

УДК 616-091:616.36-002.2

**ВНЕПЕЧЕНОЧНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО  
ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С (ОБЗОР)**

Мальков П.Г., Данилова Н.В., Москвина Л.В.

*Кафедра общей и частной патологии факультета фундаментальной  
медицины Московского государственного университета  
имени М.В.Ломоносова, Москва*

Подробная информация об авторах размещена на сайте

«Учёные России» - <http://www.famous-scientists.ru>

**Вирусом гепатита С инфицировано 3% населения Земли. Заболевание в 50-80% случаев принимает хронический характер с разной степенью поражения печени, включая цирроз и гепатоцеллюлярную карциному. Могут развиваться и внепеченочные осложнения. Для их возникновения важное значение имеет длительное течение заболевания, стимуляция В-лимфоцитов антигенами вируса, а также его репликация в отдельных тканях (эпителий слизистой оболочки рта, слюнных желез и т.д.).**

**Ассоциированные осложнения при HCV-инфекции разделены на 3 группы: заболевания, при которых доказана этиологическая роль HCV (смешанная криоглобулинемия); осложнения, в развитии которых HCV принимает участие в качестве одного из этиологических факторов относятся (узелковый полиартериит, В-клеточная неходжкинская лимфома, иммунная тромбоцитопения, синдром Шегрена, поздняя кожная порфирия, красный плоский лишай и т.д.) и группа состояний, в развитии которых участие вируса предполагается, но требует дополнительных доказательств (гигантоклеточный височный артериит, фиброзирующий альвеолит, полимиозит, миокардит, дерматомиозит и др.).**

**Появление внепеченочных осложнений затрудняет процесс лечения. Поэтому особенно важным является раннее начало лечения гепатита, еще до развития внепеченочных осложнений.**

**Ключевые слова:** патологическая анатомия, хронический гепатит С.

HCV-инфекция относится к индикаторам социального и медицинского благополучия общества [7]. Вирусом гепатита С инфицировано около 3% (180 000 000 человек) населения Земли [39], что по масштабу в 5 раз превосходит распространенность ВИЧ [40].

Гепатит С относится к инфекциям с неконтролируемыми путями передачи и распространяется среди людей почти исключительно путем алиментарной («кровяной») трансмиссии. Заражение HCV в 50-80% случаев ведет к персистенции вируса и развитию хронического гепатита, а также цирроза (20-30%) и гепатоцеллюлярной карциномы (1-4%) [22]. На долю HCV приходится около 40% всех случаев хро-

нического гепатита. В большинстве это молодые люди в возрасте 15-29 лет [7].

Концепция системных поражений при хроническом вирусном гепатите С впервые была сформулирована Апросиной З.Г. [1]. Дальнейшие исследования [12, 25] показали, что при прогрессировании заболевания нередко развиваются внепеченочные осложнения, которые могут протекать как клинически латентно, так и в виде ярких клинических синдромов или самостоятельных заболеваний. Частота их, по результатам исследований больших групп больных, составляет в странах Европы 40-74% [12] и в Северной Америке – 38% [25], что превышает частоту внепеченочных осложнений при вирусном гепатите В (10-20%) [19, 24, 32].

Развитие внепеченочных осложнений происходит не у всех пациентов и определяется комплексом из трех факторов:

1. Длительная персистенция вируса (6-20 лет), что, как полагают, может быть связана с его высокой изменчивостью. Одной из ее возможных причин является высокая изменчивость последнего, так как генетический материал HCV представлен молекулой РНК, для которой в клетке не существует систем репарации [4, 22].

2. Стимуляция CD5<sup>+</sup> В-лимфоцитов. Вирус связывается с В-лимфоцитами с помощью гликопротеина Е2 (входит в состав липидной оболочки HCV), который взаимодействует с CD81-рецепторами на поверхности В-лимфоцитов [26, 41]. CD81 экспрессируется практически на всех ядерных клетках и образует различные комплексы со многими поверхностными молекулами, такими как CD19, CD21, HLA-DR на В-лимфоцитах и с CD4, CD8 и CD82 на Т-лимфоцитах. На В-лимфоцитах CD81, как и другие члены этого суперсемейства рецепторов, является необходимым компонентом специфической сети, участвующей в межклеточной сигнализации, антигенной презентации и клеточной адгезии [33]. Связывание HCV с CD81 на В-лимфоцитах в составе комплекса CD81/CD19/CD21, что понижает активационный порог, что вызывает клональную пролиферацию и продукцию различных аутоантител [37]. Направленная стимуляция В-клеток к клональной пролиферации и продукции аутоантител описана для вируса Epstein Barr [30], который активирует В-клетки, связываясь с CD21. Не исключено, что и HCV проводит активационный сигнал через тот же комплекс [9].

У части больных длительная пролиферация В-лимфоцитов с накоплением генетических мутаций при определенных средовых факторах может привести к развитию злокачественной В-клеточной пролиферации [9, 16, 42].

3. Прямое цитопатическое действие на другие органы и ткани. Доказана возможность репликации HCV в некоторых тканях нелимфоидного происхождения (эпителий слизистой оболочки рта и слюнных желез) [14, 20, 38].

Сообразно доказанности этиологической роли HCV в развитии многообразных ассоциированных осложнений [2, 10, 12, 25, 31, 36] они разделены на 3 группы [4]:

1. Заболевания, при которых *доказана* роль HCV как основного этиологического фактора (смешанная криоглобулинемия).

2. Заболевания, при которых HCV является *одним из этиологических факторов* (узелковый полиартериит, В-клеточная неходжкинская лимфома, иммунная тромбоцитопения, синдром Шегрена, поздняя кожная порфирия, красный плоский лишай и др.).

3. Заболевания, при которых роль HCV как одного из этиологических факторов *вероятна*, но требует дополнительных доказательств (гигантоклеточный височный артериит, фиброзирующий альвеолит, полимиозит, миокардит, дерматомиозит и др.).

**Смешанная криоглобулинемия** характеризуется наличием специфических иммуноглобулинов, которые обратимо осаждаются (преципитируют) в сосудах при температуре ниже 37°C, образуя криопреципитаты [23]. Криоглобулинемия классифицируется по компонентам криопреципитата (рис. 1): I тип – в состав криопреципитата входят моноклональные иммуноглобулины только одного класса (наиболее часто – моноклональные IgM, редко – IgG и еще реже – IgA); II и III типы – криоглобулины состоят из иммуноглобулинов разных классов (II – поликлонального IgG и моноклонального IgM, III – поликлонального IgG и моноклонального IgM). При этом поликлональный IgG в обоих типах является антигеном, а IgM – антителом против Fc-фрагмента IgG [6].

Криоглобулинемию II и III типа обозначают как смешанную криоглобулинемию. Основную роль в ее развитии играет вирус гепатита С [5]. У большинства больных смешанной криоглобулинемией выявляется маркер репликации вируса гепатита – HCV РНК в сыворотке крови (70-86%) и в криопреципитатах (93-99%), причем концентрация HCV РНК в криопреципитатах в десятки тысяч раз превосходит таковую в сыворотке [8]. При других заболеваниях смешанная криоглобулинемия

встречается значительно реже, например при ревматических болезнях – 6,4% [5].

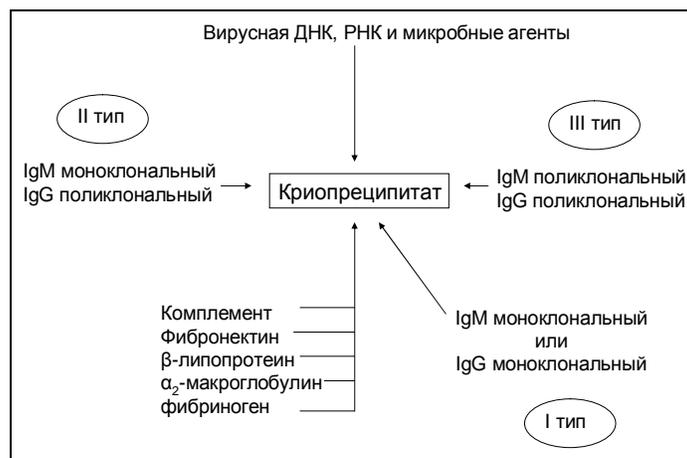


Рис. 1. Классификация криоглобулинов по J.Vrouet [11] и состав криопреципитата

Факторами, способствующими образованию криопреципитатов являются: охлаждение, повышенное гидростатическое давление, а также стаз крови [35]. Криопреципитаты формируются *in situ* через фиксацию HCV на эндотелии с присоединением циркулирующих иммуноглобулинов. Развитие иммунного воспаления происходит в результате активации комплемента и привлечения лейкоцитов [6]. Клинически это проявляется различными формами поражения микрососудов (геморрагическая пурпура, синдром Рейно, периферическая полиневропатия, гломерулонефрит, легочный васкулит и т.д.).

Геморрагическая пурпура (67- 99%) – воспалительные пятна, до 5 мм в диаметре, (описать как в коже), локализующаяся преимущественно на коже нижних конечностях и нижней половины живота, с тенденцией к изъязвлению. Такие же кожные элементы могут появляться на других легко охлаждаемых участках тела: нос, уши. Отмечаются и другие кожные изменения – ретикулярное ливедо, уртикарная сыпь [6].

Летучие артралгии (40-56%) – мигрирующие суставные боли, провоцируемые переохлаждением, при отсутствии рентгенологических изменений в структуре сустава даже после повторных атак [6]. Наблюдается преимущественное поражение суставов кистей и стоп.

Синдром Рейно (25-50%) – проявляется приступообразными спазмами в периферийных частях тела - чаще всего кистей рук [6].

Периферическая полиневропатия (20-56%) – симметричное, сенсорной, сенсорно-моторной. Проявляется парестезиями, онемением и двигательными нарушениями нижних конечностях и/или множественных мононевритов [6]. Механизм невропатии при смешанной криоглобулинемии связывают с развитием эпинеурального васкулита (поражение *vasa nervorum*) и нарушением микроциркуляции из-за интраваскулярного отложения криоглобулинов, что ведет к ишемии, дегенерации аксонов и демиелинизации. Отмечается корреляция между клиническими проявлениями и степенью поражения *vasa nervorum*. Некротизирующий васкулит ассоциируется с наиболее тяжелыми формами полинейропатии. При смешанной криоглобулинемии могут встречаться и другие поражения нервной системы в виде энцефалопатии или зрительную невропатию, однако среди неврологических симптомов криоглобулинемии ведущее место занимает периферическая невропатия.

Криоглобулинемический гломерулонефрит (20-30%) – характеризует поздние стадии заболевания, морфологически – мезангиокапиллярный гломерулонефрит. В 50% случаев проявляется умеренно выраженная протеинурия, 25% - тяжелый

острый нефритический синдром и 25% - нефротический синдром. Для всех вариантов характерна тяжелая артериальная гипертензия [15]. Исход: ХПН в 30 % случаев [6].

Также могут наблюдаться легочные васкулиты (0,7-12%). Считается, что нет органа или системы, которые не могли бы быть вовлечены в патологический процесс при смешанной криоглобулинемии.

**Осложнения с участием HCV в качестве одного из этиологических факторов** – насчитывается около десятка заболеваний в развитии которых принимает участие HCV.

Узелковый полиартериит (12%) – показано, что HCV-инфекция выявляется у 5-12% больных узелковым полиартериитом и является одним из этиологических факторов этого васкулита, основную роль в этиологии которого, как известно, играет HBV [13, 34]. Узелковый полиартериит – второй по частоте системный васкулит, встречающийся при HCV-инфекции. Нередко наблюдается сочетание узелкового полиартериита и криоглобулинемическим васкулитом [4].

В-клеточная неходжкинская лимфома (13%) – обобщение большого числа эпидемиологических исследований показало, что частота HCV-инфекции среди больных В-клеточной неходжкинской лимфомой (в среднем около 13%) превышает среднюю частоту HCV-инфекции в популяции (около 1,5%) и среди больных другими формами лимфопролиферативных заболеваний (около 3%) [4, 17, 18, 38]. Считают, что риск развития В-клеточной лимфомы у больных смешанной криоглобулинемией составляет до 10% [25].

Иммунная тромбоцитопения – наиболее частое поражение системы крови, наблюдающееся при HCV-инфекции. В отсутствие гиперспленизма и сниженной продукции тромбопоэтина основными ее механизмами являются аутоиммунный (связанный с продукцией антитромбоцитарных аутоантител) и непосредственный ингибирующий эффект вируса, реплицирующегося в клетках-предшественниках гемопоэза, на продукцию тромбоцитов в костном мозге [4, 28, 29]. В пользу наличия аутоиммунного механизма тромбоци-

топении свидетельствуют также развитие тяжелой тромбоцитопении вследствие терапии ИФН- $\alpha$  и положительный эффект терапии кортикостероидами [4].

Синдром Шегрена – высокая частота заболевания при HCV инфекции связана с доказанным тропизмом вируса к слюнным железам [4, 25, 36, 38].

Развитие внепеченочных осложнений влияет на тактику лечения и эффективность противовирусной терапии HCV-инфекции. Оно преследует две цели: 1) элиминацию вируса, что достигается с помощью этиотропного лечения; 2) подавление продукции аутоантител, образования и отложения в сосудах иммунных комплексов, а также уменьшение воспалительной реакции с помощью иммуносупрессивной терапии, плазмафереза. Современная противовирусная терапия интерфероном- $\gamma$ , обладающая иммуностимулирующими эффектами, способна вызвать усугубление внепеченочных осложнений. С другой стороны, патогенетическая терапия, эффективная при активных формах васкулитов и аутоиммунных синдромах, способствует репликации вируса. С учетом направленности действия обоих видов терапии в отношении вирусной инфекции одновременное их назначение оказывается малоэффективным [21, 31]. Трудности лечения обосновывают тактику возможно более раннего лечения гепатита, еще до развития внепеченочных осложнений. Бессимптомную криоглобулинемию у больных хроническим гепатитом С следует рассматривать как предвестник тяжелых внепеченочных поражений [3].

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Апросина З.Г. // Москва: Медицина, 1981. 190 с.
2. Игнатова Т.М., Апросина З.Г., Серов В.В. // Росс. мед. журнал. - 2001. Т. 2. С. 13 -18.
3. Игнатова Т.М. // Врач. - 2005. № - 7. С. 34-37.
4. Игнатова Т.М. // Сучасна гастроентерологія. - 2006. – Т. 3. № - 27. С. 20-29.
5. Козловская, Л.В., Горловская Н.Б., Малышко Е.Ю., и соавт. // Рос. мед. журнал. - 2003. Т. 4. С. 11-15.

6. Козловская Л.В., Милованова С.Ю., Тэгай С.В. // Гепатологически форум. - 2005. Т. 3. С. 2 - 7.
7. Маянский А.Н. и др. Вирусный гепатит С. /Методич. рекоменд. - Нижний Новгород, 2007. - 35 с.
8. Мухин, Н.А., Козловская Л.В., Малышко Е.Ю. // Тер. Архив. - 2000. № - 6. С. 1-5.
9. Оленина Л.В., Соболев Б.Н. // Вирусные гепатиты. - 1999. № - 1. С. 11-7.
10. Agnello V., De Rosa F.G. // J Hepatol. - 2004. V. 40. N - 2. P. 341-52.
11. Brouet J.C. et al. // Am J Med. - 1974. V. 57. N - 5. P. 775-88.
12. Cacoub P. et al. // Arthritis Rheum. - 1999. V 42. N - 10. P. 2204-12.
13. Cacoub P. et al. // J Rheumatol. - 2005. V. 32. N - 11. P. 2078-82.
14. Carozzo M. // Oral Dis. - 2008. V. 14. N - 3. P. 217-28.
15. D'Amico G. // Kidney Int. - 1998. V. 54. N - 2. P. 650-71.
16. Ferri C. et al. // Clin Exp Rheumatol. - 2003. V. 21. N - (6 Suppl 32). P. S78-84.
17. Gisbert J.P. et al. // Gastroenterology. - 2003. V. 125. N - 6. P. 1723-32.
18. Gisbert J.P. et al. // Eur J Gastroenterol Hepatol. - 2004. V. 16. N - 2. P. 135-8.
19. Hollinger F.B., Liang T.J. In *Fields Virology*, Knipe D.M., Editor. 2001, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia. P. 2971-3036.
20. Isagulians M.G. // Curr Pharm Biotechnol. - 2003. V. 4. N - 3. P. 169-83.
21. Kim J.D., Sherker A.H. // Gastroenterol Clin North Am. - 2004. V. 33. N - 3. P. 693-708.
22. Lamps L.W., Washington K. In *Surgical pathology of the GI tract, Liver, Biliary tract and Pancreas*, Odze R.D., Goldblum J.R., Crawford J.M., Editors. 2004, W.B. Saunders Company: Philadelphia. P. 783-840.
23. Lospalluto J. et al. // Am J Med. - 1962. V. 32. P. 142-7.
24. Machoney F.J., Kane M. In *Vaccines*, Plotkin S.A., Orenstein W.A., Editors. 1999, W.B. Saunders Company: Philadelphia. P. 158-182.
25. Mayo M.J. // Am J Med Sci. - 2003. V. 325. N - 3. P. 135-48.
26. Nattermann J. et al. // J Viral Hepat. - 2004. V. 11. N - 6. P. 519-26.
27. Negri E. et al. // Int J Cancer. - 2004. V. 111. N - 1. P. 1-8.
28. Panzer S., Seel E. // Wien Med Wochenschr. - 2003. V. 153. N - 19-20. P. 417-20.
29. Panzer S. et al. // Eur J Haematol. - 2006. V. 77. N - 6. P. 513-7.
30. Pileri P. et al. // Science. - 1998. V. 282. N - 5390. P. 938-41.
31. Ramos-Casals M. et al. // Rheumatology (Oxford). - 2003. V. 42. N - 7. P. 818-28.
32. Robinson W.S. In *Principles and Practice of Infectious Diseases* Mandell G.L., Bennett J.E., and Dolin. R., Editors. 1995, Churchill Livingstone: New York. P. 1406-1439.
33. Rubinstein E. et al. // Eur J Immunol. - 1996. V. 26. N - 11. P. 2657-65.
34. Sabry A.A. et al. // Nephrol Dial Transplant. - 2002. V. 17. N - 11. P. 1924-30.
35. Sansonno D., Dammacco F. // Lancet Infect Dis. - 2005. V. 5. N - 4. P. 227-36.
36. Sene D., Limal N., Cacoub P. // Metab Brain Dis. - 2004. V. 19. N - 3-4. P.357-81.
37. Theise N.D., Bodenheimer H.C., Ferrell L.D. In *MacSween's Pathology of the Liver*, Burt A.D., Portmann B.C., Ferrell. L.D., Editors. 2007, Elsevier Science. P. 399-441.
38. Toussiro E. et al. // J Rheumatol. - 2002. V. 29. N - 11. P. 2382-5.
39. WHO. *Hepatitis C*. 1997 [cited; Available from: <http://www.who.int/inf-fs/en/fact164.html>].
40. WHO. *AIDS and Sexually Transmitted Diseases*. 2004 [cited; Available from: <http://www.emro.who.int/asd/events-wac-2004-statistics.htm>].
41. Yamada E. et al. // J Gen Virol. - 2005. V. 86. N - Pt 9. P. 2507-12.
42. Zignego A.L., Brechot C. // J Hepatol. - 1999. V. 31. N - 2. P. 369-76.

**EXTRAHEPATIC MANIFESTATIONS OF CHRONIC HEPATITIS C (A REVIEW)**

Mal'kov P.G., Danilova N.V., Moskvina L.V.

*Moscow state university named after M.V. Lomonosov, chair of general and particular pathology, fundamental medicine faculty, Moscow*

Hepatitis C virus infects 3% of world population. 50-80% cases of infection became chronic with mild to severe liver disease, including cirrhosis and, in lesser proportion, hepatocarcinoma. In addition to these complications different extrahepatic manifestations may develop. 3 factors are dramatically important for evolution of extrahepatic manifestations: virus persistence, antigen stimulation of B-cells and virus replication in several tissues (mouth epithelium, salivary gland epithelium etc.).

Associated manifestations of HCV-infection divides into 3 groups: disease with a high degree of certainty (mixed cryoglobulinemia); the extrahepatic manifestations that share mild-degree certainty of association with HCV infection (polyarteriitis nodosa, B-cell non-Hodgkin lymphoma, autoimmune thrombocytopenia, porphyria cutanea tarda, lichen ruber planus, Sjögren's sicca syndrome etc.) and the group of conditions that are questionable for their eventual association with HCV (cranial [giant cell] arteritis, myocarditis, dermatomyositis, polymyositis, idiopathic pulmonary fibrosis etc.).

Appearance of extrahepatic manifestations complicates greatly the process of treatment and so cure of chronic hepatitis C should to begin early, till extrahepatic manifestations are develop.

Key words: pathology, chronic hepatitis C.