

© Сулька А., Сімон К., Пішко П., 2005
УДК 616.36-002.14-022.7-085.275.4]-031/74:616.311

А. Сулька, К. Сімон, П. Пішко

КЛІНІЧНА МАНІФЕСТАЦІЯ HCV-ІНВІ-ІНФЕКЦІЇ У РОТОВІЙ ПОРОЖНИНІ ТА ВПЛИВ ІМУНОМОДУЛЯЦІЙНОГО ЛІКУВАННЯ

Вроцлавська медична академія (Польща)

Метою роботи було з'ясування клінічної маніфестації HCV- і HBV-інфекції на слизовій оболонці ротової порожнини, а також оцінка впливу комбінованої терапії на стан слизової оболонки хворих на хронічний гепатит С (ХГС) і В (ХГВ) порівняно з особами без патології печінки. Встановили, що комбінована терапія впливає на зростання числа патологічних змін слизової оболонки у хворих на ХГС і ХГВ. Поява плоского лишая (ПЛ) на слизовій оболонці ротової порожнини може бути пов'язана з ХГС або з його лікуванням інтерфероном- α (ІФН- α) та іншими противірусними середниками.

Як вважають, у світі нараховується від 170 до 300 млн людей, інфікованих вірусом гепатиту С (HCV). Разом з тим, за офіційними епідеміологічними даними, вірусом гепатиту В (HBV) на Земній кулі інфіковано понад 2 млрд людей. У більшості інфікованих HCV (70-80 %) через неадекватну імунологічну реакцію розвинувся або розвинеться хронічний гепатит з можливістю трансформації у цироз і первинний рак печінки [1-3]. Те саме чекає 25-40 % пацієнтів з ХГВ, які не отримали адекватного противірусного лікування, через 5-10 років від моменту інфікування [4-6].

Крім первинних і домінуючих клінічних проявів з боку печінки ряд дослідників виділяє безпосередні чи опосереднені позапечінкові прояви HCV- і HBV-інфекції, зокрема: ендокринні, гематологічні, дерматологічні, ниркові, суглобові, з боку слинних залоз, очей, а також автоімунні захворювання, очевидно, пов'язані з активацією патологічних імунних механізмів [7-13]. Серед маніфестацій позапечінкових проявів HCV-інфекції дедалі більша кількість дослідників виділяє зміни з боку слизових оболонок ротової порожнини на кшталт плоского лишая. В осіб з хронічною HBV-інфекцією досі не було описано жодних змін слизової оболонки ротової порожнини, які можна було б пов'язати з цим інфікуванням.

Стандартом лікування ХГС є використання різних типів інтерферонів (α , консенсус і пегілований інтерферони) у комбінації з віростатиком (рибавірин), а при ХГВ – ІФН- α і/або ламівудин. До цього часу відомості про стан слизової оболонки, а також вплив на неї противірусного лікування при HCV- чи HBV-інфекції залишаються малоз'ясованими.

Метою роботи було виявити клінічну маніфестацію HCV- чи HBV-інфекції в ротовій порожнині, а також оцінити можливий вплив комбінованої терапії на стан її слизової оболонки при 12-місячному спостереженні.

Матеріали і методи

Обстеженням було охоплено 76 пацієнтів, у тому числі 24 жінки (31,6 %) і 52 чоловіки (68,4 %) віком від 7 до 63 років, госпіталізованих упродовж 2000-2003 рр. у клініку інфекційних хвороб Вроцлавської медичної академії у зв'язку з хронічною патологією печінки, пов'язаною з HCV- чи HBV-інфекцією. Усі хворі або опікуни неповнолітніх пацієнтів підписали протокол інформованої згоди на участь в обстеженні. На проведення обстежень отримано дозвіл біоетичної комісії при Вроцлавській медичній академії. На підставі типових клінічних, біохімічних і серологічних ознак у 38 осіб діагностовано ХГС (у сироватці крові виявлені anti-HCV, наявність HCV-RНК підтверджена методом *PCR-Amplacor Roche Diagnostic System*), у 38 осіб – хронічну HBV-інфекцію (у сироватці крові виявлені HBsAg та HBV-ДНК – *Digene Hybrid Capture System*). Хронічний гепатит підтверджено в усіх хворих шляхом гістологічного дослідження печінки після її біопсії за Menghini'ego. Гістопатологічну оцінку здійснював проф. J. Stolarczyk (медична академія в Гданську). В усіх пацієнтів на підставі результатів серологічних, імунологічних і біохімічних досліджень виключили інші вірусні, імунні, токсичні та метаболічні ураження печінки.

Враховуючи методи лікування хворих, їх було розділено на 4 групи: 1-а – пацієнти з ХГС, ліковані протягом 12 міс. ІФН і рибавірином (ребетрон фірми *Schering Plough*); 2-а – хворі на ХГС, які тільки очікували етіотропного лікування;

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

3-я – хворі на ХГВ, ліковані протягом 12 міс. ІФН (пегінтрон фірми *Schering Plough*) та ламівудином (фірма *Glaxo Wellcome*) або протягом 6 міс. (4 особи) ІФН (препарат інтрон А фірми *Schering Plough*) у комбінації з ламівудином упродовж 12 міс.; 4-а – пацієнти з ХГВ, які тільки очікували на етіотропне лікування.

Контрольну групу склали 29 осіб кафедри і клініки стоматологічної хірургії Вроцлавської медичної академії без патології печінки.

Усі пацієнти були охоплені спостереженням протягом 12 міс., на яке припадало 4 обстеження (0, 3, 6 і 12 міс.), зафіксовані на індивідуальній гепатологічно-стоматологічній інтегрованій карті. Оцінювали стан слизової оболонки ротової порожнини, її вологість (0 – нормальна, 1 – суха), а також постійні або періодичні патологічні зміни. У випадку отримання згоди пацієнта виконували гістопатологічне дослідження.

Результати досліджень підлягали статистичній обробці.

Результати досліджень та їх обговорення

Не усі пацієнти пройшли повний цикл спостереження, що відображено в таблиці 1.

Частота суб'єктивного відчуття сухості слизової оболонки ротової порожнини для усіх досліджуваних груп у 4 чергових дослідженнях наведена в таблиці 2.

У хворих на ХГС виявлено відчуття підвищеної сухості слизової оболонки ротової порожнини по-

рівняно з контрольною групою. Однак ця ознака не була притаманною для хворих на ХГВ, оскільки статистично значущої різниці з контрольною групою не відзначено. Натомість упродовж спостереження у 1-й групі відзначили статистично вищу кількість пацієнтів, які скаржились на сухість слизової оболонки через 6 і 12 міс. порівняно з початковим станом ($P < 0,05$). У групах 2-4 не виявили статистичної різниці суб'єктивного відчуття сухості слизової оболонки у відповідні періоди спостереження. Порівнюючи між собою групи 1 і 2, а також 3 і 4 протягом усіх 4 періодів обстеження, суттєвої різниці також не виявили. Однак при порівнянні груп 1+2 з групами 3+4 відзначили істотно вище число хворих на ХГС, які відзначали суб'єктивне відчуття сухості в ротовій порожнині порівняно з пацієнтами, у яких було діагностовано ХГВ ($P < 0,01$).

У досліджуваних і контрольній групах частота появи патологічних змін на слизовій оболонці ротової порожнини протягом усього спостереження суттєво не відрізнялася.

Порівняно з контролем, у 1-й групі через 3 і 6 міс. виявлено зростання числа змін ($P < 0,005$). Через 12 міс. число пацієнтів з патологією слизової оболонки у цій групі було меншим, але суттєво вищим ($P < 0,05$), ніж у контрольній групі (табл. 3). Порівняння зазначених змін було істотним через 3 міс. ($P < 0,005$), а також через 6 і 12 міс. ($P < 0,05$).

Таблиця 1

Характеристика дослідних і контрольної груп людей

Ознака	HCV, n=38		HBV, n=38		Контрольна група, n=29
	1-а група, n=15	2-а група, n=23	3-я група, n=18	4-а група, n=20	
n_1	15 (100,0 %)	17 (73,9 %)	17 (94,4 %)	15 (75,0 %)	29 (100,0 %)
Вік, роки	35,4±14,1	44,7±9,3	35,3±19,4	29,0±16,4	41,2±19,0
М/К	11/4	15/8	12/6	14/6	8/21

Примітка. n_1 – число пацієнтів, спостереження за якими тривало 12 міс.

Таблиця 2

Частота сухості слизової оболонки ротової порожнини, %

Час обстеження, міс.	Сухість	Група				
		1-а, n=15	2-а, n=23	3-я, n=18	4-а, n=20	контрольна, n=29
0	відсутня	100,0	82,6	94,4	75,0	86,2
	наявна	0	17,4	5,6	25,0	13,8
3	відсутня	80,0	72,2	72,2	86,7	89,7
	наявна	20,0	27,8	27,8	13,3	10,3
6	відсутня	53,3	70,6	70,6	86,7	86,2
	наявна	46,7	29,4	29,4	13,3	13,8
12	відсутня	66,7	70,6	70,6	80,0	89,7
	наявна	33,3	29,4	29,4	20,0	10,3

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 3

Патологічні зміни на слизовій оболонці ротової порожнини при HBV- і HCV-інфекції

Група	Зміни																																
	перше обстеження							через 3 міс.							через 6 міс.							через 12 міс.											
	відсутні	лейкоплакія	меланолакія	плоский лишай	хвороба Дельбанцо	губний герпес	петехії	відсутні	лейкоплакія	меланолакія	плоский лишай	хвороба Дельбанцо	губний герпес	петехії	заїда	відсутні	лейкоплакія	меланолакія	плоский лишай	хвороба Дельбанцо	губний герпес	петехії	заїда	афти	атрофія сосочків язика	відсутні	лейкоплакія	меланолакія	плоский лишай	хвороба Дельбанцо	губний герпес	петехії	заїда
1-а, n=15	10	2	0	0	2	1	0	5	2	0	0	2	4	0	3	6	1	0	1	2	2	1	2	1	1	8	1	0	2	2	3	0	0
2-а, n=23	12	6	1	1	2	0	1	5	5	1	1	2	1	2	0	3	4	1	1	3	1	2	1	0	0	3	4	1	1	4	2	0	1
3-я, n=18	12	5	0	0	1	0	1	9	4	0	0	3	2	0	0	7	4	0	1	2	2	2	0	0	0	4	4	0	1	3	6	0	0
4-а, n=20	17	1	1	0	0	0	1	10	1	1	0	0	5	1	0	12	1	1	0	0	0	1	0	0	0	9	1	1	0	0	2	2	0
контроль-на, n=29	23	3	0	0	1	1	1	24	3	0	0	1	0	1	0	24	3	0	0	1	0	1	0	0	0	24	3	0	0	1	0	1	0

У 2-й групі порівняно з контролем виявили суттєве зростання числа патологічних змін на слизовій оболонці ротової порожнини через 3, 6 і 12 міс. ($P < 0,001$). У 3-й групі порівняно з контролем виявили більшу кількість уражень слизової оболонки ротової порожнини через 3 ($P < 0,05$), 6 ($P < 0,01$) та 12 міс. ($P < 0,001$).

Між 4-ю і контрольною групами не виявили достовірної різниці у числі патологічних змін слизової оболонки ротової порожнини. Суттєвими ці зміни були тільки через 3 міс. ($P < 0,05$).

Не відзначено суттєвої різниці у числі та виді змін слизової оболонки ротової порожнини представників 1-ї та 2-ї груп. У 3-й групі частота зазначених патологічних змін була достовірно вищою тільки через 6 міс. спостереження ($P < 0,05$).

У хворих на ХГС (групи 1+2) через 6 міс. встановили достовірно частішу появу змін слизової оболонки ($P < 0,05$), ніж у хворих на ХГВ (групи 3+4).

Як відомо, інфікування гепатотропними вірусами, зокрема HBV і HCV, на сьогодні є всевітньою клінічною, епідеміологічною та суспільною проблемою. Відтак, суттєве діагностичне значення має пошук позапечінкових змін, які можуть скерувати клініциста до розпізнання інфікування цими вірусами. Клінічну діагностику суттєво утруднює й факт значного впливу на патологічні зміни, у тому числі й позапечінкові прояви, використовуваних протівірусних препаратів.

Як засвідчують повідомлення японських та італійських вчених, існує залежність між HCV-інфекцією та ПЛ слизової оболонки ротової порожнини

[6, 14-18]. Патогенез розвитку ПЛ незрозумілий, хоча й встановлена важливіша роль імунного статусу господаря [19, 20], ніж безпосередньо самого вірусу і його генотипу [19, 21]. Очевидним здається й зв'язок між ПЛ і хронічним гепатитом. Так, A. Reberga та співавт. [22] одними з перших вказали на зв'язок між ПЛ і хронічними гепатитами. Вони проаналізували групу з 50 хворих на ПЛ, у яких не було анамнестичних даних про захворювання печінки. Ці автори виявили маркери HBV-інфекції в 22 % пацієнтів, а anti-HCV – в 4 %. Натомість у групі хворих на ПЛ з хронічними недугами печінки (43 особи) маркери HBV-інфекції були виявлені у 35 % пацієнтів, а HCV-інфекції – у 65 % обстежених хворих, причому в 3 пацієнтів було встановлене поєднане інфікування HBV і HCV. Y.V. Vagan і співавт. [6] проаналізували 3 групи пацієнтів: у першій, що нараховувала 505 осіб з підтвердженим HCV-інфікуванням, ПЛ констатовано в 3,36 % пацієнтів; у другій групі зі 100 осіб з гістологічно підтвердженим ПЛ у 23 % пацієнтів за допомогою ELISA-тесту підтверджено HCV-інфекцію, а у контрольній групі зі 100 здорових осіб генетичний матеріал HCV виявлено у 5 %, а ПЛ встановлено в 1 % досліджених.

До подібних висновків дійшли дослідники з Шотландії, Німеччини і Польщі [23-25]. M. Grote і співавт. [24] у групі зі 127 пацієнтів з HCV-інфекцією в 3 випадках встановили ПЛ (2,4 %), а серед 17 пацієнтів з HBV-інфекцією у жодного не було ПЛ, натомість у 21 осіб з підтвердженою ПЛ в 1 випадку було інфікування HCV і жодного – HBV.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

У нашому матеріалі дослідження тривали упродовж 12 міс. Такого тривалого спостереження не застосовував жоден згаданий раніше дослідник. У групах пацієнтів з 38 осіб з HBV-інфекцією ПЛ було виявлено в 1 випадку (2,64 %). Зазначена патологія була встановлена у пацієнта з хронічним вірусним гепатитом, лікованого ІФН і ламівудином (3-я група), через 6 міс. від початку терапії й утримувалася до закінчення спостереження (1/17). У групах пацієнтів з ХГС (38 осіб) ПЛ встановлена у 3 випадках (7,89 %), причому в одному випадку ПЛ була в пацієнта з групи хворих на ХГС, який очікував на лікування (2-а група). Важливо, що зазначена зміна з'явилася раніше, ніж була діагностована HCV-інфекція. Два інші випадки ПЛ були виявлені у групі хворих на ХГС, лікованих ІФН і рибавирином, під час здійснюваної терапії: в одному випадку через 6 міс., а в другому – через 12 міс. після її закінчення. Подібні результати отримали J.M. Pawlotsky і співавт. у Франції: у 3 (5 %) з 61 хворого на ХГС було діагностовано ПЛ [26].

Нині без відповіді залишилося питання про безпосередню причину появи ПЛ в осіб з хронічним вірусним гепатитом. Наші спостереження, як і дослідження інших авторів, вказують на те, що ПЛ частіше супроводжується хронічною HCV-інфекцією. На цю залежність впливає й географічний чинник, що може бути пов'язане з різними домінуючими генотипами HCV у конкретному регіоні. Це має вплив на мінливість геному HCV і є фактором, детермінуючим ефективність відповіді на протівірусне лікування. Результати наших спостережень вказують на доцільність моніторингу пацієнтів, лікованих ІФН, на підставу виявлення ПЛ.

Хоча деякі дослідники у зв'язку із загостренням ПЛ змушені були перервати лікування інтерфероном [27, 28], ми усе ж в усіх випадках закінчили лікування відповідно до протоколу. Слід додати, що у випадках, коли загострення стало причиною переривання лікування, у хворих було встановлено ерозивний варіант ПЛ. Цього варіанту не було у досліджуваних нами пацієнтів, з яких у 3 випадках було розпізнано катаральний варіант ПЛ, локалізованого на слизовій оболонці щік, а в 1 випадку – папульозний варіант ПЛ на слизовій оболонці нижньої губи.

У нашому матеріалі відзначено також інші ураження слизової оболонки ротової порожнини. У групах осіб, які отримували ІФН-терапію, відзначили підвищення кількості губного герпесу в 1-й групі до 4/15 (26,67 %), а у 3-й групі – до 6/17 (35,29 %), що було частіше, ніж у пацієнтів, які очі-

кували на лікування. Мабуть, це має зв'язок з «нефізіологічною» дозою ІФН. Адже великі дози цього протівірусного середника можуть блокувати природну імунну відповідь, що сприятиме реактивації герпетичної інфекції. Хоча результати досліджень засвідчують факт пригнічення ІФН- α трансмісії вірусу лабіального герпесу (HSV-1) з нервових аксонів до епідермальних клітин, це не виключає можливості індукування клінічних змін, зумовлених зазначеним вірусом герпесу під час ІФН-терапії [29, 30]. На слизовій оболонці ротової порожнини частини хворих на хронічну HBV- (15,7 %) або HCV-інфекцію (7,89 %) було виявлено ектоповані фолікули тонкої кишки – хворобу Дельбанцо. У доступній нам літературі не було відомостей про патологію слизової оболонки ротової порожнини, що виникала на ґрунті хронічної HBV- або HCV-інфекції. В епідеміологічному дослідженні на території Німеччини серед 655 випадково відібраних осіб віком 35-44 роки патологічні зміни слизової оболонки ротової порожнини були виявлені в 33,8 %. Найчастіше знаходили губний герпес (31,0 % в анамнезі; 1,3 % при дослідженні), рідше – ектоповані фолікули тонкої кишки (26,6 %), афтозні зміни (18,3 %), лейкоплакію (1,6 %), а також плоский лишай (1 %) [31]. Привертає увагу факт, що у власних дослідженнях патологія слизової оболонки ротової порожнини виявлена в останньому контрольному обстеженні пацієнтів (52,63 %, табл. 3). В обстежених групах частіше виявляли губний герпес, ніж ПЛ.

У пацієнтів з хронічною HCV-інфекцією встановили й порушення виділення слини, що у клінічній картині нагадувало синдром Шегрена [10, 26, 32]. Серед причин цього синдрому з-поміж інших виділяють імунні порушення, генетичну схильність і вірусні інфекції [33, 34]. Синдром Шегрена можна виявити у 0,04-4,8 % людської популяції [35], але при деяких захворюваннях він буває значно частіше, наприклад у 16 % хворих на розсіяний склероз [34] та в 25 % хворих на ревматоїдний артрит [33]. Французькі дослідники підтвердили частіші прояви синдрому Шегрена серед пацієнтів з хронічною HCV-інфекцією. J.M. Pawlotsky та співавт. у 14 % хворих на ХГС у біоптатах клінічно здорової слизової оболонки нижньої губи виявили лімфоцитарне запалення слинних залоз, що відповідало 3-му і 4-му ступеню за класифікацією Chisholma і Masona [36]. У дослідженій ними групі в 49 % випадків виявлено ізольоване або мультифокальне лімфоцитарне запалення [26]. Однак частота виявлення маркерів HCV-інфекції в групі пацієнтів з встановленим син-

дромом Шегрена не була статистично значущою, порівняно зі здоровою популяцією, а у контрольній HCV-негативній групі зміни на кшталт синдрому Шегрена виявлено в 5 % обстежених [37].

Проведений нами аналіз підтвердив вплив хронічної HCV-інфекції на порушення функції слинних залоз, що є вторинною причиною ксеростомії (табл. 2). З іншого боку, в групах пацієнтів, лікованих ІФН (1-а та 2-а), частота осіб, які скаржились на малу кількість слини, зростала з часом терапії. Відтак наростаюча сухість слизової оболонки також може бути пов'язана з імунотропним і протівірусним лікуванням.

Недостатня кількість досліджених пунктів слизової оболонки ротової порожнини не дозволяє формулювати певні висновки. Щоправда, у 2 випадках були виявлені гіпотрофовані слинні залози та їх хронічне запалення, а також лімфоцитарний натік, що було оцінено за шкалою Chisholma і Masona [36], причому в одному випадку біоптат було отримано від пацієнта з групи 2-ї, а другий – з 3-ї групи. Вважаємо доцільними подальші дослідження в цьому напрямку.

Висновки

1. У хворих на ХГС частіше реєструються зміни на слизовій оболонці ротової порожнини, ніж у пацієнтів без патології печінки.
2. Комбінована терапія хворих на ХГС і ХГВ впливає на зростання числа патологічних змін слизової оболонки ротової порожнини.
3. Поява плоского лишая на слизовій оболонці ротової порожнини може бути пов'язана з ХГС і/або терапією ІФН- α та іншими протівірусними середниками.

Література

1. Alberti A., Chemello L., Benvegna L. Natural history of hepatitis C // *J. Hepatol.* – 1999. – V. 31. – P. 17-24.
2. Marcellin P., Boyer N., Giostra E. et al. Recombinant human alfa interferon in patients with chronic non-A, non-B hepatitis: a multicenter randomized controlled trial from France // *Hepatology.* – 1991. – V. 13. – P. 393-397.
3. Pagliaro L., Peri V., Linea C. et al. Natural history of hepatitis C // *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1999. – V. 31. – P. 28-44.
4. Armitage G.C. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions // *Ann. Periodontol.* – 1999. – V. 4, N 1. – P. 1-6.
5. Artini M., Natoli G., Avantaggiati M.I. et al. Detection of replicative intermediates of viral RNA in peripheral blood

mononuclear cells from chronic hepatitis C virus carriers // *Arch. Virol.* – 1993. – V. 8. – P. 23-29.

6. Bagan J.V., Ramon C., Gonzalez L. et al. Preliminary investigation of the association of oral lichen planus and hepatitis C // *Oral Surg.Oral Med. Oral Pathol.* – 1998. – V. 85. – P. 532-536.
7. Couser W. Glomerulonephritis // *Lancet.* – 1999. – V. 353. – P. 1509-1515.
8. Durand J.M., Kaplanski G., Soubeyrand J. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection // *Ann. Intern. Med.* – 1996. – V. 125. – P. 345-346.
9. Fernandez-Soto L., Gonzalez A., Escobar-Jimenez F. et al. Increased risk of autoimmune thyroid disease in hepatitis C vs hepatitis B before, during and after discontinuing interferon therapy // *Ibid.* – 1998. – V. 158, N 13. – P. 1445-1448.
10. Hadziyannis S.J. The spectrum of extrahepatic manifestations in hepatitis C virus infection // *J. Viral Hepatitis.* – 1997. – V. 4. – P. 9-28.
11. He X.Y., Fang L.J., Zhang Y.E. et al. In situ hybridization of hepatitis B DNA in hepatitis B-associated glomerulonephritis // *Ped. Nephrol.* – 1998. – V. 12, N 2. – P. 117-120.
12. Pawlotsky J.M., Rudot-Thoraval F., Simmonds P. et al. Extrahepatic immunologic manifestations in chronic hepatitis C and hepatitis C virus serotypes // *Ann. Intern. Med.* – 1995. – V. 122. – P. 169-173.
13. Wilson R.A. Extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis // *Am. J. Gastroenterol.* – 1997. – V. 92. – P. 4-17.
14. Bellman B., Reddy K.R., Falanga V. Lichen planus associated with hepatitis C // *The Lancet.* – 1995. – V. 346, N 4. – P. 1234.
15. Carrozzo M., Gandolfo S., Carbone M. et al. Hepatitis C virus infection in Italian patients with oral lichen planus: a prospective case-control study // *J. Oral Pathol. Med.* – 1996. – V. 25. – P. 527-533.
16. Cottoni F., Solinas A., Piga M.R. et al. Lichen planus, chronic liver diseases, and immunologic involvement // *Arch. Dermatol. Res.* – 1998. – V. 280. – P. 55-60.
17. Nagao Y., Sata M., Abe K. et al. Immunological evaluation in oral lichen planus with chronic hepatitis C // *J. Gastroenterol.* – 1997. – V. 32. – P. 324-329.
18. Rebora A., Rongioletti F. Lichen planus and chronic active hepatitis. A retrospective survey // *Acta. Dermatol. Venerol.* – 1984. – V. 64. – P. 52-56.
19. Nagao Y., Sata M., Itoh K. et al. Quantitative analysis of HCV RNA and genotype in patients with chronic hepatitis C accompanied by oral lichen planus // *Eur. J. Clin. Invest.* – 1996. – V. 26. – P. 495-498.
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. – V. 28. – P. 259-266.
21. Imhof M., Popal H., Lee J.H. et al. Prevalance of hepatitis C virus antibodies and evaluation of hepatitis C virus genotypes in patients with lichen planus // *Dermatology.* – 1997. – V. 195. – P. 1-5.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

22. Reborá A., Robert E., Rongioletti F. Clinical and laboratory presentation of lichen planus patients with chronic liver disease // *J. Dermatol. Scien.* – 1992. – V. 4. – P. 38-41.
23. Białyński-Birula R., Wąsik F. Czy liszaj płaski wskazuje na obecność przewlekłego schorzenia wątroby? // *Post. Dermatol.* – 1999. – V. 15. – P. 43-49.
24. Grote M., Reichart P.A., Berg T. et al. Hepatitis C virus (HCV)-infection and oral lichen planus // *J. Hepatol.* – 1998. – V. 29. – P. 1034-1035.
25. Scully C., Potts A.J.C., Hamburger J. et al. Lichen planus and liver disease: how strong is the association? // *J. Oral Pathol.* – 1985. – V. 14. – P. 224-226.
26. Pawlotsky J.M., Yahia M.B., Chantal A. et al. Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study // *Hepatology.* – 1994. – V. 19. – P. 841-848.
27. Nagao Y., Sata M., Ide T. et al. Development and exacerbation of oral lichen planus during and after interferon therapy for hepatitis C // *Eur. J. Clin. Invest.* – 1996. – V. 26. – P. 1171-1174.
28. Protzer U., Ochsendorf F.R., Leopolder-Ochsendorf A. et al. Exacerbation of oral lichen planus during interferon alfa-2a therapy for chronic active hepatitis C // *Gastroenterology.* – 1993. – V. 104. – P. 903-905.
29. Harle P., Lauret E., Pitha P.M. et al. Expression of human and macaque type I IFN transgenes interferens with HSV-1 replication at the transcriptional and translational levels: IFN-beta is more potent than IFN-alfa 2 // *Virology.* – 2001. – V. 25, N 290 (2). – P. 237-248.
30. Mikloska Z., Cunningham A.L. Alfa and gamma interferons inhibit herpes simplex virus type 1 infection and spread in epidermal cells after axonal transmission // *J. Virol.* – 2001. – V. 75, N 23. – P. 11821-11826.
31. Reichart P.A. Oral mucosal lesions in a representative cross-sectional study of aging Germans // *Community Dent. Oral Epidemiol.* – 2000. – V. 28. – P. 390-398.
32. Manns M.P., Rambusch E.G. Autoimmunity and extrahepatic manifestations in hepatitis C virus infection // *J. Hepatology.* – 1999. – V. 31. – P. 39-42.
33. Chisholm D.M., Beeley J.A., Mason D.K. Salivary proteins in Sjögren's syndrome: separation by isoelectric focusing in acrylamide gels // *Oral Surg.* – 1973. – V. 35, N 5. – P. 620-630.
34. De Seze J., Devos D., Castelnovo G. et al. The prevalence of Sjögren syndrome in patients with primary progressive multiple sclerosis // *Neurology.* – 2001. – V. 57. – P. 1359-1363.
35. Manthorpe R., Jacobsson L.T., Kirtava Z. Epidemiology of Sjögren's syndrome // *Ann. Med. Interne.* – 1998. – V. 149. – P. 7-11.
36. Chisholm D.M., Mason D.K. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's disease // *J. Clin. Pathol.* – 1968. – V. 21. – P. 656-660.
37. Pawlotsky J.M., Dhumeaux D., Bagot M. Hepatitis C virus in dermatology // *Arch. Dermatol.* – 1995. – V. 131. – P. 1185-1193.

CLINICAL MANIFESTATIONS OF HCV- AND HBV-INFECTIONS IN ORAL CAVITY AND EFFECT OF IMMUNOMODULATIVE TREATMENT

A. Sulka, K. Simon, P. Pishko

SUMMARY. The aim of the study was to search for clinical manifestations of HCV- and HBV-infections in the oral cavity mucosa as well as to evaluate the effect of combined therapy on the condition of oral mucosa in patients with chronic hepatitis C and B in comparison with patients to subjects without liver pathology. Patients with chronic hepatitis C more commonly develop pathological changes on the oral mucosa than patients without liver pathology. Combined therapy influences on the increase of amount of pathological changes of the oral cavity mucosa in patients with chronic hepatitis C and B. The occurrence of lichen planus on the oral mucosa may be associated with chronic hepatitis C as well as with its treatment by means of alpha-interferon and other antiviral factors.