

УДК 616.36-002.08:576.8.077.3

*Ш. С. САДЫКОВА, Г. М. КУРМАНОВА, К. АТАГЕЛЬДИЕВА, А. М. СЕЙСЕМБАЕВА*

## ИММУНОКОМПЛЕКСНЫЙ ВАСКУЛИТ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА

*(Казахский национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова)*

В целях характеристики проявления синдрома криоглобулинемии и иммунокомплексного васкулита у больных хроническим вирусным гепатитом В и С из 259 больных было отобрано 32 (12,4%) пациента с проявлениями васкулита. Основную массу больных с васкулитом составили больные с вирусным гепатитом В - 17 (53,1%), с вирусным гепатитом С 10 больных (31,2%). Среди клинических проявлений синдрома криоглобулинемии почти у половины больных встречалась длительная субфебрильная лихорадка, кожные проявления васкулита и васкулит сосудов головного мозга. Выбор тактики лечения васкулитов как системных проявлений ХВГ зависит от характера и тяжести проявлений, а также состояния больного.

**Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит, синдром криоглобулинемии, иммунокомплексный васкулит.

Хронические вирусные гепатиты являются одной из актуальных проблем инфектологии, особенно для Казахстана, который относится к зоне высокой и средней эндемичности по вирусным гепатитам. Средний уровень инфицированности составляет 10-15% [1].

Установление факта репликации вируса вне печени позволило отказаться от представления о гепатоцитах как об единственном месте размножения вирусов гепатитов В и С. Благодаря углубленному изучению патогенеза хронического вирусного гепатита в настоящее время доказано, что вирусный гепатит является генерализованным (системным) заболеванием [2]. Системные проявления при ХВГ обусловлены как репликацией вирусов гепатитов В и С вне печени, так и иммунопатологическими реакциями, в том числе иммунокомплексного характера.

Разнообразные внепеченочные проявления, часто опережают клиническую картину печеночного процесса, маскируясь под другое заболевание, и многие годы превалируют над умеренным и слабовыраженным печеночным процессом. Одним из этих проявлений являются иммунокомплексные васкулиты как в рамках синдрома смешанной криоглобулинемии, так и без криоглобулинемии.

Криоглобулинемический васкулит - васкулит с криоглобулинемическими иммунными депозитами, поражающими мелкие сосуды (капилляры, венулы, артериолы) преимущественно кожи и клубочков почек [3]. Криоглобулины - это сывороточные иммуноглобулины, которые обладают

аномальной способностью обратимой преципитации при низкой температуре. Для ХВГ характерным является криоглобулины 2 типа: поликлональные IgG или IgM, представляющие собой антитело, направленное к Fc-рецептору IgG, т.е. ревматоидный фактор. Некриоглобулинемический васкулит обусловлен циркулирующими иммунными комплексами, образованными антигенами вирусов (в частности HBsAg) и антителами к ним [4].

**Цель:** охарактеризовать проявления синдрома криоглобулинемии и иммунокомплексного васкулита у больных хроническим вирусным гепатитом.

### Материалы и методы

Из группы 259 больных вирусными гепатитами В и С было отобрано 32 больных (12,4%) с проявлениями васкулита. Из них мужчин - 21, женщин - 11. Средний возраст больных составляет 31,9 лет  $\pm$  9,53 лет. Основную массу больных составили больные с вирусным гепатитом В - 17. Вирусный гепатит С был у 10 больных, вирусный гепатит С+В - у 3-х, вирусный гепатит В+Д - у одного. По степени активности у большинства (18) больных гепатит с минимальной активностью, с низкой активностью у 3-х, с умеренной и высокой активностью - у 5 и 6 больных соответственно.

### Результаты

Среди клинических проявлений системного характера, обусловленных иммунокомплексной

патологией наиболее часто среди обследованных больных встречалась субфебрильная лихорадка, которая носила, как правило, длительный характер. Кожные проявления васкулита и васкулит сосудов головного мозга (с развитием дисциркуляторной энцефалопатии) встречались почти у половины больных. Дисциркуляторную энцефалопатию следует отличать от печеночной энцефалопатии, которая была обусловлена снижением дезинтоксикационной функции печени (у 18,8% больных).

Гломерулонефрит относится к тяжелым проявлениям синдрома криоглобулинемии и определяет прогноз у больных ХВГ [Апросина З.Г., 2002]. Среди обследованных больных он встречался у 5 (15,6%). У одного больного с гломерулонефритом был летальный исход вследствие развития ОПН. У 3 больных (9,4%) наблюдалась сенсорная нейропатия из-за васкулита *vasa nervorum* (табл. 1).

Таблица 1. Частота системных клинических проявлений

Клинические проявления	Абс.	%
Тромбоцитопения	1	3,1
Анемия	4	12,5
Нейропатия	3	9,4
Гломерулонефрит	5	15,6
Печеночная энцефалопатия	6	18,8
Суставной синдром	12	37,5
Цереброваскулит	17	53,1
Кожный васкулит	15	46,9
Лихорадка	18	56,3

Среди кожных проявлений васкулита наиболее часто встречалась стойкая крапивница (не купируемая более 24 суток) - 40%, гиперпигментация кожи (26,7%). Пальпируемая пурупра и ливедо встречались одинаково часто (13,3%). Петехиальные высыпания наблюдались у одного больного.

Среди основных синдромов собственно гепатита практически у всех больных наблюдался астено-вегетативный синдром. Абдоминальные боли различной локализации, как правило были обусловлены у больных сопутствующей патологией - холециститом, гастритом, дуоденитом, панкреатитом. Холестатический синдром с субиктеричностью, кожным зудом, повышением билирубина наблюдался у 43,8% больных.

Геморрагический синдром в виде носовых кровотечений, легко возникающих кровоизлияний под кожу («синячков») наблюдался у каждого третьего больного. Суставной синдром в виде полиартралгий также был у трети больных (табл. 2).

Таблица 2. Синдромы гепатита

Синдромы ВГ	Абс.	%
Абдоминальный	23	71,9
Геморрагический	12	37,5
Астеновегетативный	28	87,5
Холестатический	14	43,8
Суставной	12	37,5

При лабораторном обследовании практически у всех больных был лимфоцитоз в пределах 40-55% (табл. 3). Анемия у больных носила нормохромный характер, лейкопения - только у одного больного, также тромбоцитопения - в пределах  $80-100 \cdot 10^9 / л$ . Ускроение СОЭ (до 15-20 мм/ч) было у 4 больных. Повышение АЛТ от 2 до 10 норм наблюдалось у 40% больных, повышение уровня билирубина в пределах 25-210 мкмоль/л наблюдалось у 43,8% больных, повышение тимоловой пробы у 10 больных.

Таблица 3. Лабораторные данные

Лабораторные показатели	Абс.	%
Анемия	3	9,4
Лейкопения	1	3,1
Лимфоцитоз	32	100,0
Тромбоцитопения	1	3,1
Повышение СОЭ	4	12,5
Повышение АЛТ	13	40,6
Повышение билирубина	14	43,8
Повышение тимоловой пробы	10	31,3

У больных с криоглобулинемией, сочетающейся с гепатитом С (а возможно и В), важно помнить, что только подавление репликации вируса и/или его элиминация даст стойкий клинический эффект. Успешное лечение иммунокомплексного гепатита без криоглобулинемии также зависит от эффективности противовирусной терапии [5].

Выбор тактики лечения васкулитов как системных проявлений ХВГ зависит от характера и тяжести проявлений. Опорным пунктом для принятия решения о проведении той или иной терапии является состояние больного. Если у больного нет поражения жизненно важных органов,

Таблица 4. Выбор тактики лечения иммунокомплексного васкулита

Клинические проявления	Эффективность противовирусной терапии	Тактика лечения
Сосудистая пурпура, артралгии, слабость (триада Мельцера)	Наиболее высокая эффективность, низкий риск обострения	Комбинированная ПВТ терапия
Синдром Рейно, артриты, язвенно-некротический ангины, сенсорная полинейропатия, криоглобулинемический гломерулонефрит низкой активности.	Эффективность ниже, риск обострения выше	Комбинированная ПВТ, как правило, длительная (до 18-24 мес.)
Генерализованный васкулит, активный прогрессирующий криоглобулинемический гломерулонефрит, сенсомоторная полинейропатия	Высокий риск отрицательной динамики	Иммуносупрессивная терапия, плазмаферез ПВТ возможна при снижении активности васкулита

но он предъявляет жалобы на боли в суставах, умеренно выраженную сыпь и общую слабость, то назначают постельный режим, НПВП и принимаются меры по предупреждению переохлаждения. Таким больным должна проводиться активная противовирусная терапия (ПВТ) цитиновыми препаратами (табл. 4) [6].

Пациентам с тяжелой формой васкулита, с поражением почек, ЦНС, кожи или печени требуется агрессивная иммуносупрессивная терапия. Наиболее широко применяемыми препаратами для лечения тяжелых форм криоглобулинемии являются кортикостероиды. Их также можно комбинировать с другими иммуносупрессивными средствами, например хлорамбуцилом, азатиоприном и циклофосфамидом.

С помощью плазмафереза можно продлить жизнь пациентам с острыми, угрожающими жизни формами заболевания, с проявлениями васкулита, нефрита, злокачественной гипертензии, тяжелого поражения ЦНС, сосудистой недостаточности (дистальные некрозы) и синдромом повышенной вязкости крови. Параллельно необходимо назначить иммуносупрессивные препараты для предотвращения образования новых антител после процедуры плазмафереза [7].

В качестве примера успешного лечения васкулита у больных с ХВГ приводим выписки из двух историй болезни.

**Больной И., 38 лет. Диагноз: ХВГ-В мин. активности, триада Мельцера**

*Жалобы: на лихорадку в течении 3-х месяцев, артралгию, резкую слабость.*

*При осмотре: кожные покровы, обычной окраски, на груди -пальпируемая пурпура. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких при аускультации*

*везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС -74 уд в мин. АД 120/80 мм.рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена, плотноватой консистенции. В лабораторных данных: АлТ, АсТ, билирубин - норма. ИФА на маркеры гепатита: HbS +, HBe -отр, анти HBe-пол, ПЦР HBV DNA +*

*Лечение: противовирусная терапия - Ронколейкин 500 тыс. МЕ + α-интерферон 3 млн 1 раз в 3 дня подкожно.*

*На фоне лечения - через 3 недели исчезла лихорадка, артралгия, слабость. Через 1 месяц - ПЦР ДНК HBV - отрицательно. Лечение продолжает.*

**Больная Л., 32 лет. - ХВГ-С мин. активности, криоглобулинемический васкулит**

*Заболела 9 месяцев назад, когда появилась стойкая крапивница, затем крапивница сменилась петехиальной сыпью на животе, на спине, на бедрах. 6 месяцев назад присоединилась артралгия, потом артрит лучезапястных и пястнофаланговых суставов, слабость и лихорадка, синдром Рейно, парестезии и чувство онемения в пальцах. Объективно: кожные покровы - ливедо, местами петехии, пальмарная эритема, суставы не деформированы, болезненность при сжатии кистей. В лабораторных данных: протеинурия (1,2 г/л), ускорение СОЭ (43мм/ч). Лейкопения (3,6·10<sup>9</sup>/л), лимфоцитоз (44%), эпизодический подъем АлТ, АсТ.*

*Таким образом, у больного можно выделить следующие синдромы: кожный васкулит, синдром изолированной протеинурии, суставной синдром.*

*Лечение: пульс-терапия Метилпреднизолоном - 500 мг №3, Преднизолон peros 20мг/сут, Метотрексат - 7,5мг нед.*

*На фоне лечения - положительная динамика: исчезли проявления кожного васкулита, снизилось СОЭ, исчезли лихорадка и протеинурия. Но на метотрексате: подъем уровня трансаминаз: АлТ, АсТ в 2-3 раза (что косвенно подтверждает наличие патологии печени).*

Данные истории демонстрируют два подхода к ведению больных: при нетяжелом течении с слабо выраженными клиническими проявлениями требуется проведение ПВТ, которая обеспечивая подавление репликации вируса приводит к исчезновению системных проявлений HBV или HCV-инфекции.

При тяжелых проявлениях, особенно с поражением почек, сначала требуется интенсивная противовоспалительная терапия для того чтобы остановить прогрессирование патологического процесса, и лишь затем - с большой осторожностью начинать подавление вирусной репликации с целью снижения вирусной нагрузки.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Шуратов И.Х., Куатбаева А.М., Сембаева М.К., Сурдина Т.Ю., Каримова Г.А. Характеристика эпидемического процесса при вирусном гепатите В в городе Алматы // Гигиена, эпидемиология и иммунобиология. 2001. № 1-2. С. 85-89.
2. Хронический вирусный гепатит // Под ред. В. В. Серова и З. Г. Апросиной. М.: Медицина, 2002. 384 с.
3. 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.
4. Agnello V., Abel G. Localization of hepatitis C virus in cutaneous vasculitis lesions in patients with type II cryoglobulinemia // Arthritis Rheum. 1997. V. 40. P. 2007-2015.
5. Никитин И.Г. Хронические заболевания печени - системные инфекции // Тер. архив. 1998. № 2. С. 80-82.
6. Игнатова Т.М., Апросина З.Г., Серов В.В. и др. Внепеченочные проявления хронического гепатита С // Тер. арх. 1998. № 11. С. 9-16.
7. Никитин И.Г. Клиника, диагностика и этиопатогенетическое лечение хронического HCV-гепатита: Автореф. докт. дис. М., 2000.

#### Резюме

Созылмалы вирусты В және С гепатитпен ауыратын 259 науқастың криоглобулинемия синдромы және иммунокомплексті васкулит көрінісін сипаттау мақсатында васкулит белгісімен 32 (12,4%) науқас тандап алынды. Васкулитпен ауыратын науқастардың негізгі массасын 17 (53,1%) вирусты гепатит В, ал 10 (31,2 %) вирусты гепатит С-мен науқастанғандар құрады. Криоглобулинемия синдромының клиникалық көрінісінде ұзақ субфебрильді қызба, васкулиттің терілік белгілері және ми тамырларының васкулиті науқастардың шамамен жартысында кездесті. Созылмалы вирусты гепатиттердің жүйелі көрінісіндегі васкулиттердің емдеу тәсілі ауру ауырлығы мен сипатына, сонымен қатар науқас жағдайына байланысты.

**Түйінді сөздер:** созылмалы вирусты гепатит, криоглобулинемия синдромы, иммунокомплексті васкулит.

#### Summary

For the purpose of a description of signs of a syndrome of cryoglobulinaemia and immune-complex vasculitis from 259 patients with chronic viral hepatitis B and C it has been selected 32 (12,4 %) patients with symptoms of vasculitis. Patients with viral hepatitis B have made the main bulk of patients with vasculitis - 17 (53,1 %) and there have been 10 patients with viral hepatitis C (31,2 %). Almost half of patients had long fever, cutaneous symptoms of vasculitis and vasculitis of brain vessels among clinical symptoms of a syndrome of cryoglobulinaemia. The choice of tactics of treatment of vasculitis as a systemic sign of chronic viral hepatitis depends on a character and heaviness of symptoms, and also a condition of a patient.

**Keywords:** chronic viral hepatitis, a syndrome of cryoglobulinaemia, ПВТ.