

Криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита С: 20-летний опыт лечения

Т.М. ИГНАТОВА^{1,2}, Л.В. КОЗЛОВСКАЯ¹, Н.Б. ГОРДОВСКАЯ¹, О.А. ЧЕРНОВА¹, С.Ю. МИЛОВАНОВА^{1,2}, П.И. НОВИКОВ¹, Т.П. НЕКРАСОВА¹, Т.В. БЕКЕТОВА², Н.А. МУХИН¹

¹ГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Обобщить опыт многопрофильного терапевтического стационара в лечении больных криоглобулинемическим васкулитом (КВ), ассоциированным с вирусом гепатита С (HCV).

Материалы и методы. Обследовали и наблюдали в среднем $2,8 \pm 3,6$ года 72 больных хроническим гепатитом С (ХГС) с ассоциированным с HCV КВ (средний возраст $49,4 \pm 10,3$ года). Эффективность традиционной (глюкокортикостероиды \pm циклофосфамид) и селективной (ритуксимаб) иммуносупрессивной терапии (ИСТ) оценена в 31 и 15 наблюдениях соответственно, противовирусной терапии (ПВТ) — в 25. Активность васкулита оценивали с помощью BVAS (Birmingham vasculitis activity score). Изучали выживаемость больных, проводили многофакторный логистический регрессионный анализ.

Результаты. У 24 (33,4%) из 72 больных имелась стадия цирроза печени (ЦП). Средняя оценка по BVAS до лечения составила $11,9 \pm 7,2$ балла (от 2 до 36 баллов). Тяжелая форма КВ (BVAS ≥ 15 баллов) имелась у 30,6% больных. ПВТ сопровождалась достижением устойчивого вирусологического ответа у 48%, клинической ремиссии — у 68% больных и имела преимущество перед ИСТ в отношении отдаленных результатов лечения. Ритуксимаб оказался статистически значимо эффективнее традиционных иммуносупрессоров (ремиссия 73 и 13% соответственно). У больных с тяжелыми формами васкулита наиболее эффективна сочетанная терапия (ритуксимаб и ПВТ). Умерли 16 больных: от осложнений васкулита 37,5%, инфекции 37,5%, осложнений ЦП 25%. Факторами, негативно влияющими на прогноз, явились возраст >55 лет (отношение шансов — ОШ 4,49), наличие ЦП (ОШ 3,68), почечной недостаточности (ОШ 4,66) и применение глюкокортикостероидов (ОШ 3,91).

Заключение. КВ, ассоциированный с HCV, может определять прогноз хронической инфекции HCV. ПВТ является терапией выбора у всех больных HCV КВ. У больных с тяжелыми формами васкулита ПВТ должна сочетаться с терапией ритуксимабом.

Ключевые слова: криоглобулинемический васкулит, вирус гепатита С, противовирусная терапия, интерферон- α , ритуксимаб.

Hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis: A 20-year experience with treatment

T.M. IGNATOVA^{1,2}, L.V. KOZLOVSKAYA¹, N.B. GORDOVSKAYA¹, O.A. CHERNOVA¹, S.Yu. MILOVANOVA^{1,2}, P.I. NOVIKOV¹, T.P. NEKRASOVA¹, T.V. BEKETOVA², N.A. MUKHIN¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Aim. To summarize the experience of a multidisciplinary therapy hospital in treating patients with hepatitis C virus (HCV)-associated cryoglobulinemic vasculitis (CV).

Subjects and methods. Seventy-two patients (mean age, 49.4 ± 10.3 years) with HCV-associated CV were examined and followed up for an average period of 2.8 ± 3.6 years. The efficiency of traditional (corticosteroids \pm cyclophosphamide) and selective (rituximab) immunosuppressive therapy (IST) was estimated in 31 and 15 observations, respectively, and that of antiviral therapy (AVT) in 25. Vasculitis activity was assessed using the Birmingham vasculitis activity score (BVAS). The patients' survival was studied; multivariate logistic regression analysis was carried out.

Results. 24 (33.4%) of the 72 patients had a stage of liver cirrhosis (LC). The pretreatment mean BVAS was 11.9 ± 7.2 (range 2 to 36). Severe CV (BVAS ≥ 15) was present in 30.6% of the patients. AVT was accompanied by achievement of sustained virologic response in 48% of the patients, clinical remission in 68% and had an advantage over IST in relation to long-term treatment results. Rituximab was significantly more effective than traditional immunosuppressants (remission rates of 73 and 13%, respectively). Combined therapy (rituximab and AVT) was most effective in patients with severe forms of vasculitis. Sixteen patients died from complications of vasculitis (37.5%), infection (37.5%), and LC (25%). The factors adversely affecting prognosis were age >55 years (odds ratio (OR), 4.49), the presence of LC (OR, 3.68), renal failure (OR, 4.66) and the use of glucocorticosteroids (OR, 3.91).

Conclusion. HCV-associated CV can determine the prognosis of chronic HCV infection. AVT is the treatment of choice in all patients with HCV-associated CV. AVT must be combined with rituximab therapy in patients with severe forms of vasculitis.

Keywords: cryoglobulinemic vasculitis, hepatitis C virus, antiviral therapy, interferon- α , rituximab.

В-НХЛ — В-клеточная неходжкинская лимфома
ГКС — глюкокортикостероиды
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ИСТ — иммуносупрессивная терапия
ИФН- α — интерферон- α
КВ — криоглобулинемический васкулит

КВ HCV — КВ, ассоциированный с HCV
КГ — криоглобулины
ОШ — отношение шансов
ПВТ — противовирусная терапия
ППВД — препараты прямого противовирусного действия
ПЦР — полимеразная цепная реакция

РТМ — ритуксимаб
 РФ — ревматоидный фактор
 СКГ — смешанная криоглобулинемия
 СКФ — скорость клубочковой фильтрации
 СРБ — С-реактивный белок
 УВО — устойчивый вирусологический ответ

ХГС — хронический гепатит С
 ЦНС — центральная нервная система
 ЦП — цирроз печени
 BVAS — индекс активности васкулита
 HCV — вирус гепатита С
 Ig — иммуноглобулины

Криоглобулинемический васкулит (КВ) — системный васкулит с поражением преимущественно мелких сосудов, характеризующийся наличием криоглобулинов (КГ) в сыворотке крови и клиническими проявлениями: триада Мельцера (сосудистая пурпура, артралгии, слабость), поражение почек, периферической нервной системы, синдром Рейно; реже — поражение сосудов центральной нервной системы (ЦНС), желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), легких, сердца [1].

КГ — сывороточные иммуноглобулины (Ig), обладающие способностью к обратимой преципитации при температуре ниже 37 °С. Их разделяют на 3 основных типа. В состав КГ I типа входят только моноклональные Ig одного и того же класса. КГ II и III типов, или смешанные КГ (составляющие почти 90% всех КГ), представлены Ig разных классов, как правило, поликлональным IgG и IgM с активностью ревматоидного фактора (РФ). При этом тип II содержит моноклональный IgM РФ (имеющий легкие цепи каппа), тогда как при III типе все компоненты поликлональные.

На протяжении нескольких десятилетий выделяли «эссенциальную» смешанную криоглобулинемию (СКГ), причина которой считалась не установленной, и вторичную СКГ, которая наблюдалась в сочетании с заболеваниями печени и почек, некоторыми инфекциями, ревматическими и злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями.

После идентификации вируса гепатита С (HCV) доказано, что этот вирус является основным этиологическим фактором СКГ, выявляющимся более чем в 90% случаев СКГ II типа и в 40–70% при СКГ III типа. У больных хроническим гепатитом С (ХГС) установлена высо-

кая частота развития СКГ (30–40%) и внепеченочных проявлений, среди которых преобладает васкулит [1–3]. При СКГ показана значительно более высокая, чем у больных ХГС без СКГ, частота не только проявлений, характерных для васкулита, но и В-клеточной неходжкинской лимфомы (В-НХЛ), ряда аутоиммунных синдромов и заболеваний [4, 5]. Клинические проявления васкулита развиваются чаще и протекают более тяжело при СКГ II типа. Наиболее подробно изучено поражение почек — криоглобулинемический мезангиокапиллярный гломерулонефрит, который, как правило, определяет прогноз КВ [6–8].

В последние годы в ряде зарубежных исследований, включавших от 24 до 231 больного [9–13], и в российском исследовании (21 больной) [14] дана клиническая характеристика КВ, ассоциированного с HCV (КВ HCV). Отмечается значительная вариабельность результатов исследований, касающихся как распространенности КВ среди больных ХГС со СКГ (от 5 до 30%), так и спектра клинических проявлений КВ. Это связано не только с истинными различиями (обусловленными генетическими и средовыми факторами), но и с отсутствием до последнего времени единых критериев диагностики КВ. Лишь в 2011 г. группой европейских экспертов предложены критерии диагностики КВ, которые валидизированы [15].

Установление роли HCV в качестве основного этиологического фактора СКГ радикально изменило подходы к лечению больных КВ, на протяжении многих лет сводившемуся к применению традиционных иммуносупрессоров — глюкокортикостероидов (ГКС) и циклофосфамида. Противовирусная терапия (ПВТ) стала наиболее важной составляющей лечения больных КВ HCV. Установлена также высокая эффективность CD-20 моноклональных антител — ритуксимаба (РТМ). Тем не менее больные КВ HCV представляют одну из наиболее трудных для лечения группу, что обусловлено иммуностимулирующими эффектами интерферона- α (ИФН- α), применяющегося в составе ПВТ, частотой рецидивов и резистентностью ряда проявлений КВ к терапии [16–18]. В отечественной литературе работы, посвященные проблеме лечения больных КВ HCV, ограничены анализом эффективности РТМ у 11 больных [19], а также описанием отдельных клинических наблюдений [20–23].

Цель исследования — дать клиническую характеристику КВ HCV, оценить прогноз заболевания и обобщить опыт многопрофильного терапевтического стационара в его лечении.

Сведения об авторах:

Козловская Лидия Владимировна — д.м.н. проф. каф. терапии и профессиональных болезней, в.н.с. отд. нефрологии НИИ урологии и репродуктивного здоровья человека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Гордовская Надежда Борисовна — доц. каф. нефрологии и гемодиализа

Чернова Ольга Алексеевна — аспирант каф. терапии и профессиональных заболеваний

Милованова Светлана Юрьевна — д.м.н. в.н.с. НОКЦ здоровьесберегающих технологий Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, лаб. изучения ревматологических проблем заболеваний печени НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой

Новиков Павел Игоревич — ассистент каф. терапии и профессиональных заболеваний

Некрасова Татьяна Петровна — к.м.н. доц. каф. патологической анатомии им. А.И. Струкова

Бекетова Татьяна Валентиновна — к.м.н., в.н.с. лаб. изучения ревматологических проблем заболеваний печени

Мухин Николай Алексеевич — акад. РАН, зав. каф. терапии и профессиональных болезней, дир. НОКЦ здоровьесберегающих технологий Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Контактная информация:

Игнатова Татьяна Михайловна — д.м.н., в.н.с., НОКЦ здоровьесберегающих технологий Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, лаб. изучения ревматологических проблем заболеваний печени НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой; 119021 Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 5; e-mail: tmignatova@gmail.com

Материалы и методы

Работа основана на изучении 72 больных ХГС с КВ, наблюдавшихся в клинике им. Е.М. Тареева с 1995 по 2014 г. Диагноз КВ устанавливали в соответствии с критериями заболевания, предложенными в 2011 г. [15]. У всех больных исключали другие этиологические факторы поражения печени, ВИЧ-инфекцию. Длительность наблюдения больных в клинике составила от 3 мес до 20 лет, в среднем — $2,8 \pm 3,6$ года.

Проводили клинико-лабораторное и инструментальное обследование. Определяли содержание КГ методом преципитации, уровни Ig в сыворотке крови, общей гемолитической активности комплемента (СН50), активности РФ, С-реактивного белка (СРБ), антинуклеарных антител, α -фетопротина, а также поверхностный антиген вируса гепатита В, антитела к ВИЧ и HCV методом иммуноферментного анализа. Выявление РНК HCV в плазме крови проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора МЗ РФ.

У 17 больных выполняли морфологическое исследование ткани печени, у 9 — других органов и тканей (почка, кожа, мышца). У 20 (27,8%) пациентов оценку стадии фиброза печени проводили методом ультразвуковой эластометрии на аппарате FibroScan.

У 28 больных выполнено иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи для выявления моноклональных белков. В целях диагностики В-НХЛ выполняли гистологическое исследование биоптатов костного мозга, лимфатических узлов, а также ткани селезенки и печени с последующим иммуногистохимическим исследованием (ФГБУ ГНЦ МЗ РФ).

У 60 из 72 больных оценивали эффективность иммуносупрессивной терапии (ИСТ) и/или ПВТ. Для объективной оценки активности васкулита до и после лечения определяли индекс активности BVAS (Birmingham vasculitis activity score) [24]. Активность считали высокой при оценке по BVAS ≥ 15 баллов.

Для статистической обработки данных использовали пакет программ SPSS. Рассчитывали среднее значение (M) и стандартное отклонение. Для сравнения групп применяли таблицы сопряженности (с расчетом χ^2 и точного критерия Фишера), критерий t , а также непараметрические методы (критерии Манна–Уитни, Вилкоксона). С целью выявления факторов, имеющих независимое значение, применяли многофакторный логистический регрессионный анализ. Для оценки выживаемости и влияющих на нее факторов использовали регрессионную модель Кокса, а также кривые Каплана–Мейера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Среди 1352 больных ХГС, госпитализированных с 1995 по 2014 г., СКГ диагностирована у 453 (33,5%), КВ — у 72 (5,3%). Частота развития КВ среди 453 больных ХГС со СКГ составила 15,9%.

Впервые среди отечественных работ дана клиническая характеристика значительной по численности ($n=72$) группы больных КВ, ассоциированных с HCV. Сравнительный анализ полученных данных проводили с результатами исследований последних лет [9–14], включавших больных КВ HCV и применявших критерии диагноза КВ, предложенные С. Fegti и соавт. [1] и более ранние системы критериев.

В нашей работе, как и в указанных исследованиях, среди больных преобладали женщины (68%). Возраст больных в период установления диагноза варьировал от 24 до 72 лет. Средний возраст, составивший $49,4 \pm 10,3$ года, был несколько меньше, чем в других работах (от 53 до 60 лет). Средняя длительность инфекции до установления диагноза ($19,3 \pm 8,6$ года) соответствовала данным литературы (15–27 лет). У 33,4% больных при установлении диа-

Спектр и частота клинических проявлений КВ HCV у 72 обследованных больных

Проявления КВ	Число больных	%
Кожный васкулит	66	91,6
в том числе язвенно-некротическое поражение	10	13,8
Поражение суставов	35	48,6
Поражение мышц	12	16,7
Синдром Рейно	7	9,7
Поражение периферической нервной системы	32	44,5
сенсомоторная полиневропатия	13	18
сенсорная полиневропатия	19	26,3
Поражение почек	44	61,1
тяжелое	23	31,9
латентный нефрит	21	29,1
Легочный васкулит	4	5,5
Поражение ЖКТ	5	6,9
Лихорадка	25	34,7
Повышение РФ >20 МЕ/мл	60	83,3
Повышение СРБ $>0,8$ мг/дл	20	27,7
Снижение комплемента СН ₅₀	64	88,8

гноза имелась стадия цирроза печени (ЦП). Преобладал 1-й генотип HCV (65,3%).

Клиническая картина характеризовалась широким спектром проявлений (см. таблицу). Следует отметить более высокую, чем в других исследованиях, частоту поражения почек (61,1 и 30–38% соответственно), отсутствие редко описываемых поражений коронарных сосудов и ЦНС.

Тяжесть отдельных проявлений и течения КВ значительно варьировала — от наличия нераспространенной сосудистой пурпуры до генерализованного васкулита с развитием состояний угрожающих жизни. Оценки по BVAS до лечения колебались от 2 до 36 баллов, составив в среднем $11,9 \pm 7,2$ балла, тяжелая форма васкулита (BVAS ≥ 15 баллов) наблюдалась у 30,6% больных. Тяжесть течения заболевания определялась поражением нескольких органов и систем, наличием тяжелого гломерулонефрита с нефротическим синдромом и нарушением функции почек, а также присоединением поражения легких, ЖКТ.

У 19 (26,3%) больных клинические проявления КВ сочетались с наличием ряда аутоиммунных синдромов (синдром Шегрена, иммунная тромбоцитопения, аутоиммунная гемолитическая анемия, фиброзирующий альвеолит, аутоиммунный тиреоидит), а у 7 (9,7%) — с В-НХЛ (селезеночной лимфомой маргинальной зоны, лимфоплазмцитомой). Эти данные согласуются с современными представлениями об этиологической роли HCV в развитии В-НХЛ и наличии этиологической и патогенетической взаимосвязи между аутоиммунными синдромами и злокачественной В-клеточной лимфопротиферацией [5, 17, 25].

ИСТ и/или ПВТ получали 60 (83,3%) из 72 больных. Так как у отдельных пациентов за время наблюдения последовательно применялись различные виды лечения, эффективность традиционной ИСТ проанализирована в 31, селективной (РТМ) — в 15, а ПВТ — в 25 наблюдениях.

Клинический и иммунологический ответы оценивали через 6 мес после начала ИСТ или через 6 мес после окончания ПВТ. Сохранение авиремии в течение 6 мес после окончания ПВТ расценивали как устойчивый вирусологический ответ (УВО).

Полный клинический ответ (ремиссия) констатировали при снижении оценки по BVAS до 0, частичный — при снижении оценки по BVAS на 50% от исходной. Рецидив у больных с ремиссией регистрировали при возобновлении симптомов и увеличении оценки по BVAS более 0; у больных с частичным ответом — появлении новых симптомов, повышении оценки по BVAS на 50%. Полный иммунологический ответ констатировали при элиминации СКГ и нормализации уровней РФ и CH_{50} , частичный — при снижении криокрита, РФ и повышении CH_{50} .

ИСТ получали больные с наиболее тяжелыми формами васкулита. Средняя оценка по BVAS составила $16,2 \pm 6,7$ балла, не отличаясь статистически значимо в группах терапии РТМ ($17,5 \pm 8,5$ балла) и ГКС ($16,3 \pm 5,4$ балла). При сравнительном анализе эффективности РТМ и традиционной терапии установлено преимущество терапии РТМ в отношении частоты достижения полного клинического и иммунологического ответов (рис. 1). Кроме того, отмечена более высокая эффективность терапии РТМ в отношении отдельных наиболее тяжелых проявлений васкулита — полиневропатии (частота ремиссии 50% против 0%; $p=0,021$), поражения почек (81,8% против 32,1%; $p=0,02$), язвенно-некротического поражения кожи (80% против 50%; $p=0,19$). Отмечено статистически значимо более выраженное снижение оценок по BVAS при применении РТМ (с $17,5 \pm 8,6$ до $1,9 \pm 4,6$ балла), чем при лечении ГКС (с $16,3 \pm 5,9$ до $4,7 \pm 4,7$ балла; $p=0,004$). Частота нежелательных явлений при лечении РТМ, составившая 13,3%, ниже таковой при применении ГКС — 48,3% ($\chi^2=4,7$; $p=0,029$).

Аналогичные результаты получены в некоторых зарубежных исследованиях, показавших более высокую частоту достижения ремиссии заболевания при лечении РТМ (58—83%), чем при применении традиционной терапии (8—16%) [12, 26, 27].

Оценка эффективности ПВТ проведена в 25 наблюдениях, в 18 из которых применялась комбинированная ПВТ препаратами пегилированного ИНФ- α и рибавирина, в

7 — монотерапия ИНФ- α . Изолированная ПВТ применялась, как правило, при низкой активности васкулита и в отсутствие других сопутствующих аутоиммунных синдромов. Оценки по BVAS до ПВТ колебались от 0 до 16 баллов, составив в среднем $6,4 \pm 4,5$ балла.

УВО достигнут у 12 (48%), полная клиническая ремиссия васкулита — у 17 (68%), элиминация СКГ — у 8 (32%), частичный иммунологический ответ — у 5 (20%) больных. Установлена ассоциация как клинического ($\chi^2=20,23$; $p=0,002$), так и иммунологического ($\chi^2=29,11$; $p=0,005$) ответов с достижением УВО. Эффективность ПВТ была наиболее высокой в отношении кожного и суставного синдромов (частота ремиссии 87,5 и 80% соответственно) и существенно ниже в отношении поражения периферической нервной системы и почек (регресс клинических проявлений у 42 и 58% больных соответственно).

Отсутствие клинического ответа (у 4 больных) или обострение васкулита, потребовавшие отмены ПВТ (у 4 больных), ассоциировались с исходно более высокой активностью васкулита (средняя оценка по BVAS у этих 8 больных статистически значимо выше, чем у больных, достигших клинического ответа: $10,38 \pm 6,5$ балла против $4,82 \pm 3,7$ балла; $p=0,037$) и/или монотерапии ИНФ- α .

Эти данные согласуются с мировым опытом комбинированной терапии ИНФ- α и рибавирином у больных КВ HCV, показавшим достижение ремиссии у 44—73% больных, а также зависимость клинического ответа на ПВТ от степени активности васкулита [10, 28, 29]. Хорошо известны иммуностимулирующие эффекты ИНФ- α , которые обуславливают риск обострения КВ (чаще поражения почек, невропатии, язвенно-некротического кожного васкулита) и сочетаются с СКГ аутоиммунных синдромов, что ограничивает применение ПВТ, содержащей ИНФ- α [10, 16, 17, 28, 29]. У больных с тяжелыми формами васкулита ПВТ, содержащая ИНФ- α , может назначаться только после снижения активности васкулита в результате ИСТ [11, 16, 17].

У 6 из 25 больных, имевших до лечения оценки по BVAS $19,0 \pm 5,7$ балла, ПВТ проводилась после курса лечения РТМ. Снижение оценок по BVAS до $2,6 \pm 0,8$ балла в результате терапии РТМ позволило провести ПВТ в полном объеме и без развития обострений, а также добиться

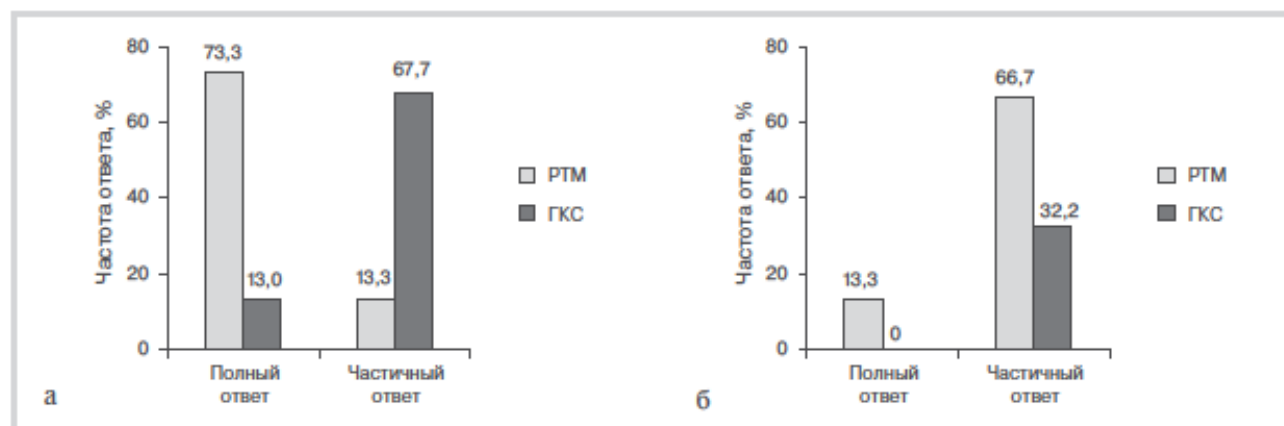


Рис. 1. Частота полного и частичного клинического (а) и иммунологического (б) ответов у больных с разными вариантами ИСТ.

УВО у 3 (50%) и клинического ответа у 5 (83,3%) больных. У одного них достигнута ремиссия В-НХЛ.

В других работах также показано преимущество сочетанной терапии (РТМ + ПВТ) по сравнению с изолированной ПВТ. Преимущество заключается не только в снижении риска обострения при проведении ПВТ, содержащей ИФН- α , но и в более быстром достижении клинической ремиссии, в том числе поражения почек, В-НХЛ (исходно низкой степени злокачественности) и иммунологического ответа [11, 27, 30, 31].

Внедрение в клиническую практику новых схем ПВТ препаратами прямого противовирусного действия (ППВД) без включения ИФН- α позволит проводить безопасное лечение больных с активными формами васкулита и в случаях сочетания васкулита с другими аутоиммунными синдромами. Обнадешивающие результаты получены в первых работах, оценивающих эффективность терапии ППВД (изолированно и в сочетании с РТМ) [32].

Течение заболевания после ИСТ и/или ПВТ оценено в нашей работе у 37 из 60 больных, длительность наблюдения за которыми составила от 6 мес до 20 лет (в среднем $3,5 \pm 4,1$ года). Отдаленные результаты лечения после ПВТ были лучше, чем после ИСТ: частота развития рецидива васкулита после ПВТ была более чем в 3 раза ниже, а длительность ремиссии значительно больше (рис. 2).

Различия по частоте развития рецидива и длительности ремиссии в группах лечения РТМ и ГКС (66,7% против 78,9% и $9,3 \pm 4,3$ мес против $7,8 \pm 9,5$ мес соответственно) статистически не значимы. Однако, как и в других исследованиях, при лечении ГКС ремиссия была, как

правило, частичной, а рецидивы развивались на фоне продолжающейся терапии. При применении РТМ рецидивы наблюдаются после отмены лечения и достижения ремиссии. При этом повторные курсы терапии РТМ, согласно нашим наблюдениям и результатам зарубежных исследований [26, 27], способны вновь привести к ремиссии или предотвратить рецидив.

Длительное наблюдение за больными КВ HCV после достижения УВО и клинической ремиссии в результате ПВТ показало, что у отдельных больных сохраняется СКГ. У 3 больных мы наблюдали развитие рецидива васкулита и/или В-НХЛ, несмотря на авиремию (2 из этих наблюдений описаны нами ранее [21, 22]). В исследованиях с применением высокочувствительных и высокоспецифичных методов ПЦР не доказано наличие латентной HCV-инфекции в В-лимфоцитах после достижения УВО, в том числе при рецидивах СКГ и васкулита [33, 34]. В качестве причины таких рецидивов рассматривается отсутствие ответа на терапию на молекулярном уровне и сохранение индуцированной HCV олиго/моноклональной пролиферация В-лимфоцитов после элиминации вируса [10, 16]. Важной является информация, что некоторые тяжелые поражения (двигательная невропатия, почечная недостаточность, В-НХЛ) у ряда больных не исчезают полностью даже после успешной ПВТ [35]. Представленные данные обуславливают необходимость как можно более раннего лечения HCV-инфекции, а также пожизненного наблюдения всех больных КВ (независимо от стадии фиброза печени) после достижения элиминации HCV.

Умерли 16 из 60 больных; 5- и 10-летняя выживаемость 60 больных КВ составила 72,8 и 58,7% соответственно. Прогрессирующее поражение печени с развитием кровотечения из вен пищевода и/или печеночно-клеточной недостаточности служило причиной смерти 4 (25%) больных. Более частыми причинами смерти являлись осложнения васкулита (сердечно-сосудистые осложнения у больных с поражением почек, легочный васкулит, поражение ЖКТ) и инфекции, как правило, развившиеся в связи с применением ГКС (пневмония, сепсис) у 6 (37,5%) и 6 (37,5%) больных соответственно.

Оценено влияние ряда клинических факторов, а также вариантов лечения на частоту достижения ремиссии, риск рецидива и прогноз КВ HCV. По данным многофакторного регрессионного анализа, независимым фактором, отрицательно влияющим на достижение клинической ремиссии васкулита, являлось наличие тяжелых форм васкулита ($BVAS \geq 15$ баллов) до лечения (отношение шансов — ОШ 0,090; $p=0,005$). Независимое положительное влияние на достижение ремиссии имела ПВТ (ОШ 7,173; $p=0,003$) и лечение РТМ (ОШ 14,014; $p=0,004$).

Независимыми факторами риска развития рецидива заболевания являются оценка по $BVAS \geq 15$ баллов до лечения (ОШ 2,357; $p=0,043$) и применение терапии ГКС (ОШ 3,340; $p=0,006$). К факторам, негативно влияющим на прогноз, относятся возраст старше 55 лет (ОШ 4,485; $p=0,01$), ЦП (ОШ 3,678; $p=0,035$), почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации — СКФ ≤ 70 мл/мин) (ОШ 4,662; $p=0,015$) и применение ГКС (ОШ 3,913; $p=0,037$). В единичных зарубежных работах также установлено независимое влияние данных факторов на прогноз заболевания. Помимо этого, показано повышение выживаемости больных в последнее десяти-

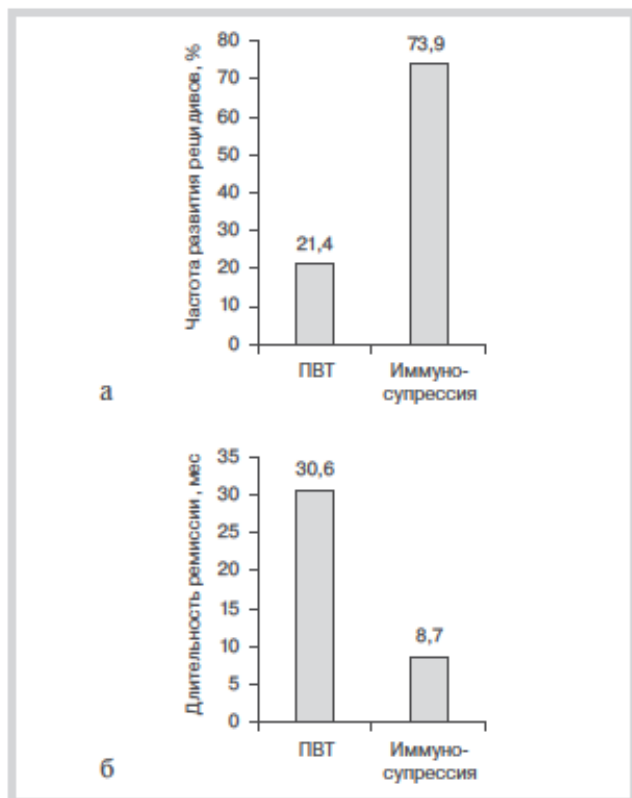


Рис. 2. Частота развития рецидива после достижения ремиссии васкулита (а) и длительность ремиссии (б) при проведении ПВТ ($n=14$) и ИСТ ($n=23$).

летие, что связывают с изменением подходов к лечению КВ HCV — с отказом от практики длительного применения ГКС, с применением РТМ и ПВТ, а также с повышением эффективности ПВТ в отношении элиминации HCV [13, 36].

Заключение

КВ-HCV, диагностируемый у 5% больных ХГС, характеризуется высокой вариабельностью клинических проявлений и тяжести течения. Тяжесть васкулита (оценки по BVAS ≥ 15 баллов), а также отдельных его проявлений (язвенно-некротический кожный васкулит, двигательная полиневропатия, поражения почек с нефротическим синдромом и/или снижением СКФ ≤ 70 мл/мин) определяют эффективность лечения и прогноз.

Выбор адекватной и персонализированной терапии обуславливает необходимость максимально полного обследования пациентов с целью оценки вовлеченности различных органов и систем, активности КВ, а также наличия В-НХЛ, других аутоиммунных синдромов и заболеваний.

Преимущество ПВТ в отношении отдаленных результатов лечения обосновывают ее применение в качестве терапии выбора у всех больных КВ HCV. Однако ПВТ, содержащая ИФН- α , может назначаться в качестве терапии первого ряда только больным с нетяжелыми формами васкулита (оценка по BVAS < 15 баллов).

У больных тяжелым васкулитом ПВТ, содержащая ИФН- α , может проводиться только после снижения активности заболевания в результате ИСТ. Наиболее эффективна сочетанная терапия — РТМ с последующей ПВТ. Терапия ГКС (\pm циклофосфамид) показана при угрожающих жизни состояниях в виде коротких курсов и может сочетаться с применением РТМ. Длительное применение ГКС нецелесообразно в связи с риском развития осложнений и ухудшением прогноза.

Внедрение в клиническую практику высокоэффективной и безопасной терапии ППВД и ее сочетание с РТМ у больных с тяжелыми формами КВ HCV позволит улучшить прогноз заболевания.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Ferri C, Zignego AL, Pileri SA. Cryoglobulins. *J Clin Pathol*. 2002;55(1):4-13.
doi:10.1136/jcp.55.1.4
- Игнатова Т.М., Апросина З.Г., Серов В.В., Мухин Н.А., Крель П.Е., Семеникова Е.Н., Попова И.В., Танащук Е.Л. Внепеченочные проявления хронического гепатита С. *Терапевтический архив*. 1998;11:9-16.
- Cacoub P, Gragnani L, Comarmond C, Zignego AL. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Dig Liver Dis*. 2014;46:165-173.
doi:10.1016/j.dld.2014.10.005
- Милованова С.Ю., Козловская Л.В., Гордовская Н.Б. Полиморфизм клинических проявлений криоглобулинемического васкулита, ассоциированного с хроническим гепатитом С. *Альманах клинической медицины*. 2014;30:46-51.
doi:10.18786/2072-0505-2014-30-46-51
- Saadoun D, Landau DA, Calabrese L H, Cacoub P P. Hepatitis C-associated mixed cryoglobulinaemia: a crossroad between autoimmunity and lymphoproliferation. *Rheumatol*. 2007;46(8): 1234-1242.
doi:10.1093/rheumatology/kem132
- Мухин Н.А., Козловская Л.В., Малышко Е.Ю., Гордовская Н.Б., Варшавский В.А., Игнатова Т.М. Криоглобулинемический нефрит, ассоциированный с хронической инфекцией вируса гепатита С. *Тер. архив*. 2000;6:5-9.
- Garini G, Allegri L, Iannuzzella F, Vaglio A, Buzio C. HCV-related cryoglobulinemic glomerulonephritis: implications of antiviral and immunosuppressive therapies. *Acta Biomed*. 2007;78:51-59.
doi:10.7175/cm.v1i4.599
- Гордовская Н.Б., Козловская Л.В., Милованова С.Ю., Игнатова Т.М., Коротчаева Ю.В. Криоглобулинемический васкулит с поражением почек, ассоциированный с вирусом гепатита С: современные возможности лечения. *Тер. архив*. 2013;6:78-84.
- Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, Cazzato M, Longombardo G, Antonelli A, Puccini R, Michelassi C, Zignego AL. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical and serologic features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;33(6):366-374.
doi:10.1016/j.semarthrit.2003.10.001
- Saadoun D, Resche-Rigon M, Thibault V, Piette J-C, Cacoub P. Antiviral therapy for hepatitis C virus— associated mixed cryoglobulinemia vasculitis: A long-term followup study. *Arthritis & Rheumatism*. 2006;54(11):3696-3706.
doi:10.1002/art.22168
- Saadoun D, Resche-Rigon M, Sene D, Terrier B, Karras A, Perrar L, Schoindre Y, Coppere B, Blanc F, Musset L, Piette J-C, Rosenzweig M, Cacoub P. Rituximab plus Peg-interferon- α /ribavirin compared with Peg-interferon- α /ribavirin in hepatitis C— related mixed cryoglobulinemia. *Blood*. 2010;116(3):326-334.
doi:10.1182/blood-2009-10-248518
- Sneller MC, Hu Z, Langford CA. A randomized controlled trial of rituximab following failure of antiviral therapy for hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis & Rheumatism*. 2012;64(3):835-842.
doi:10.1002/art.34322
- Terrier B, Semoun O, Saadoun D, Sène D. Resche-Rigon M, Cacoub P. Prognostic factors in patients with hepatitis C virus infection and systemic vasculitis. *Arthritis & Rheumatism*. 2011; 63(6):1748-1757.
doi:10.1002/art.30319
- Васильев В.И., Пальшина С.Г., Логвиненко Т.Н., Сафонова Т.Н., Родионова Е.Б., Варламова Е.Ю., Некрасова Т.П., Раденска-Лоповок С.Г., Пробатова Н.А., Александрова Е.Н., Насонов Е.Л. Криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита С. *Тер. архив*. 2012;84(5):35-42.
- De Vita S, Soldano F, Isola M, Monti G, Gabrielli A, Tzioufas A, Ferri C, Ferraccioli G F, Quartuccio L, Corazza L, De Marchi G, Casals M R, Voulgarelis M, Lenzi M, Saccardo F, Fraticelli P, Mascia MT, Sansonno D, Cacoub P, Tomsic M, Tavoni A, Pietrogrande M, Zignego A. L, Scarpato S, Mazzaro C, Pioltelli P, Steinfeld S, Lamprecht P, Bombardieri S, Galli M. Preliminary

- classification criteria for cryoglobulinemic vasculitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011;70(7):1183-1190.
doi:10.1136/ard.2011.150755
16. Dammacco F, Sansonno D. Therapy for hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis. *N Engl J Med*. 2013;369:1035-1045.
doi:10.1056/NEJMra1208642
 17. Игнатова Т.М., Мухин Н.А. Современные возможности лечения криоглобулинемического васкулита и В-клеточной лимфомы, обусловленных вирусом гепатита С. *Тер. архив*. 2012;84(11):81-88.
 18. Ignatova T, Chernova O, Novikov P, Moiseev S. HCV-associated cryoglobulinemic vasculitis: triple/dual antiviral treatment and/or rituximab? *Ann Rheum Dis*. 2014;73(9):e58.
doi:10.1136/annrheumdis-2014-205997
 19. Мухин Н.А., Новиков П.И., Моисеев С.В., Игнатова Т.М., Козловская Л.В., Семенкова Е.Н., Фомин В.В., Гуляев С.В., Краснова Т.Н., Стрижаков Л.А., Янушкевич Т.Н., Панасюк В.В., Никифорова Н.В., Росцупкина С.В., Сорокин Ю. Д., Мешков А.Д., Дубровская Л.В., Жабина Е.С., Парфенова С.А., Кузнецова Е.И., Лопаткина И.А. Оценка краткосрочной эффективности и безопасности биологических препаратов при различных ревматических заболеваниях — опыт многопрофильного терапевтического стационара *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(2):138-144.
doi:10.14412/1995-4484-2013-640
 20. Милованова С.Ю., Лопаткина Т.Н., Козловская Л.В., Краснова Т.Н. Моноклональные антитела к В-лимфоцитам (ритуксимаб) в лечении HCV-ассоциированного криоглобулинемического гломерулонефрита. *Тер. архив*. 2007;79(6):37-43.
 21. Игнатова Т.М., Милованова С.Ю., Чернова О.А., Байджанова Ж. В-лимфома у больной хроническим гепатитом С и смешанной криоглобулинемией 2 типа. *Тер. архив*. 2011;83(4):69-71.
 22. Игнатова Т.М., Чернова О.А., Гайдашева Е.В. Лечение ритуксимабом HCV-криоглобулинемического васкулита с тяжелым язвенно-некротическим поражением кожи. *Клиническая медицина*. 2012;90(5):64-66.
 23. Игнатова Т.М., Чернова О.А., Бурневич Э.З., Милованова С.Ю. Успешное лечение HCV-криоглобулинемического васкулита тяжелого течения с помощью CD-20 моноклональных антител и противовирусных препаратов. *Клиническая медицина*. 2014;92(8):62-64.
 24. Mukhtyar C, Lee R, Broun D, Carruthers D, Dasgupta B, Dubey S, Flossmann O, Hall C, Hollywood J, Jayne D, Jones R, Lanyon P, Muir A, Scott D, Young L, Luqmani RA. Modification and validation of the Birmingham vasculitis activity score (Version 3). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009;68:1827-1832.
doi:10.1136/ard.2008.101279
 25. Tasleem S, Sood GK. Hepatitis C associated B-cell non-Hodgkin lymphoma: clinical features and the role of antiviral therapy. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2015;3(2):134-139.
doi:10.14218/JCTH.2015.00011
 26. De Vita S, Quartuccio L, Isola M, Mazzaro C, Scaini P, Lenzi M, Campanini M, Naclerio C, Tavoni A, Pietrogrande M, Ferri C, Mascia M T, Masolini P, Zabotti A, Maset M, Roccatello D, Zignego A L, Pioltelli P, Gabrielli A, Filippini D, Perrella O, Migliarese S, Galli M, Bombardieri S, Monti G. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheumatism*. 2012;64(3):843-896.
doi:10.1002/art.34331
 27. Terrier B, Saadoun D, Sène D, Sellam J, Pérard L, Coppéré B, Karras A, Blanc F, Buchler M, Plaisier E, Ghillani P, Rosenzweig M, Cacoub P. Efficacy and tolerability of rituximab with or without PEGylated interferon alfa-2b plus ribavirin in severe hepatitis C virus-related vasculitis: long-term followup study of thirty-two patients. *Arthritis & Rheumatism*. 2009;60(8):2531-2540.
doi:10.1002/art.24703
 28. Cacoub P, Lidove O, Maisonobe T, Duhaut P, Thibault V, Ghillani P, Myers R P, Leger J M, Servan J, Piette J-C. Interferon-alpha and ribavirin treatment in patients with hepatitis C virus-related systemic vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2002;46(12):3317-3326.
doi:10.1002/art.10699
 29. Mazzaro C, Monti G., Saccardo F, Zignego AL, Ferri C, De Vita S, Gabrielli A, Lenzi M, Donada C, Galli M, Pietrogrande M, Pozzato G. Efficacy and safety of peginterferon alfa-2b plus ribavirin for HCV-positive mixed cryoglobulinemia: a multicentre open-label study. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2011;29(6):933-941.
 30. Dammacco F, Tucci FA, Lauletta G, Gatti P, Gatti P, De Re V, Contedua V, Sansonno S, Russi S, Mariggio M A, Chironna M, Sansonno D. Pegylated interferon-alpha, ribavirin, and rituximab combined therapy of hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia: a long-term study. *Blood*. 2010;116(3):343-353.
doi:10.1182/blood-2009-10-245878
 31. Urraro T, Gragnani L, Piluso A, Fabbrizzi A, Monti M, Fognani E, Boldrini B, Ranieri J, Zignego L. Combined treatment with antiviral therapy and rituximab in patients with mixed cryoglobulinemia: review of the literature and report of a case using direct antiviral agents-based antihepatitis C virus therapy. *Case Reports in Immunology*. 2015;2015:1-5.
doi:10.1155/2015/816424
 32. Sise ME, Bloom AK, Wisocky J, Lin MV, Gustafson JL, Lundquist AL, Steele D, Thiim M, William WW, Hashemi N, Kim AY, Thadhani R, Chung RT. Treatment of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia with sofosbuvir-based direct-acting antiviral agents. *Hepatology*. 2015;63(2):408-417.
doi:10.1002/hep.28297
 33. Игнатова Т.М., Лопаткина Т.Н., Чуланов В.П., Гайдашева Е.В., Бацких С.Н., Михайловская Г.В., Абдурахманов Д.Т., Карпов С.Ю., Никулкина Е.Н., Чернова О.А. Отдаленные результаты противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С, достигших стойкого вирусологического ответа. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2013;23(4):30-36.
 34. Halfon P, Bourlière M, Ouzan D, Sène D, Saadoun D, Khiri H, Penaranda G, Martineau A, Oules V, Cacoub P. Occult hepatitis C virus infection revisited with ultrasensitive real-time PCR assay. *Journal of Clinical Microbiology*. 2008;46(6):2106-2108.
 35. Shiffman ML, Benhamou Y. Cure of HCV related liver disease. *Liver International*. 2015;35(Suppl.1):71-77.
doi:10.1111/liv.12734
 36. Landau DA, Scerra S, Sene D, Resche-Rigon M, Saadoun D, Cacoub P. Causes and predictive factors of mortality in cohort of patients with hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis treated with antiviral therapy. *J Rheumatology*. 2010;37(3):615-621.
doi:10.3899/jrheum.090790

Поступила 22.04.16