

ВНЕПЕЧЕНОЧНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

Лопатина Е.Ю., Забозлаев Ф.Г., Верхотин А.А., Юдинцева Е.В., Бондаренко Н.Л.
ФГУЗ «Клиническая больница № 83 ФМБА России», Москва

Инфицирование вирусами гепатита В и С является одной из наиболее частых причин хронического гепатита, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Декомпенсированный цирроз печени как следствие хронических гепатитов В и С служит в большинстве индустриально развитых стран основным показанием для трансплантации печени [1].

В мире более 500 млн. человек инфицированы вирусом гепатита С, 300 млн. – являются носителями гепатита В и около 5 % больных, имеющих HBS-антиген, инфицированы вирусом гепатита D [2].

Вирусы гепатита могут вызывать не только поражение печени в виде острого гепатита, хронического гепатита, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы, но и поражение других органов и систем, а в ряде случаев индуцировать самостоятельные заболевания (рисунок 1).

В патогенезе хронических заболеваний печени (ХЗП) вирусной этиологии ведущее значение имеют взаимоотношения факторов хозяина (система HLA, возраст, состояние противовирусного иммунитета) и вируса (внепеченочная репликация вирусов и возможное воздействие их на ткани, локальное образование иммунных комплексов под влиянием вирусных антигенов, формирование аутоантител, реагирующих с тканевыми антигенами, отложение циркулирующих иммунных комплексов в органах и тканях). В настоящее

время репликация вируса гепатита В доказана в мононуклеарных клетках крови, лимфатических узлах, селезенке, костном мозге, макрофагах, ткани почек, надпочечников, поджелудочной железы, кишечника, кожи, базальных кератиноцитах, эпителиальных клетках экзокринных желез, стромальных фибробластах и нервных клетках. Репликация вируса гепатита С также доказана в периферических мононуклеарных клетках и клетках костного мозга, преимущественно в В- лимфоцитах, в миокарде у пациентов при миокардите или кардиомиопатии, в коже, эпителии протоков экзокринных желез, эндотелии сосудов при криоглобулинемическом синдроме [3].

При криоглобулинемическом гломерулонефрите цепи РНК и антигены вируса, а также IgM, IgG выявляют в местах повреждения почечных канальцев, антигены HCV находят в мезангиальных клетках, а также в сосудах интерстициальной ткани почек. Репликация HCV также отмечена в цитоплазме клеток фолликулов лимфатических узлов. Репликация в иммунонеприкосновенных местах, каковыми являются клетки иммунной системы, в частности мононуклеарные клетки крови, защищенные от контакта с Т-клетками базальными мембранами и микроваскулярным эпителием, позволяет вирусам «избегать» иммунного надзора и длительно персистировать в организме хозяина, что способствует формированию системности поражения [4] (рисунок 2).

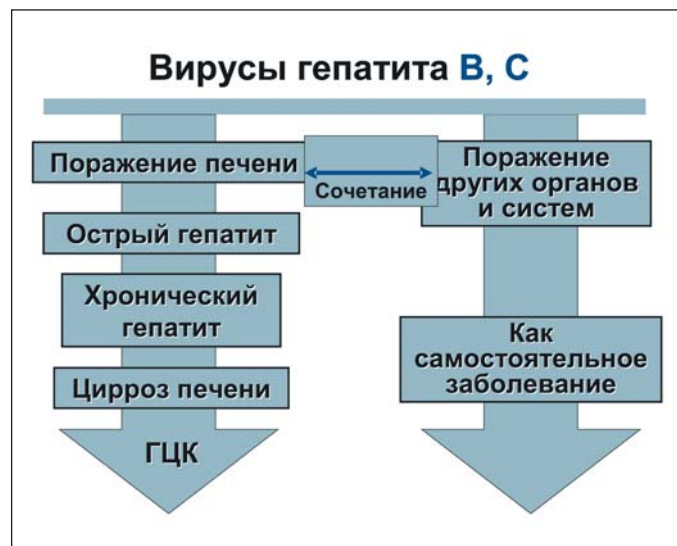


Рисунок 1. Роль вирусов гепатита В и С в патологии



Рисунок 2. Иммунологические эффекты вирусов гепатита В и С

Иммунопатологические реакции в ответ на вирусы гепатита В и С, формируемые вирусинфицированными иммунокомпетентными клетками, реализуются в иммуноклеточные (лимфомакрофагальные инфильтраты, гранулематоз), и иммунокомплексные (васкулиты различной локализации) реакции, обеспечивающие широкий спектр внепеченочных поражений при ХЗП вирусной этиологии [4].

Внепеченочные проявления хронической HBV инфекции, по данным литературы и клиники Е.М.Тареева, встречаются в 25-35 % всех случаев хронического гепатита В (ХГВ), мало отличаются от таковых при хроническом гепатите С (ХГС), однако, частота формирования смешанной криоглобулинемии и обусловленных ею внепеченочных поражений отмечается значительно реже при хроническом гепатите В [4].

Основными клиническими исходами хронической HCV инфекции являются: при поражении гепатоцита – хронический гепатит, цирроз печени, ГЦК; при поражении лимфоидной ткани – происходит В-клеточная активация с формированием криоглобулинемии, аутоантител, выработка иммунных комплексов, результатом которой является криоглобулинемический васкулит [5]. У части больных длительная пролиферация В-лимфоцитов с накоплением генетических мутаций при участии наследственных и средовых факторов ведет к развитию злокачественной В-клеточной пролиферации. Чрезвычайная гетерогенность структуры HCV играет роль фактора, увеличивающего вероятность механизмов молекулярной мимикрии между антигенными структурами вируса и структурами клеток хозяина. Обнаружение при HCV-инфекции серологических маркеров аутоиммунитета, в том числе некоторых органоспецифических аутоантител, позволяет предполагать аутоиммунные механизмы в основе ряда внепеченочных поражений (рисунок 3).

ПАТОГЕНЕЗ ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ HCV ИНФЕКЦИИ

Поверхностный белок HCV E2 связывается с белком CD81, экспрессируемым большим количеством клеток, включая гепатоциты, В- и Т-лимфоциты, а также гранулоциты, вызывает рецептор-опосредованное проникновение вируса в эти клетки и их заражение. Про-

исходит активация и пролиферация В-лимфоцитов, что приводит к повышенной продукции иммуноглобулинов и образованию иммунных комплексов, в том числе к продукции поли- и моноклонального IgM с активностью ревматоидного фактора и образованию криоглобулинов II и III типов. Кроме того, некоторые кодируемые вирусами белки обладают антиапоптозной активностью за счет экспрессии мощного ингибитора апоптоза bcl-2, что приводит к тому, что апоптотические клетки своевременно не элиминируются макрофагами и остаются в качестве потенциальных источников антигенов, вследствие чего запускается цепь аутоиммунных реакций. Следует отметить, что запуск процессов апоптоза при проникновении в гепатоцит вируса рассматривается как защитный механизм, поскольку в мертвой клетке репликация вируса становится невозможной. Поэтому в интересах вируса – подавить апоптоз и сохранить клетки жизнеспособными. Кроме того, кодируемые вирусами белки подавляют функции проапоптогенных и противоопухолевых белков, в том числе p-53, вызывают их мутации, что приводит к тому, что индуцированная HCV доброкачественная лимфопротиперация у части больных ХГС трансформируется в злокачественную – В-клеточную неходжкинскую лимфому – особенно при наличии смешанных криоглобулинов II типа [6] (рисунок 4).

Под влиянием антигенной стимуляции вирусом В-лимфоцитов CD5+ в печени и костном мозге вырабатывается ревматоидный фактор – поликлональный (IgM) или моноклональный (IgMk), который при определенных условиях соединяется in situ с анти HCV IgG, образуя смешанные криоглобулины, соответственно III или II типа.

Смешанная криоглобулинемия II типа выявляется почти исключительно в ассоциации с HCV. Отложения иммунных комплексов, содержащих преципитаты криоглобулинов (КГ), в стенках сосудов малого и среднего калибра сопровождаются потреблением комплемента, приводя к развитию иммунокомплексного васкулита и поражению почек [7,8].

К развитию мезангиокапиллярного криоглобулинемического нефрита (МКГН) приводит отложение иммунных комплексов, состоящих из IgMk РФ и анти-HCV IgG в субэндотелиальном пространстве и мезангии клубочков почек.

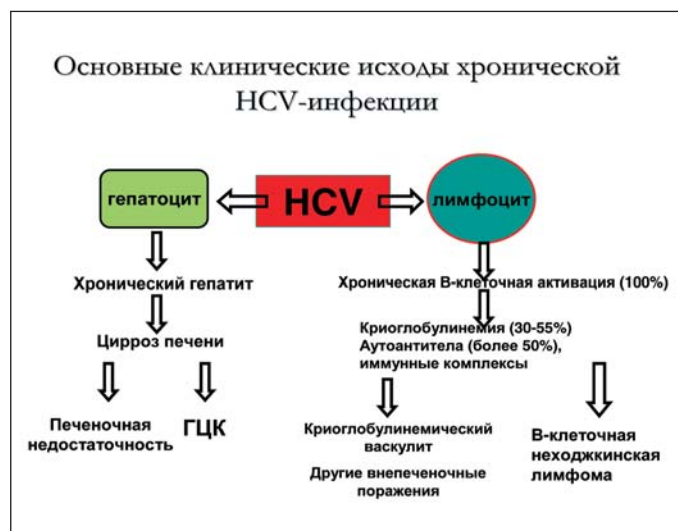


Рисунок 3. Клинические исходы хронической HCV-инфекции

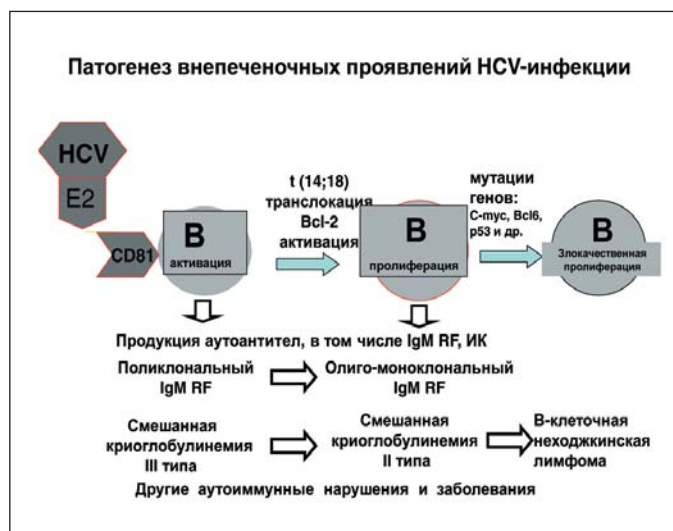


Рисунок 4. Патогенез внепеченочных проявлений HCV-инфекции

Повреждению почек может способствовать и дисбаланс между гуморальным и клеточным иммунитетом, возникающий в результате снижения под влиянием HCV инфекции продукции Th1 типа цитокинов, увеличения образования цитокинов Th2 типов, уменьшения продукции цитотоксических Т-клеток.

У больных хроническим гепатитом С и криоглобулинемией по сравнению с больными без криоглобулинемии отмечается достоверно более высокая частота внепеченочных поражений и некоторых иммунологических изменений (повышение активности ревматоидного фактора (РФ), уровня IgM).

По данным клиники Е.М.Тареева, у больных ХГС с криоглобулинемией частота и выраженность сосудистой пурпуры, тяжелых форм гломерулонефрита с нефротическим или остонефритическим синдромами и быстро-прогрессирующей почечной недостаточностью, развитием сенсорно-моторной полинейропатии, степень повышения РФ, IgM прямо коррелируют с величиной криоглобулина [7, 8].

Вирус гепатита С является основным этиологическим фактором смешанной криоглобулинемии, что подтверждается следующими данными:

1. Частота HBV инфекции при смешанной криоглобулинемии составляет 80-95 %;
2. Частота смешанной криоглобулинемии у больных хроническим гепатитом С достигает в среднем 44 %;
3. Концентрация HCV РНК в криопреципитатах в 100-1000 раз больше, чем в супернатантах;
4. HCV участвует в образовании иммунных комплексов IgMкРФ-антиHCV IgG;
5. Вирусные белки и РНК HCV обнаруживаются в пораженных органах (кожа, почки).

Криоглобулинемический синдром – это системный васкулит, характеризующийся криоглобулинемическими иммунными депозитами и поражающий преимущественно мелкие сосуды (капилляры, вены, артериолы) с возможным вовлечением в патологический процесс различных органов и систем.

Основные клинические проявления криоглобулинемического васкулита:

- слабость;
- артралгии;
- кожный васкулит (сосудистая пурпура, сетчатое ливедо, язвенно-некротический ангиит);
- поражение мышц;
- поражение периферической нервной системы;
- синдром Рейно;
- поражение почек – мезангиокапиллярный криоглобулинемический гломерулонефрит (МКГН);
- легочный васкулит;
- поражение сосудов желудочно-кишечного тракта, головного мозга, коронарных сосудов.

Другие внепеченочные поражения при вирусном гепатите С:

- В-клеточная неходжкинская лимфома;
- иммунная цитопения;
- узелковый полиартериит;
- синдром Шегрена;
- поздняя кожная порфирия;
- красный плоский лишай;

- сахарный диабет 2-го типа;
- аутоиммунный тиреозит.

Приводим клинический случай: историю болезни пациентки П., 63 лет, находившейся на лечении в реанимационном отделении Клинической больницы № 83 ФМБА России с 07.06.2009 по 10.06.2009.

Пациентка поступила в реанимационное отделение в крайне тяжелом состоянии с жалобами на слабость, одышку, сухой кашель, рецидивирующие высыпания на коже конечностей, больше нижних; пастозность голеней.

Из анамнеза известно, что в 1975 г. больной проводилась инфузия плазмы по поводу рецидивирующих маточных кровотечений неуточненной этиологии. С 1976 г. у больной отмечаются артралгии, миалгии, а также геморрагические высыпания, преимущественно на коже голеней, стоп. В 1976 г. впервые возникли явления дистальной полинейропатии, вновь проявившиеся в картине заболевания в 2006г. В 1984 г. при лабораторном обследовании впервые зафиксирована тромбоцитопения, которая отмечалась уже постоянно, начиная с 2007г. В 1984 г. больной был выставлен диагноз: геморрагический васкулит, по поводу которого был назначен препарат Делазил – 250 мг/сут.

С 1993 г. в лабораторных анализах больной отмечена гипергаммаглобулинемия до 29,5 %, РФ в крови, а также впервые зафиксированы признаки поражения почек в виде эритроцитурии, протеинурии и выявлены антитела к вирусу гепатита В и С. В дальнейшем проводимые серологические исследования на наличие вируса гепатита В оказались отрицательными.

В 1996 г. больной проведена биопсия печени: при морфологическом исследовании гепатоциты в состоянии выраженной гидропической и жировой дистрофии, портальные тракты расширены за счет склероза.

В 2001 г. зафиксировано повышение уровней острофазовых показателей воспаления: СОЭ до 50 мм/ч, СРБ до 48 мг/мл, повышение уровня трансаминаз печени с постепенным возрастанием на протяжении 6 лет до 10-кратного превышения нормы. В 2004 г. по данным биопсии печени и КТ органов брюшной полости выявлены признаки цирроза печени, а также признаки хронической почечной недостаточности: мочевины – 9,1; креатинин – 100 мкмоль/л; мочевиная кислота – 561 мкмоль/л; в терапию пациентке введены впервые глюкокортикостероидные препараты – преднизолон 20 мг/сут, однако, прием данного препарата пациентка самостоятельно отменила. На этом фоне с 2006 г. состояние пациентки ухудшилось, впервые возникли явления отечно-асцитического синдрома, кровохарканье, врачами предпринимались попытки назначения пациентке гепатопротекторной терапии, которой пациентка также не придерживалась. В 2007 г. больная П. консультирована в гепатологическом центре, обсуждался вопрос о целесообразности проведения противовирусной терапии. Было решено воздержаться от терапии в связи с высоким риском обострения криоглобулинемического васкулита и развития побочных эффектов от противовирусной терапии.

В 2007 г. во время госпитализации в НИИ ревматологии РАМН выставлен диагноз: криоглобулинемический васкулит на фоне HCV-инфекции. Проводился курс плазмафереза, мини-пульс терапия метипредом 500 мг,

назначен перорально преднизолон 15 мг/сут. На фоне лечения состояние пациентки несколько улучшилось.

Последняя госпитализация – в НИИ ревматологии РАМН с апреля по июнь 2009 г., выставлен диагноз: HCV-ассоциированный гипокплементарный криоглобулинемический васкулит, криоглобулинемия 3-го типа, с поражением кожи (пурпура), суставов (миалгии), энтезисов (энтезопатии сухожилий сгибателей кистей и стоп, подошвенного апоневроза), почек (криоглобулинемический нефрит).

Цирроз печени вирусного генеза, класс А по Чайлд-Пью. Хронический вирусный гепатит С, генотип 1, низкой активности, виремия. Гепатоспленомегалия.

ХПН 1-2ст. Артериальная гипертензия 3-й степени, риск 4. НК 1-2 ст.

Альвеолит, обусловленный васкулитом. Нозокомиальная двусторонняя тотальная тяжелая пневмония. ДН 3 ст.

По данным фибробронхоскопии от 05.06.2009 г: паренхиматозное легочное кровотечение из правого средне- и нижнедолевого бронхов.

Пациентке проводилась антибактериальная терапия, мини-пульс терапия ГКС, гепатопротекторная, антикоагулянтная, заместительная терапия альбумином, а также трансфузии эритроцитарной массы.

Больная переведена в реанимационное отделение нашей больницы в крайне тяжелом состоянии, с преобладанием явлений дыхательной недостаточности, что явилось причиной перевода на ИВЛ. При обследовании обращало на себя внимание наличие анемии, тромбоцитопении, лимфопении, а также гипопроотеинемии, азотемии, при исследовании газового состава крови выявлена гипоксемия.

Пациентке проводилась антибактериальная, муколитическая терапия, терапия ГКС. Однако несмотря на проводимую терапию, 10.06.2009 зафиксированы признаки нестабильности гемодинамики, реанимационные мероприятия эффекта не дали, была констатирована смерть больной.

ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ

Основной: Хронический вирусный гепатит С, цирротическая стадия. HCV-ассоциированный гипокплементарный криоглобулинемический васкулит, криоглобулинемия 3 типа, с поражением кожи (пурпура), суставов (артралгии), мышц (миалгии), энтезисов (энтезопатии сухожилий сгибателей кистей и стоп, подошвенного апоневроза), почек (криоглобулинемический нефрит) и легких, леченный глюкокортикостероидами.

Осложнения: Внутрибольничная двусторонняя очагово-сливная пневмония, тяжелого течения. Острая дыхательная недостаточность. Тромбоземболия мелких ветвей легочной артерии. Альвеолярный отек легких. ИВЛ с 07.06.2009 по 10.06.2009 ХПН 1-2 ст.

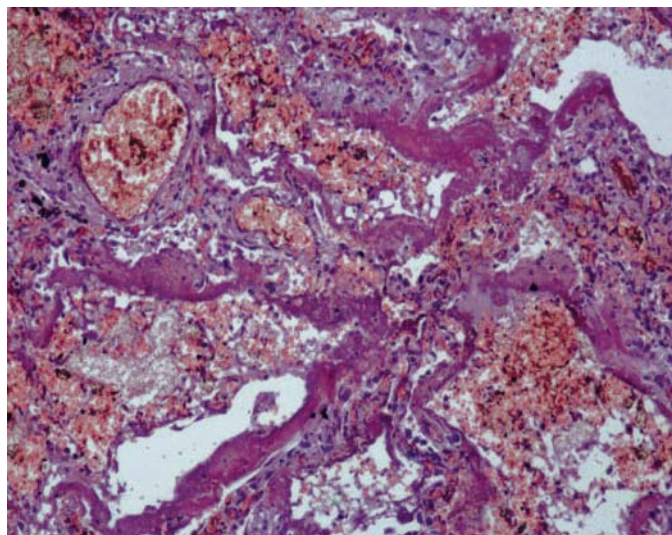
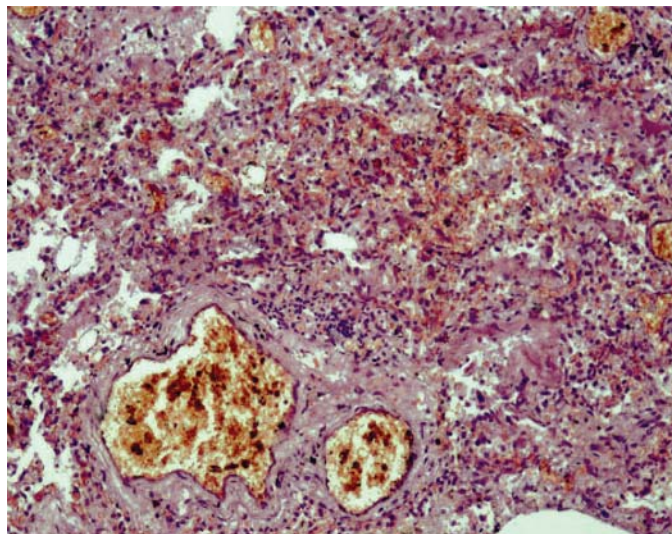
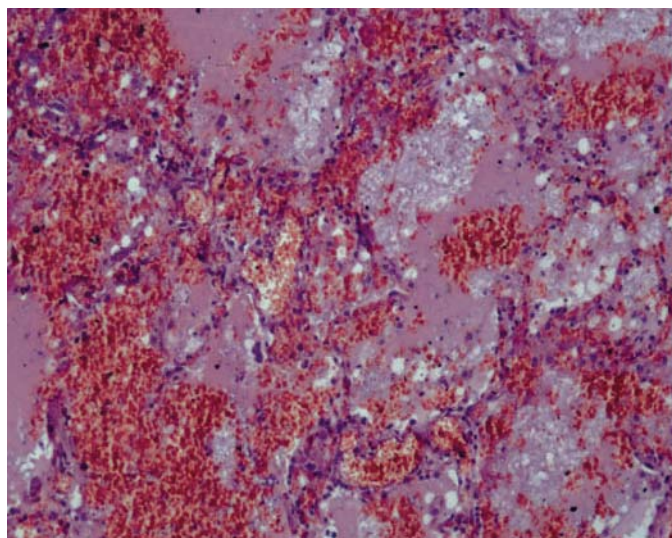
Сопутствующие: Остеоартроз, узелковая форма (узелки Гебердена), двусторонний коксартроз. Дуоденогастральный рефлюкс. Сахарный диабет (стероидный).

После аутопсии был установлен следующий патологоанатомический диагноз:

Основной: Хронический вирусный неактивный гепатит С с исходом в мелкоузловой цирроз печени, внепеченочными проявлениями: криоглобулинемия 3 типа с

поражением кожи (геморрагическая пурпура туловища, конечностей), легких (пульмонит с исходом в фиброзирующий альвеолит), леченный глюкокортикостероидами (стероидный диабет по клиническим данным).

Осложнения основного заболевания: Отек легких.



Рисунки 5-7: Легкие: межальвеолярные перегородки утолщены, на стенках альвеол отложения фибрина, образование грануляционной ткани с фиброзом, в просветах альвеол скопления альвеолярных макрофагов, плевра утолщена за счет фиброза с наложением фибрина. В просветах альвеол крупные участки кровоизлияний

Дистрофия паренхиматозных органов. Левосторонний фибринозный плеврит. Анемия. ИВЛ 4 сут.

Заключение о причине смерти: основным заболеванием является хронический вирусный гепатит С с исходом в мелкоузловой цирроз с внепеченочными проявлениями в виде криоглобулинемии 3-го типа с проявлениями в виде петехий на коже, мезангиокапиллярного гломерулонефрита и пульмонита, который преобладал в прогрессировании заболевания.

Следует отметить, что особенностью данного клинического случая являлось преобладание в клинической картине заболевания явлений криоглобулинемического васкулита, который определил полиорганность поражений и в конечном итоге привел к смерти больной. Пневмонии и тромбозии легочной артерии на вскрытии не оказалось, двусторонние субтотальные инфильтраты в легких были проявлением легочного васкулита с исходом в фиброз.

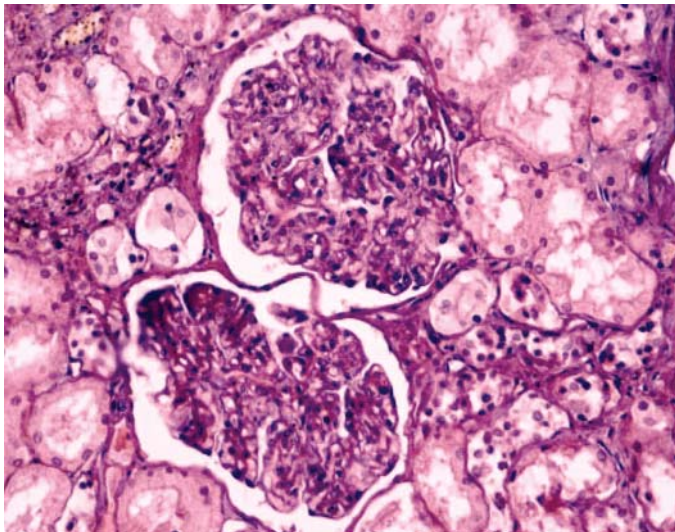


Рисунок 8. Почки: клубочки сегментированы. Отмечается умеренно выраженная пролиферация мезангиальных клеток и менее выраженная пролиферация эндотелиальных клеток капилляров клубочков, дистрофия эпителия извитых канальцев типа паренхиматозной

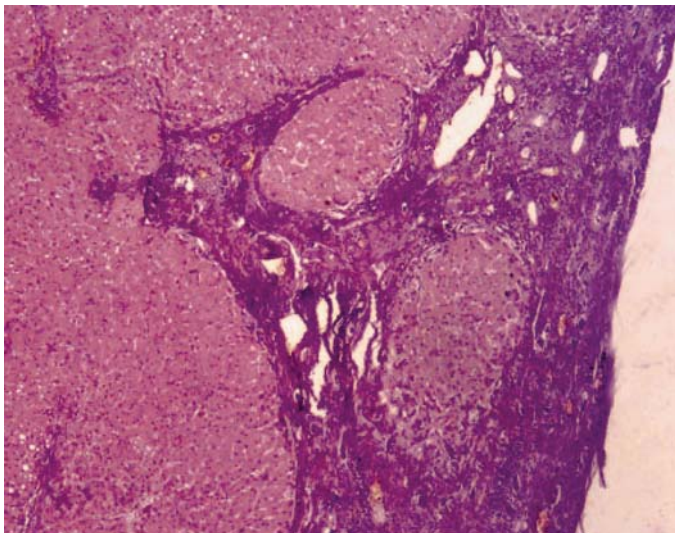


Рисунок 9. Печень: структура нарушена за счет портопортального и портоцентрального мостовидного фиброза с образованием ложных долек, портальные тракты фибрированы, не инфильтрованы, в дольках дистрофические изменения гепатоцитов с очагами мелкокапельной жировой инфильтрации

Результаты гистологического исследования представлены на рисунках 5-9.

ЗНАЧЕНИЕ ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ HCV-ИНФЕКЦИИ

1. Могут являться показанием к противовирусной терапии, подвергаться обратному развитию в результате противовирусной терапии.

2. Могут впервые появляться или приобретать более тяжелое течение на фоне лечения ИФН-альфа, являться относительными или абсолютными противопоказаниями к его назначению.

3. Могут являться показанием к назначению глюкокортикостероидной терапии.

При лечении хронического вирусного гепатита, протекающего с внепеченочными проявлениями, должны достигаться следующие цели:

1) элиминация вируса, которая осуществляется с помощью этиотропной противовирусной терапии;

2) подавление продукции аутоантител, образования иммунных комплексов, уменьшение воспалительной реакции – лечение глюкокортикостероидами, цитостатическими препаратами, плазмаферезом, биологическая терапия моноклональными антителами.

ВЫВОДЫ

Внепеченочные поражения при хронических вирусных заболеваниях печени:

- встречаются в 22-75%;
- влияют на прогноз заболевания (могут являться причиной смерти);
- определяют тактику лечения;
- часто приводят к ошибочному диагнозу и несвоевременному проведению патогенетической терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Блюм Х.Е. Гепатит С: современное состояние проблемы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. - Т. XV. - № 1. – С. 20-21.
2. Крель П.Е., Карпов С.Ю., Абдурахманов Д.Т. Эволюция представлений о хроническом вирусном гепатите низкой степени активности // Российский Медицинский Форум. – 2007. - №2. – С. 34-37.
3. Бушуева Н.В., Крель П.Е., Исаева Е.И. и др. Маркеры вируса гепатита С в ткани печени, сыворотке и мононуклеарных клетках периферической крови больных хроническим гепатитом С и внепеченочные проявления хронической HCV инфекции // Российский журнал гепатологии, гастроэнтерологии, колопроктологии. - 2005. - Т. XV. - №2. – С. 73-79.
4. Практическая гепатология / Под ред. Н.А. Мухина. – М., 2004. - С. 162-164.
5. Игнатова Т.М., Апросина З.Г., Серов В.В. Внепеченочные проявления хронической HCV инфекции // Российский медицинский журнал. -2001. - № 2. – С. 13-18.
6. Буверов А.О., Киселева О.Ю., Ивашкин В.Т. и др. Сравнительная характеристика апоптоза периферических лейкоцитов при вирусных и аутоиммунных заболеваниях печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – Т. XIX. - № 4. – С. 42-45.
7. Козловская Л.Б., Мухин Н.А., Гордовская Н.Б. и др. Факторы риска прогрессирования криоглобулинемического гломерулонефрита, связанного с вирусом гепатита С // Клиническая медицина. - 2001. - № 4. - С. 32-35.
8. Милованова С.Ю., Игнатова Т.М., Некрасова Т.П. и др. Особенности течения хронического гепатита С с криоглобулинемией // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. – Т. XV. - № 5. – С. 48-51.