

Заметки и наблюдения из практики

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Гераськин А.Е., Мосина Л.М., Чегодаева Л.В.

КРИОГЛОБУЛИНЕМИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ КАК ВНЕПЕЧЕНОЧНОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ HCV-ИНФЕКЦИИ

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», 430005, Саранск, Россия

Проблема вирусного гепатита С, несмотря на достигнутые в последнее время существенные успехи в диагностике и лечении данной патологии, остается весьма актуальной. Хронический гепатит С является системным заболеванием с внепеченочными проявлениями. Их развитию могут способствовать аутоиммунные процессы, приводящие к криоглобулинемии. Основные клинические проявления включают кожный васкулит с пальпируемой пурпурой, артралгию-миалгию, невропатию и почечные осложнения, такие как гломерулонефрит. Полинейропатии развиваются гораздо раньше печеночной энцефалопатии, характерной для поражения печени. В клиническом наблюдении представлен пациент, у которого многолетнее течение вирусного гепатита С проявилось выраженной неврологической симптоматикой и развитием криоглобулинемического васкулита. В данной ситуации из всех применяемых методов лечения только адекватно проведенная противовирусная терапия способствовала стабилизации клинических проявлений криоглобулинемии. Своевременность противовирусной терапии имеет принципиальное значение, поскольку это, возможно, и предотвратило бы развитие тяжелой аутоиммунной патологии.

Ключевые слова: вирусный гепатит С; криоглобулинемия; васкулит; полинейропатия; диагностика; лечение.

Для цитирования: Гераськин А.Е., Мосина Л.М., Чегодаева Л.В. Криоглобулинемический васкулит как внепеченочное проявление HCV-инфекции. *Клиническая медицина*. 2020;98(9–10):709–712.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-9-10-709-712>

Для корреспонденции: Гераськин Александр Евгеньевич — канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии; e-mail: geraskinae@yandex.ru

Geraskin A.E., Mosina L.M., Chegodaeva L.V.

CRYOGLOBULINEMIC VASCULITIS AS AN EXTRAHEPATIC MANIFESTATION OF HCV INFECTION

National Research Mordovia State University named after Ogarev N.P., 430005, Saransk, Russia

The problem of viral hepatitis C remains highly relevant despite the recent significant advancements in the diagnosis and treatment of this pathology. Chronic hepatitis C is a systemic disease with extrahepatic manifestations. Autoimmune processes leading to cryoglobulinemia can contribute to their development. Basic clinical manifestations include cutaneous vasculitis with palpable purpura, arthralgia-myalgia, neuropathy, and renal complications such as glomerulonephritis.

Polyneuropathies develop much earlier than hepatic encephalopathy, which is characteristic of liver damage. A clinical case represented in the article was noted in a patient with a long-term course of viral hepatitis C, manifested with pronounced neurological symptoms and the development of cryoglobulinemic vasculitis. In this case, of all the applied methods of treatment, only adequately conducted antiviral therapy contributed to the stabilization of the clinical manifestations of cryoglobulinemia. The promptness of antiviral therapy is of significant importance, since it is a possibility to prevent the development of severe autoimmune pathology.

Key words: viral hepatitis C; cryoglobulinemia; vasculitis; polyneuropathy; diagnostics; treatment.

For citation: Geraskin A.E., Mosina L.M., Chegodaeva L.V. Cryoglobulinemic vasculitis as an extrahepatic manifestation of HCV infection. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(9–10):709–712. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-9-10-709-712>

For correspondence: Geraskin Alexander Evgenievich — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy; e-mail: geraskinae@yandex.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 16.04.2020

Проблема вирусного гепатита С (ВГС), несмотря на достигнутые в последнее время существенные успехи в диагностике и лечении данной патологии, остается весьма актуальной.

Так, по данным Всемирной организации здравоохранения, в 2015 г. оценочное число лиц, живущих с ВГС, составило 71 млн, из них только 5% знали о своем заболевании, 1% получали противовирусную терапию [1].

В от 38 до 76% случаев течение хронической инфекции ВГС сопровождается экстрапеченочными проявлениями, включая поражения центральной (ЦНС) и периферической нервной системы (ПНС), обусловленное как непосредственным воздействием вируса гепатита С на неврологические структуры, так и опосредованным, связанным с аутоиммунными нарушениями [2, 3]. Отмечается, что в основе нарушения гематоэнцефалического

барьера лежат иммунные механизмы [4]. Рассматривается возможная роль в патогенезе таких предикторов, как инсулинорезистентность и сахарный диабет 2-го типа, патология почек, щитовидной железы, глаз, желудка, сердечно-сосудистой системы, индуцирование развития ревматологических, неврологических и дерматологических заболеваний [5, 6]. Кроме того, при хроническом гепатите С клинические проявления экстрапеченочных осложнений могут выявляться еще до появления печеночных нарушений [2, 5, 7].

Механизмы экстрапеченочных поражений остаются не до конца понятными. Среди причин, к ним приводящих, упоминаются выброс цитокинов и оксидантный стресс [8, 9]. Заболевание более распространено среди лиц пожилого возраста, преимущественно женщин, имеющих длительный анамнез ВГС, а также встречается у 40% больных на стадии установленного цирроза печени [7]. Развитие неврологических осложнений в основном связывают с иммунными нарушениями и демиелинизацией [10]. При этом степень выраженности неврологических нарушений, включая поражение периферических нервов, не зависит от тяжести основного заболевания [11] и наличия или отсутствия печеночной энцефалопатии [10]. Однако, как было выяснено, имеет значение и непосредственное патологическое влияние вируса гепатита С [12].

Наиболее часто при ВГС выявляются смешанная криоглобулинемия (II или III типа) и ее осложнения (кожные, неврологические, почечные, ревматологические), частота которых, по некоторым данным, составляет 20–80% [13].

В патогенезе смешанной криоглобулинемии, обусловленной инфекцией ВГС, ключевым моментом является факт отложения криопреципитата на эндотелии мелких сосудов с последующим развитием васкулита с признаками лимфоцитарной инфильтрации вокруг сосудов без участков некроза [3, 5, 6]. У пациентов с ВГС и криоглобулинемией нередко поражается периферическая нервная система с проявлениями полиневропатии. Так, по разным источникам, двусторонняя, часто асимметричная полиневропатия встречается в 45–70% случаев, а множественная мононевропатия — в 30–50% [13].

Приводим клиническое наблюдение.

Женщина, 61 год, в мае 2017 г. госпитализирована в 11-е неврологическое отделение ГБУЗ РМ «РКБ № 4» (г. Саранск).

Жалобы при первичном поступлении на чувство постоянной слабости и онемения в мышцах конечностей (более выраженное в нижних конечностях), шаткость походки, ухудшение памяти.

Анамнез заболевания: данные симптомы беспокоят с 2015 г., когда впервые появилась слабость мышц нижних конечностей при умеренной физической нагрузке (ходьба не более 100–150 м, подъем по лестнице). С августа 2016 г. присоединилось чувство жжения, покалывания, «ползания мурашек», парестезии в стопах, а слабость в нижних конечностях стала нарастать и беспокоила при малейшей физической активности. В январе 2017 г. после перенесенной ангины появилось чувство

онемения кистей рук и стоп. С начала мая 2017 г. отмечает выраженное затруднение при движении (передвигается в пределах комнаты с посторонней поддержкой или с помощью трости).

Наследственный анамнез: у двоюродного брата по материнской линии и у родного племянника выявлен первично-прогрессирующий рассеянный склероз с признаками полинейропатии.

Из **перенесенных заболеваний** отмечает частые ОРВИ, вирусный гепатит С (был обнаружен в 1998 г.).

При объективном осмотре: общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. ЧД 16 в минуту. Тоны сердца ясные, ритм правильный. ЧСС 88 в 1 минуту. АД 160/90 мм рт. ст. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень у края реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Стул и мочеиспускание не нарушены.

Неврологический статус. Глазные щели, зрачки D = S. Нистагма нет. Движения глазных яблок в полном объеме. Лицевая мускулатура симметричная. Язык по средней линии. Фонация и глотание не нарушены. Гипестезия по полиневритическому типу кистей рук, нижних конечностей с уровня колен. Сухожильно-перистоальные рефлексы с рук: D = S с biceps, карпорадиальные не вызываются; коленные D = S, низкие, ахилловы — abs. Тетрапарез. В позе Ромберга атаксия. Координаторные пробы выполняет неуверенно с обеих сторон. Походка паретическая.

Результаты лабораторно-инструментальных исследований. **Общий анализ крови:** Hb — 159 г/л, эритроциты — $4,9 \times 10^{12}/л$, лейкоциты — $5,9 \times 10^9/л$, лимфоциты — 27%, моноциты — 9%, сегментоядерные — 64%, тромбоциты — $140 \times 10^9/л$, СОЭ — 16 мм/ч. **Общий анализ мочи:** желтая, прозрачная, pH — кислая, удельный вес — 1013, белок (–), эритроциты 0–1 в поле зрения, лейкоциты 2–3 в поле зрения, эпителий 1–3 в поле зрения. **Биохимический анализ крови:** глюкоза — 5,38 ммоль/л, холестерин — 3,66 ммоль/л, общий белок — 76 г/л, АЛТ — 117 ЕД/л, АСТ — 145 ЕД/л. Тест Anti-HCV Total — anti-HCV (+).

ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 60 уд./мин. Отклонение электрической оси сердца влево. **Кардиолог:** гипертоническая болезнь II стадии, риск IV. ХСН I стадии II функционального класса (ФК).

МРТ головного мозга: МР-картина очаговых изменений вещества головного мозга, вероятно, дисциркуляторного характера, но не исключается демиелинизирующий процесс.

На основании жалоб, анамнеза, объективного обследования и данных лабораторно-инструментальных исследований был выставлен **клинический диагноз:** хроническая воспалительная демиелинизирующая энцефалополинейропатия, прогрессирующее течение, тетрапарез с преимущественным поражением нижних конечностей, умеренное нарушение функций нижних конечностей, с уме-

ренными когнитивными нарушениями. Гипертоническая болезнь II стадии, риск IV. ХСН I стадии II ФК. Хронический вирусный гепатит С минимальной активности.

Проведено лечение: пираретам, актовегин, пентоксифиллин, мильгамма, никотиновая кислота, фозиноприл, бисопролол, амлодипин, гидрохлортиазид, плазмаферез № 5.

Рекомендовано:

- 1) наблюдение неврологом амбулаторно;
- 2) консультация инфекциониста;
- 3) учитывая наследственный анамнез, необходимо обследование в плане адренолейкодистрофии: анализ крови на жирные кислоты с очень длинной цепью (ОЦДЖК).

В январе 2018 г. была обследована в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» — ОЦДЖК в пределах нормы.

В феврале 2018 г. находилась на стационарном лечении в ФГБНУ «Научный центр неврологии» (г. Москва).

Проведено обследование:

- общий анализ ликвора — без особенностей;
- серологическое (ИФА) исследование ликвора: *T. pallidum* (IgM + IgG) — 0,086 ($N < 0,9$) — отрицательно;
- исследование сыворотки крови на диагностику гранулематозных васкулитов: антинуклеарный фактор $< 1:160$ титр ($N < 1:160$); АНЦА $< 1:40$ титр ($N < 1:40$); АТ к МСВ, IgG — 4,58 относительных ЕД/мл ($N < 20$);
- исследование сыворотки крови на антинейрональные антитела-Nu (ANNA1) — отрицательно, Yo-1 (PCA1) — положительно, CV2 — отрицательно, PNMA2 — отрицательно, Rj (ANNA2) — отрицательно, AMPN — отрицательно;
- исследование сыворотки крови на системные заболевания — АЦЦП $< 0,5$ ЕД/мл ($N < 5$), АТ к нативной (двуспиральной) ДНК IgG — 2,28 ЕД/мл ($N < 20$);
- исследование сыворотки крови на онкомаркеры: HE4 — 75,60 ммоль/л ($N < 140$ постменопауза), СА-125 — 12 ЕД/мл ($N < 35$), ROMA-1 для пременопаузы — 17,5% ($N < 7,4$);
- исследование сыворотки крови и ликвора: РИБТ — отрицательно, РИФ — «++».

Клинический диагноз: дегенерация мозжечка, подострая аксональная полиневропатия, наиболее вероятно, паранеопластического генеза.

Лечение: октолипен, цитофлавин, комбилипен, лозап, бисопролол, индапамид, амлодипин, клопидогрел.

На фоне проведенного лечения наблюдалась положительная динамика в виде восстановления чувствительности в конечностях, нарастания силы в ногах, уменьшения тремора головы и туловища.

В октябре 2018 г. больная была вновь госпитализирована в 11-е неврологическое отделение ГБУЗ РМ «РКБ № 4» (г. Саранск) с новыми симптомами (помимо проблем с передвижением): тремор головы и туловища, похудание на 25 кг, появление мелкоочечных геморра-

гических высыпаний на коже стоп, недержание мочи. Диагноз оставался прежним, положительного эффекта от проведенной терапии не было.

Для проведения дифференциально-диагностического поиска больная была переведена в ГБУЗ РМ «Республиканская инфекционная клиническая больница».

Результаты лабораторно-инструментальных исследований. **Общий анализ крови:** Нб — 147 г/л, эритроциты — $4,3 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты — $4,1 \times 10^9$ /л, лимфоциты — 41%, моноциты — 3%, сегментоядерные — 56%, тромбоциты — 114×10^9 /л, СОЭ — 20 мм/ч; **общий анализ мочи:** желтая, прозрачная, pH — кислая, удельный вес — 1005, белок (–), эритроциты 0–2 в поле зрения, лейкоциты 0–2 в поле зрения, эпителий 1–2 в поле зрения; **биохимический анализ крови:** общий белок — 74 г/л, глюкоза — 5,1 ммоль/л, АЛТ — 56 ЕД/л, АСТ — 85 ЕД/л, альфа-амилаза — 203 ЕД/л, тимоловая проба — 1,96 ЕД, ГГТП — 60 ЕД/л, щелочная фосфатаза — 148 ЕД/л, ПТИ — 100%, фибриноген — 3,46 г/л.

Результат качественного ПЦР гепатита С (Roshe Cobas Amplicor HCV) — РНК (+), генотип не типизируется, другой генотип, вирусная нагрузка $1,0 \times 10^9$ МЕ/мл.

УЗИ органов брюшной полости: печень увеличена, КВР правой доли — 17,6 см, ККР левой доли — 11,1 см; контуры ровные, сосудистый рисунок не усилен; структура однородная, среднезернистая, эхогенность паренхимы повышена; внутривенные желчные протоки не расширены; форма желчного пузыря — деформирован, размеры желчного пузыря — $10,0 \times 4,2$ см, стенки утолщены до 0,4 см; в просвете две гиперэхогенные смещаемые структуры 2,3 см и 1,7 см с анэхогенной тенью; общий желчный проток 0,4 см в d; воротная вена — 1,2 см в d; поджелудочная железа не увеличена: головка — 2,7 см, тело — 1,7 см, хвост — 2,6 см, контуры ровные, эхогенность умеренно повышена; структура диффузно неоднородная; селезенка не увеличена: $12,2 \times 4,7$ см; селезеночная вена — 0,7 см. Заключение: УЗ-признаки гепатомегалии, диффузных изменений паренхимы печени, деформированного увеличенного желчного пузыря, хронического калькулезного холецистита, хронического панкреатита.

Фиброэластометрия: 29,1 кПа, что соответствует F4 (IV) стадии фиброза печени по шкале METAVIR.

Клинический диагноз: хронический вирусный гепатит С (РНК(+), вирусная нагрузка $1,0 \times 10^9$ МЕ/мл) с минимальной биохимической активностью с исходом в цирроз печени. Класс А по Чайлду–Пью. Портальная гипертензия. Тромбоцитопения. Дегенерация мозжечка. Подострая аксональная полинейропатия, тетрапарез, выраженное нарушение функции нижних конечностей, нарушение функции тазовых органов по типу недержания мочи. Левосторонний гемипарез. Некротизирующая васкулопатия неуточненная.

Проведенное лечение: панкреатин, каптоприл, глюкоза 5%, KCl, MgSO₄.

Рекомендовано: диспансерный учет у инфекциониста по месту жительства. ПЦР крови, РНК HCV-генотипирование — амбулаторно.

Фосфоглив форте по 1 капс. 3 раза в день 1 мес.

Противовирусная терапия: софосбувир 400 мг 1 раз в день; даклатасвир 60 мг 1 раз в день. Курс — 12 нед.

По окончании курса противовирусной терапии в марте 2019 г. при контроле ПЦР было констатировано, что РНК HCV не обнаружено. Больная стала отмечать улучшение функции ходьбы и незначительное восстановление чувствительности в нижних конечностях.

По поводу высыпаний геморрагического характера на коже нижних конечностей в феврале 2019 г. обратилась за консультацией к ревматологу в консультативную поликлинику ГБУЗ РМ «МРЦКБ». При иммунологическом исследовании крови тест на определение криоглобулинов методом осаждения белков при низких температурах оказался положительным. Был выставлен клинический диагноз: вторичный криоглобулинемический васкулит.

При следующей плановой госпитализации в 11-е неврологическое отделение ГБУЗ РМ «РКБ №4» в мае 2019 г. на фоне комплексной терапии (берлитион, пентоксифиллин, нейромидин, 5 процедур плазмафереза) была зафиксирована дальнейшая положительная динамика состояния пациентки в виде уменьшения зоны гипестезии с нижней трети бедер до нижней трети голеней, частичного восстановления мышечной силы, уменьшения тремора головы и туловища, значительного улучшения функции ходьбы (передвигается без посторонней помощи, с тростью).

Таким образом, представлена пациентка, у которой многолетнее течение вирусного гепатита С проявилось выраженной неврологической симптоматикой и признаками криоглобулинемического васкулита. Учитывая, что криоглобулинемический васкулит — это тяжелое, неизлечимое заболевание, только иммунодепрессивная терапия может позволить притормозить его прогрессирование, снизить риск появления обострений, увеличить продолжительность и качество жизни пациента. В данной ситуации комплекс лечебных мероприятий (метаболическая, противовирусная терапия, плазмаферез) способствовал стабилизации клинических проявлений полиорганной патологии. Своевременность противовирусной терапии имеет принципиальное значение, поскольку это, возможно, и предотвратило бы развитие тяжелой аутоиммунной патологии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Global hepatitis report, 2017. World Health Organization. [Electronic resource]. URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf?ua=1>.
2. Strunz B., Hengst J., Wedemeyer H., Björkström N.K. Irreversible impact of chronic hepatitis C virus infection on human natural killer cell diversity. *Cell Stress*. 2018;2(8):216–218.
3. Дамулин И.В., Павлов Ч.С. Неврологические нарушения при вирусном гепатите С. *Русский медицинский журнал*. 2016;11:707–712. [Damulin I.V., Pavlov Ch.S. Neurological disorders in viral hepatitis C. *Russian Medical Journal*. 2016;11:707–712. (in Russian)]
4. Mariotto S., Ferrari S., Monaco S. HCV-related central and peripheral nervous system demyelinating disorders. *Inflammation & Allergy — Drug Targets*. 2014;13(5):299–304.
5. Flores-Chávez A., Carrion J. A., Forns X., Ramos-Casals M. Extrahepatic manifestations associated with Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Rev. Esp. Sanid. Penit*. 2017;19:87–97.
6. Kuna L., Jakab J., Smolic R., Wu G. Y., Smolic M. HCV Extrahepatic Manifestations. *J. Clin. Transl. Hepatol*. 2019;7(2):172–182.
7. Свечников Е.В., Сергеев Ю.В., Дудник В.С. Внепеченочные проявления хронических вирусных гепатитов. *Иммунология, аллергология, инфектология*. 2007;3:67–71. [Svechnikov E.V., Sergeev Yu.V., Dudnik V.S. Extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis. *Immunology, allergology, infectology*. 2007;3:67–71. (in Russian)]
8. Карягина М.С., Плотникова Е.Ю., Баранова Е.Н., Воросова О.А., Шамрай М.А., Зинчук С.Ф., Краснов К.А. Вирусные гепатиты В и С: сходство и различие. *Лечащий врач*. 2019;9:74–79. [Karyagina M.S., Plotnikova E.Yu., Baranova E.N., Vorosova O.A., Shamray M.A., Zinchuk S.F., Krasnov K.A. Viral hepatitis B and C: similarity and difference. *Lechashchij vrach*. 2019;9:74–79. (in Russian)]
9. Лопатина Е.Ю., Забозлаев Ф.Г., Верхотин А.А., Юдинцева Е.В., Бондаренко Н.Л. Внепеченочные поражения при хронических вирусных заболеваниях печени. *Клиническая практика*. 2010;2:47–51. [Lopatina E.Yu., Zabozaev F.G., Verkhotin A.A., Yudinseva E.V., Bondarenko N.L. Extrahepatic lesions in chronic viral liver diseases. *Clinical practice*. 2010;2:47–51. (in Russian)]
10. Monaco S., Mariotto S., Ferrari S. et al. Hepatitis C virus-associated neurocognitive and neuropsychiatric disorders: Advances in 2015. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;21(42):11974–11983.
11. Barkhordarian A., Thames A.D., Du A.M. et al. Viral immune surveillance: Toward a TH17/TH9 gate to the central nervous system. *Bioinformation*. 2015;11(1):47–54.
12. Carvalho-Filho R.J., Narciso-Schiavon J.L., Tolentino L.H.L. et al. Central nervous system vasculitis and polyneuropathy as first manifestations of hepatitis C. *World Journal of Gastroenterology*. 2012;18(2):188–191.
13. Adinolfi L.E., Nevola R., Lus G. et al. Chronic hepatitis C virus infection and neurological and psychiatric disorders: An overview. *World J. Gastroenterol*. 2015;1(8):2269–2280.

Поступила 16.04.2020