

ВТОРИЧНЫЙ КРИОГЛОБУЛИНЕМИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С

Аснер Т.В.¹, Калягин А.Н.^{1,2}, Рожанский А.А.², Сергеева Л.В.², Антипова О.В.², Варавко Ю.О.¹, Вихорева Е.Э.²
(¹Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия;
²Иркутская городская клиническая больница №1, Иркутск, Россия)

Резюме. Вирусный гепатит С представляет собою широко распространённую патологию, только в последнее время получившую возможность для полноценного излечения. Представлено клиническое наблюдение вторичного криоглобулинемического васкулита, ассоциированного с вирусом гепатита С. Особенностью течения заболевания в данном случае является вовлечение легких, осложнившееся легочным кровотечением, которое крайне редко встречается при криоглобулинемическом васкулите.

Ключевые слова: криоглобулинемический васкулит; вирусный гепатит; нефрит; лёгочное кровотечение.

SECONDARY CRYOGLOBULINEMIC VASCULITIS ASSOCIATED WITH HEPATITIS C VIRUS

Asner T.V.¹, Kalyagin A.N.^{1,2}, Rozhansky A.A.², Sergeeva L.V.², Antipova O.V.², Varavko Yu.O.¹, Vichoreva E.E.²
(¹Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia; ²Irkutsk Municipal Clinical Hospital №1, Irkutsk, Russia)

Summary. Viral hepatitis C represents a widespread pathology, only recently received an opportunity for a full cure. A case of secondary cryoglobulinemic vasculitis associated with the hepatitis C virus is presented. A specific feature of the disease in this case is the involvement of the lungs, which is complicated by pulmonary hemorrhage, which is observed extremely rare in cryoglobulinemic vasculitis.

Key words: cryoglobulinemic vasculitis; viral hepatitis; nephritis; pulmonary hemorrhage.

Криоглобулинемический васкулит по современной номенклатуре (Чапел-Хил консенсус, 2012 г.) относится к иммунокомплексным васкулитам мелких сосудов, ассоциированным с антителами к базальной мембране клубочков (анти-БМК) [1,12,13]. Поражаются также легкие, а гломерулонефрит нередко проявляется поражением клубочков «с полудуниями». При выявлении этиологического фактора говорят о криоглобулинемическом васкулите с определенной этиологией.

С 1990 г. установлено, что смешанная криоглобулинемия этиологически тесно связана с вирусом гепатита С [4,5,8] и его внепеченочными проявлениями. Нередко именно внепеченочные проявления обуславливают клиническую картину, течение и исход заболевания. Криоглобулинемия и именно смешанная криоглобулинемия, обусловлена лимфотропностью вируса гепатита С с последующим поражением В-лимфоцитов.

Вирусный гепатит С достаточно широко распространён в популяции [6]. Точных данных о распространенности данного васкулита нет, но известно, что заболевание может развиваться в любом возрасте (чаще от 20 до 70 лет). Предполагается, что вероятность развития криоглобулинемического васкулита увеличивается по мере старения. Женщины заболевают в 1,3-1,5 раза чаще [4,8,10].

Активация В-лимфоцитов приводит к гиперпродукции иммуноглобулинов, образованию криопреципитирующих иммунных комплексов, при этом нарушается клиренс их, связанный с поражением печени. Происходит отложение иммунных комплексов в тканях с последующей активацией системы комплемента и скоплением иммунокомплексных депозитов, что ведет за собой повреждение тканей [2,3,4,5].

В последнее время криоглобулинемический васкулит привлекает к себе пристальное внимание и обусловлено это широкой распространенностью вируса гепатита С [9]. В этой связи представляем клиническое наблюдение криоглобулинемического васкулита с тяжелым течением, вовлечением множества органов, поведшем к гибели пациентки.

Больная З., 37 лет, поступила в экстренном порядке в Иркутскую городскую клиническую больницу №1 (ИГКБ №1) 04.09.2016 г. с подозрением на кишечное кровотечение. При поступлении предъявляла жалобы на: лихорадку до 38°C, боли в суставах коленных, голеностопных, локтевых, лучезапястных, мелкоочечные высыпания на коже голеней, жидкий стул с прожилками

крови, боли в поясничной области, тошноту, повышение АД до 150/100 мм рт.ст.

Из анамнеза выяснено, что лихорадка беспокоит в течение месяца, появилась отечность лица, после чего стала принимать самостоятельно фуросемид. При появлении крови в моче обратилась к участковому терапевту и по скорой медицинской помощи доставлена в Иркутскую городскую клиническую больницу №10, где находилась с 16.08.2016 по 3.09.2016 г. В стационаре 20 августа у больной появилась мелкоочечная геморрагическая сыпь, был назначен преднизолон 60 мг внутривенно капельно. Состояние улучшилось: снизилась температура, уменьшились отеки на лице. В связи с эффективностью пробной терапии преднизолоном было высказано предположение о системной красной волчанке, направлена на консультацию в ревматологический центр. Консультирована ревматологом, было рекомендовано дообследование, направлена под наблюдение терапевта по месту жительства.

После выписки из стационара 4 сентября у больной появился понос с прожилками крови, при обращении к врачу «скорой помощи» доставлена в хирургическое отделение ИГКБ №1. Проведена фиброколоноскопия, которая выявила эрозивно-язвенный колит, осложненный остановившимся кровотечением. Переведена в гастроэнтерологическое отделение ИГКБ №1 05.09.2016 г.

В анамнезе жизни у больной с 2012 г. хронический гепатит С, противовирусной терапии не проводилось.

При поступлении в гастроэнтерологическое отделение сохранялись жалобы на боли в суставах, мелкоочечные высыпания на коже голеней, боли в поясничной области тянущие, ноющие, отеки на лице, лихорадку, повышение АД до 150/100 мм рт.ст., выявлено снижение суточного диуреза до 200 мл в сутки. При осмотре: состояние средней степени тяжести, положение ограниченное (больше лежит из-за болей в суставах и затруднений во время ходьбы). Кожные покровы бледные, на коже голеней мелкоочечные высыпания, кожа в области их гиперпигментирована, выражена отечность лица. Подкожная клетчатка развита умеренно, пальпируются подмышечные лимфоузлы плотно-эластичные, слегка болезненные. В лёгких перкуторно ясный лёгочный звук, дыхание везикулярное, побочных дыхательных шумов не выявлено. Тоны сердца правильного ритма, слегка приглушены, 72 в минуту. Живот мягкий, болезненный в паховых областях, в правом подреберье. Печень у края реберной дуги, эластичная, болезненная. Селезенка пер-

куторно и пальпаторно не увеличена. Симптом поколачивания поясничной области слабо положителен с обеих сторон.

Учитывая наличие гепатита С в анамнезе, наличие суставного, геморрагического синдрома (петехиальный тип кровоточивости), поражение почек, заподозрен вторичный криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с HCV-инфекцией.

Обращало внимание, что васкулит дебютировал кожным и почечным синдромом, что, по мнению ряда авторов, обуславливает наиболее неблагоприятное его течение [4,5,7]. Неблагоприятным в плане прогноза являлось и наличие упорной лихорадки до 38°C и выше в течение длительного времени.

Проведено дополнительное исследование. В общем анализе крови отмечена анемия средней степени тяжести, ближе к тяжелой (Hb 74-60 г/л), гипохромная, микроцитарная, тромбоцитопения ($105-137 \times 10^9/\text{л}$). Лимфопения (до 7-11%), наблюдавшаяся на всем протяжении пребывания в больнице, может быть рассмотрена как маркер генерализации HCV-инфекции в В-лимфоциты с последующим вовлечением поражения внутренних органов и формированием внепеченочных синдромов [5,9]. Последнее также является прогностически неблагоприятным показателем.

Проведено исследование на наличие кишечных инфекций (реакция Видала, РНГА с псевдотуберкулезным антигеном, РНГА с кишечной сальмонеллой, реакция на дизгруппу) – все они были отрицательны.

Иммунологические показатели выявили увеличение циркулирующих иммунных комплексов, нарастающее в динамике. Показатели ревматоидного фактора, антител к двуспиральной ДНК, антиядерных антител не превышали допустимых норм. В то же время реакция иммунофиссации выявила в зоне гамма-глобулинов гомогенную фракцию Ig M.

Обнаружены антитела Ig G, M к вирусу гепатита С. При этом четких лабораторных признаков активности гепатита не выявлено: нет цитолитического синдрома (показатели АсАТ, АлАТ не превышали нормы), нет гипербилирубинемии, признаков синдрома холестаза. По УЗС печень не увеличена, структура умеренно неоднородная. Складывалось впечатление, что вирус гепатита С, вероятно, преимущественно, повреждая лимфоциты, привел к глубоким иммунологическим нарушениям и, как следствие, – к полиорганным внепеченочным поражениям.

Исследованы криоглобулины сыворотки крови (полуколичественное определение): 3+; 4+. Исследован общий белок и его фракции, отмечены гипопротейнемия (52,6 г/л), диспротеинемия за счет гипоальбуминемии (33,3 г/л).

С первых дней заболевания обращало на себя внимание поражение почек: больная сама обнаружила появление отеков еще в августе 2016 г., преимущественно на лице и даже пыталась принимать самостоятельно фуросемид. В этой связи проведено исследование почек. В общем анализе мочи обращали внимание: протеинурия до 0,125-0,128 г/л (в разовой порции, суточная протеинурия составляла около 2,0 г/л), гематурия (эритроциты в большом количестве, подсчету не подлежат), умеренная лейкоцитурия, удельный вес колебался от 1013 до 1020 г/л. Креатинин сыворотки крови достигал 238,2 мкмоль/л. УЗС почек выявило неспецифические изменения по типу гломерулонефрита, паренхима до 14 мм, неоднородная.

Больная осмотрена неврологом, выявлена полинейропатия.

В ходе наблюдения проводилась дифференциальная диагностика с сепсисом, проведено исследование прокальцитонина, показатели в пределах нормы.

Выставлен диагноз: «Вторичный криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусным гепатитом С. Полиорганные внепеченочные проявления: кожный васкулит, гломерулонефрит, острое почечное

повреждение, поражение кишечника, анемия, полинейропатия». Назначены глюкокортикостероиды под прикрытием антибиотиков, так как до конца не была исключена версия сепсиса. Состояние больной несколько улучшилось: снизилась температура, уменьшились боли в суставах, слабость.

В то же время на шестой день от начала поступления, 11.09.2016 г. у больной резко ухудшилось общее состояние: появилась одышка в покое, кашель, кровохарканье, переведена в отделение интенсивной терапии. Проведена повторная рентгенография органов грудной клетки (на более ранней патологии не выявлялось), которая выявила двустороннюю полисегментарную пневмонию; имел место интерстициальный компонент, что позволяло говорить о пневмоните как проявлении васкулита.

Проведен консилиум, который проанализированы клинические, лабораторные, инструментальные методы исследования. Диагноз вторичного криоглобулинемического васкулита, ассоциированного с вирусом гепатита С, утвержден. Изменения в легких рассматривались как васкулит сосудов легких, в то же время нельзя было исключить и пневмонию. Индекс клинической активности (Бирменгемский индекс [7,8] составлял 39 (из 63), что рассматривалось как тяжелое течение. В таких ситуациях принято проводить пульс-терапию глюкокортикостероидами (метилпреднизолоном) и циклофосфамидом, а также плазмаферез [7].

После проведенной пульс-терапии и плазмафереза появилось клиническое и лабораторное улучшение: уменьшилась лихорадка, нет кровохарканья, улучшились показатели исследований крови (увеличился Hb от 60 до 75 г/л, увеличились тромбоциты от $105 \times 10^9/\text{л}$ до $159 \times 10^9/\text{л}$) и мочи (уменьшились протеинурия, гематурия), снизился уровень креатинина сыворотки крови с 238,2 до 117 мкмоль/л.

В то же время у больной через несколько дней вновь наступило ухудшение: нарастала одышка, появилась вновь кровохарканье, ухудшились показатели лабораторной активности. Повторная рентгенография органов грудной клетки и последующая компьютерная томография показывали двустороннюю полисегментарную пневмонию, продолжена терапия глюкокортикостероидами, антибактериальная терапия антибиотиками широкого спектра действия, мочегонными препаратами, антикоагулянтами, коррекция анемии переливанием эритроцитарной массы. Специфическая этиологическая терапия не проводилась в связи с тяжестью заболевания.

Состояние оставалось нестабильным: периоды улучшения чередовались с периодами ухудшения. При нарастании одышки и признаках отека мозга 08.10.2016 г. больная переведена на ИВЛ. 09.10.2016 г. регистрируется кома 3 степени. 10.10.2016 г. в 8 ч. по монитору регистрируется идиовентрикулярный ритм с частотой 21/мин, сознание и пульс не определяются. Начаты реанимационные мероприятия в течение 30 мин. не дали результата. В 8 ч 30 мин констатируется смерть больной.

Направлена на патологоанатомическое вскрытие с диагнозом: «Хронический гепатит С с внепеченочными проявлениями: кожные проявления, артрит, поражение кишечника, нефрит, острое почечное повреждение, анемия тяжелой степени, пневмонит, двусторонняя полисегментарная пневмония, отек легкого, остановка дыхания и сердца».

Патологоанатомический диагноз: «Вторичный криоглобулинемический васкулит на фоне хронического вирусного гепатита С с поражением почек по типу хронического мембранопролиферативного гломерулонефрита и васкулита мелких артериол почек с фибриноидным некрозом стенки. Поражение лёгких в виде легочного геморрагического синдрома с массивными внутриальвеолярными кровоизлияниями и гемосидерозом, интерстициальным фиброзом. Поражение толстой кишки с фибриноидными некрозами сосудов подслизистой

оболочки. Заболевание осложнилось нефротическим синдромом, почечной недостаточностью, гипертрофией миокарда, лёгочно-сердечной недостаточностью, анемией».

Непосредственная причина смерти связана с дыхательной недостаточностью на фоне легочного геморрагического синдрома с отеком лёгких с формированием гиалиновых мембран, отеком головного мозга с вклиниванием ствола в большое затылочное отверстие.

Как видно из изложенного, сложность течения данного заболевания заключается в том, что дебют болезни был представлен кожным синдромом и поражением почек, что по литературным данным является прогностически неблагоприятным. В последующем проявления васкулита носили быстро прогрессирующий характер, особенно в почках. Присоединилось поражение лёгких, которое по литературным данным носит сравнительно нетяжелый характер. В данном же случае лёгочный васкулит осложнился легочным кровотечением, что по литературным данным наблюдается как казуистика [5].

Таким образом, быстро прогрессирующее течение криоглобулинемического васкулита, несмотря на проводимую комплексную патогенетическую терапию, привело к тяжелому поражению лёгких, осложнившегося крайне редко встречающимся при этом заболевании лёгочным кровотечением, последнее и привело к смертельному исходу.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 16.01.2018 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бекетова Т.В. Современная классификация системных васкулитов // *Терапевтический архив*. 2014. Т. 86. №5. С.94-98.
2. Диагностика и лечение нефрита при HBV и HCV инфекции, включая нефрит при криоглобулинемическом васкулите: Национальные рекомендации. М., 2014. 26 с.
3. Дюйшеева Г.М., Гурская С.В., Каневская М.З. Криоглобулинемический васкулит тяжелого течения, ассоциированный с вирусом гепатита С // *Клиническая медицина*. 2015. Т. 93. №6. С.56-61.
4. Захарова Е.В. ANCA-ассоциированные и криоглобулинемические васкулиты: диагностика и лечение (обзор литературы) // *Нефрология и диализ*. 2005. Т. 7. №1. С.7-16.
5. Игнатова Т.М., Козловская Л.В., Гордовская Н.Б. и др. Криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита С: 20-летний опыт лечения // *Терапевтический архив*. 2017. Т. 89. №5. С.46-52. DOI: 10.17116/terarkh201789546-52.
6. Малов С.И., Дулгуун Б., Малов И.В. и др. Клинические особенности и эффективность противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С у представителей европеоидной и монголоидной рас // *Казанский медицинский журнал*. 2015. Т. 96. №1. С.27-32. DOI: 10.17750/KMJ2015-027.
7. Милованова С.Ю., Козловская С.В., Гордовская М.Б.

Полиморфизм клинических проявлений криоглобулинемического васкулита, ассоциированного с вирусом гепатита С // *Альманах клинической медицины*. 2014. №30. С.46-50.

8. Пальшина С.Г., Васильев В.И. Криоглобулинемический васкулит // *Научно-практическая ревматология*. 2010. №4. С.59-66.

9. Радченко Т.В. Роль медицинской сестры в уходе за больными с вирусным гепатитом С // *Альманах сестринского дела*. 2011. Т. 4. №3-4. С.21-22.

10. Системные васкулиты: клинические рекомендации РФ (Россия) согласованы и утверждены 17 декабря 2013 г. URL: https://rheumatolog.su/media/media/2018/07/18/clinrec_sis_vasc.pdf

11. Хакимова И.И., Акулова Е.М. Клинический случай криоглобулинемического васкулита в практике врача-невролога // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2012. Т. 108. №1. С.127-129.

12. Шилкина Н.П. Системные васкулиты: некоторые дискуссионные аспекты проблемы // *Терапевтический архив*. 2015. №5. С.100-105. DOI: 10.17116/terarkh2015875100-105.

13. Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A., et al. 2012 Revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides // *Arthritis Rheum*. 2013. Vol. 65. P.1-11. DOI: 10.1002/art.37715.

REFERENCES

1. Beketova T.V. The current classification of systemic vasculitides // *Terapevticheskiy arkhiv*. 2014. Vol. 86. №5. P.94-98. (in Russian)
2. Diagnosis and treatment of nephritis in HBV and HCV infections, including nephritis in cryoglobulinemic vasculitis: National guidelines. Moscow, 2014. 26 p. (in Russian)
3. Dyuisheeva G.M., Gurskaya S.V., Kanevskaya M.Z. Severe HCV-associated cryoglobulinemic vasculitis // *Klinicheskaya meditsina*. 2015. Vol. 93. №6. P.56-61. (in Russian)
4. Zakharova E.V. ANCA-associated and cryoglobulinemic vasculitis: diagnostics and treatment // *Nefrologiya i dializ*. 2005. Vol. 7. №1. P.7-16. (in Russian)
5. Ignatova T.M., Kozlovskaya L.V., Gordovskaya N.B., et al. Hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis: A 20-year experience with treatment // *Terapevticheskiy arkhiv*. 2017. Vol. 89. №5. P.46-52. DOI: 10.17116/terarkh201789546-52. (in Russian)
6. Malov S.I., Dulguun B, Malov I.V., et al. Clinical features of chronic hepatitis C and efficacy of antiviral treatment in Caucasian and Mongoloid patients // *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2015. Vol. 96. №1. P.27-32. DOI: 10.17750/KMJ2015-027. (in Russian)
7. Milovanova S.Yu., Kozlovskaya L.V., Gordovskaya N.B. Polymorphism of clinical manifestations of cryoglobulinemia-related vasculitis associated with chronic hepatitis C virus

infection // *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2014. №30. P.46-50. (in Russian)

8. Palshina S.G., Vasilyev V.I. Cryoglobulinemic vasculitis // *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2010. №4. P.59-66. (in Russian)

9. Radchenko T.V. The role of the nurse in the care of patients with viral hepatitis C // *Al'manakh sestrinskogo dela*. 2011. Vol. 4. №3-4. P.21-22. (in Russian)

10. Systemic vasculitis: clinical recommendations of the Russian Federation (Russia) agreed and approved on December 17, 2013. URL: https://rheumatolog.su/media/media/2018/07/18/clinrec_sis_vasc.pdf (in Russian)

11. Khakimova I.I., Akulova E.M. Clinical case of cryoglobulinemic vasculitis in the practice of a neurologist // *Sibirskiy Medicinskiy Zhurnal (Irkutsk)*. 2012. Vol. 108. №1. P.127-129. (in Russian)

12. Shilkina N.P. Systemic vasculitides: Some debatable aspects of the problem // *Terapevticheskiy arkhiv*. 2015. №5. P.100-105. DOI: 10.17116/terarkh2015875100-105 (in Russian)

13. Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A., et al. 2012 Revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides // *Arthritis Rheum*. 2013. Vol. 65. P.1-11. DOI: 10.1002/art.37715.

Информация об авторах:

Аснер Татьяна Викторовна – доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, к.м.н., 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1, e-mail: a1951t@yandex.ru; Калягин Алексей Николаевич – заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, профессор, д.м.н., e-mail: akalagin@mail.ru; Рожанский Андрей Александрович – заведующий гастроэнтерологическим отделением; Антипова Ольга Валентиновна – заведующий ревматологическим центром, 664046, г. Иркутск, ул. Байкальская, 118, e-mail: antipova.olga-irk@yandex.ru; Сергеева Людмила Владимировна – врач-гастроэнтеролог; Варавко Юлия Олеговна – доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, к.м.н., e-mail: roza1983@mail.ru; Вихорева Елена Эдуардовна – врач-терапевт.

Information About the Authors:

Asner Tatyana Viktorovna – Associate Professor of the Department of Propedeutics of Internal Medicine, MD, PhD (Medicine), 664003, Russia, Irkutsk, Krasnogo Vosstanya str., 1, e-mail: a1951t@yandex.ru; Kalyagin Aleksey Nikolaevich – Head of the Department of Propedeutics of Internal Medicine, Professor, MD, PhD, DSc (Medicine), e-mail: akalagin@mail.ru; Rozhansky Andrei Aleksandrovich – head of the gastroenterology department; Olga Antipova – Head of the Rheumatology Center, 664046, Russia, Irkutsk, Baikalskaya str., 118, e-mail: antipova.olga-irk@yandex.ru; Lyudmila Vladimirovna Sergeeva – gastroenterologist; Varavko Julia Olegovna – Associate Professor of the Department of Propedeutics of Internal Medicine, MD, PhD (Medicine), e-mail: roza1983@mail.ru; Vikhoreva Elena Eduardovna – therapist.