

УДК 617.735–002:616.36–002.14–036–085

Случай интерферогенной ретинопатии у больного вирусным гепатитом С

Н. Н. Уманец, к. мед. н., А. В. Лакиза, клин. ординатор

Отдел витреоретинальной и лазерной микрохирургии ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины»

e-mail: avlakiza@mail.ru

Ключевые слова: интерферогенная ретинопатия, вирусный гепатит С, пегилат-интерферон.

Ключові слова: інтерферогенна ретинопатія, вірусний гепатит С, пегілят-інтерферон.

У статті представлений випадок інтерферогенної ретинопатії у пацієнта з вірусним гепатитом С. Захворювання розвивається в результаті системного застосування пегілят-інтерферону та рибавіріну в якості комбінованої терапії при вірусних гепатитах С. Клінічні прояви інтерферогенної ретинопатії включають м'які ексудати, вітреальні і ретинальні крововиливи, неоваскуляризацію сітківки, рубеоз райдужки, макулярний набряк, оклюзію вен сітківки, що супроводжується вираженим зниженням зорових функцій. У зв'язку з цим хворі на вірусний гепатит С під час терапії інтерфероном повинні перебувати під наглядом офтальмолога.

Case of an Interferonogenic retinopathy of the patients with viral hepatitis C

N. N. Umanets, A. V. Lakiza

SI «The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy NAMS of Ukraine», Odessa, Ukraine
e-mail: avlakiza@mail.ru

Key words: viral hepatitis C, interferonogenic retinopathy, pegilyat — interferon.

In the article is presented the case of an interferonogenic retinopathy at the patient with hepatitis C. The retinopathy develops as a result of regular use pegilyat — interferon and ribavirin combination therapy of viral hepatitis C. Clinical manifestations of an interferonogenic retinopathy include soft exudates, intravitreal and preretinal hemorrhages, retinal neovascularization, rubeosis, macular edema, retinal vein occlusion which is accompanied by decrease of visual acuity. In this connection patients with viral hepatitis C during therapy by interferon have to be under supervision of the ophthalmologist.

Введение. Вирусный гепатит С — антропонозное вирусное заболевание с парентеральным механизмом заражения, часто возникает посттрансфузионно, имеет склонность к хроническому течению. Возбудителем является РНК-содержащий вирус (размер вириона 30–60 нм), относящийся к семейству *Flaviviridae*. Вирусные частицы гепатита С (НСV) имеют оболочку, содержатся в крови в следовых количествах и ассоциированы с липопротеинами низкой плотности и антителами к белкам вируса гепатита С. Вирусы, выделенные из комплексов с липопротеинами и анти-НСV антителами, имеют диаметр 60–70 нм [1]. От момента заражения до клинических проявлений проходит от 2 до 26 недель. В большинстве случаев никаких клинических проявлений болезни при первичном заражении не возникает и человек долгие годы не подозревает, что болен, являясь при этом источником заражения.

При остром начале заболевания появляются суставные боли, слабость, расстройство пищеварения, подъём температуры отмечается редко, острый период длится 2–3 недели. Единственными проявлениями хронических вирусных гепатитов часто являются депрессия и хроническая усталость, появляющиеся ещё до постановки диагноза и являющиеся одним из внепечёночных проявлений. У больных хроническим гепатитом С, не получавших лечение, депрессивная симптоматика наблюдалась в 35–67 % случаев [7]. Хроническое течение развивается примерно у 90 % взрослых больных и до 20 % — у детей. Заболевание медленно прогрессирует и вызывает цирроз печени, варикозное расширение вен пищевода и желудка и, в ряде случаев, гепатоцеллюлярную карциному.

© Н. Н. Уманец, А. В. Лакиза, 2013

Стандартом лечения вирусного гепатита С является комбинированная противовирусная терапия (ПВТ) препаратами пегилированного интерферона и рибавирина [13]. Рибавирин — синтетический аналог нуклеозидов с выраженным противовирусным действием. Обладает широким спектром активности против различных ДНК и РНК вирусов. Легко проникает в поражённые вирусом клетки и быстро фосфорилируется внутриклеточной аденозинкиназой в рибавирин моно-, ди- и трифосфат. Эти метаболиты, особенно рибавирин трифосфат, обладают выраженной противовирусной активностью. Рибавирин ингибирует репликацию новых вирионов, что обеспечивает снижение вирусной нагрузки и синтеза вирусной РНК, не подавляя синтез РНК в нормально функционирующих клетках.

Интерфероны представлены семейством белков, обладающих антивирусной, иммуномодулирующей и противоопухолевой активностью, что позволяет отнести их к полифункциональным биорегуляторам широкого спектра действия.

Одним из путей повышения эффективности лекарственных препаратов белковой структуры является химическая модификация их молекулы, состоящая в изменении не собственно их структуры, а в физико-химической трансформации, достигаемой соединением нативной молекулы с полиэтиленгликолем (ПЭГ). Данный процесс соединения нативной молекулы лекарственного препарата с ПЭГ получил название «пегилирование». Подобная химическая модификация фармакологических препаратов пептидной структуры адресно направлена на улучшение их переносимости, снижение иммуногенности, повышение периода их полужизни, и как следствие всего перечисленного — на значительное повышение качества жизни больного в процессе проведения лечения. Существуют два вида пегилированного интерферона (пег-ИФН): пегинтерферон альфа-2а (Пегасис) и пегинтерферон альфа-2b (Пегинтрон).

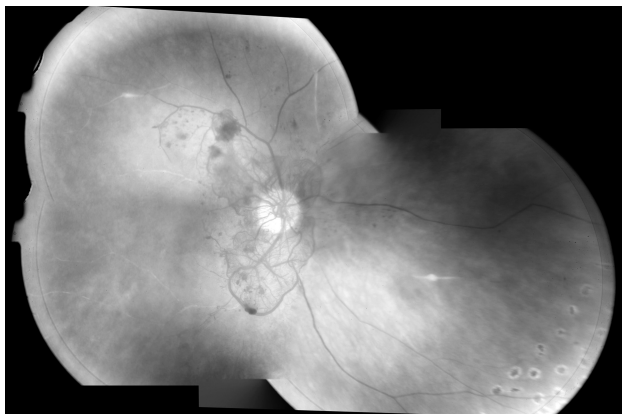
Клинические исследования пегилированного интерферона — альфа 2b (Пегинтрона) в виде монотерапии и в комбинации с рибавирином показали, что подбор дозы обоих компонентов с учетом массы тела обеспечивает более высокую эффективность по сравнению с таковой при использовании фиксированных доз. Как правило, пегинтерферон альфа-2b вводят подкожно в дозе 0,5 или 1,0 мкг/кг один раз в неделю, рибавирин 13–15 мг на 1 кг веса тела больного в течение 6 месяцев, а для больных, которым лечение ранее не проводилось, минимум 24 недели. Дозу выбирают с учетом предполагаемой эффективности и безопасности. Рекомендуются каждый раз выбирать новое место для подкожной инъекции. Если во время лечения наблюдаются нежелательные явления (повышение температуры, резкое похудение, снижение физической активности) или изменения лабораторных показателей, то дозу Пегинтрона кор-

ректируют. При сохранении нежелательных эффектов или их повторном появлении после изменения дозы препарата лечение Пегинтроном прекращают. Подобные нежелательные реакции чаще возникают при наличии сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет, артериальная гипертензия. В литературе описаны случаи развития ретинопатии и снижения зрения у больных вирусным гепатитом С на фоне приема максимальных доз интерферона альфа. Клиническими признаками интерфероногенной ретинопатии являются: рубеоз радужки, мягкие экссудаты, витреальные и ретинальные кровоизлияния, оптическая нейропатия, возможна окклюзия вен сетчатки, отек диска зрительного нерва, макулярный отек, неоваскуляризация сетчатки и отслойка сетчатки [5–12].

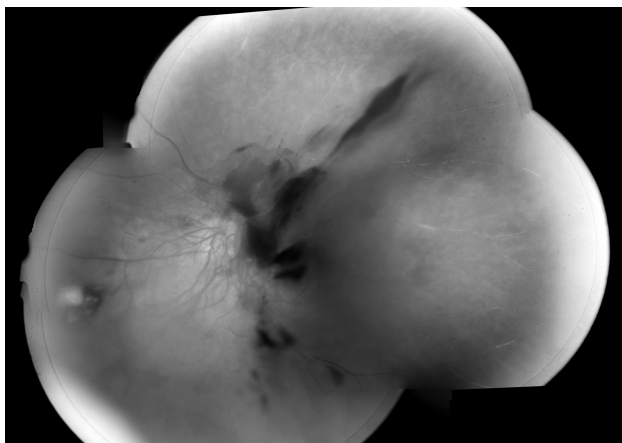
Представляем клинический случай интерфероногенной ретинопатии у пациента, страдающего хроническим вирусным гепатитом С.

Пациент Б. 52 года, 12.11.2012 госпитализирован в отделение витреоретинальной и лазерной микрохирургии ГУ «Институт глазных болезней им. В. П. Филатова НАМН Украины» с жалобами на резкое снижение зрения в течение последних двух месяцев. В 2006 году у пациента был выявлен вирусный гепатит С (генотип 1 а/в, хроническое течение), с 2006 по 2012 гг. специфического лечения не получал. В июне 2012 г. впервые в условиях стационара в инфекционной больнице по месту жительства был проведен курс комбинированного лечения. Пациент получал пегинтерферон альфа-2b в концентрации 120 мкг/0,5 мл один раз в неделю подкожно и рибавирин (ребетол) 1200 мг в сутки (600 мг утром и 600 мг вечером) перорально. В начале лечения общее состояние больного было удовлетворительным, жалоб со стороны внутренних органов или органа зрения не было, уровень глюкозы крови был в норме, была выявлена гипертоническая болезнь. Через 3,5 месяца от начала лечения (после 12-й инъекции пегинтерферона альфа 2-б), общее состояние стало ухудшаться, однако лечение продолжалось. После 19-ой инъекции у пациента появилось резкое снижение зрения, повышенная утомляемость, головная боль, слабость, высокая температура, потеря веса составила 25 кг, в связи с чем интерферонотерапия была прекращена и пациент выписан из стационара с направлением в ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины» с диагнозом ретинопатия неясной этиологии.

При поступлении острота зрения правого глаза составляла 0,1 н/к, левого глаза — 0,02 н/к. Внутриглазное давление по Маклакову правого глаза 13,0 мм рт. ст., левого глаза 15,0 мм рт. ст. Объективно: оба глаза спокойны, конъюнктивальная инъекция отсутствует, роговица прозрачна, зрачок круглый, подвижный, рубеоз зрачкового края радужки, начальные субкапсулярные помутнения хрусталика,



а

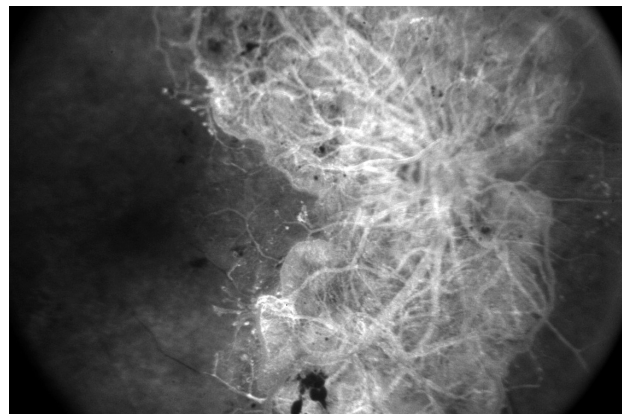


б

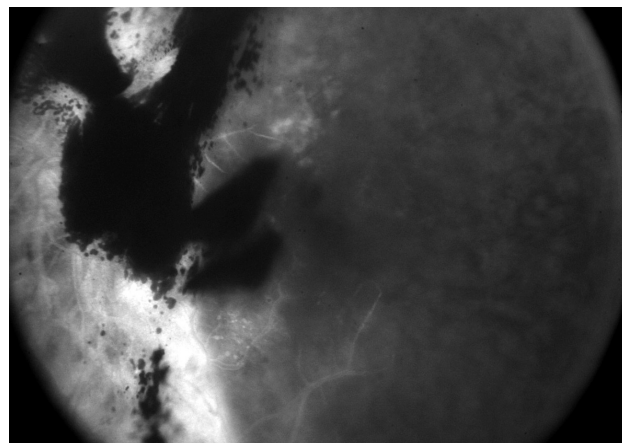
Рис. 1. Фото глазного дна: а — правый глаз, б — левый глаз

деструкция стекловидного тела, на глазном дне обоих глаз (рис. 1 а, б) отмечалась эпи- и перипапиллярная неоваскуляризация, формирующая эпиретинальная мембрана, множественные окклюзии мелких сосудов сетчатки, отёк макулярной зоны, на левом глазу обширное витреальное кровоизлияние, локализующееся между диском зрительного нерва и фовеа. На флюоресцентной ангиограмме гиперфлюоресценция глазного дна в артериовенозной фазе на правом глазу отмечалась в области неоваскуляризации диска зрительного нерва (ДЗН) и перипапиллярной зоны за счет «протекания» из новообразованных сосудов, участки отсутствия ретинальной сосудистой перфузии в заднем полюсе (рис. 2 а). На левом глазу также отмечалась гиперфлюоресценция в зонах неоваскуляризации. Симптом гипофлюоресценции обусловлен геморрагическим компонентом (рис. 2 б). На основании всех обследований был поставлен клинический диагноз: интерференогенная ретинопатия.

В отделении витреоретинальной и лазерной терапии был проведен 10 дневный курс лечения, включающий метаболическую, ангиопротекторную нейροпротекторную и рассасывающую терапию. Учитывая наличие руброза радужки, неоваскуляри-



а



б

Рис. 2. Флюоресцентная ангиограмма артериовенозная фаза: а) правого глаза, б) левого глаза

зации, обширных зон неперфузии сетчатки, была выполнена панретинальная лазеркоагуляция. При выписке оба глаза спокойны, конъюнктива бледно-розовая, роговица прозрачна, зрачок круглый, подвижный, рубец радужки сохранялся, начальные субкапсулярные помутнения хрусталика, деструкция стекловидного тела. Глазное дно правого глаза: сетчатка прилежит, точечные преретинальные геморрагии, ДЗН прикрыт пролиферативной тканью, неоваскуляризация ДЗН и перипапиллярной зоны сохранялась, множественные окклюзии мелких сосудов сетчатки, четкие границы неперфузии, на периферии очаги панретинальной лазеркоагуляции в стадии выпадения пигмента. Глазное дно левого глаза: обширное преретинальное кровоизлияние несколько уменьшилось, остальные патологические изменения сохранялись, на периферии очаги панретинальной лазеркоагуляции. Острота зрения правого глаза составляла 0,1 н/к, на левом глазу — 0,02 н/к. Внутриглазное давление по Маклакову: на правом глазу 13,0 мм рт. ст., на левом глазу 15,0 мм рт. ст.

Пациент находится под наблюдением, контрольные осмотры глазного дна 1 раз в месяц в те-

чение 6 месяцев, за этот период были проведены дополнительные сеансы панретиальной лазеркоагуляции.

Заключение

Стандартное лечение интерфероном пациентов, страдающих хроническим гепатитом С, вызывает определенную глазную симптоматику, в том числе окклюзию вен сетчатки, субконъюнктивальное кровоизлияние, отек диска зрительного нерва, неоваскулярную глаукому, отслойку сетчатки, рубец радужки, парапапиллярное кровоизлияние сетчатки, мягкие экссудаты, неоваскуляризацию сетчатки, макулярный отек. Патогенез интерферогенной ретинопатии неизвестен, однако, есть предположение, что интерферон приводит к на-

рушению микроциркуляции в сосудах сетчатки. В связи с этим, лечение интерфероном пациентов с нарушениями микроциркуляции при таких заболеваниях, как диабетическая ретинопатия и гипертоническая ангиопатия, связано с высоким риском развития глазных осложнений.

Случаи тяжелого, необратимого нарушения зрения встречаются очень редко. В группу риска входят пациенты с артериальной гипертонией и сахарным диабетом. Поэтому для предупреждения тяжелых и необратимых глазных осложнений пациентам, страдающим вирусным гепатитом С и получающим ПЭГ-интерферон в сочетании с рибавирином, рекомендовано проходить регулярное обследование в офтальмологическом учреждении до начала и в течение всего курса лечения препаратами интерферона.

Литература

1. **Игнатова Т. М.** «Хронический гепатит С: клинико-морфологическая характеристика, течение, лечение»//Автореф. дис. ... д.мед.н. — М. — Пб. — 2000.
2. **Johnson M. E.** Hepatitis C virus and depression in drug users / M. E. Johnson, D. G. Fisher, A. Fenaughty [et al] // *Am. J. Gastroenterol.* — 1998. — Vol.93. — № .5 — P.785–789.
3. **Yenice N.** The efficacy of pegylated interferon alpha 2a or 2b plus ribavirin in chronic hepatitis C patients / N. Yenice, O. Mehtap, M. Gumrah [et al] // *Turk. J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol.17. — P.94–98.
4. **Hayasaka S.** Interferon associated retinopathy / S. Hayasaka, Y. Nagaki, M. Matsumoto, [et al] // *Br. J. Ophthalmol.* — 1998. — Vol.82. — P. 323–325.
5. **Goncalves L. L.** Branch retinal vein thrombosis and visual loss probably associated with pegylated interferon therapy of chronic hepatitis C / L. L. Goncalves, A. Q. Farias, P. L. Goncalves [et al] // *World. J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol.12. — P. 4602–4603.
6. **Malik N. N.** A prospective study of change in visual function in patients treated with pegylated interferon alpha for hepatitis C in the UK / N. N. Malik, H. G. Sheth, N. Ackerman [et al] // *Br. J. Ophthalmol.* — 2008. — Vol.92. — P. 256–258.
7. **Jain K.** Retinopathy in chronic hepatitis C patients during interferon treatment with ribavirin / K. Jain, W. C. Lam, S. Waheeb [et al] // *Br. J. Ophthalmol.* — 2001. — Vol.85. — P. 1171–1173.
8. **Hayasaka S.** Retinopathy and subconjunctival haemorrhage in patients with chronic viral hepatitis receiving interferon alfa / S. Hayasaka, M. Fujii, Y. Yamamoto [et al] // *Br. J. Ophthalmol.* — 1995. — Vol.79. — P. 150–152.
9. **Okuse C.** Risk factors for retinopathy associated with interferon alpha-2b and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C / C. Okuse, H. Yotsuyanagi, Y. Nagase [et al] // *World. J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol.12. — P. 3756–3759.
10. **Nagaoka T.** Retinal circulatory changes associated with interferon-induced retinopathy in patients with hepatitis C / T. Nagaoka, E. Sato, A. Takahashi [et al] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2007. — Vol. 48. — P. 368–375.
11. **Manesis E. K.** Optic tract neuropathy complicating low-dose interferon treatment / E. K. Manesis, C. Petrou, D. Brouzas [et al] // *Hepatol.* — 1994. — Vol.21 — P. 474–477.
12. **Ayaki M.** Development of neovascular glaucoma in the course of interferon alfa therapy for hepatitis type C // *Br. J. Ophthalmol.* — 1994. — Vol.78. — P. — 238.
13. **Tu K. L.** Severe interferon associated retinopathy / K. L. Tu, J. Bowyer, K. Schofield [et al] // *Br. J. Ophthalmol.* — 2003. — Vol.87. — P. 247–248.

Поступила 17.06.2013.

References:

1. **Ignatova TM.** Chronic hepatitis C: clinical and morphological characteristics, course, treatment. Author's abstract. MD. M.: Pb; 2000.
2. **Johnson ME, Fisher DG, Fenaughty A** et al. Hepatitis C virus and depression in drug users. *Am. J. Gastroenterol.* 1998; 93(5): 785–9.
3. **Yenice N, Mehtap O, Gumrah M** et al. The efficacy of pegylated interferon alpha 2a or 2b plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Turk. J. Gastroenterol.* 2006;17: 94–8.
4. **Hayasaka S, Nagaki Y, Matsumoto M** et al. Interferon associated retinopathy. *Br. J. Ophthalmol.* 1998; 82: 323–5.
5. **Goncalves LL, Farias AQ, Goncalves PL** et al. Branch retinal vein thrombosis and visual loss probably associated with pegylated interferon therapy of chronic hepatitis C. *World. J. Gastroenterol.* 2006;12: 4602–3.
6. **Malik NN, Sheth HG, Ackerman N** et al. A prospective study of change in visual function in patients treated with pegylated interferon alpha for hepatitis C in the UK. *Br. J. Ophthalmol.* 2008; 92: 256–8.
7. **Jain K, Lam WC, Waheeb S** et al. Retinopathy in chronic hepatitis C patients during interferon treatment with ribavirin. *Br. J. Ophthalmol.* 2001; 85: 1171–3.

8. **Hayasaka S, Fujii M, Yamamoto Y** et al. Retinopathy and subconjunctival haemorrhage in patients with chronic viral hepatitis receiving interferon alfa. *Br. J. Ophthalmol.* 1995; 79: 150–2.
9. **Okuse C, Yotsuyanagi H, Nagase Y** et al. Risk factors for retinopathy associated with interferon alpha-2b and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C. *World. J. Gastroenterol.* 2006; 12: 3756–9.
10. **Nagaoka T, Sato E, Takahashi A** et al. Retinal circulatory changes associated with interferon-induced retinopathy in patients with hepatitis C. *Invest. Ophthalmol. Vis Sci.* 2007; 48: 368–75.
11. **Manesis EK, Petrou C, Brouzas D** et al. Optic tract neuropathy complicating low-dose interferon treatment. *Hepatology.* 1994; 21: 474–7.
12. **Ayaki M.** Development of neovascular glaucoma in the course of interferon alfa therapy for hepatitis type C. *Br. J. Ophthalmol.* 1994; 78: 238.
13. **Tu KL, Bowyer J, Schofield K** et al. Severe interferon associated retinopathy. *Br. J. Ophthalmol.* 2003; 87: 247–8.

Received 17.06.2013.