

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-182-10-18-24

Кожно-сосудистые поражения при хронических гепатитах: клиничко-лабораторные и морфологические аспекты

Сентякова Т.Н.¹, Савинова Н.И.^{1,2}, Дробышева В.П.¹, Тов Н.Л.¹¹ ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52² ГБУЗ НСО Городская клиническая больница № 25

Skin and vascular lesions in chronic hepatitis: clinical, laboratory and morphological aspects

T.N. Sentyakova¹, N.I. Savinova^{1,2}, V.P. Drobysheva¹, N.L. Tov¹¹ FGBOU VO Novosibirsk state medical University of the Ministry of health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russia, 630091, Novosibirsk, Krasny Prospekt 52² GBUZ NSO City clinical hospital № 25, Russia, 630075, Novosibirsk, ul. Alexander Nevsky, 1A

Для цитирования: Сентякова Т.Н., Савинова Н.И., Дробышева В.П., Тов Н.Л. Кожно-сосудистые поражения при хронических гепатитах: клиничко-лабораторные и морфологические аспекты. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;182(10): 18–24. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-182-10-18-24

For citation: Sentyakova T.N., Savinova N.I., Drobysheva V.P., Tov N.L. Skin and vascular lesions in chronic hepatitis: clinical, laboratory and morphological aspects. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;182(10): 18–24. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-182-10-18-24

✉ Corresponding author:

Сентякова Татьяна Н.
Tatyana N. Sentyakova
tatyanasentyakova@mail.ru

Сентякова Татьяна Николаевна, профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета
Савинова Надежда Ивановна, заместитель главного врача
Дробышева Вера Петровна, профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета
Тов Никита Львович, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней имени академика Л.Д. Сидоровой
Tatyana N. Sentyakova, Professor of the Department of hospital therapy, faculty of medicine
Nadezhda I. Savinova, Deputy chief medical officer
Vera P. Drobysheva, Professor of the Department of hospital therapy, faculty of medicine
Nikita L. Tov, Professor, head of the Department of internal diseases named after academician L. D. Sidorova

Резюме

Осуществлено изучение 184 больных хроническими гепатитами (ХГ) разной этиологии. У 129 из них были выявлены кожно-сосудистые поражения. Осуществлена сравнительная оценка клинических проявлений кожно-сосудистых поражений, оценка морфологических изменений по данным биопсии кожно-мышечного лоскута, оценка показателей гемостаза, иммунологических тестов в зависимости от этиологии ХГ. Установлено, что наиболее частой причиной кожно-сосудистых поражений являются микст формы хронического вирусного гепатита (ХВГ В+С) и ХВГ В. Преобладающим морфологическим признаком поражений служит смешанно-клеточный васкулит мелких и средних сосудов. Анализ показателей гемостаза и иммунологических тестов свидетельствовал о важной роли в развитии васкулита при ХВГ иммунологических нарушений и нарушений гемостаза.

Ключевые слова: Хронические гепатиты, кожно-сосудистые поражения, васкулит мелких и средних сосудов, нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза

Summary

The study of 184 patients with chronic hepatitis (CH) of different etiology was carried out. Skin and vascular lesions were detected in 129 of them. A comparative assessment of clinical manifestations of skin and vascular lesions, assessment of morphological changes according to the bio-PSIA of the skin and muscle flap, evaluation of hemostasis indicators, immunological tests depending on the etiology of HCG was carried out.

It was found that the most common cause of skin and vascular lesions are various forms of chronic viral hepatitis (CVI B+C) and CVI B. The predominant morphological feature of lesions is mixed-cell vasculitis of small and medium vessels. Analysis of hemostasis indicators and immunological tests showed an important role in the development of vasculitis in HVG immunological disorders and of disorders of hemostasis.

Keywords: Chronic hepatitis, skin and vascular lesions, small and medium-sized vascular vasculitis, disorders of vascular-platelet hemostasis.

Введение

Хронические гепатиты (ХГ) представляют одну из актуальных проблем медицины. Социальная значимость, широкое распространение, серьезность прогноза, трудность диагностики, не уточненность многих аспектов клиники определяют целесообразность изучения данной патологии. Особый интерес для исследования представляют внепеченочные поражения, которые могут выйти на первый план и влиять на прогноз болезни [1–4]. Наибольшей тяжестью из внепеченочных

поражений при ХГ отличаются поражения сосудистого типа. Микроангиопатический кожный синдром, являясь доступным для диагностики, может служить моделью для изучения микроциркуляторных нарушений других органных поражений, что важно для изучения проблемы ХГ в целом [5–8].

Целью работы явился анализ кожно-сосудистых поражений у больных ХГ по данным клинического и морфологического исследования.

Материал и методы

Осуществлено изучение 184 больных ХГ, наблюдавшихся в госпитальной терапевтической клинике НГМУ. Всем больным проводили стандартное клинико-лабораторное обследование по программе патологии печени. Диагностику ХГ осуществляли на основании клинических (боль в печени, диспепсический синдром, астено-вегетативный синдром, гепатомегалия, желтуха) и лабораторных (синдром цитолиза, холестаза, воспаления, малой печеночной недостаточности) синдромов.

Для распознавания инфекции, обусловленной вирусами гепатита, использовали определение сывороточных маркеров гепатита. В диагностике аутоиммунного гепатита использовали балльную систему оценки, предложенную международной группой по изучению данного заболевания.

Иммунологическое исследование включало определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), криоглобулинов, иммуноглобулинов, антител к ДНК, ревматоидного фактора (РФ).

Изучение показателей сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза осуществляли с использованием стандартизованных методов оценки гемостаза. Оценку состояния сосудисто-клеточного звена гемостаза проводили на основании следующих тестов:

1. подсчет тромбоцитов в плазме;
2. гемолит-агрегационный тест (ГАТ) с определением времени агрегации на максимальные и субпороговые дозы гемолита;
3. лейкоцитарно-тромбоцитарная агрегация (ЛТА) с определением времени агрегации. Для оценки коагуляционного звена гемостаза и фибринолиза использовали следующие тесты:

- 1) аутокоагуляционный тест (АКТ);
- 2) индекс инактивации тромбина (ИИТ);
- 3) определение активированного парциального тромбопластинового времени;
- 4) определение уровня фибриногена;
- 5) оценка активности тромбина III (АТ III);
- 6) определение времени Хагеман-зависимого фибринолиза (ХЗФ);
- 7) определение уровня растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) ортофенантролиновым тестом (ОФТ).

У 72 ХГ с кожно-сосудистыми поражениями осуществлена биопсия кожно-мышечного лоскута. Проведена световая микроскопия биоптатов.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием лицензионных пакетов статистических данных Statistica версия 6.0. При анализе результатов определяли среднее арифметическое (М), ошибку генеральных совокупностей ($\pm m$), проводили парный тест t-Стьюдента. За достоверность различий принимали значение $p < 0,05$; вероятность различий составляла 95% и более.

Среди 184 больных ХГ были 105 женщин, 79 мужчин в возрасте от 16 до 72 лет (средний возраст $43,2 \pm 5,7$ г), с различной давностью заболевания (от 12 до 120 мес). У 120 больных диагностирована вирусная этиология гепатита (ХВГ), из них ХВГ В был у 54, ХВГ С – у 35, ХВГ В+С – у 29, ХВГ В+D – у 2. У 26 больных диагностирован токсический (алкогольный) гепатит (ХТГ), у 25 больных – криптогенный (ХКГ), у 9 – лекарственный (ХЛГ), у 4 – аутоиммунный (ХАГ). Активность ХГ III степени установлена у 36 (19,6%) больных, II степени у 110 (59,8), I степени, у 38 (20,6%). Таким образом, преобладающими были II степень активности и вирусная этиология гепатита (65,2%).

Результаты

Кожные васкулопатии выявлены у 129 из 184 больных ХГ, у 44 из 54 больных ХВГ В, у 24 из 35 больных ХВГ С, у 24 из 29 больных ХВГ В+С, у 1 из 2 больных ХВГ В+D, у всех 4 больных ХАГ, у всех 9 больных ХЛГ, у 10 из 26 больных ХТГ, у 13 из 25 больных ХКГ. Таким образом, при ХВГ встречаемость васкулопатий была выше, чем при ХТГ, ХКГ (77,5%, 38,5%, 52,0% соответственно). Среди больных ХВГ кожно-сосудистые поражения чаще отмечены при

ХВГ В и ХВГ В+С, чем при ХВГ С (81, 8% и 82,8% против 68,6%).

Клинически кожно-сосудистые поражения проявлялись синдромом Рейно (СР) (34,1%), ливедо (31,8%), геморрагическим васкулитом (30,2%), некротизирующим васкулитом (9,3%), пурпурой (5,4%), крапивницей (11,6%), узловатой эритемой (7,8%), эритематозной сыпью (23,3%), полиморфным дермальным ангиитом (1,6%), капилляритами

(4,7%), дигитальными некрозами (2,3%), узелками (0,8%), сосудистыми звездочками (9,3%).

Спектр кожно-сосудистых поражений и частота их встречаемости варьировали в зависимости от этиологии ХГ. При ХВГ клинические проявления кожно-сосудистого синдрома включали СР (40,9%), ливедо (38,7%), геморрагический васкулит (33,3%), некротизирующий васкулит (12,9%), пурпуру (6,5%), крапивницу (6,5%), узловатую эритему (4,3%), эритематозную сыпь (32,3%), полиморфный дермальный ангиит (1,1%), узелки (1,1%), капилляриты (5,1%), дигитальные некрозы (3,2%), сосудистые звездочки (1,1%). При ХТГ наблюдали СР (10%), геморрагический васкулит (40%), крапивницу (10%), сосудистые звездочки (70%). При ХКГ наблюдали СР (23,1%), ливедо (23,1%), геморрагический васкулит (23,1%), крапивницу (7,7%), узловатую эритему (15,4%), полиморфный дермальный ангиит (7,7%), капилляриты (7,7%), сосудистые звездочки (30,8%). При ХЛГ отмечены СР (22,2%), ливедо (22,2%), геморрагический васкулит (11,1%), крапивница (55,6%), узловатая эритема (33,3%). Таким образом, у больных ХВГ спектр кожно-сосудистых поражений был более обширным, кроме того, у них выявлены и наиболее тяжелые виды поражения, некротизирующий васкулит и дигитальные некрозы.

Анализ морфологических изменений по результатам биопсии кожно-мышечного лоскута проведен у 72 больных ХГ с васкулопатиями. Воспалительный характер поражения сосудов микроциркуляторного русла диагностирован у 61 больного (84,7%), не воспалительный – у 11 (15,3%). Артериит мелких сосудов отмечен у 51,4% больных, мелких и средних – у 31,9%, мелких, средних и крупных – у 1,4%. Артериит лимфоцитарный установлен у 33,3% больных, гранулоцитарный – у 11,1%, эозинофильный – у 5,6%, смешанно-клеточный – у 33,3%.

Васкулопатия при ХВГ чаще характеризовалась лимфоцитарным артериитом мелких сосудов, при ХВГ С–, артериитом мелких сосудов, одинаково часто лимфоцитарным или смешанно-клеточным, при ХВГ В+С–, смешанно-клеточным артериитом мелких сосудов.

Результаты исследования сосудисто-клеточного звена гемостаза представлены в табл. 1. У больных ХГ отмечено снижение среднего числа тромбоцитов по сравнению с показателем у здоровых доноров. У больных ХГ в сочетании с кожными васкулопатиями (КВ) снижение числа тромбоцитов было статистически значимым как по сравнению с числом тромбоцитов в группе здоровых лиц (в 1,8 раз, $p < 0,001$), так и по сравнению с этим показателем в группе больных ХГ без КВ (в 1,3 раза, $p < 0,001$).

По результатам исследования ГАТ у больных ХГ без КВ отмечена гиперагрегация тромбоцитов только с концентрацией индуктора агрегации 10^{-6} (в 1,2 раза, $p < 0,001$), а у больных ХГ с КВ гиперагрегация выявлена с концентрацией индуктора агрегации 10^{-2} (в 1,2 раза, $p < 0,001$), и с концентрацией 10^{-6} (в 1,3 раза, $p < 0,001$). При сравнении подгрупп больных ХГ, гиперагрегация у больных ХГ с КВ была достоверно выше, чем у больных ХГ без КВ при обеих концентрациях индуктора агрегации ($p < 0,001$ для разведения 10^{-2} и $p < 0,05$ для разведения 10^{-6}).

У больных ХГ выявлено достоверное ускорение ЛТА по сравнению с ЛТА в группе здоровых лиц. В подгруппе больных ХГ без КВ ЛТА была ускорена в 1,3 раза по сравнению с ЛТА в группе здоровых лиц ($p < 0,001$); в подгруппе больных ХГ с КВ ЛТА была ускорена в 1,5 раза по сравнению с этим же показателем в группе здоровых лиц ($p < 0,001$). Аналогичные соотношения констатированы и по показателю физиологической ЛТА. У больных ХГ с КВ ЛТА и ЛТА физиологическая была ускорена в 1,1 и 1,2 раза по сравнению с аналогичными показателями в подгруппе больных ХГ без КВ ($p < 0,05$ и $p < 0,05$ соответственно).

Результаты исследования коагуляционного звена гемостаза и фибринолиза представлены в табл. 2. При изучении коагуляционного механизма гемостаза по аутокоагуляционному тесту (АКТ) у больных ХГ по сравнению с донорами выявлены повышение начальной свертывающей активности крови и ускорение времени достижения максимальной активности (для A^2 и T^2 $p < 0,001$). Существенных различий в этих показателях в подгруппах больных ХГ не отмечено.

ИИТ, отражающий изменение фаз свертывающей активности за 1 час, у больных ХГ с КВ превышал норму ($p < 0,01$) и существенно не менялся у больных ХГ без КВ.

У больных ХГ с КВ констатировано укорочение АПТВ по сравнению с этим показателем у доноров ($p < 0,001$) и по сравнению с АПТВ в подгруппе больных ХГ без КВ ($p < 0,05$).

Содержание фибриногена у больных ХГ с КВ превышало норму в 1,5 раза ($p < 0,001$) и было в 1,2 раза больше, чем у больных ХГ без КВ ($p < 0,01$).

Средняя величина АТ III у больных ХГ с КВ была достоверно ниже по сравнению с этим показателем у доноров (в 1,2 раза; $p < 0,001$) и существенно не менялась у больных ХГ без КВ.

Выявлено отчетливое угнетение ХЗФ у больных ХГ с КВ, средняя величина которого в 5,6 раза превышала аналогичный показатель у доноров ($p < 0,001$) и в 1,7 раза превышала этот показатель у больных ХГ без КВ ($p < 0,01$). Наличие тромбемии у этих больных подтверждалось существенным повышением в крови РФМК по ОФТ (в 4,7 раза по сравнению с донорами, $p < 0,001$ и в 2,4 раза по сравнению с больными ХГ без КВ, $p < 0,001$).

Таким образом, изменения в системе гемостаза у больных ХГ характеризуются тромбоцитопенией, лейкоцитарно-тромбоцитарной гиперагрегацией, повышением активности ФВ, гиперкоагуляцией и угнетением фибринолиза. Проявления тромбемии прогрессируют при развитии у больных ХГ КВ.

Результаты исследования некоторых иммунологических параметров крови у больных ХГ в зависимости от наличия или отсутствия КВ представлены в табл. 3. У больных ХГ с КВ выявлено достоверное повышение уровней ЦИК, IgM, IgG, Ат. к н. ДНК по сравнению с донорами (соответственно $p < 0,001$; $p < 0,001$; $p < 0,001$; $p < 0,01$) и больными ХГ без КВ ($p < 0,001$). Среди 12 обследованных больных ХГ с КВ у 6 выявлены криоглобулины, у 3–, РФ. Полученные результаты свидетельствуют об иммуновоспалительной активности патологического процесса при развитии у больных ХГ КВ.

Показатель	Доноры (n = 20)	ХГ + КВ (n = 25)	ХГ, КВ (n = 20)
Количество тромбоцитов, ×10 ⁹ /л	348,1 ± 9,6	215,4 ± 11,5 ρ < 0,001*	304,4 ± 14,3 ρ < 0,01* ρ < 0, 001**
Параметры гемолизат-агрегационного теста (ГАТ): Время агрегации, сек Разведение 10 ⁻²	13,8 ± 0,5	9,7 ± 0,9 ρ < 0,001*	12,9 ± 1,1 ρ > 0,05* ρ < 0,05**
Разведение 10 ⁻⁶	46,8 ± 1,4	26,3 ± 4,1 ρ < 0,001*	39,5 ± 3,9 ρ > 0,05 ρ < 0,05**
Параметры лейкоцитарно-тромбоцитарной агрегации (ЛТА): Время агрегации, сек	11,0 ± 1,5	7,4 ± 0,5 ρ < 0,05*	10,4 ± 0,8 ρ > 0,05* ρ < 0,05**
Физиологическая ЛАА, сек	10,5 ± 1,5	7,7 ± 0,6 ρ < 0,05*	10,7 ± 0,8 ρ > 0, 05* ρ < 0,05**

Показатель	Доноры (n = 20)	ХГ + КВ (n = 25)	ХГ, КВ (n = 20)
Аутокоагуляционный тест (АКТ): А ² ,%	22,5 ± 2,4	75,8 ± 9,6 ρ < 0, 001*	66,8 ± 7,7 ρ < 0,001* ρ > 0,05**
T ₂ , мин	10,0 ± 0,01	6,9 ± 1,1 ρ < 0,01*	8,7 ± 1,0 ρ > 0,05* ρ > 0,05**
Максимальная активность (МА),%	99,8 ± 1,0	114,3 ± 3,2 ρ < 0,001*	106,3 ± 3,3 ρ > 0,05* ρ > 0,05**
Индекс инактивации тромбина (ИИТ)	2,1 ± 0,05	2,57 ± 0,2 ρ < 0,05*	2,82 ± 0,5 ρ > 0,05* ρ > 0,05**
Активированноепарциальное- тромбопластиновое время (АПТВ), сек	38,4 ± 0,3	21,3 ± 2,4 ρ < 0, 001*	31,1 ± 3,6 ρ > 0,05* ρ < 0,05**
Протромбиновое время (ПВ), сек	15,5 ± 0,3	14,1 ± 1,5 ρ > 0,05*	17,1 ± 3,1 ρ > 0,05* ρ > 0,05**
Фибриноген, мг/л	3000 ± 200	4500 ± 500 ρ < 0, 05*	3900 ± 500 ρ > 0,05* ρ > 0,05**
Антитромбин III (АТ III),%	100,4 ± 1,2	78,3 ± 7,0 ρ < 0,01*	79,5 ± 11,6 ρ > 0,05* ρ > 0,05**
Хагеман-Зависимый фибринолиз (ХЗФ), мин	7,3 ± 1,0	40,0 ± 6,2 ρ < 0,001*	20,5 ± 6,6 ρ > 0,05* ρ > 0,05**
Ортофентролиновый тест (ОФТ) (г/л ×10 ⁻²)	3,55 ± 0,04	16,6 ± 3,0 ρ < 0,001*	6,8 ± 1,6 ρ > 0,05* ρ < 0,05**
Волчаночный антикоагулянт, ед.	0,98 ±0,01	0,98±0,02 ρ < 0, 001*	1,39±0,07 ρ > 0,05* ρ < 0,05**

Таблица 1
Параметры сосудисто-клеточного гемостаза у больных ХГ в зависимости от наличия или отсутствия кожной васкулопатии (КВ) (М ± m)

Примечание:
* Достоверность различий показателя по сравнению с донорами.
** Достоверность различий показателя между подгруппами больных ХГ.

Таблица 2
Параметры коагуляционного гемостаза и фибринолиза у больных ХГ в зависимости от наличия или отсутствия кожной васкулопатии (КВ) (М ± m)

Примечание:
* Достоверность различий показателя по сравнению с донорами.
** Достоверность различий показателя между подгруппами больных

Обсуждение

Внепеченочные поражения при ХГ могут играть ключевую роль и существенно влиять на прогноз болезни, ухудшая его. Проблема внепеченочных поражений находит широкое обсуждение в литературе, главным образом при ХВГ. Однако работ, в которых обсуждалась бы эта проблема при ХГ другой этиологии, практически нет. В статьях, касающихся рассмотрения внепеченочных поражений при ХВГ, как правило обсуждаются отдельно ХВГ С [2, 3, 9]

или ХВГ В [10–13] и очень мало работ, где обсуждалась бы проблема микст гепатитов, ХВГ В+С [1].
Учитывая значимость поражений сосудистого типа мы провели анализ кожно-сосудистых поражений при ХГ различной этиологии. Нами отмечена большая частота встречаемости этих поражений в клинической картине ХГ (в 70% случаев). Отмечена связь частоты встречаемости васкулопатий с этиологией ХГ. Чаше кожно-сосудистые

Таблица 3
Некоторые иммунологические параметры крови у больных ХГ в зависимости от наличия или отсутствия кожной васкулопатии (КВ) (M±m)

Примечание:
* Достоверность различий показателя по сравнению с донорами.
** Достоверность различий показателя между подгруппами больных.

Показатель	Доноры (n=12)	ХГ + КВ (n=12)	ХГ, КВ (n=12)
ЦИК, ед. опт. пл.	21,2 ± 3,5	50,7 ± 3,1 ρ < 0,001*	22,8 ± 1,9 ρ > 0,05* ρ < 0,001**
Иммуноглобулины, г/л:			0,8 ± 0,1 ρ < 0,001*
А	1,8 ± 0,2	2,0 ± 0,2 ρ > 0,05*	ρ < 0,001**
М	1,1 ± 0,1	3,2 ± 0,2 ρ < 0,001*	1,5 ± 0,1 ρ > 0,05* ρ < 0,001**
Г	8,4 ± 0,8	23,4 ± 1,3 ρ < 0,001*	10,5 ± 0,9 ρ > 0,05* ρ < 0,001**
Ат. к н. ДНК, ед.	14,5 ± 2,4	71,8 ± 2,6 ρ < 0,01*	22,8 ± 1,3 ρ > 0,05* ρ < 0,001**
РФ, число больных (%)	0	3 (25)	0
Криоглобулины, число больных (%)	0	6 (50)	0

поражения отмечены при ХВГ, среди которых преобладали микс формы болезни (ХВГ В+С) и ХВГ В. Тем не менее, кожно-сосудистые поражения нами отмечены так же при токсических и криптогенных формах болезни.

Констатирован большой спектр клинических проявлений кожных васкулопатий. Тяжелые формы кожно-сосудистых поражений (геморрагический васкулит, некротизирующий васкулит, дигитальные некрозы) были выявлены у 41,9% больных ХВГ. Встречаемость этих клинических вариантов васкулитов была примерно одинаковой при ХВГ В, ХВГ С, ХВГ В+С. В литературе приводятся разные данные о частоте встречаемости внепеченочных поражений и васкулитов при ХВГ. Так Л. П. Ананьева [2] приводит данные о том, что при ХВГ В внепеченочные проявления встречаются примерно у 20% больных, а при ХВГ С, у 40–74% больных.

В развитии васкулитов при ХВГ в литературе широко обсуждается значение криоглобулинемии, которая чаще наблюдается при ХВГ С [6, 7, 8, 11]. С. Ю. Милованова и соавт. [6] приводят данные о различиях частоты встречаемости геморрагического васкулита у больных ХВГ в зависимости от наличия или отсутствия криоглобулинемии (38,2% против 9,1%). В тоже время имеются сообщения о том, что таких различий нет [14].

Мы располагаем небольшим количеством исследований криоглобулинемии среди наших больных, но тем не менее, у тех, кому это исследование было проведено, криоглобулинемия была выявлена только у половины больных. Это позволяет предполагать значение и других механизмов повреждения сосудов при ХГ, кроме криоглобулинемии.

По результатам гистологического исследования биоптатов кожи, проведенного у 72 из 129 больных ХГ с васкулопатиями, у большинства (в 84,7% случаях) констатирован воспалительный характер поражения микроциркуляторного русла, у 15,3% больных поражения носили не воспалительный характер. Среди больных ХГ, которым была проведена морфологическая оценка васкулопатии, у 65 больных был ХВГ, преобладающим был васкулит

мелких и средних сосудов смешанно-клеточного характера. В литературе приводятся лишь единичные случаи морфологической оценки васкулита при ХВГ, главным образом при развитии узелкового полиартериита. Интересные данные приводят Terrier В. и соавт. [14], которыми проведен анализ гистологических изменений у больных ХВГ с наличием и без наличия криоглобулинемии. Авторы не выявили различий в гистологической картине в обеих группах.

С целью выявления возможных изменений в системе гемостаза и их роли в генезе васкулопатий при ХГ нами проведена оценка показателей сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза. У больных ХГ выявлены тромбоцитопения, лецкоцитарно-тромбоцитарная гиперагрегация и гиперкоагуляция, которые прогрессировали при наличии у больных ХГ кожно-сосудистых поражений.

Гематологические проблемы и нарушения гемостаза при хронических заболеваниях печени активно обсуждаются в литературе [15–21]. Ранее общепринятым считалось, что нарушение гемостаза у больных с хроническими заболеваниями печени причинно связано с явлениями кровотечений у них. Однако эти воззрения в настоящее время ставят под сомнение [15, 16, 20]. Риск кровотечения при хронических заболеваниях печени связывают с гемодинамическими изменениями портального давления и венозным застоем. Сообщается об отсутствии причинно-следственной связи между тестами анамального гемостаза и риском кровотечения. Широкое подтверждение при ХГ находят проявления ДВС.

Выявленные нами выраженные морфологические изменения в микроциркуляторном русле и проявления коагулопатии следует считать важными патогенетическими факторами васкулита при ХГ.

При исследовании некоторых иммунологических показателей у больных ХГ с васкулопатиями нами выявлены повышение ЦИК, Ig М, Ig G, ат. к ДНК, что свидетельствует о роли аутоиммунных реакций в развитии васкулита при ХГ. При дина-

мическом наблюдении больных с персистирующей вирусной инфекцией гепатита В и С у 31 из 120 больных (25,8%) нами отмечено развитие аутоиммунных болезней.

О значении аутоиммунных реакций в патогенезе внепеченочных поражений при ХВГ и о том что эти реакции у ряда больных могут индуцировать развитие ревматологических синдромов и даже болезней сообщают многие исследователи [2, 5, 10, 22–27].

Уточнение механизмов развития внепеченочных поражений и васкулитов при ХВГ важно для терапевтических целей. Современные возмож-

ности изменения прогноза при тяжелых внепеченочных поражениях и васкулитах у больных ХВГ связывают с применением моноклональных антител к CD20 и новых противовирусных препаратов прямого действия [28–31]. Бесспорно, применение современных противовирусных и противовоспалительных лекарственных средств, главное в оптимизации лечения данной патологии. Выявленные нами выраженные микроциркуляторные изменения и нарушения гемостаза могут определять еще один подход в оптимизации лечения васкулитов при ХГ, применение антикоагулянтов и дезагрегантов.

Закключение

Связанные с ХГ кожно-сосудистые поражения требуют проведения у больных с этой патологией исследований по уточнению этиологии гепатита (вирусные, токсические, лекарственные и др.), по уточнению воспалительной активности по резуль-

татам биопсии кожно-мышечного лоскута, а также по уточнению состояния гемостаза, что важно для терапевтических целей. При динамическом наблюдении больных ХВГ необходим скрининг на вероятность развития у них ревматологической патологии.

Литература | References

1. Ананьева Л. П. Ревматические проявления при вирусных гепатитах. Совр. ревматол., 2008, no.4., С. 5–8.
Ananyeva L. P. Rheumatic manifestations in viral hepatitis. Sovr. rheumatol. 2008, No. 4, pp. 5–8.
2. Palazzi C., D'Amico E., D'Angelo S. et al. Rheumatic manifestations of hepatitis C virus chronic infection: Indications for a correct diagnosis. World J Gastroenterol. 2016., Vol. 22, no.4, pp. 1405–1410.
3. Cacoub P, Comarmond C. New insights into HCV-related rheumatologic disorders: A review. J Adv Res. 2017, Vol. 8, no.2, pp. 89–97.
4. Cacoub P., Comarmond C. Considering hepatitis C virus infection as a systemic disease. Semin Dial., 2019, Vol. 32, no.2, pp. 99–107.
5. Cacoub P., Terrier B. Hepatitis B, related autoimmune manifestations. Rheum Dis Clin North Am, 2009, Vol. 35, pp. 125–137.
6. Игнатова Т.М., Козловская Л.В., Гордовская Н.Б и соавт. Криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита С: 20-летний опыт лечения. Тер. Аpx, 2017, no.05, С. 46–52.
Ignatova TM, Kozlovskaya LV, Gordovskaya NB et al. Hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis: A 20-year experience with treatment. Therapeutic archive = Terapevticheskiy arkhiv. 2017;89(5): 46–52. Doi: 10.17116/terarkh201789546–52.
7. Милованова С.Ю., Козловская Л.В., Гордовская Н.Б. Полиморфизм клинических проявлений криоглобулинемического васкулита ассоциированного с хроническим гепатитом С. Альманах клин мед, 2014, no.30., С. 46–49.
Milovanova S. Yu., Kozlovskaya L. V., Gordovskaya N. B. Polymorphism of clinical manifestations of cryoglobulinemic vasculitis associated with chronic hepatitis C. Almanakh Clin. med. 2014, No. 30, pp. 46–49.
8. Милованова С.Ю., Козловская Л.И. (Лысенко), Милованова Л.Ю. и соавт. Ассоциированный с СНВ-инфекцией криоглобулинемический васкулит с поражением почек, современные подходы к диагностике и лечению. Тер.арх., 2019, no.6. – С. 124–130.
Milovanova S. Yu., Kozlovskaya L. I. (Lysenko), Milovanova L. Yu. and co-ed. Cryoglobulinemic vasculitis associated with CHV infection with kidney damage – modern approaches to diagnosis and treatment. Ter.arch. 2019, No. 6, pp. 124–130.
9. Арямкина О.Л., Бригиневич В.Е., Виноградова И.Б. и соавт. Внепеченочные проявления хронических гепатитов В и С. Рос. Мед. Журнал., 2006, no.1., С. 6–8.
Aryamkina O. L., Brigrinevich V. E., Vinogradova I. B. et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis B and C. R. M. Zh. 2006, No. 1, pp. 6–8.
10. Cacoub P., Saadoun D. Hepatitis C virus infection induced vasculitis. Clin Rev Allerg Immunol, 2008. Vol. 35, no.1–2, pp. 30–39.
11. Rosenthal E., Cacoub P. Extrahepatic manifestations in chronic hepatitis C virus carriers. Lupus. 2015. Vol. 24, no.4–5, pp. 469–482.
12. Flores-Chávez A, Carrion J. A., X Fornis X., Ramos-Casals M. Extrahepatic manifestations associated with chronic Hepatitis C Virus infection. Rev Esp Sanid Penit. 2017, no.19, pp. 87–97.
13. Allison M.G., Shanholtz C. B., Sashdeva A. Hematological Issues in Liver Disease. Crit Care Clin. 2016, Vol. 32, no.3, pp. 385–96.
14. Tripodi A., Mannucci P. M. Abnormalities of hemostasis in chronic liver disease: reappraisal of their clinical significance and need for clinical and laboratory research. J Hepatol, 2007, Vol. 46, no.4, pp. 727–733.
15. Tripodi A. The coagulopathy of chronic liver disease: is there a causal relationship with bleeding? No. Eur J Intern Med. 2010, Vol. 21, no.2, pp. 65–69.
16. Flores-Chavez A., Carrion J. A., Ramos-Casals M. Extrahepatic manifestations associated with Chronic Hepatitis C Virus Infection. Rev esp sanid penit [online], 2017, Vol.19, no.3, pp.87–97.
17. Degasperi E., Aghemo A., Colombo M. Treatment of Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C Virus. Clin Liver Dis, 2017, Vol. 21, no.3, pp. 631–643.
18. Terrier B., Sene D., Dechartres A. et al. Systemic vasculitis in patients with hepatitis C virus infection with and with-

- out detectable mixed cryoglobulinemia. *J Rheumatol*. 2011, Vol. 38, no.1, pp. 104–110.
19. Мухин Н.А., Козловская Л.В., Милованова Л.Ю. и соавт. HCV- ассоциированный криоглобулинемический васкулит с тяжелым поражением почек и развитием В-клеточной лимфомы. Современные возможности изменения прогноза с помощью моноклональных антител л CD20 и противовирусной терапии. *Клиническая нефрология*, 2011, no.2. – С. 61–69.
Moukhin N. A., Kozlovskaya L. V., Milovanova L. Yu., et al. HCV-associated cryoglobulinemic vasculitis with severe kidney involvement and B-cell lymphoma development. Monoclonal anti-CD-20 antibodies and antiviral therapy as options of prognosis improvement. *clinical nephrology*. 2011, no.2, pp. 61–69.
 20. Ким И.Г., Фролова Н.Ф., Володина Е.В. и соавт. Успешное лечение и длительный мониторинг пациента с криоглобулинемическим васкулитом, ассоциированным с хронической HCV-инфекцией. Клиническое наблюдение. *Нефрология и диализ*, 2019. – Том 21, no.4, С. 450–457.
Kim I. G. Frolova N. F. Volodina E. V. et al. Successful treatment and long-term monitoring of patient with cryoglobulinemic vasculitis, associated with chronic HCV infection. Clinical observation. *Nephrology and dialysis*. 2019. 21(4): 450–457. DOI: 10.28996/2618–9801–2019–4–450–457.
 21. Bonacci M., Lens S., Londono M. C. et al. Virologic, Clinical, and Immune Response Outcomes of Patients With Hepatitis C Virus-Associated Cryoglobulinemia Treated With Direct-Acting Antivirals. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016, Vol. 15, no.4, pp. 575–583.
 22. Virlogeux V., Trepo C. Extrahepatic Manifestations of Chronic Hepatitis B Infection. *Current Hepatology Repots*. 2018, Vol. 17, pp. 156–165.
 23. Han Steven-Huy B. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis B. *Clinics in Liver Disease*. 2004, Vol. 8, no.2, pp. 403–418.
 24. Галева Н.В. Тромбоцитарный гемостаз и хронический гепатит С. *Вестник совр. клин. мед.*, 2019., Том 12., Вып. 2., С. 23–27.
Galeva N. V. Platelet hemostasis and chronic hepatitis C. *Vestnik sovr. Clin. med*. 2019, Vol. 12, no. 2, pp. 23–27.
 25. Бидалова А.Р. Особенности системы гемостаза у больных хроническими гепатитами и циррозами печени. *Инфекционные болезни*, 2015. – Том 13., Вып. 3., С. 37–45.
Bilalova A. R. Features of the hemostasis system in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Infectious Diseases*. 2015, Volume 13, no. 3, pp. 37–45.
 26. Морозов Ю.А. Нарушения системы гемостаза при патологии печени и их диагностика. Геморр. диатезы, тромбозы и тромбофилии., 2014, no.14, С. 162–174.
Morozov Yu. A. Violations of the hemostatic system in liver pathology and their diagnosis. Hemorrhoids. diathesis, thrombosis and thrombophilia. 2014, No. 14, pp. 162–174.
 27. Шкляев А.Е., Малахова И.Г. Прогностическое значение показателей гемостаза при заболеваниях печени // Тромбоз, гемостаз и реология, 2016, Том 67, Вып. 3, С. 462–464.
Shklyayev A. E., Malakhova I. G. The predictive value of hemostasis indicators in liver diseases. Thrombosis, hemostasis and realology. 2016. Volume 67, no. 3, pp. 462–464.
 28. Spangenberg H. C., Blum H. T. Vasculitis and liver disease. *Praxis (Bern 1994)*. 2006, Vol. 95, no.40, pp. 1557–1562.
 29. Sune D., Saadoun D. Limal N. et al. Update in hepatitis C virus associated extrahepatic manifestations. *Rev Med Interne*. 2007, Vol. 28, no.6, pp. 388–393.
 30. Mason A. Role of viral replication in extrahepatic syndromes to hepatitis B virus infection. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2006, Vol. 52, no.1, pp. 53–66.
 31. Игнатова Т.М., Серов В.В. Патогенез хронического гепатита С.. *Арх. пат.*, 2001, no.3., С. 54–59.
Ignatova T. M., Serov V. V. Pathogenesis of chronic hepatitis C. *Arch. pat*. 2001, No. 3, pp. 54–59.