

## ВАСКУЛИТ КОЖИ У ПАЦИЕНТКИ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С, СМЕШАННОЙ КРИОГЛОБУЛИНЕМИЕЙ И АКТИВНО ТЕКУЩЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (описание клинического случая)

Д.Л. Сулима<sup>1</sup>, О.В. Горчакова<sup>1</sup>, Н.В. Сабадаш<sup>1</sup>, В.Е. Карев<sup>2</sup>, В.М. Лабазанов<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург

<sup>3</sup> Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург

### Vasculitis of skin at the patient with a chronic hepatitis C, the admixed cryoglobulinemia and activity current chronic CMV infection (the description of a clinical case)

D.L. Sulima<sup>1</sup>, O.V. Gorchakova<sup>1</sup>, N.V. Sabadash<sup>1</sup>, V.E. Karev<sup>2</sup>, V.M. Labazanov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Saint-Petersburg State Medical University by I.P. Pavlov, Saint-Petersburg

<sup>2</sup> Research Institute of Children Infection Diseases FMBA of Russia, Saint-Petersburg

<sup>3</sup> Clinical Infection Diseases Hospital named by S.P. Botkin, Saint-Petersburg

В настоящее время окончательно установлено, что при хроническом гепатите С (ХГС) поражаются не только печень, но и другие органы и системы. Внепеченочные проявления ХГС чаще всего представлены криоглобулинемическим васкулитом кожи и внутренних органов [1, 2], миелопролиферативными, лимфопролиферативными и аутоиммунными заболеваниями [3], различными вариантами поражения почек [4] и расстройств обмена глюкозы — сахарным диабетом 2-го типа, метаболическим синдромом и инсулинорезистентностью [5–7], ревматоидным полиартритом [8], синдромом Шегрена [9].

Внепеченочные проявления ХГС значительно повышают стоимость и снижают эффективность лечения пациентов с этим заболеванием [10]. Точный вклад внепеченочных проявлений ХГС в прямые и косвенные потери, связанные с лечением, окончательно не установлен, но является существенным [1].

Среди наиболее часто встречающихся внепеченочных проявлений ХГС следует отметить васкулит, обусловленный смешанной криоглобулинемией (СК), или так называемый полный криоглобулинемический синдром, при котором в той или иной степени поражаются сосуды кожи, кишечника, почек или ЦНС [11]. Распространенность различных клинических форм криоглобулинемического васкулита среди больных ХГС, по данным литературы, варьирует от 25 до 40–50 % [12–14]. Поражение кожи в виде геморрагического васку-

лита регистрируется практически у всех больных с полным криоглобулинемическим синдромом. При этом отмечается двухсторонняя пурпура, которая обычно располагается на нижних конечностях, особенно на стопах и голенях (рис. 1).

Пурпура имеет рецидивирующее течение, после ее разрешения остаются участки гиперпигментации, обусловленные отложением гемосидерина (рис. 2). Грубый косметический дефект кожи отрицательно влияет на качество жизни пациентов, особенно женского пола [12, 15].

Обусловленный СК геморрагический васкулит может манифестировать на разных сроках после инфицирования HCV и у пациентов разных воз-



Рис. 1. Характерные изменения кожи ног у пациента с ХГС, СК и геморрагическим васкулитом (собственное наблюдение)



**Рис. 2.** Гиперпигментация кожи ног у пациентки с ХГС, СК и геморрагическим васкулитом (собственное наблюдение)

растных групп, однако вероятность его развития повышается по мере увеличения срока давности инфицирования и по мере старения. Женщины заболевают в 1,3–1,5 раза чаще мужчин [1].

Геморрагический васкулит, обусловленный СК, у больных ХГС является следствием иммунных реакций, характеризуется отложением в стенках кровеносных сосудов циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), образованных IgG, IgM и HCV, и приводит не только к косметическому дефекту, но и к нарушению периферического кровообращения со всеми вытекающими отсюда последствиями. Доказательная диагностика геморрагического васкулита основана на результатах гистологического исследования биоптата кожного лоскута. Патоморфологической характеристикой пурпуры являются кожный лейкоцитокластический венулит (воспаление венул), умеренная лимфоцитарная инфильтрация тканей и отложение ЦИК в стенках мелких кровеносных сосудов [16, 17].

Учитывая то обстоятельство, что повреждение тканей при геморрагическом васкулите, обусловленном СК, у больных ХГС опосредовано, в первую очередь, функционально активными В-лимфоцитами [18, 19], перед началом противовирусной терапии хронического гепатита с целью иммуносупрессии рекомендовано проведение курсов глюкокортикоидов (и/или цитостатиков) или сеансов плазмафереза. В особо «устойчивых» к стандартному лечению и быстро прогрессирующих клинических случаях в качестве иммуносупрессора в последнее время начали применять моноклональные антитела с антигенной специфичностью к CD20-рецептору В-лимфоцитов [20–22].

Однако не только у пациентов с хронической HCV-инфекцией, но и у больных другими инфекционными заболеваниями, вызываемыми вирусами, бактериями, грибами, гельминтами или простейшими, могут развиваться неполный (криогло-

булинемия без васкулита) или полный (криоглобулинемия в сочетании с криоглобулинемическим васкулитом) криоглобулинемические синдромы. По данным современной литературы, в числе таких заболеваний – ВИЧ/СПИД, вирусные гепатиты А и В, инфекционный мононуклеоз, герпетическая инфекция вирусами герпеса 1-го и 2-го типов, сифилис, цитомегаловирусная инфекция, токсоплазмоз, кокцидиоз, эхинококкоз, лейшманиоз, туберкулез и др. [14, 23, 24].

Выбор метода терапии, окончательная эффективность лечения и прогноз васкулитов, не связанных с хронической HCV-инфекцией, во многом зависят от этиологии инфекционного заболевания и степени выраженности патоморфологических изменений в кровеносных сосудах кожи и окружающих мягких тканях.

В доступной литературе нам не удалось найти сообщений о характере поражения сосудов кожи у пациентов, имеющих маркеры инфицированности вирусами гепатита С и цитомегалии одновременно. В этой связи приводим собственное наблюдение пациентки с ХГС, смешанной криоглобулинемией и васкулитом кожи задних поверхностей обеих голеней, при котором сочетанное поражение сосудов микроциркуляторного русла было обусловлено антигеном цитомегаловируса и циркулирующими иммунными комплексами.

Пациентка С., 56 лет, обратилась на кафедру инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ВИЧ-медицины СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова по поводу впервые выявленных при плановом обследовании антител к вирусу гепатита С. Установить срок давности инфицирования HCV не удалось, однако в анамнезе имелось указание на однократную гемотрансфузию, выполненную с целью коррекции гиповолемической анемии, связанной с тяжелой интраоперационной кровопотерей во время гинекологической операции 12 лет назад.

Общее состояние пациентки при осмотре в момент обращения было удовлетворительным. Кожные покровы, склеры и слизистые оболочки нормальной окраски. Пальмарной эритемы и характерных «сосудистых звездочек» выявлено не было. Нижний край печени не пальпировался. Клинические признаки печеночной энцефалопатии отсутствовали, все психометрические тесты пациентка выполняла уверенно. В то же время на коже задней поверхности обеих голеней обращала на себя внимание яркая «сосудистая сыпь» (рис. 3), которая впервые в жизни появилась более 10 лет назад (спустя 2 года после гемотрансфузии).

Пациентка отмечала доброкачественное волнообразное течение кожно-сосудистых изменений с периодами непродолжительных обострений в весеннее время и последующими длительными мно-



**Рис. 3.** Изменения кожи задней поверхности правой голени у пациентки с ХГС и СК (собственное наблюдение)

гомесячными ремиссиями. С момента появления «сосудистой сыпи» наблюдалась в различных центрах флебологии, косметологии и дерматологии, получала так называемую сосудоукрепляющую терапию, однако окончательная причина кожно-сосудистых изменений установлена не была, не проводилась соответствующая этиопатогенетическая терапия и площадь поражения с каждым годом постепенно увеличивалась.

При биохимическом обследовании были выявлены нормальные уровни общего белка и альбумина (68 и 40 г/л соответственно), активности АлАТ, АсАТ, ГГТП и ЩФ (17, 22, 32 и 130 Ед/л соответственно) и общего билирубина (16 мкмоль/л) в сыворотке крови и нормальное значение тимоловой пробы (3 ед.).

В клиническом анализе крови и общем анализе мочи отклонений от нормальных показателей выявлено не было.

При серологическом обследовании (ИФА) были обнаружены антитела к вирусу гепатита С. При генотипировании установлен 3-й генотип HCV. Кроме того, у пациентки были выявлены антитела класса IgM и высокоavidные (индекс avidности 0,4) антитела класса IgG в концентрации 20 Ед/мл к цитомегаловирусу, что свидетельствовало об активно текущей хронической цитомегаловирусной инфекции. Результаты серологического тестирования сыворотки крови на наличие маркеров возбудителей вирусных гепатитов А, В и дельта, а также вируса Эпштейна – Барр (virus capsid antigens антитела классов IgM и IgG) были отрицательными.

При тестировании сыворотки крови на наличие РНК HCV и ДНК HBV (качественные реакции) были получены отрицательные результаты.

С целью исключения аутоиммунного характера поражения печени дополнительно было выполне-

но тестирование сыворотки крови на наличие антинуклеарного фактора (АНФ), антител к гладким мышцам (АГМА), антител к митохондриям (АМА) и антител 1-го типа к микросомам печени и почек (ЛКМ-1). Результаты были отрицательными.

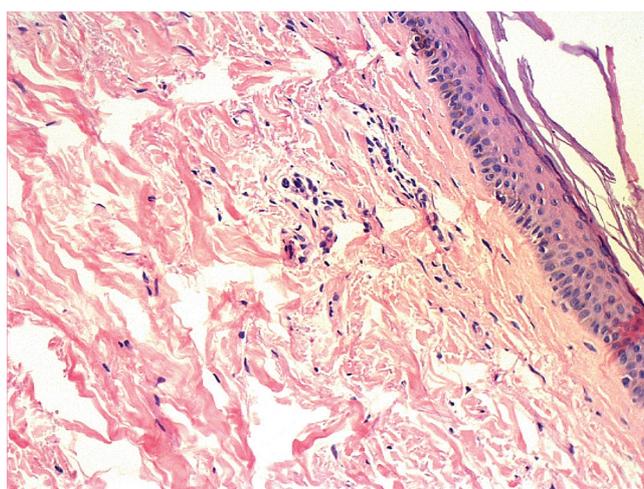
Результаты полуколичественного выявления криоглобулинов с активностью ревматоидного фактора (РФ) были следующими: криокрит 3%, РФ 37 град – 1:320, РФ 4 град – 1:640.

По результатам абдоминальной сонографии диагностированы незначительная гепатомегалия и незначительные диффузные изменения печени при отсутствии признаков портальной гипертензии. Значение среднего показателя эластичности печени по результатам непрямой эластометрии составило всего 4,4 КПа, что соответствует F0 стадии фиброза по системе METAVIR.

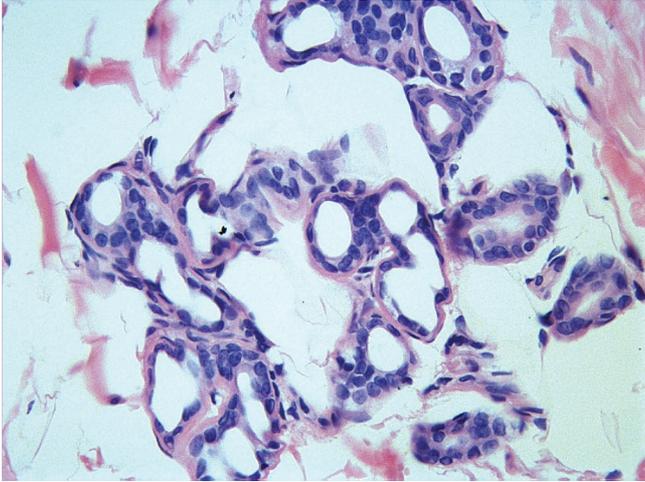
С целью уточнения характера патоморфологических изменений в сосудах кожи пациентке в асептических условиях под местной анестезией была выполнена биопсия кожного лоскута задней поверхности правой голени в зоне наиболее выраженных изменений с последующими гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями полученного кожного фрагмента.

При гистологическом исследовании биоптата определялось правильное строение эпидермальной выстилки с признаками слабо выраженной атрофии, сохраненной целостностью и неравномерной отечностью дермы (рис. 4).

Придатки кожи характеризовались правильным строением, эпителий потовых желез – явлениями полиморфизма и гиперхроматоза ядер эпителиальных клеток (рис. 5).

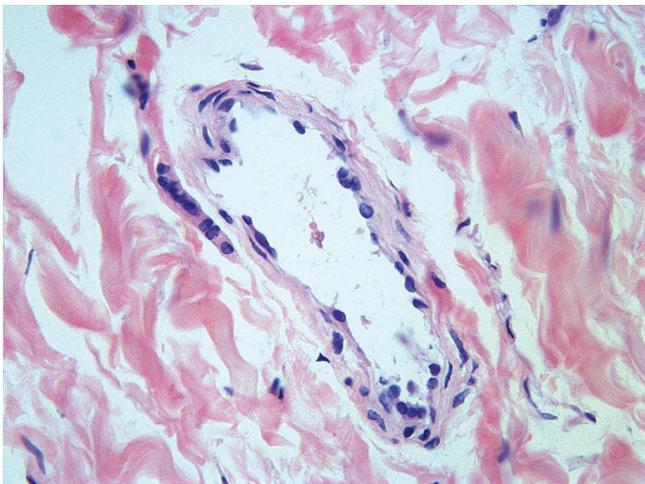


**Рис. 4.** Микропрепарат кожи пациентки с ХГС, СК и геморрагическим васкулитом (гематоксилин-эозин, ув. × 200)



**Рис. 5.** Микропрепарат кожи и потовой железы пациентки с ХГС, СК и геморрагическим васкулитом (гематоксилин-эозин, ув. × 400)

Обращали на себя внимание выраженные альтеративно-пролиферативные изменения артериол и сосудов капиллярного типа. Стенки артериол характеризовались значительным утолщением и неравномерной отечностью. Кроме того, отмечалась частичная десквамация эндотелия и сохранность эндотелиальной выстилки с признаками распространенной пролиферации и гиперхроматозом ядер (рис. 6).

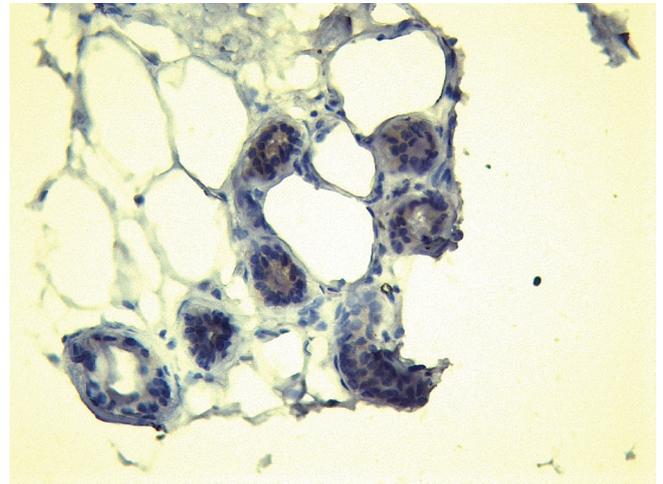


**Рис. 6.** Микропрепарат кожи пациентки с ХГС, СК и геморрагическим васкулитом (гематоксилин-эозин, ув. × 400)

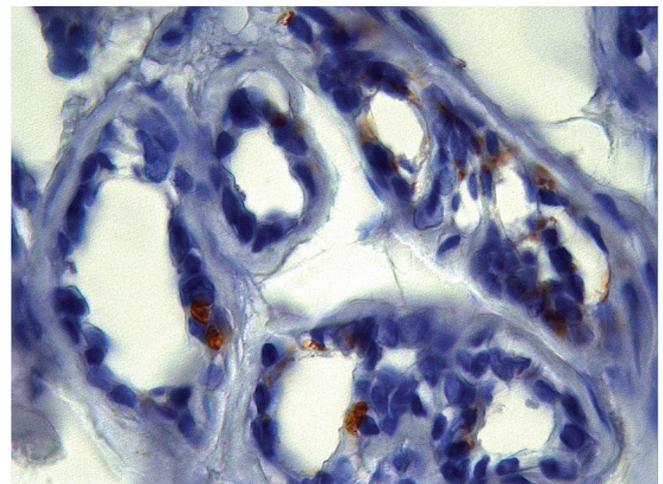
В дополнение к гистологическому исследованию биоптата с целью уточнения возможной инфекционной этиологии поражения кровеносных сосудов кожи было проведено иммуногистохимическое исследование тканей с использованием

мышинных моноклональных антител к цитомегаловирусу (BioGenex, USA, RTU), к вирусу Эпштейна – Барр (BioGenex, USA, RTU), NS3 вируса гепатита С (Novocastra Lab., UK, 1/50) и поликлональных кроличьих антител к вирусу герпеса 1-го и 2-го типов (Diagnostic BioSystems, USA, RTU), а также иммуногистохимической системы EnVision DAB (DAKO, USA).

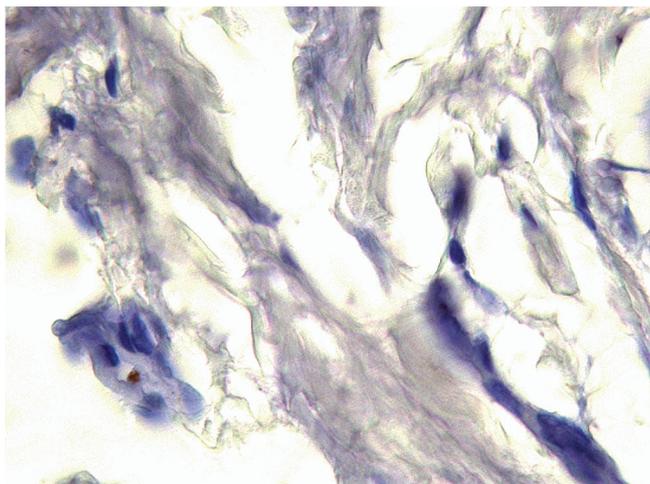
Результаты иммуногистохимического исследования выявили экспрессию NS3 вируса гепатита С (рис. 7) и антигенов цитомегаловируса (рис. 8) в эпителии потовых желез, в то время как в эндотелии кровеносных сосудов была выявлена экспрессия только антигенов цитомегаловируса (рис. 9).



**Рис. 7.** Микропрепарат потовой железы кожи пациентки с ХГС, СК и геморрагическим васкулитом. Экспрессия NS3 вируса гепатита С в эпителии потовых желез (иммуногистохимический метод, ув. × 400)



**Рис. 8.** Микропрепарат потовой железы кожи пациентки с ХГС, СК и геморрагическим васкулитом. Экспрессия CMV в эпителии потовых желез (иммуногистохимический метод, ув. × 900)



**Рис. 9.** Микропрепарат капилляра кожи пациентки с ХГС, СК и геморрагическим васкулитом. Экспрессия CMV в эндотелии капилляров (иммуногистохимический метод, ув. × 900)

Таким образом, выявленные у пациентки альтеративно-пролиферативные изменения сосудов микроциркуляторного русла, сопровождавшиеся развитием типичных для криоглобулинемии клинических кожных проявлений, были обусловлены не только циркулирующими иммунными комплексами, но и антигеном цитомегалии. Этот факт, наряду с отрицательными результатами тестирования сыворотки крови на наличие РНК HCV и иммуногистохимического тестирования фрагмента измененной кожи на наличие NS3 HCV в стенке кровеносных сосудов, свидетельствует об одном из возможных вариантов патогенеза васкулита кожи у больных с интегративным хроническим гепатитом С, смешанной криоглобулинемией и активно текущей хронической цитомегаловирусной инфекцией.

#### Литература

1. Якобсон, И.М. Внепеченочные проявления хронического гепатита С / И.М. Якобсон [и др.] // *Клин. гастроэнтерол. и гепатол.* — 2011. — Т. 4, № 1. — С. 55–68.
2. Zignego, A.L. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection: A general overview and guidelines for a clinical approach / A.L. Zignego [et al.] // *Dig. Liver Dis.* — 2007. — V. 39. — P. 2–17.
3. Monti, G. Incidence and characteristics of non-Hodgkin lymphomas in a multicenter case file of patients with hepatitis C virus-related symptomatic mixed cryoglobulinemias / G. Monti [et al.] // *Arch. Intern. Med.* — 2005. — V. 165. — P. 101–105.
4. Fabrizi, F. Therapy of hepatitis C virus-associated glomerulonephritis: Current approaches / F. Fabrizi [et al.] // *J. Nephrol.* — 2008. — V. 21. — P. 813–825.
5. Harrison, S.A. Insulin resistance among patients with chronic hepatitis C: Etiology and impact on treatment / S.A. Harrison // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2008. — V. 6. — P. 864–876.
6. Moucari, R. Insulin resistance in chronic hepatitis C: Association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis / R. Moucari [et al.] // *Gastroenterol.* — 2008. — V. 134. — P. 416–423.
7. Wang, C.S. Hepatitis C virus infection and the development of type 2 diabetes in a community-based longitudinal study / C.S. Wang [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* — 2007. — V. 166. — P. 196–203.
8. Hsu, F.C. Prevalence of rheumatoid arthritis and hepatitis C in those age 60 and older in a US population based study / F.C. Hsu [et al.] // *J. Rheumatol.* — 2003. — V. 30. — P. 455–458.
9. Fox, R.I. Sjogren's syndrome / R.I. Fox // *Lancet.* — 2005. — V. 366. — P. 321–331.
10. Leigh, J.P. Costs of hepatitis C / J.P. Leigh [et al.] // *Arch. Intern. Med.* — 2001. — V. 161. — P. 2231–2237.
11. Casato, M. Central nervous system involvement in hepatitis C virus cryoglobulinemia vasculitis: A multicenter case-control study using magnetic resonance imaging and neuropsychological tests / M. Casato [et al.] // *J. Rheumatol.* — 2005. — V. 32. — P. 484–488.
12. Spiegel, B.M. Impact of hepatitis C on health related quality of life: A systematic review and quantitative assessment / B.M. Spiegel [et al.] // *Hepatology.* — 2005. — V. 41. — P. 790–800.
13. Cacoub, P. Cryoglobulinemia vasculitis / P. Cacoub [et al.] // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2002. — V. 14, № 1. — P. 29–35.
14. Ferri, C. Cryoglobulins / C. Ferri, A.L. Zignego, S.A. Pileri // *J. Clin. Pathol.* — 2002. — V. 55, № 1. — P. 4–13.
15. Younossi, Z. The effects of HCV infection and management on health-related quality of life / Z. Younossi, J. Kallman // *J. Hepatol.* — 2007. — V. 45. — P. 806–816.
16. Ferri, C. Cryoglobulinemic vasculitis / C. Ferri, M.T. Mascia // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2006. — V. 18. — P. 54–63.
17. Saadoun, D. Treatment of hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis / D. Saadoun [et al.] // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2008. — V. 20. — P. 23–28.
18. Saadoun, D. Involvement of chemokines and type 1 cytokines in the pathogenesis of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis neuropathy / D. Saadoun [et al.] // *Rheumatol.* — 2005. — V. 46. — P. 2917–2925.
19. Saadoun, D. Hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemia: A crossroad between autoimmunity and lymphoproliferation / D. Saadoun [et al.] // *Rheumatol.* — 2007. — V. 52. — P. 1234–1242.
20. Cacoub, P. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) treatment for cryoglobulinemia vasculitis: Where do we stand? / P. Cacoub [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2008. — V. 67. — P. 283–287.
21. Cavallo, R. Rituximab in cryoglobulinemic peripheral neuropathy / R. Cavallo [et al.] // *J. Neurol.* — 2009. — V. 256. — P. 1076–1082.
22. Saadoun, D. Rituximab plus peg-interferon/ribavirin compared to apeg-interferon/ribavirin in hepatitis C related mixed cryoglobulinemia / D. Saadoun [et al.] // *Blood.* — 2010. — V. 116. — P. 326–334.
23. Lamprecht, P. Cryoglobulinemic vasculitis / P. Lamprecht, A. Gause, W.L. Gross // *Arthritis and rheumatism.* — 1999. — V. 42, № 12. — P. 2507–2516.
24. Тишкевич, О.А. Системный цитомегаловирусный васкулит у ВИЧ-инфицированного больного / О.А. Тишкевич [и др.] // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* — 2001. — № 1. — С. 31–36.

*Авторский коллектив:*

*Сулима Дмитрий Леонидович* – профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ВИЧ-медицины СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, д.м.н.; тел: 8(905)252-55-77; e-mail: unclcdimamed@mail.ru;

*Горчакова Ольга Владимировна* – научный сотрудник лаборатории хронических вирусных инфекций НИЦ при кафедре инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ВИЧ-медицины СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, к.м.н.; тел: 8(812)499-70-58; e-mail: infection@spmu.rssi.ru;

*Сабагаш Надежда Васильевна* – доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ВИЧ-медицины СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, к.м.н.; тел: 8(812)499-70-58; e-mail: infection@spmu.rssi.ru;

*Карев Вагим Евгеньевич* – заведующий лабораторией патоморфологии ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России»; к.м.н.; тел.: 8(812)234-96-23; e-mail: karev@fromru.com;

*Лабазанов Владимир Магомедович* – врач-хирург, ординатор 19 ХО СПб ГУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина»; тел: 8(812)717-44-40; e-mail: v.labazanov@mail.ru