

ГЕПАТИТ С ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Белорусский государственный медицинский университет

Разработка проблемы этиопатогенетической значимости HCV-инфекции в развитии и течении ревматической патологии на основе комплексного клинико-лабораторного, инструментального, морфологического исследования печеночной и внепеченочной локализации вируса гепатита С у больных с ревматоидным артритом, системными заболеваниями соединительной ткани. Результаты 169 биопсий печени свидетельствуют о более интенсивном развитии фиброза в паренхиме печени, увеличении размеров портальной вены в группе лиц с сочетанной патологией по сравнению с изолированным течением ХГС ($p < 0,002$). Установлено, что снижение интенсивности деструктивного процесса в суставах и наличие более низкой рентгенологической стадии заболевания у лиц с сочетанной патологией свидетельствует об уменьшении эрозивного процесса в суставах при РА и снижении степени активности ревматоидного артрита в сочетании с ХГС ($p = 0,021$). Проведенное исследование свидетельствует о незначительной роли ВГС в генезе ревматических заболеваний, однако общие звенья патогенеза при обоих прогностически неблагоприятных заболеваниях способствуют частому выявлению перекрестных синдромов и препятствуют проведению классических схем терапии.

Ревматические заболевания имеют высокий удельный вес и поражают преимущественно лиц молодого, социально активного возраста, приводя к потере трудоспособности больных [1, 2, 4]. В последние годы достигнут большой прогресс в исследовании роли инфекционных и иммунологических процессов в патогенезе ревматических заболеваний [3].

Однако проблема далека от окончательного решения, по-прежнему остается невыясненным вопрос о происхождении ревматических заболеваний. Ряд авторов склоняется к вирусному генезу ревматоидного артрита, системной красной волчанки (СКВ), первичного синдрома Шегрена (ПСШ) и других иммунных заболеваний [11]. Имеющиеся сообщения о трансфор-

мации хронического гепатита в РА и данные об abortивном развитии артрита после трансплантации печени послужили предпосылкой к изучению роли вирусов, прежде всего вируса гепатита С (ВГС) в патогенезе и прогрессировании ревматических заболеваний.

На базе ревматологических отделений также неуклонно возрастает число больных с хроническими заболеваниями печени в том числе инфицированных вирусом гепатита С, протекающих со стертой клинической картиной и минимальной степенью воспалительной активности. Подобная ситуация приводит к тому, что выявляемая патология печени преимущественно наблюдается под диагнозами гипербилирубинемия и дискинезия желчевыводящих путей особенно в группе пациентов молодого, социально активного возраста, что некорректно с точки зрения оценки степени тяжести и прогноза заболевания. В данных случаях для проведения комплексной терапии необходимо тщательное исследование характера фиброза и активность локального воспалительного процесса в паренхиме печени, которое не возможно исследовать без применения инвазивных методов исследования, к которым относится пункционная биопсия печени (ПБП). Важным дополнением к необходимости проведения ПБП является то обстоятельство, что биохимические показатели, получаемые при лабораторном исследовании крови не коррелируют с данными морфологии. У лиц с минимальной степенью активности необходимо морфологическое подтверждение диагноза и длительный период наблюдения за функциональными пробами печени. Интерпретация данных биопсии является важной составной частью диагностического процесса при системных заболеваниях соединительной ткани, протекающих с поражением печени.

Ряд исследователей считает, что факт обнаружения ВГС в тканях еще не дает ответа на вопрос, является ли вирус гепатита С непосредственным участником, триггером или случайной «находкой» при ревматических болезнях [7, 12].

В исследованиях последних лет установлено, HCV-инфекция имеет прочные связи с полным или неполным синдромом криоглобулинемии, лимфопролиферативными заболеваниями. При некоторых ревматических заболеваниях эта связь сомнительна или не доказана [10].

Клиническая картина при сочетанной патологии характеризуется как атипичная или малосимптомная [13]. Диагностика перекрестных синдромов ревматических заболеваний с поражением печени, в том числе вызванных вирусом гепатита С в клинической практике основана на применении достаточно сложных инструментальных, морфологических, серологических и иммуногистохимических методов, которые только начинают применять в лечебных учреждениях РБ.

Как распространенность и участие гепатотропных вирусов в развитии аутоиммунных заболеваний, так и возможности коррекции сочетанной патологии при обоих прогностически неблагоприятных заболеваниях мало изучены до настоящего времени [8, 9].

Цель работы – разработка проблемы этиопатогенетической значимости HCV-инфекции в развитии и

течении ревматической патологии на основе комплексного клинико-лабораторного, инструментального, морфологического исследования печеночной и внепеченочной локализации вируса гепатита С у больных с ревматоидным артритом, системными заболеваниями соединительной ткани (СКВ, системным склерозом, первичным синдромом Шегрена) и реактивными артритами.

Объект исследования. Больные ревматическими заболеваниями: ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, системным склерозом, первичным синдромом Шегрена, остеоартрозом, реактивными артритами в сочетании с HCV-инфекцией.

Предмет исследования. Молекулярная диагностика вируса гепатита С. Пункционная биопсия печени и почек с морфологической оценкой биоптатов. Антинуклеарные антитела, нейтрофилы и лимфоциты при сочетанной патологии. Жирнокислотные спектры нейтрофилов и сыворотки крови. Лучевые методы диагностики при ревматических заболеваниях и хроническом гепатите С.

Основное содержание работы

Отбор больных ревматологического профиля на вирусологическое исследование сыворотки крови производился с учетом гепатомегалии, нарастания активности аминотрансфераз, гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы и в качестве скринингового контроля на ХГС. Больные находились на стационарном лечении в отделении ревматологии УЗ «9-ой городской клинической больницы г. Минска» или состояли под наблюдением консультативно-диспансерного кабинета Республиканского центра ревматологии. Пациенты с хроническими заболеваниями печени и группы контроля лечились или проходили обследование в отделениях гепатологии, портальной гипертензии УЗ «9 ГКБ», в отделении гастроэнтерологии 432 Главного военного клинического центра МО РБ и отделении нефрологии УЗ «5 ГКБ».

Для выполнения поставленных в диссертационной работе задач было отобрано 479 человек. В данную группу вошли 293 пациента с ревматическими заболеваниями, из них больных РА было – 143, СКВ – 39, СС – 19, ПСШ – 13, РеА – 60, ОА – 19 человек. Для верификации наблюдаемых изменений при ревматических заболеваниях на фоне ХЗП по клинико-лабораторным данным и морфологическому строению паренхимы печени была отобрана группа сравнения в составе 148 пациентов, в которую вошли больные ХГС, ХГВ, коинфекцией гепатотропными вирусами, циррозом печени, хроническим невирусным гепатитом (ХГ) и доброкачественной гипербилирубинемией. Контрольную группу практически здоровых лиц составили 38 человек.

По половым и возрастным характеристикам группы сравнения и контроля соответствовали обследуемым подгруппам пациентов СЗСТ. Для постановки диагноза СЗСТ использовали диагностические критерии американской ревматологической ассоциации (АРА) и стран СНГ (В.А. Насоновой, Н.В. Бунчук – 1997, Development and validation of the European League Against Rheumatism criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of

Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria-1996).

Длительность гепатита С оценивалась по трем позициям: 1 – по данным анамнеза; 2 – по результатам исследования сыворотки крови на анти-НСV методом ИФА больных ревматологического отделения 9 – ГКБ в 1996 – 1999 гг.; 3 – по результатам ПЦР диагностики стекловидных тел нейтрофилов и лимфоцитов.

Для анализа распространенности поражения органов и тканей вирусом гепатита С в 36 случаях был исследован аутопсийный материал.

В диссертационной работе представлены результаты 169 пункционных биопсий печени. У 13 пациентов с ХГС и реактивным артритом была произведена биопсия почки для уточнения характера сопутствующего гломерулонефрита. Данная группа лиц служила также для анализа тропности вируса гепатита С к почечной ткани.

Результаты исследования

Распространенность HCV-инфекции и характер поражения печени у больных РА и системными заболеваниями соединительной ткани. Для оценки распространенности HCV-инфекции было проведено скрининговое взятие крови у 207 пациентов с ревматическими заболеваниями. У данной группы лиц проводили исследование венозной крови на содержание маркеров вирусных гепатитов В и С. В исследуемую группу вошли больные РА-80 человек, РеА – 43 пациента, СКВ – 21, СС – 13, ПСШ и ОА – по 7 человек. В число обследованных пациентов неизбежно попали больные с другими ревматическими заболеваниями, не вошедшими в основные группы сравнения. Это были больные с дерматомиозитом – 2, хронической ревматической болезнью сердца – 11, анкилозирующим спондилоартритом – 5, подагрой – 2, псориатической артропатией – 2, системными васкулитами – 6, еще 8 больных имели редкую патологию – синдром Шарпа, Лаймскую болезнь, синдром Стилла у взрослых и др., всего 34 пациента, которые в дальнейшем были исключены из основной группы.

Из 207 больных у 26 (12,2 %) были обнаружены маркеры вирусов гепатита В и С (HBV – 3,5 %, и для HCV – 8,7 %). Критерий χ^2 равен в выборке 4,41 для групп РА HBV и РА HCV, чему соответствует достоверность $p=0,036$. В целом в группе ревматических заболеваний хронический гепатит В регистрировался достоверно реже ХГС $p=0,016$. Из причин инфицирования на долю медицинских вмешательств у больных РА приходится до трети всех возможных путей инфицирования вирусом гепатита С, в основном обусловленные обширными хирургическими вмешательствами и необходимостью проведения переливания крови и ее компонентов. Асоциальный образ жизни – причина 26,6% случаев инфицирования ВГС.

В результате скринингового обследования группы с применением методов ИФА с последующим контролем крови на РНК ВГС выявлено 19,9% вирусоносителей, не представляющих опасности в их организме HCV-инфекции, при этом 6,6% были серонегативны по иммуноферментной, то есть массовой методике обследования и представляли собой наибольшую опасность в плане передачи вируса. По результатам проведен-

ного исследования установлено, что вирусами парентеральных гепатитов возможно инфицирование в любых возрастных группах, однако вирусным гепатитом В чаще болеют в более молодом возрасте еще до развития ревматической патологии. Обнаружение хронического гепатита С у исследованной категории больных происходило уже на фоне ревматической патологии, по-видимому, из-за невозможности диагностировать дебют гепатита С по малосимптомной клинической картине. При увеличении длительности течения ревматической патологии вероятность инфицирования вирусом гепатита С достоверно возрастает ($r=0,56$, $p<0,05$). Обнаружение хронического гепатита коррелирует с наличием системности при ревматических заболеваниях ($r=0,69$, $p<0,02$).

В целом, число вирусоносителей среди пациентов с ревматической патологией превышает среднестатистические показатели более чем в два раза и служит основанием для изучения степени влияния различных прогностически неблагоприятных заболеваний на течение каждого из них.

Частота встречаемости некоторых синдромов при ревматических заболеваниях с сочетанием с ХГС. Необходимо отметить чрезвычайное разнообразие клинических проявлений каждого из заболеваний, входящих в группу СЗСТ [5, 6]. Проанализирована клиническая симптоматика поражения печени у 58 больных ревматическими заболеваниями в сочетании с HCV-инфекцией, в которую вошли 30 пациентов с РА С, СКВ С – 7, СС С – 2, ПСШ С – 3, РеА С – 12 и ОА С – 4.

Клинические проявления хронического гепатита (слабость, утомляемость, отсутствие аппетита, тошнота, вздутие живота, неопределенные боли в верхней половине живота и в правом подреберье) отмечены у 57% больных ревматическими заболеваниями, инфицированными вирусом гепатита С. Выраженную слабость отмечали преимущественно пациенты с ХГС, что достоверно чаще отмечалось в сравнении с больными ревматическими заболеваниями без и в сочетании с ХГС $\chi^2 = 24,9$ ($p=0,001$) и $\chi^2 = 14,4$ ($p=0,001$) соответственно. Желтуха достоверно чаще отмечается при ХГС в сравнении с ревматическими заболеваниями в сочетании с ХГС $\chi^2 = 5,2$ ($p=0,016$). Боли в правом подреберье также чаще отмечали больные ХГС по сравнению с изолированным течением ревматических заболеваний $\chi^2 = 15,6$ ($p=0,001$). Тяжесть в правом подреберье отмечали преимущественно больные с ХГС $\chi^2 = 29,1$ ($p=0,001$) по сравнению с больными ревматическими заболеваниями и ревматической патологией в сочетании с ХГС $\chi^2 = 7,02$ ($p=0,008$). Тяжесть в правом подреберье также чаще была выявлена у больных с ревматическими заболеваниями и ХГС по сравнению с изолированным течением ревматической патологии $\chi^2 = 7,4$ ($p=0,007$).

Клинические проявления поражения печени при сочетанной патологии у большинства обследованных не резко выражены (гепатомегалия – 15,5%, гиперферментемия – 12,6%) и доминируют полиартралгия, что позволяет утверждать некоторым авторам о наличии «ревматических масок» вирусных гепатитов [11].

Полиартралгия при ревматических заболеваниях

☆ Лечебно-профилактические вопросы

в сочетании с ХГС или хроническими неспецифическими заболеваниями печени встречается одинаково часто и достоверно выше, чем при ревматической патологии без поражения печени $\chi^2 = 12,1$ ($p=0,001$) и $\chi^2 = 4,8$ ($p=0,028$) соответственно. Наличие полиартралгии так же выше при ревматических заболеваниях в сравнении с пациентами с ХГС $\chi^2 = 13,1$ ($p=0,001$) и при ревматических заболеваниях в сочетании с ХГС в сопоставлении с пациентами, страдающими хроническим гепатитом С – $\chi^2 = 47,6$ ($p=0,0001$). Наоборот, пациентов с полиартритом достоверно выше при ревматических заболеваниях, чем при ревматической патологии, протекающей с ХЗП $\chi^2 = 10,1$ ($p=0,002$). Так же полиартрит чаще отмечен у лиц с ревматической патологией по сравнению с ХГС $\chi^2 = 33,9$ ($p=0,0001$) и при ревматических заболеваниях в сочетании с ХГС по сравнению с пациентами с ХГС без ревматической патологии $\chi^2 = 14,9$ ($p=0,001$). В целом прослеживается следующая направленность в изменении классической клинической картины ревматических заболеваний на фоне ХГС, а именно: усилении проявлений суставного синдрома у пациентов с первоначально неиммунными поражениями суставов, например, при остеоартрозе и abortивное течение артрита в группе лиц с аутоиммунными заболеваниями. При этом выраженность жалоб «печеночного» характера достоверно уменьшалась при сочетанной патологии по сравнению с изолированным течением хронических заболеваний печени.

Ревматоидный артрит в сочетании с хроническим гепатитом С

Подгруппы больных РА С и РА не отличались по возрасту ($47,6 \pm 2,5$ лет) и ($45,6 \pm 2,3$ лет), длительности основного заболевания ($8,9 \pm 1,2$ лет и $9,21,1$ лет соответственно), но обнаружены достоверные различия по стадии заболевания пациентов. Так, при РА с гепатитом С чаще регистрируется II рентгенологическая стадия РА, при изолированном течении РА в подобной же возрастной группе с одинаковой продолжительностью заболевания нами регистрировалась преимущественно III рентгенологическая стадия заболевания (коэффициент тау-Кендалла = $0,26$, $p=0,021$). Данный факт свидетельствует о более доброкачественном течении деструктивного процесса в суставах, меньшем количестве эрозий в костной ткани при сочетании РА и гепатита С.

Нами отмечено, что при РА в сочетании с хроническим невирусным гепатитом в 10 % регистрируется почечная патология. При СКВ и РА с системными проявлениями в морфологической картине преобладала мезангиальная гиперклеточность, утолщение базальной мембраны капилляров, изменение мезангиального матрикса, что позволяло судить о наличии хронического активного процесса, характерного для мезангиопролиферативного гломерулонефрита. При РА на фоне ХГС гломерулонефрит диагностировали в 3,7 % случаев, амилоидоз и пиелонефрит – в 7,4% случаев.

В подгруппе больных с ревматическими заболеваниями без ХГС достоверно чаще выявлялся хронический гломерулонефрит, чем в группе больных с ХГС $\chi^2 = 8,5$ ($p=0,004$). При ревматических заболеваниях в сочетании и без хронического гепатита число пациен-

тов с хроническим гломерулонефритом превышает выявляемость гломерулонефрита у лиц с ХГС без ревматической патологии $\chi^2 = 5,6$ ($p=0,018$) и $\chi^2 = 5,9$ ($p=0,015$) соответственно.

Из результатов морфологического исследования биоптатов почек следует, что наличие вируса гепатита С при ревматических заболеваниях не усугубляет течение почечной патологии и не изменяет частоту встречаемости основных морфологических вариантов хронического гломерулонефрита, где определяющими факторами служат активность процесса и длительность системного заболевания соединительной ткани.

Типы иммунофлуоресценции при сочетанной патологии

Типы иммунофлуоресцентного свечения исследованы у 41 пациента с ревматическими заболеваниями в сочетании с ХЗП. В целом, для ревматических заболеваний, ассоциированных с вирусом гепатита С, наиболее патогномичным было обнаружение антимитохондриальных антител и присутствие цитоплазматического в сочетании с мелкозернистым (ядерным) типами свечения. Достоверные различия ($p=0,047$) получены в группах сравнения ХГС – ХГ при ревматических заболеваниях. Следовательно, вирусные гепатиты, прежде всего ХГС, достоверно увеличивают вероятность обнаружения антимитохондриальных антител на фоне ревматической патологии.

При СЗСТ наиболее часто встречались гомогенный и периферический типы свечения, характерные для наличия АТ к dsDNA, ssDNA, гистонам и ламинам. Следует отметить, что при РА и у больных с не аутоиммунной патологией также может быть гомогенное и мелкозернистое свечение, но при этих заболеваниях свечение ассоциируется с низкими титрами и слабой интенсивностью. Достоверные различия получены в группах ревматических заболеваний в сочетании с ХГС и без гепатита по мелкозернистому ($p=0,003$) и гомогенному мелкозернистому ($p=0,019$) типам свечения.

Таким образом, наличие вирусного гепатита на фоне уже имеющейся аутоиммунной патологии приводит к уменьшению интенсивности образования антител, что подтверждается низкой интенсивностью свечения образцов сывороток крови и невысокими преимущественно $1/40$ – $1/80$, титрами антител. Больные, у которых выявлялись антимитохондриальные антитела, в диагностическом титре при нормальных показателях функциональных печеночных тестов впоследствии имели клиническую и биохимическую картину холестаза.

Морфологический характер поражения печени при ревматических заболеваниях. При морфологической оценке биопсийного материала большое внимание уделялось характеристике изменений цитоплазмы гепатоцитов, наличию цитоплазматических включений, изменений ядер, их полиморфизм, распространенность некрозов гепатоцитов, наличие во внутри и междольковых протоках холестазов, выраженность лимфоидной инфильтрации порталов трактов и степень развития фиброза. На основании морфологического исследования был определен гистологический индекс степени активности (ГИСА) и стадии

хронизации заболевания (ГИСХ).

Нами установлено, что при СЗСТ нет пациентов с отсутствием активности воспалительного процесса в печеночной ткани по данным биопсий. При всех ревматических заболеваниях присутствие HCV-инфекции приводит к усилению активности воспалительного процесса в печеночной ткани, а именно к разрушению пограничной пластинки с образованием ступенчатых некрозов.

На фоне иммунной патологии (РА, СКВ, СС, ПСШ) морфологическая диагностика вирусного поражения достаточно сложна, диагностируемость HCV-инфекции составляет 40 – 60%, чаще всего устанавливается неспецифический характер поражения.

Течение и длительность ревматического заболевания изменяют морфологическую картину печеночной ткани при сочетанной патологии. Так, колликвационные и ступенчатые некрозы – косвенный маркер сочетанной патологии при РА С. Ступенчатые некрозы перипортальных зон печеночных долек зарегистрированы нами при РА С и РА соответственно в 37,5 %, 12,5% случаев. Наибольшие изменения касались различий в балле дистрофических изменений и ГИСА при РА С – РА микст вирусный гепатит ($p < 0,05$). При малых различиях – в степени фиброза и индексе хронизации заболевания во всех группах РА с наличием и без вирусного гепатита. Наличие ХГС при РА и СКВ не влияет на степень активности воспалительного процесса в ткани печени и степень хронизации гепатита. Наличие хронических диффузных заболеваний печени невирусного генеза при СКВ наиболее значимо угнетает гистологическую картину заболевания, т.е. длительность процесса и последствия применения базисной терапии имеют определяющую роль, а не этиологический фактор.

Повреждения ткани печени при ревматических заболеваниях во многом сходны независимо от этиологии гепатита, как сопутствующего заболевания: характерны круглоклеточные инфильтраты в печени, дистрофия и некрозы гепатоцитов. Для морфологической верификации поражения печени при ХГС наиболее значимо выявление сочетания жировой дистрофии с гидропической, с преобладанием жировой; определение гетерогенности (анизозитоза) гепатоцитов, обнаружение лимфоидной инфильтрации портальных трактов, образование цепочек лимфоцитов в синусоидах; очагов некроза гепатоцитов и поражения желчных протоков (их деструкции, пролиферации, склероза).

Помимо общих изменений в печени, есть определенная специфика, обусловленная основным заболеванием. Так, при РА и СКВ – это выраженная жировая дистрофия гепатоцитов. В стадии ремиссии основного заболевания постоянно выявляется гидропическая дистрофия, сочетающаяся с очаговой жировой и внутридольковыми круглоклеточными инфильтратами. В стадии обострения основного заболевания характерна воспалительная инфильтрация портальных трактов с разрушением пограничной пластинки и проникновением инфильтрата в паренхиму, появлением перипортальных некрозов.

Обнаруженные изменения в ядрах гепатоцитов при

сочетанной патологии свидетельствовали, что при СКВ С наиболее характерно обнаружение гликогеновой вакуолизации, при системном склерозе в сочетании с HCV-инфекцией – обнаружение двухядерных гепатоцитов, для РА С было патогномично определение гиперхромии ядер гепатоцитов. Накопление липофусцина, очаговая гликогеновая вакуолизация ядер, служат критерием интоксикации и маркером неспецифического-реактивного гепатита отмечаемого при СЗСТ в сочетании с ХГС.

Степень фиброза прогрессивно возрастает от группы больных с реактивным артритом к СКВ, РА, СС в сочетании с ХГС. Обилие внутриядерных включений, их полиморфизм, даже при минимальной инфильтрации как правило свидетельствовали не только о ХГС, но и об активной репликации вируса. Установлено, что нарушение долькового строения паренхимы печени находится в прямой зависимости от уровня гамма-глобулинов $r_s = 0,42$ ($p = 0,005$). Сохранение балочной структуры находится в обратной корреляции $r_s = -0,92$ ($p = 0,01$) от уровня лейкоцитоза. Длительность вирусного гепатита С находилась в высокой прямой корреляционной связи с наличием внутридольковых фокальных некрозов $r_s = 0,97$ ($p = 0,001$) и прогрессированием фиброза $r_s = 0,29$ ($p = 0,004$). Жировая дистрофия коррелирует с уровнем СРБ $r_s = 0,73$ ($p = 0,027$). Пролиферация желчных протоков обратно пропорциональна уровню щелочной фосфатазы $r_s = -0,55$ ($p = 0,019$). Уровень щелочной фосфатазы также коррелировал с нарушением балочного строения гепатоцитов $r_s = 0,31$ ($p = 0,011$). Степень активности ревматических заболеваний прямопропорциональна величине дистрофических изменений гепатоцитов $r_s = 0,31$ ($p = 0,049$). Наличие системных проявлений заболеваний коррелирует с частотой обнаружения неспецифического процесса в печеночной ткани при ПБП $r_s = 0,69$ ($p = 0,002$).

Увеличение стадии РА и СС имеет высокую корреляцию с выраженностью перипортальных, перисинусоидальных некрозов вплоть до мостовидных $r_s = 0,9$ ($p = 0,001$). Вероятность обнаружения системных проявлений при СЗСТ увеличивается при регистрации цепочек лимфоцитов в биоптате $r_s = 0,58$ ($p = 0,05$). У лиц женского пола при СЗСТ наиболее характерно обнаружение лимфоидных фолликулов в портальных трактах $r_s = 0,77$ ($p = 0,041$). Лимфоидные фолликулы преимущественно определялись у пациентов с ускоренным СОЭ $r_s = 0,82$ ($p = 0,01$) и коррелировали с уровнем лимфоцитов крови $r_s = 0,89$ ($p = 0,044$).

При длительном течении ревматических заболеваний уменьшается вероятность обнаружения лимфоидных фолликулов $r_s = -0,72$ ($p = 0,02$), но возрастает вероятность регистрации портосептальных септ $r_s = 0,80$ ($p = 0,01$), что свидетельствует о прогрессировании фиброза в печеночной ткани. Перипортальные сегментарные некрозы гепатоцитов части портальных трактов обратно пропорциональны величине криоглобулинемии $r_s = -0,61$ ($p = 0,05$) и уровню альбуминов сыворотки крови $r_s = 0,59$ ($p = 0,05$). Уровень криоглобулинов обратно пропорционален интенсивности пролиферации желчных протоков $r_s = -0,92$ ($p = 0,01$) и находится в прямой зависимости от наличия воспали-

☆ Лечебно-профилактические вопросы

тельной инфильтрации в портальных трактах $r_s = 0,74$ ($p=0,02$).

Увеличение титра РФ коррелирует с пролиферацией желчных протоков $r_s = 0,65$ ($p = 0,04$) и фиброзом в портальных трактах $r_s = 0,73$ ($p=0,02$). Уровень билирубина находится в прямой корреляционной зависимости $r_s = 0,88$ ($p=0,01$) от интенсивности некроза в клетках в перипортальных, перисинусоидальных пространствах выраженности лимфогистоцитарной инфильтрации $r_s = 0,62$, ($p=0,037$), расширения портальных трактов $r_s = 0,33$ ($p=0,014$) и нарушением долькового строения печени $r_s = 0,22$ ($p=0,029$).

Значения ГТП достоверно повышаются при интенсивной деструкции желчных протоков $r_s = 0,95$ ($p=0,001$) и выраженности некротических изменений вплоть до мостовидных некрозов $r_s = 0,95$ ($p=0,001$), а так же нарушению балочного и долькового строения печени соответственно $r_s = 0,37$ ($p=0,023$) и $r_s = 0,35$ ($p=0,03$). В то же время уровень альбуминов обратно пропорционален интенсивности баллонной дистрофии гепатоцитов $r_s = - 0,46$ ($p=0,022$) и выраженности нарушения долькового строения печени $r_s = - 0,39$ ($p=0,007$).

Число палочкоядерных нейтрофилов периферической крови находится в прямой связи с внутريدольковыми фокальными некрозами $r_s = 0,66$ ($p=0,04$), нарушением долькового строения печени $r_s = 0,28$ ($p=0,005$) и гистологическим индексом степени активности $r_s = 0,16$ ($p=0,021$). Уровень сегментоядерных нейтрофилов обратно пропорционален частоте обнаружения лимфогистоцитарных инфильтратов в портальных трактах $r_s = - 0,21$ ($p=0,027$) и нарушению балочного строения печени $r_s = - 0,25$ ($p=0,009$). То есть у пациентов с нарушением балочного строения гепатоцитов регистрируется меньший уровень сегментоядерных нейтрофилов и больший лимфоцитов, подобные изменения в крови характерны при наличии хронических вирусных инфекций.

Ступенчатые некрозы портальных трактов находятся в прямой корреляции со стадией заболевания, уровнем общего белка, γ -глобулинов крови ($p<0,05$).

При сопоставлении структурных изменений в гепатоцитах обнаружено, что доминирующие изменения в морфологической картине печеночных биоптатов при ревматической патологии занимает именно ревматическая патология и она является более значимой с точки зрения индукции основных гистологических изменений в печеночной дольке. У пациентов с ревматическими заболеваниями по сравнению с больными ХГС достоверно чаще нарушено дольковое строение печени ($p=0,001$), регистрируются фокальные некрозы гепатоцитов ($p=0,05$), расширение портальных трактов ($p=0,012$), пролиферация РЭС и желчных протоков ($p=0,001$).

У лиц с наличием хронического гепатита С и ревматической патологии, и ревматическими заболеваниями без ХГС нет достоверных различий ни в клеточном строении, ни в цитоплазматических и ядерных изменениях в гепатоцитах, но присутствует принципиальная разница в локализации воспалительного инфильтрата и его составе. Так, обнаружение внутридольковой инфильтрации при изолированном течении ревматических заболеваний фиксируется в 82,9%-90,2% случаев

и достоверно отличается от ХГС без ревматической патологии, где она регистрируется в 53,8%-63,5% случаев ($p=0,004$). Инфильтрат при ХГС был в основном представлен лимфогистиоцитами. В тоже время в группе ревматических заболеваний в сочетании с ХГС воспалительный инфильтрат регистрировался в 70,6%-76,0% случаев и представлен помимо круглоклеточных элементов скоплениями полиморфноядерных нейтрофилов и эозинофилов.

Присоединение ХГС на фоне имеющейся ревматической патологии в исследованной группе пациентов уменьшало выраженность воспалительной инфильтрации внутри долек (по сравнению с изолированным течением ревматических заболеваний) и изменяло клеточный состав в сторону преобладания лимфогистоцитарных элементов.

Согласно полученным данным исследования, отмечены разнонаправленные тенденции в изменении гистологических индексов на фоне HCV-инфекции (их рост в сравнении РА – РА С, СС – СС С, РеА – РеА С или снижение СКВ – СКВ С).

Статистически значимы были различия по ГИСА и ГИСХ в сравнении пациентов с РА С и хроническим не вирусным гепатитом, а так же СС С и ХГ ($p<0,05$). Причем гистологические индексы при РА С и СС С были выше таковых, чем при хронических заболеваниях печени без СЗСТ, что свидетельствует о более значимых изменениях в активности и хронизации процесса при сочетанной патологии. При РА ХГ и СКВ ХГ, также достоверно увеличивалась активность процесса и стадия хронизации при сочетанной патологии ($p<0,05$).

Таким образом, гистологическая активность морфологических проявлений в печеночной ткани при ревматических заболеваниях на фоне ХГС достоверно ниже, чем при ревматической патологии в сочетании с ХЗП $\chi^2=6,7$ ($p=0,035$). При отсутствии достоверных различий в подгруппах ревматические заболевания с ХГС и изолированная ревматическая патология ($p=0,37$).

Для ревматических заболеваний в сочетании и без гепатита С характерно достоверное увеличение частоты обнаружения пигментов в цитоплазме гепатоцитов $\chi^2 = 13,7$ и $\chi^2 = 14,5$ ($p=0,001$) соответственно в сопоставлении с больными с ХГС без ревматической патологии

Аналогичные данные получены по частоте верификации расширения портальных трактов $\chi^2 = 3,4$ ($p=0,047$) и $\chi^2 = 7,5$ ($p=0,006$), наличие эозинофильных масс и эластической деструкции в стенке печеночной артерии $\chi^2 = 4,9$ ($p=0,026$) и $\chi^2 = 21,3$ ($p=0,001$), а также наличие пролиферации желчных протоков, как одного из критериев интенсивности воспалительного процесса в печеночной ткани $\chi^2 = 9,2$ ($p=0,002$) и $\chi^2 = 24,7$ ($p=0,001$) в сравнении ревматических заболеваний с наличием и без вируса гепатита С, и хроническим гепатитом С без ревматической патологии.

Нами не обнаружено достоверных различий в сравнении основных гистологических индексов (ГИСА, ГИСХ) при ревматических заболеваниях с наличием и без ХГС, однако частота встречаемости дистрофических изменений и некрозов гепатоцитов при сочетанной патологии была ниже, чем при сочетании ревматических заболеваний с ХЗП.

В целом при ревматических заболеваниях в сочета-

нии с ХГС преобладает минимальная и умеренная степени гистологической активности в печеночной ткани, а при ревматической патологии в сочетании с хроническими диффузными заболеваниями печени не вирусной природы – умеренная и высокая степени гистологической активности морфологических изменений в биоптатах печени.

Данные по стадии фиброза достоверно различны при сопоставлении больных с ревматическими заболеваниями на фоне ХЗП и ревматическими заболеваниями без гепатита $\chi^2=10,7$ ($p=0,003$), где на фоне ХЗП стадия фиброза более высокая.

Следовательно, в большей степени наличие хронического неспецифического гепатита (в том числе медикаментозно индуцированного), а не вируса гепатита С определяют гистологическую картину изменений в печеночной ткани и степень выраженности морфологических изменений в печени вызывает именно длительно существующая ревматическая патология и последствия базисной терапии. В практическом плане, при длительно существующей гиперферментемии с невозможностью установления этиологического фактора гепатита, проведение пункционной биопсии печени с морфологической оценкой биоптата становится совершенно обоснованной.

Выводы

1. Согласно результатам проведенного исследования наличие хронического гепатита С при ревматической патологии приводит к более доброкачественному течению полиартрита с одной стороны, но субклиническому прогрессирующему развитию фиброза печени с другой. Относительно благоприятное течение ревматической патологии на фоне гепатита С обусловлено снижением образования (продукции) антител в печени.

2. Приоритет молекулярной диагностики утверждён в связи с большой вероятностью получения ложноположительных заключений по данным ИФА на фоне аутоиммунной патологии. Активность репликации вируса гепатита С в биоптате не соответствует уровню цитолиза, определяемому чаще всего по величине АЛТ.

3. Полученные нами данные свидетельствуют о незначительной роли вируса гепатита С в генезе ревматических заболеваний, однако общие звенья патогенеза при обоих прогностически неблагоприятных заболеваниях способствуют частому выявлению перекрес-

тных синдромов и препятствуют проведению классических схем терапии.

Литература

1. Клинико-генетические аспекты ревматических болезней / Л. И. Беневоленская [и др.]. М.: Медицина, 1989. – 224 с. (53)
2. Насонов, Е. Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита с позиций доказательной медицины: новые рекомендации / Е. Л. Насонов // Рус. мед. жур. 2002. Т. 10, № 6. С. 294 – 301. (88)
3. Насонова, В. А, Насонов, Е. Л., Алекперов, Р. Т., Алексеева, Л. И. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний под ред. В. А, Насоновой, Е. Л., Насонова // Рук. Для практикующих врачей. М.: «Литтерра». 2003. Т.3. 508 с.
4. Сигидин, Я. А. Ревматоидный артрит / Я. А. Сигидин, Г. В. Лукина. М.: АНКО, 2001. 328 с. (119)
5. Сорока, Н. Ф. Ревматоидный артрит / Н. Ф. Сорока, Г. П. Матвейков // Справочник терапевта / под ред. Г. П. Матвейкова. Минск: Беларусь, 2000. 846 с. (125)
6. Сорока, Н. Ф. Ревматоидный артрит: проблемы диагностики и лечения / Н. Ф. Сорока, В. Е. Ягур. Минск: Беларусь, 2000. 190 с. (126)
7. Шерлок, Ш. Заболевания печени и желчных путей: пер. с англ. / Ш. Шерлок, Дж. Дули. М.: Гэотар Медицина, 1999. 864 с. (142)
8. Czaja, A. Histological findings in chronic hepatitis C with autoimmune features / A. Czaja, H. Carpenter // Hepatology. 1997. Vol. 26, № 2. P. 459 – 466. (252)
9. Hepatitis C virus-related arthritis: characteristics and response to therapy with interferon alpha / E. Zuckerman [et al.] // Clin. Exp. Rheumatol. 2000. Vol. 18, № 5. P. 579 – 584. (329)
10. Lovy, M. Rheumatic disorders associated with hepatitis C / M. Lovy, G. Starkebaum // Baillieres. Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. 2000. Vol. 14, № 3. P. 535 – 557. (377)
11. Manns, M. Autoimmunity and extrahepatic manifestations in hepatitis C virus infection / M. Manns, E. Rambusch // J. Hepatol. 1999. Vol. 31, suppl. 1. P. 39 – 42. (385)
12. Zignego, A. Extrahepatic manifestations of HCV infection: facts and controversies / A. Zignego, C. Brechot // J. Hepatol. 1999. Vol. 31, № 2. P. 369 – 376. (520)
13. Zuckerman, E. Management of hepatitis C virus-related arthritis / E. Zuckerman, D. Yeshurun, I. Rosner // BioDrugs. 2001. Vol. 15, № 9. P. 573 – 584. (521).