

КРИОГЛОБУЛИНЕМИЯ - ЗНАЧЕНИЕ В РАЗВИТИИ ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С**В. Ш. Рахимова¹, И. П. Шарипова², И. Н. Эгамова², Н. А. Ярмухамедова³**¹Ташкентский институт усовершенствования врачей, Ташкент,²Научно-исследовательский институт Вирусологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, Ташкент,³Самаркандский государственный медицинский институт, Самарканд, Узбекистан**Ключевые слова:** криоглобулины, хронический вирусный гепатит С, внепеченочные проявления.**Таянч сўзлар:** криоглобулинлар, сурункали вирусли гепатит С, жигардан ташқари белгилар.**Key words:** cryoglobulins, chronic viral hepatitis C, extrahepatic manifestations.

Инфекция вирусного гепатита С в настоящее время приобретает глобальные масштабы в связи с широкой распространенностью. Клинически латентно текущий процесс сегодня все чаще ассоциируется с внепеченочными проявлениями, в патогенезе которых решающее значение имеют криоглобулины.

КРИОГЛОБУЛИНЕМИЯ - ВИРУСЛИ ГЕПАТИТ С БИЛАН ОФРИГАН БЕМОРЛАРДА ЖИГАРДАН ТАШҚАРИ АЛОМАТЛАРИДА АҲАМИЯТИ**В. Ш. Рахимова¹, И. П. Шарипова², И. Н. Эгамова², Н. А. Ярмухамедова³**¹Тошкент врачлар малакасини ошириш институти, Тошкент,²Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш вазирлиги вирусология илмий-текшириш институти, Тошкент,³Самарканд Давлат тиббиёт институти, Самарканд, Ўзбекистон

Вирусли гепатит С бугунги кунда кенг тарқалганлиги сабаби глобал аҳамиятга эга. Клиника кечиси латент бўлган жараён ҳозирги вақтда жигардан ташқари белгилари билан тобора боғлиқ бўлиб, уларнинг патогенезинда криоглобулинлар муҳимдир.

CRYOGLOBULINEMIA - IMPORTANCE IN THE DEVELOPMENT OF EXTRAHEPATIC MANIFESTATIONS IN PATIENTS WITH VIRAL HEPATITIS C**V. Sh. Rakhimov¹, I. P. Sharipova², I. N. Egamova², N. A. Yarmukhamedova³**¹Tashkent Institute of postgraduate medical education, Tashkent,²Scientific-research institute of virology of the ministry of health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent³Samarkand State medical institute, Samarkand, Uzbekistan

Currently, the association of chronic hepatitis C with various extrahepatic manifestations is becoming topical. The systemic generalized nature of the infection makes timely diagnosis and treatment more difficult. In the pathogenesis of extrahepatic manifestations, cryoglobulins are crucial.

Актуальность темы. Заболеваемость и смертность, связанные с инфекцией вируса гепатита С (ВГС), продолжают расти. Ежегодно в мире от осложнений, связанных с ВГС, таких как цирроз, гепатоцеллюлярная карцинома и печеночная недостаточность, умирают около 700 тыс. человек. Инфекция ВГС может быть вызвана разными причинами, однако из-за бессимптомного характера заболевания, многие инфицированные лица не знают о своем статусе [1,4,6,8,10].

Вирусный гепатит С является социально значимой инфекцией, который требует постоянного междисциплинарного взаимодействия, поскольку осложняется развитием внепеченочной симптоматики, которую можно выявить практически у половины пациентов. Данные проявления патологии зачастую являются лидирующими в клинической картине, определяя дальнейший прогноз заболевания. Этиологическая связь между вирусом гепатита С и проявлением смешанной криоглобулинемии (преимущественно II типа) в настоящее время не вызывает сомнения. ВГС способен влиять на иммунную систему через различные вирусные белки, в том числе, через взаимодействие оболочечного белка ВГС-Е2 и антигена CD81, присутствующего как на гепатоцитах, так и на В-лимфоцитах, что приводит к постоянной выраженной поликлональной стимуляции В-клеточного звена и последующей специфической аутоантительной продукции, включая криоглобулины [6,8].

Внепеченочные проявления при ВГС инфекции имеют разнообразную клиническую картину, в частности проявляется развитием инсулинорезистентности, сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний и прогрессированием хронической болезни почек. Наиболее ярким примером внепеченочного проявления хронической ВГС-инфекции, при котором происходит сочетание инфекционно-воспалительного процесса с аутоиммунными расстройствами и онкогенезом, служат смешанная криоглобулинемия и В-клеточная неходжкинская лимфома. В основе патогенеза этих патологических состояний лежит клональная экспансия В-лимфоцитов, возникающая в условиях их продолжительной стимуляции вирусом или вирусными белками [4,9,13]. Вирусный гепатит С все чаще рассматривается в качестве стимулятора клеточных лимфопролиферативных нарушений, таких как смешанная криоглобулинемия и неходжкинская лимфома. Криоглобулинемия после её первого упоминания Wintrobe M. и Buell M. (1933) постоянно привлекает внимание исследователей. Особенно большой интерес к изучению этой проблемы возник в последние годы, когда была установлена тесная связь с криоглобулинемией (по классификации Brouet J., 1974; Чернохвостовой, В. Г., 1979) с инфекцией вирусом гепатита С. Начиная с 1990 года, большим числом исследователей показано, что при смешанной КГ антитела к вирусу гепатита С выявляются у 70 - 91%, РНК вирусного гепатита С в сыворотке - у 71 - 86 % и в криопреципитатах - у 93% - 99% больных [1,2,9,17].

С современных позиций смешанную криоглобулинемию (КГ), рассматривают как специфический маркер хронического вирусного гепатита С (ХВГС) [1,7]. В патогенезе ХВГС ассоциированной КГ решающее значение имеет лимфотропность вируса гепатита С с преимущественным вовлечением В-лимфоцитов. Результатом взаимодействия антигенов вируса со специфическими рецепторами на поверхности В-лимфоцитов (установлено взаимодействие E2 HCV с CD81 В-лимфоцитов), является поли/олиго/моноклональная пролиферация В-лимфоцитов с повышенной продукцией широкого спектра аутоантител, образованием иммунных комплексов, в том числе смешанных криоглобулинов, создающих субстрат иммунопатологических реакций - криоглобулинемический васкулит, который лежит в основе многих системных клинических проявлений ХВГС [9,12,16].

Патогенетический эффект образования криоглобулинов для развития системной патологии связан с формированием циркулирующих иммунных комплексов, содержащих криоглобулины, осаждением их в микроциркуляторном русле различных органов, с образованием депозитов. В результате отложения депозитов на стенках капилляров запускается каскад патологических реакций по активации системы комплемента и факторов свёртывания крови. Развивается микротромбоз капилляров и реактивное утолщение базальной мембраны сосудов [8,9,10].

Клинические проявления развиваются обычно при длительном существовании криоглобулинемии и высоких цифрах [10,11,12]. В литературе широко продемонстрирована связь ХВГС и криоглобулинемии с такими патологиями, как пурпура, артралгии, полиневропатия, мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, поражения желудочно-кишечного тракта, сердца, центральной нервной системы, синдрома Рейно, Шегрена, лёгочная патология, дерматомиозит [3,4,15,16], причём количество и выраженность клинических проявлений нарастает с увеличением уровня КГ [2,3,14].

Цель. Изучить уровень криоглобулинов и встречаемость внепеченочных проявлений у больных с вирусным гепатитом С.

Материал и методы. В исследование были включены пациенты (n=60) с хроническим вирусным гепатитом С, находившиеся на стационарном и амбулаторном лечении в НИИ Вирусологии. Период наблюдения – 2018 г. Из них женщин – 63,3% (n=38), мужчин – 36,7% (n=22), средний возраст 41,4±2,5 лет. Пациентам проведено обследование: общий анализ крови, биохимический анализ крови, ИФА крови с определением anti-HCV, ПЦР крови с определением уровня РНК ВГС, генотипа вируса, УЗИ органов брюшной полости, фибросканирование печени, выявление у 50 пациентов криоглобулинов в крови осадочным

методом.

Результаты исследования. Внепеченочные проявления, ассоциированные с криоглобулинемией, ассоциировались со следующими клиническими проявлениями. Так обследуемые больные предъявляли жалобы на боли в суставах в 21 случае (35%). Из них чаще всего в коленных суставах, в голеностопных суставах и мелких суставах кистей. У 10 (47,6%) обследуемых наблюдалось сочетанное поражение суставов различных локализаций, включая локтевые, лучезапястные, плечевые, тазобедренные суставы и мелкие суставы стоп. По данным объективного осмотра припухлость суставов отмечалась у 1 (7,6%) пациента.

Нами были диагностированы следующие нарушения органов эндокринной системы: с сахарным диабетом 2 типа были 4 случая (6,6%). При этом все больные принимали сахарснижающие препараты, 2 из них принимали инсулин. 13 пациентов с ХГС с сопутствующей патологией был синдром Шегрена. У данной категории больных отмечалась сухость кожных покровов и сухость во рту.

Одной из частных жалоб у пациентов с ХВГС был синдром усталости. Когнитивные нарушения или как его еще называют синдром усталости, многие исследователи проводят параллели между усталостью и клиническими и биологическими печеночными и внепеченочными проявлениями [1,5,6].

В нашем исследовании когнитивные нарушения были отмены у половины 30 пациентов (50%). Пациенты жаловались на слабость и снижение работоспособности. Все пациенты с синдромом усталости отмечали хроническую утомляемость, головные боли, боли в лице, нарушения сна.

При изучении специфических жалоб больных ХВГС установлено, что наибольшая частота отмечалась у пациентов на 3-4 стадии фиброза. При этом чаще всего отмечался диспепсический синдром: тошнота в 60 %, боли в области правого подреберья в 52,5% чаще отмечалась на 4 стадии фиброза, тогда как на 1 и 2 стадиях больные практически не предъявляли жалоб на тошноту и боли. С прогрессией патологического процесса больные отмечают похудание (54,1%) и, как правило, предъявляют жалобы на плохой сон в 54,1% случаев.

Для определения стадии фиброзирования печени на сегодняшний день применяют многочисленные способы. Одним из них является фибросканирование – эластография печени.

Фибросканирование печени – это неинвазивный метод для оценки фиброза печени, который может рассматриваться как альтернатива биопсии печени в случае невозможности ее проведения. В основу аппарата Фиброскан положена эластометрия печени - методика определения степени фиброза печени с помощью упругих волн. Фибросканирование печени происходит следующим образом - ультразвуковые сигналы используются для измерения скорости распространения упругой волны в печени. На основании скорости определяется эластичность печени, полученный результат выражается в килопаскалях (кПа) и позволяет оценить стадию заболевания от F0 до F4 по системе METAVIR. Процедура безболезненна и занимает несколько минут. Результаты отображаются на мониторе и заносятся в базу данных пациентов.

На основании суммарного индекса согласно шкале METAVIR были определены степени активности воспалительно-некротических изменений в печени.

Пациентов с фиброзом 1 стадии выявлено 15 случаев (25%), среди данной категории пациентов увеличение печени выявлено лишь у 3 (20%) больных (2 см). Пациентов со 2 стадией выявлено 22 пациента (36,6%), среди данных пациентов количество с гепатомегалией увеличилось и составило 10 (45,5%) пациентов. Пациенты с 3 и 4 стадией фиброза было 13 и 10 пациентов соответственно. Среди них пациенты с гепатомегалией составили 6 (46,1%) и 7 (70%) соответственно.

По данным фибросканирования печени среди больных с КГ преобладала выраженная степень фиброза (F2 - 23,3% F3 - 16,6%, F4 - 15,0%), в то же время среди больных с низким уровнем или без КГ высокая степень фиброза выявлена у меньшинства (F0 - 25%, F2 -

13,3% F3 - 5,0%, F4 - 1,6%).

Выводы: Таким образом, полученные данные и данные мировой литературы говорят о том, что одним из главных внепечёночных проявлений ХВГС является суставная патология и синдром астении, которые можно рассматривать как системные проявления хронического гепатита С, в патогенезе которых одно из ведущих значений имеют криоглобулины. КГ чаще ассоциируется с фиброзированием печени, что в дальнейшем определяет прогноз заболевания.

Использованная литература:

1. Апросина З.Г., Серов В.Г., Крель П.Е., Игнатьева Т.М. Внепеченочные проявления хронических вирусных заболеваний печени // Архив патологии. 1999. Т.61. №5. С. 51-55.
2. Демчило А.П. Аутоиммунные проявления при хроническом вирусном гепатите С. // Гомельский государственный медицинский университет, Проблемы здоровья и экологии, 18.10.2005, С 86-93.
3. Дунаева Н.В., Эсауленко Е.В. Криоглобулинемия и вирус гепатита С // Журнал инфектологии. 2011. Т. 3, № 2. С. 15–20.
4. Зубкин М.Л., Червинко В.И. Овчинников Ю.В., Крюков Е.В., Котенко О.Н., Терапевтический архив 2016. №10. С.105-113.
5. Игнатова Т.М. HCV-инфекция и смешанная криоглобулинемия / Мухин Н.А., Серов В.В., Апросина З.Г., Милованова С.Ю. // Клиническая медицина. 2005. Т. 83(6). С. 37-43.
6. Киреева А. С. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости / 2018. №3. С.52-57.
7. Козловская, Л.В. Факторы риска прогрессирования криоглобулинемического гломерулонефрита, связанного с вирусом гепатита С / Клиническая медицина. 2001. №4. С. 32–35
8. Милованова С.Ю., Лысенко Л.В.(Козловская), Милованова Л.Ю. и др. Терапевтический архив 2018. №6. С.112-120.
9. Моисеев С.В. Клиническая фармакология и терапия/2016. №2. С.4-12.
10. Полунина Т.Е. Consilium medicum. Гастроэнтерология, 2018. №1. С.15-22.
11. Charles, E. D. Hepatitis C virus-induced cryoglobulinemia / E. D. Charles // Kidney International. 2009. №8. P. 818-824.
12. Ferri, C., Mascia, M.T. Cryoglobulinemic vasculitis / C. Ferri, M. T. Mascia // Curr Opin Rheumatol. 2008. № 18. P. 54-63.
13. Ferri, C. Mixed cryoglobulinemia / C. Ferri // Orphanet Journal of Rare Diseases. 2008. №1. P. 25-32.
14. Foessel L., Besancenot J.F., Blaison G., Magy-Bertrand N., Jaussaud R., Etienne Y., Maurier F., Audia S., Martin T. Clinical spectrum, treatment, and outcome of patients with type II mixed cryoglobulinemia without evidence of hepatitis C infection. J. Rheumatol., 2011, vol. 38, no. 4, pp. 716–722.
15. Saadoun D., Asselah T., Resche-Rigon M., Charlotte F., Bedossa P., Valla D., Piette J.C., Marcellin P., Cacoub P. Cryoglobulinemia is associated with steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C. Hepatology, 2006, vol. 43, no. 6, pp. 1337–1345.
16. Zignego, A. [et al.] Prevalence of bcl-2 rearrangement in patients with chronic hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia with or without B-cell lymphomas. J. Hepatol. 2002. V. 38, No 7. P. 2433–2442. 38. 2002. V. 137, No 7. P. 571–580.