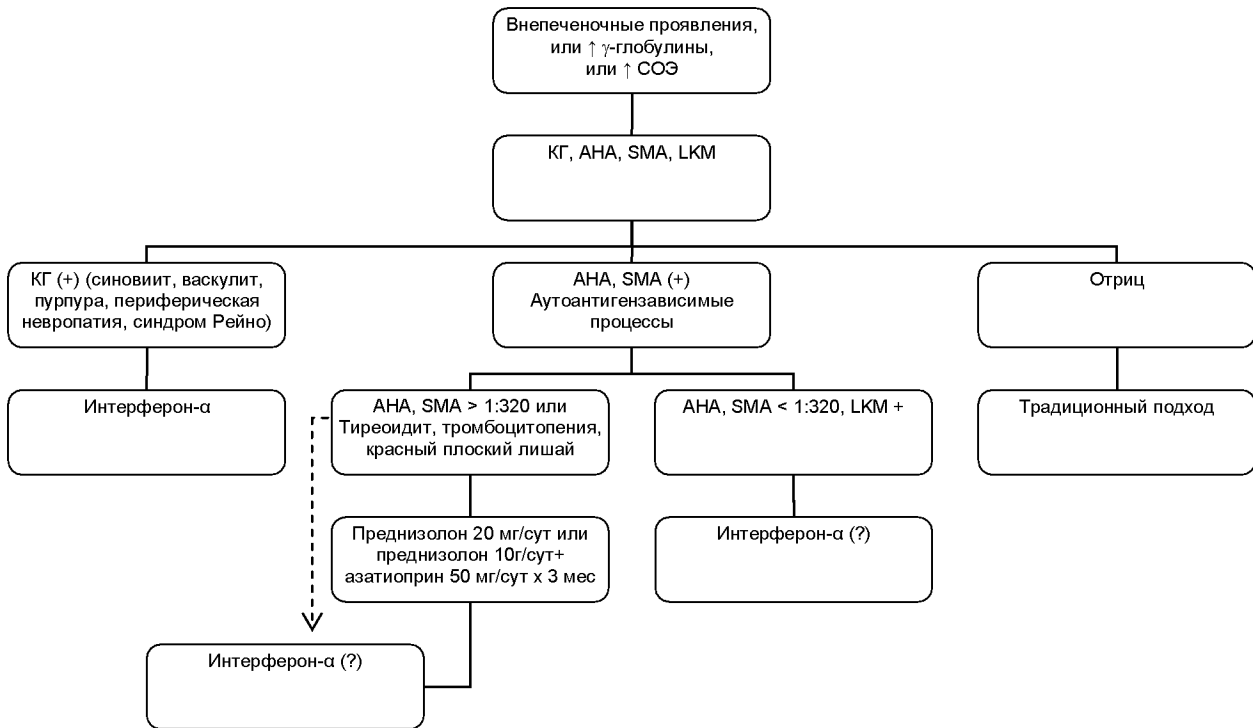
Таблица 3.

Клиническая значимость определения аутоантител

Тип аутоиммунного поражения печени	Аутоантитела			
	ANA	SMA	LKM	AMA
Аутоиммунный гепатит I типа	+++	+++	-	-
Аутоиммунный гепатит II а типа	-	-	+++	-
Аутоиммунный гепатит II б (HCV) типа	-	-	+	-
Аутоиммунная холангиопатия	+++	+	-	-
Первичный билиарный цирроз	-	±	-	+++

Рисунок 1.

Показания к обследованию и лечебная тактика при выявлении аутоантител и криоглобулинемии у больных хроническим вирусным гепатитом С (А.В. Яковенко, с измен. 2000)



ны классическая Мельцерова триада (артралгия, пурпура, слабость), изолированные кожные проявления, реже встречаются нефропатии, невропатии и артриты. Поскольку возникновения КГ связывают с антигенной стимуляцией В-лимфоцитов, это может объяснить высокий уровень лимфолиферативных заболеваний у больных с ХВГС и криоглобулинемией (22%).

По современным данным интерферонотерапия улучшает течение ХВГС и способствует исчезновению внепеченочных проявлений гепатита во всех случаях, за исключением тиреоидита и миопа-

тий. Не исключено ухудшение состояния при цитопениях и красном плоском лишае. Это позволяет выработать определенные рекомендации относительно диагностики и лечения больных ХВГС с АутоАТ, КГ и внепеченочными проявлениями (Рисунок 1).

У подавляющего большинства больных с КГ интерферонотерапия приводит к исчезновению связанных с этим состоянием внепеченочных проявлений. При наличии только АутоАТ в низком титре лечение интерфероном возможно и, скорее всего не будет сопровождаться какими-либо необычными побочными эффектами.

Высокий титр АутоАТ требует исключения аутоиммунных заболеваний, при которых интерферонотерапия противопоказана. При наличии только высокого титра АутоАТ и отсутствии установленного аутоиммунного заболевания, а также при аутоантигензависимых внепеченочных проявлениях ХВГС (тиреоидит, красный плоский лишай), показана кортикостероидная терапия с возможным последующим лечением интерфероном. Подобная тактика, однако, не исключает ухудшения в течении гепатита и манифестации внепеченочных проявлений заболевания.

Литература

1. Громашевская Л.Л. Вирусные гепатиты, как полиорганная, системная патология // Вирусные гепатиты с парентеральным путем передачи возбудителей и их исходы. - К., 2001. - С.97-101.
2. Гураль А.Л. Сучасні проблеми епідеміології гепатиту С // Проблеми епі-

деміології, діагностики, клініки, лікування та профілактики інфекційних хвороб. - К., 2002. - С.49-53.
3. Fine KD, Ogunji F. et al. Celiac sprue: another autoimmune syndrome associated with hepatitis C // Am. J. Gastroenterol. -2001. - Vol.96(1). - P. 138-145.
4. Lunel F., Cacoub P. Treatment of autoimmune and extrahepatic

manifestations of hepatitis C virus infection // J. of Hepatol. -1999. - Vol. 31. - suppl. 1. -P.210-216.

**Неорганні аутоантитіла та кріоглобулінемія при
HCV-інфекції**

І.А. Зайцев, В.Т. Кірієнко

В статті розглянуті питання вибору раціональної тактики лікування хронічного вірусного гепатиту С з врахуванням рівня аутоантитіл та наявності кріоглобулінемії

Extraorganal antibodies and cryoglobulinemia in HCV-infection

I.A. Zaitsev, V.T. Kirienko

The article regards a question of rational treatment mode in patients with chronic viral hepatitis C taking account of autoantibodies level and cryoglobulinemia presence