

## Ассоциированный с HCV-инфекцией криоглобулинемический васкулит с поражением почек – современные подходы к диагностике и лечению

С.Ю. Милованова, Л.В. Козловская (Лысенко), Л.Ю. Милованова, Н.Б. Гордовская, Т.М. Игнатова, М.В. Таранова, Т.В. Андросова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

### Аннотация.

Внепеченочные проявления HCV-инфекции, к которым относится смешанная криоглобулинемия (КГ), имеют важное значение для оценки прогноза и определения тактики лечения этих пациентов. В настоящее время смешанную КГ II типа рассматривают как специфический маркер хронической HCV-инфекции. Поражение почек является одним из тяжелых и нередко определяющих прогноз внепеченочных проявлений HCV-ассоциированного криоглобулинемического васкулита. В обзоре обсуждаются современные возможности диагностики криоглобулинемического гломерулонефрита, а также перспективы, связанные с совершенствованием противовирусной и патогенетической терапии.

*Ключевые слова:* хронический гепатит С, смешанная криоглобулинемия, гломерулонефрит, противовирусная терапия, препараты прямого противовирусного действия, ритуксимаб.

*Для цитирования:* Милованова С.Ю., Козловская (Лысенко) Л.В., Милованова Л.Ю. и др. Ассоциированный с HCV-инфекцией криоглобулинемический васкулит с поражением почек – современные подходы к диагностике и лечению. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (6): 124–130. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000254

## Hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis with renal involvement current possibilities of diagnostic and treatment

S.Yu. Milovanova, L.V. Kozlovskaya (Lysenko), L.Yu. Milovanova, N.B. Gordovskaya, T.M. Ignatova, M.V. Taranova, T.V. Androsova

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

The extrahepatic manifestations of HCV infections, which include mixed cryoglobulinemia (MC), are important for prognosis and determination of the treatment options of these patients. Currently, mixed MC type II is considered as a specific marker of chronic HCV infection. Kidney damage is one of the severe, often determining a prognosis of extrahepatic manifestation of HCV-associated cryoglobulinemic vasculitis. The review discusses the current diagnostic approaches to cryoglobulinemic GN, as well as perspectives for improving antiviral and pathogenetic therapy.

*Keywords:* chronic hepatitis C, mixed cryoglobulinemia, glomerulonephritis, antiviral therapy, direct acting antiviral, rituximab.

*For citation:* Milovanova S.Yu., Kozlovskaya (Lysenko) L.V., Milovanova L.Yu., et al. Hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis with renal involvement current possibilities of diagnostic and treatment. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (6): 124–130. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000254

ГН – гломерулонефрит  
ИНФ- $\alpha$  – интерферон- $\alpha$   
КГ – криоглобулинемия  
МКГН – мезангиокапиллярный гломерулонефрит  
МПГН – мембранопрлиферативный гломерулонефрит  
ПАФ – плазмаферез  
ПВТ – противовирусная терапия  
ПегИНФ- $\alpha$  – пегилированный интерферон- $\alpha$   
ПКО – полный клинический ответ

ПППД – препараты прямого противовирусного действия  
РФ – ревматоидный фактор  
УВО – устойчивый вирусологический ответ  
ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз  
ХГС – хронический гепатит С  
ЧКО – частичный клинический ответ  
VLYS – стимулятор В-лимфоцитов  
HCV – вирус гепатита С

Термин криоглобулинемия (КГ) известен с середины XX в., когда V. Lerner и G. Watson (1948) установили, что свойство сыворотки крови обратимо преципитировать при температуре ниже 37 °C зависит от наличия в ней иммуноглобулинов [1].

Клиническое значение КГ впервые отметил М. Meltzer, описавший в 1966 г. «эссенциальную» смешанную криоглобулинемию из иммуноглобулинов разных изоформ, которая ассоциировалась с тремя клиническими симптомами – пурпурой, артралгиями и слабостью, впоследствии обозначенными как триада Мельтцера с возможным присоединением гломерулонефрита [2]. В 1974 г. J.C. Brout и соавт. пред-

ложили разделение криоглобулинемии на три типа в зависимости от компонентов криопреципитата. Согласно этой классификации типы II и III относятся к смешанной КГ и состоят из антигена – обычно поликлонального IgG и анти-IgG – моноклонального IgMк (тип II) или поликлонального IgM (тип III) со свойствами ревматоидного фактора (РФ) [3].

После идентификации в 1989 г. вируса гепатита С (HCV) практически сразу была отмечена связь смешанной КГ с HCV-инфекцией, что послужило поводом для новой волны интереса к проблеме КГ и повлекло за собой кардинальные изменения в ее изучении. В настоящее время смешанную КГ

II типа рассматривают как специфический маркер хронической HCV-инфекции, о чем свидетельствует обнаружение HCV-инфекции у 80–95% больных со смешанной КГ (II типа) и выявление криоглобулинов в сыворотке крови / криопреципитатах примерно у половины больных хроническим гепатитом С (ХГС), причем оказалось, что концентрация HCV RNA в криопреципитатах в десятки тысяч раз превосходит ее концентрацию в сыворотке [4–6]. Участие HCV в развитии КГ и криоглобулинемического синдрома подтверждается наличием HCV в иммунных комплексах (HCVIgG – IgMкРФ) и обнаружением антигенов вируса и HCV РНК методом гибридизации *in situ* в поврежденных тканях [7, 8].

Нами проведено исследование частоты смешанной КГ в группе из 130 больных гепатологического отделения многопрофильного стационара с установленным диагнозом ХГС: КГ выявлена в сыворотке крови у 37% больных [9]. Полуценные нами данные практически не отличаются от приводимых в литературе: частота КГ среди лиц, инфицированных HCV, в Европе оценивается в диапазоне от 34% в Италии до 54% во Франции [8].

Патогенез клинически значимого криоглобулинемического синдрома, наблюдающегося у 30% больных, рассматривают с позиции лимфотропности HCV. Результатом взаимодействия антигенов вируса со специфическими рецепторами на поверхности В-лимфоцитов (установлено взаимодействие E2 HCV с CD81 В-лимфоцитов) является поли/олиго/моноклональная пролиферация В-лимфоцитов с повышенной продукцией широкого спектра аутоантител. Образованные иммунные комплексы, в том числе смешанные криоглобулины, создают субстрат иммунопатологических реакций, которые лежат в основе клинических проявлений КГ. У части больных длительная активация В-лимфоцитов с накоплением генетических изменений ведет к развитию злокачественной В-клеточной пролиферации [7, 8, 10].

Клинический симптомокомплекс, ассоциированный с криоглобулинемическим васкулитом, включает кожный васкулит (сосудистая пурпура), вовлечение суставов (артралгии, артриты), в том числе в составе классической триады Мельтцера (пурпура, артралгии и слабость), кроме того, поражение слюнных желез, периферической нервной системы (сенсорная или сенсорно-моторная полиневропатия), почек (криоглобулинемический мезангиокапиллярный гломерулонефрит – ГН). Реже развивается легочный васкулит или фиброзирующий альвеолит, поражение сосудов желудочно-кишечного тракта, головного мозга, коронарных сосудов [8, 11, 12].

#### Сведения об авторах:

*Козловская (Лысенко) Лидия Владимировна* – д.м.н., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета; ORCID: 0000-0002-1166-7308

*Милованова Людмила Юрьевна* – д.м.н., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета; ORCID: 0000-0002-5599-0350

*Гордовская Надежда Борисовна* – к.м.н., доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета

*Игнатова Татьяна Михайловна* – д.м.н., в.н.с. НИО здоровьесберегающих технологий Научно-технологического парка биомедицины

*Таранова Марина Владимировна* – к.м.н., доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета; ORCID: 0000-0002-7363-6195

*Андросова Татьяна Витальевна* – к.м.н., доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета

У больных с HCV-инфекцией без КГ также возможно развитие системных проявлений, однако при наличии КГ их частота выше, а спектр – шире. Больные с КГ характеризуются и значимо большей частотой выявления иммунных нарушений: повышения активности РФ (у 84,4% против 24,2%), уровня IgM (у 68,8% против 20,9%), снижения гемолитической активности комплемента (у 92,2% против 29%) [11].

Среди спектра системных проявлений хронической HCV-инфекции поражение почек нередко определяет прогноз [6, 9, 11].

В ассоциации с инфекцией вируса гепатита С описано несколько форм ГН: криоглобулинемический и некриоглобулинемический мезангиокапиллярный/мембранопротрофический (МКГН/МППГН), диффузный пролиферативно-экссудативный ГН, мембранозный ГН. Имеются отдельные наблюдения у лиц, инфицированных вирусом гепатита С, нефрита с минимальными изменениями, фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС), IgA-нефропатии и таких более редких форм, как фибриллярный и иммуно-тактоидный, однако причинная связь этих форм ГН с HCV-инфекцией окончательно не определена.

По данным Итальянского регистра почечных биопсий, HCV-инфекция выявлена у 88,4% больных с криоглобулинемическим МКГН, существенно реже (17,8%) – у больных с МКГН без КГ.

По нашим собственным данным, поражение почек диагностируется у 17,5% (10 из 57) больных с КГ, выявленной среди 130 больных гепатологического отделения с установленным диагнозом HCV. При этом среди больных с HCV-инфекцией и поражением почек морфологическая картина криоглобулинемического МКГН отмечена у 75% [9].

По мнению большинства исследователей, развивающийся у больных с HCV-инфекцией ГН имеет преимущественно криоглобулинемическую природу, хотя некоторые авторы отмечают возможность некриоглобулинемического поражения почек в рамках HCV-инфекции [6, 13–15].

Предполагают, что в генезе криоглобулинемического ГН основная роль принадлежит моноклональному компоненту смешанной КГ II типа благодаря наличию в его антигенсвязывающей части WA-кросс-идиотипа, обладающей уникальной способностью перекрестно связываться с тканевыми структурами почки, в частности, с фибронектином мезангиального матрикса [6]. Этим объясняют высокую частоту развития ГН при ассоциированной с HCV-инфекцией (HCV) КГ II типа (в 3 раза чаще по сравнению с КГ III типа).

К развитию МКГН приводит отложение иммунных комплексов, состоящих из IgMк-РФ и анти-HCV класса IgG в субэндотелиальном пространстве и мезангии клубочков почек (**рис. 1**).

Показано, что персистенция HCV до появления смешанной КГ III типа составляет 7,6±7,7 года, до развития смешанной КГ II типа (наиболее нефритогенного типа) – 14,2±13,7 года, а возникновение ГН от первых проявлений КГ – около 4 лет (от 0 до 492 мес) [6, 9]. Мы оценили длительность периода инфицирования HCV до появления у больных признаков поражения почек и установили, что она составила в среднем около 197 мес [9]. У отдельных

#### Контактная информация:

*Милованова Светлана Юрьевна* – д.м.н., в.н.с. НИО здоровьесберегающих технологий Научно-технологического парка биомедицины; тел: +7(903)143-50-50; e-mail: sveta@milovanova.ru; ORCID: 0000-0002-2687-6161

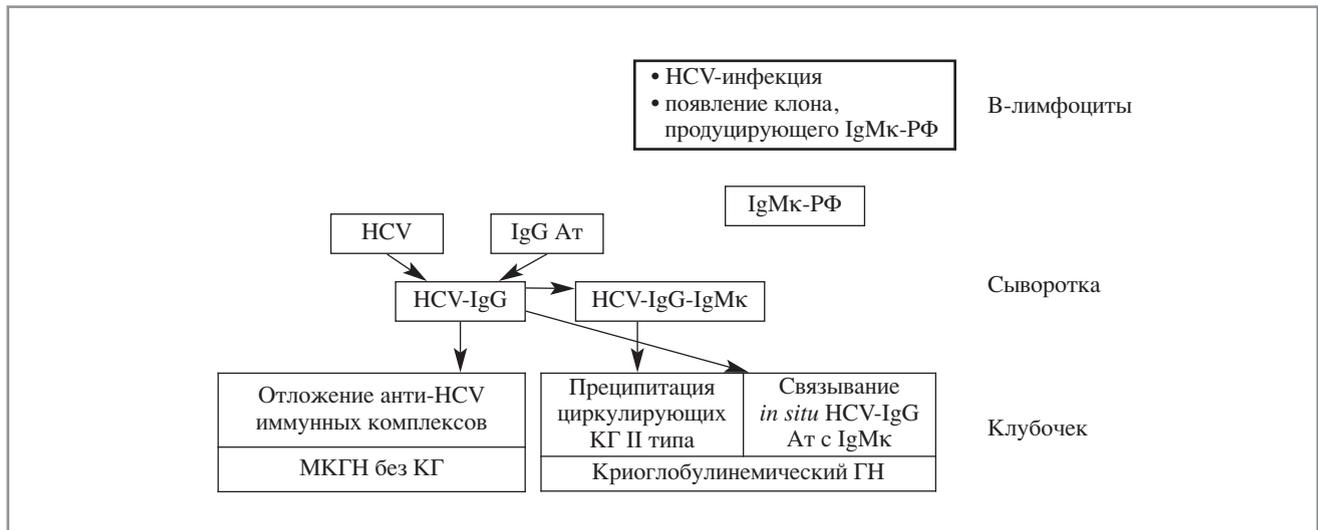


Рис. 1. Патогенез поражения почек при HCV-инфекции [6].

больных (14%) клинические признаки поражения почек возникали одновременно с другими системными проявлениями КГ (кожная пурпура, триада Мельцера, нейропатия, синдромы Рейно и Шегрена, поражение желудочно-кишечного тракта, легких) и иногда даже предшествовали им («нефритические маски» КГ).

Морфологические изменения в почках при криоглобулинемическом МКГН имеют некоторые особенности, позволяющие отличать его от идиопатического МКГН I типа. Этими особенностями являются: 1) внутрикапиллярные («внутрипросветные») тромбы, состоящие из преципитатов криоглобулинов и при электронной микроскопии имеющие вид фибриллярных или кристаллоидных структур; 2) гиперклеточность клубочков из-за массивной инфильтрации лейкоцитами, главным образом моноцитами (число инфильтрирующих моноцитов в острую стадию заболевания может достигать 80 клеток в одном клубочке, что в среднем в 4 раза больше, чем у больных, например, активным пролиферативным волчаночным нефритом); 3) выраженное удвоение и утолщение базальной мембраны клубочков почек (в большей степени за счет расположения по периферии моноцитов, а не в связи с интерпозицией мезангиального матрикса и мезангиальных клеток), 4) васкулит артерий мелкого и среднего калибра с участками фибриноидного некроза и моноцитарной инфильтрацией стенки (рис. 2, см. на цветной вклейке). Склеротические изменения чаще выражены умеренно и выявляются непостоянно. Однако примерно в 10% случаев обнаруживают картину МКГН с зонами централобулярного склероза. Морфологическая и иммунологическая картина напоминает идиопатический лобулярный МКГН I типа, за исключением выраженной моноцитарной инфильтрации. У части больных (25%), обычно с умеренно выраженным мочевым синдромом, в том числе после интенсивной терапии, при гистологическом исследовании биопсийного материала отмечается картина мезангио-пролиферативного ГН [6, 9, 16].

К клиническим критериям неблагоприятного прогноза криоглобулинемического ГН в рамках HCV-инфекции относят: старший (более 50 лет) возраст, рецидивирующую кожную пурпуру, повышение в дебюте заболевания уровня креатинина сыворотки (>1,5 мг/дл), низкий уровень  $C_3$  (<54 мг/дл), высокий уровень криокрита (>10%).

Морфологическими критериями неблагоприятного прогноза служат наличие массивных внутрикапиллярных (внут-

рипросветных) тромбов, острый васкулит почечных артерий с полями фибриноидного некроза и моноцитарной инфильтрацией стенки [6, 9].

До признания вируса гепатита С как этиологического фактора смешанной КГ традиционно у больных с криоглобулинемическим васкулитом применялись глюкокортикостероиды с присоединением или без добавления циклофосфана, внутривенное введение иммуноглобулина, плазмаферез (ПАФ). Однако эффективность такого лечения не была удовлетворительной и редко приводила к длительной ремиссии. Современное представление о связи HCV-инфекции с КГ изменило подход к лечению криоглобулинемического васкулита и его осложнений – первостепенное значение стали отводить этиотропной противовирусной терапии (ПВТ).

Выбор тактики лечения больных HCV-криоглобулинемическим васкулитом основывается на тщательной оценке клинических проявлений и активности васкулита. Изолированное применение ПВТ рекомендуется при низкой активности васкулита, при его начальных проявлениях. При тяжелых формах HCV-криоглобулинемического васкулита рекомендуют применение активной патогенетической терапии с последующим курсом ПВТ. Патогенетическая терапия включает средства, направленные на устранение олиго- и моноклональной пролиферации В-лимфоцитов (антитела к CD20 В-лимфоцитам – ритуксимаб), на подавление иммунного воспаления, продукцию аутоантител и образование иммунных комплексов (традиционные иммуносупрессивные препараты – преднизолон, циклофосфан), ПАФ для быстрого удаления иммунных реактантов и медиаторов воспаления, а также симптоматическую терапию [17–19].

Основные принципы терапии больных смешанной КГ, ассоциированной с HCV-инфекцией, представлены в табл. 1.

Противовирусная терапия пегилированным интерфероном- $\alpha$  (ПегИНФ- $\alpha$ ) и рибавирином долгие годы являлась золотым стандартом лечения пациентов с HCV-инфекцией, поскольку устранение этиологического фактора способно привести к стойкой ремиссии васкулита. В исследовании, проведенном в Клинике им. Е.М. Тареева, эффективность ПВТ препаратами ПегИНФ- $\alpha$  и рибавирина оценена в 18 наблюдениях криоглобулинемического васкулита, ассоциированного с HCV-инфекцией. Устойчивый вирусологический ответ (УВО) достигнут у 48,0%, полная клиническая ремиссия васкулита – у 68%, элиминация КГ – у 32,0%. Установлена ассоциация как клинического ( $\chi^2=20,23$ ;  $p=0,002$ ), так

**Таблица 1. Значение клинической оценки проявлений криоглобулинемического васкулита для выбора тактики лечения**

Клинические проявления	Тактика лечения
Кожная пурпура, артралгии, слабость (триада Мельтцера)	ПВТ
Синдром Рейно, артриты, язвенно-некротический ангиит, сенсорная полиневропатия, криоглобулинемический гломерулонефрит низкой активности	Ритуксимаб ПВТ
Генерализованный васкулит, активный прогрессирующий криоглобулинемический ГН, сенсорно-моторная полиневропатия	Иммуносупрессивная терапия, ПАФ, ритуксимаб ПВТ

**Таблица 2. Схемы лечения пациентов с HCV-инфекцией и поражением почек**

СКФ	Генотип HCV	Рекомендуемая схема	Альтернативная схема
<30 мл/мин	1a, 1b	Гразопревивир/элбасвир	Ритонавир, паритапревивир/омбитасвир, дасабувир, и рибавирин в сокращенных дозах
		Глекапревивир/пибрентасвир	Даклатасвир/асунапревивир
	2, 3	Глекапревивир/пибрентасвир	
	4	Гразопревивир/элбасвир, глекапревивир/пибрентасвир	
>30 мл/мин	1a, 1b	Глекапревивир/пибрентасвир	Софосбувир/рибавирин *
		Софосбувир с ледипасвиром, даклатасвиром или симепревивиром	
	2, 3, 5, 6	Глекапревивир/пибрентасвир	Софосбувир/даклатасвир/рибавирин*
	4	Софосбувир с ледипасвиром, даклатасвиром или симепревивиром	
		Глекапревивир/пибрентасвир	

*Примечание.* \*Рибавирин следует назначать только пациентам с исходной концентрацией гемоглобина >10 г/дл.

и иммунологического ( $\chi^2=29,11$ ;  $p=0,005$ ) ответа 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 (42%) и почек (58%). Отсутствие клинического ответа (у 4 больных с поражением почек) или развитие обострения васкулита, потребовавшие отмены ПВТ (у 4 больных; из них двое – с поражением почек), ассоциировались с исходно более высокой активностью васкулита и поражением почек. Эти данные согласуются с накопленным мировым опытом комбинированной терапии ПегИФН- $\alpha$  и рибавирином у больных HCV-ассоциированным криоглобулинемическим васкулитом, показавшим достижение ремиссии у 44–73% больных в зависимости от степени активности васкулита [20].

Внедрение в клиническую практику новых пероральных препаратов прямого противовирусного действия для лечения HCV-инфекции и ассоциированного с ней криоглобулинемического васкулита впервые показало возможность достижения УВО более чем у 95% пациентов, что значительно улучшает прогноз у этих пациентов [21–23].

Препараты прямого противовирусного действия (ПППД) представляют собой ингибиторы неструктурных белков вируса NS3/4A (телапревивир, боцепревивир, симепревивир, паритапревивир, воксилепревивир, асунапревивир, гразопревивир, глекапревивир), NS5A (ледипасвир, даклатасвир, омбитасвир, элбасвир, пибрентасвир и велпатасвир), NS5B – нуклеозидные аналоги (софосбувир) и ненуклеотидные ингибиторы (дасабувир, беклабувир). Применение ингибиторов протеазы NS3/4A первого поколения – телапревивира и боцепревивира, которые были одобрены для лечения ХГС в сочетании с ИФН- $\alpha$ /РБВ в 2011 г., хотя и увеличивали эффективность лечения, плохо переносились (из-за присутствия ИФН- $\alpha$  и РБВ в схеме лечения) –

почти у половины больных наблюдались нежелательные явления, и 93% из них нуждались в эритропоэтин-стимулирующих средствах для лечения анемии, индуцированной рибавирином. Новые безинтерфероновые препараты в настоящее время доступны к использованию, вызывая УВО в 95% и более случаев их применения и имеют небольшое количество нежелательных явлений.

В 2015 г. комитетом Международной группы исследования внепеченочных проявлений HCV-инфекции (ISG-EHCV) возглавляемым Patrice Casoub, опубликованы рекомендации по лечению внепеченочных проявлений HCV-инфекции. Согласно этим рекомендациям противовирусная терапия показана всем больным с HCV-инфекцией с внепеченочными проявлениями, особенно у пациентов с криоглобулинемическим васкулитом и поражением почек. В качестве стандартной терапии при HCV-инфекции с внепеченочными проявлениями рекомендуют применение ПППД без интерферона (с RBV или без него) [24].

Выбор комбинаций лекарственных средств и продолжительность лечения обычно определяются эффективностью схемы, генотипом, наличием у пациента цирроза и с учетом предшествующего опыта лечения ХГС [24]. Стандартный курс терапии – 12 нед, при циррозе он может быть увеличен до 24 нед. Согласно рекомендациям KIDIGO, которые были опубликованы в 2018 г., для лечения пациентов с HCV-инфекцией и поражением почек при выборе схемы лечения необходимо учитывать скорость клубочковой фильтрации (СКФ; табл. 2) [25].

Многочисленные исследования показали, что терапия софосбувиром эффективна у пациентов с СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, однако его активный метаболит GS-331007 накапливается при почечной недостаточности, поэтому софосбувир не одобрен для пациентов с СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [26–28].

**Таблица 3. Результаты лечения больных с HCV-ассоциированным криоглобулинемическим ГН ПППД, n (%)**

Исследования	Препараты	ЧКО	ПКО	УВО	Иммуносупрессивная терапия
M. Sise et al. [30]	SOF+SIM (6) SOF+RBV(1)	4 (57)	0	6 (86)	2 (29)
S.L. Cornella et al. [32]	TVR+INF+RBV (1) SOF+INF+RBV(2)	0	2 (67)	3 (100)	3 (100)
D. Saadoun et al. [10]	BOC/TVR+INF+RBV	5 (71)	0		4 (57)
L. Gragnani et al. [23]	SOF	1 (25)	3 (75)	4 (100)	1 (25)
D. Saadoun et al. [33]	SOF+RBV	4 (80)	0	4 (80)	2 (40)
D. Saadoun et al. [22]	SOF+DAC	1 (20)	4 (80)	5 (100)	
L. Gragnani et al. [23]	SOF+DAC(1) SOF+RBV(1) 3D(1)		0	3 (100)	
J. Emery et al. [21]	SOF+RBV SOF+SIM 3D+RBV SOF+LDV+RBV		3 (30)		4 (40)

Частота полной клинической ремиссии у пациентов с HCV-ассоциированным криоглобулинемическим васкулитом после терапии ПППД без ИФН широко варьировала между исследованиями, но во всех исследованиях сообщалось, что 85% пациентов имели либо полный (ПКО; 65%), либо частичный клинический ответ (ЧКО; 20%) [22, 23, 29]. В целом, у 54% пациентов с УВО после ПППД терапии наблюдался ПКО (исчезновение клинических проявлений криоглобулинемического васкулита и отсутствие клинического рецидива). При этом такие симптомы, как миалгия, артралгия, пурпура и язвенно-некротический ангиит, лучше отвечали на лечение (75–100%), чем поражение почек, периферической нервной системы (30–70%) [22, 23, 29]. В 2015 г. M. Sise и соавт. опубликовали опыт лечения ПППД 12 пациентов с HCV-ассоциированным васкулитом (7 – с поражением почек, 5 – с МПГН). Схемы лечения включали софосбувир + симепривир ( $n=8$ ) или софосбувир + рибавирин ( $n=4$ ) в течение 12–24 нед. УВО получен у 86% (у 6 из 7 больных с HCV-КГ и ГН). У пациентов, достигших УВО, отмечено снижение сывороточного креатинина и протеинурии. Снижение уровня смешанной КГ отмечено у 89% и полное исчезновение – у 4 из 9 больных на основании повторных исследований после лечения [30].

S. Rutledge и соавт. опубликовали метаанализ 8 исследований (28 больных с HCV-ассоциированным криоглобулинемическим ГН), касающихся эффективности и безопасности ПВТ ПППД: у 17 (33%) больных отмечена полная клиническая ремиссия ГН и у 15 (29%) – улучшение почечных параметров (табл. 3). Важно отметить, что ни в одном исследовании не отмечено ухудшения функции почек, даже у тех, кто получал софосбувир с клиренсом креатинина  $<30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [31].

С 2014 по 2017 г. проведено международное многоцентровое исследование (VASCUVADIC), в которое включено 148 пациентов с HCV-инфекцией и криоглобулинемическим васкулитом. У всех пациентов применяли ПВТ ПППД: софосбувир/даклатасвир ( $n=53$ ), софосбувир/рибавирин ( $n=51$ ), софосбувир/ледипасвир ( $n=23$ ), софосбувир/симепривир ( $n=18$ ). Через 12 нед после прекращения терапии ПППД ПКО отмечен у 106 пациентов (72,6%), ЧКО – у 33 (22,6%), отсутствие ответа – у 7 (4,8%). ЧКО наблюдался у 17 из 26 пациентов с поражением почек, у 29 из 86 с поражением периферической нервной системы и у 2 из 15 с язвенно-некротическим ангиитом. Криоглобулины не обнаруживались в образцах крови у 53,1% пациентов, а 97,2% пациентов

имели УВО. В течение ПВТ 14,3% получали глюкокортикостероиды, иммуносупрессанты и ПАФ. К неблагоприятным факторам ответа на лечение (ЧКО или отсутствие ответа) авторы отнесли тяжелые формы криоглобулинемического васкулита с развитием быстропрогрессирующего ГН, поражение периферической нервной системы [32].

Увеличение длительности наблюдения за больными после ПВТ показало, что у части больных, несмотря на достижение УВО, сохраняются иммунологические маркеры лимфопролиферации (выявление КГ, повышение активности РФ, снижение уровня комплемента) и наблюдаются поздние (в сроки свыше 6 мес после ПВТ) рецидивы васкулита и даже развитие В-лимфомы при сохранении авиремии. Причиной таких рецидивов может служить персистенция HCV в лимфоцитах – так называемая «латентная» HCV-инфекция. В пользу значения «латентной» HCV-инфекции свидетельствует показанная корреляция между обнаружением РНК HCV в В-лимфоцитах и иммунологическими маркерами – выявлением КГ, активностью РФ, снижением комплемента. Однако РНК HCV не всегда обнаруживается в В-лимфоцитах, в связи с чем не исключается возможность продолжающейся независимой от вируса (после его полной элиминации) лимфопролиферации, по крайней мере у части больных. При этом обсуждается особая роль генетических факторов, а также сохранения и после элиминации вируса высокой продукции стимулятора В-лимфоцитов (В-lymphocyte stimulator – BlyS, известный также как BAFF) [33, 34]. Возможность сохранения независимой от вируса лимфопролиферации при HCV-ассоциированном криоглобулинемическом васкулите обуславливает целесообразность применения CD20 моноклональных антител (ритуксимаба).

Ритуксимаб вызывает лизис и апоптоз В-лимфоцитов и, таким образом, устраняет основное патогенетическое звено – олиго- и моноклональную лимфопролиферацию. Накопленный к настоящему времени опыт применения ритуксимаба в качестве монотерапии у больных тяжелыми формами HCV-криоглобулинемического васкулита, резистентными к предшествующей иммуносупрессивной и/или ПВТ, показал его высокую эффективность – достижение клинического улучшения у 80–90%, ремиссии – почти у половины больных. Недостатками этого лечения являются нестойкость эффекта с развитием обострения васкулита через несколько месяцев после лечения, а также установленная возможность активации вирусной репликации после лечения; это служит основанием для назначения противовирусной терапии.

## Заключение

Таким образом, установление этиологической связи КГ II типа с HCV-инфекцией привело к углублению понимания механизмов взаимодействия иммунной системы с вирусной инфекцией и способствовало правильной трактовке клинических симптомов, возникающих в рамках HCV-ассоциированной КГ. Поражение почек является тяжелым, нередко определяющим прогноз внепеченочным проявлением криоглобулинемического васкулита, ассоциированного с HCV-инфекцией.

С профилактической целью представляется важным у всех больных с HCV-инфекцией проводить исследование на смешанную КГ. При выявлении КГ важно проведение

ПВТ еще до развития тяжелого поражения почек. Ранняя диагностика поражения почек и своевременно начатое лечение имеют первостепенное значение в улучшении прогноза пациентов. Решающим условием терапии связанных с HCV-инфекцией внепеченочных проявлений является эрадикация вируса. Сегодня препаратами выбора при лечении больных с HCV являются ПППД, существуют эффективные схемы ПППД без ИФН для пациентов с HCV-инфекцией со всеми генотипами и всеми уровнями почечной недостаточности. Иммуносупрессия в настоящее время показана больным с тяжелым HCV-ассоциированным криоглобулинемическим васкулитом.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gorevic PD, Kassab HJ, Levo Y, et al. Mixed cryoglobulinemia: Clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients. *Am J Med.* 1980;69:287-308. PMID: 6996482
- Meltzer M, Franklin EC, Elisa K, et al. Cryoglobulinemia – a clinical and laboratory study. II. Cryoglobulins with rheumatoid factor activity. *Am J Med.* 1966;40:837-56. PMID: 4956871
- Brouet JC, Clouvel JP, Danon F, et al. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. *Am J Med.* 1974;57:775-88. PMID: 4216269
- Agnello V, Romain PL. Mixed cryoglobulinemia secondary to hepatitis C virus infection. *Reum Dis Clin North Am.* 1996;22(1):1-21. PMID: 8907062
- Ferri C, Mascia MT. Cryoglobulinemic vasculitis: Review. *Curr Opin Rheumatol.* 2006;18:54-63. PMID: 4216269
- D'Amico G. Renal involvement in hepatitis C infection: Cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1998;54:650-87. PMID: 9690235
- Charles ED, Dustin LB. Hepatitis C virus induced cryoglobulinemia. *Kidney Int.* 2009;76(8):818-24. doi: 10.1038/ki.2009.247
- Ferri C. Mixed cryoglobulinemia. *Orphanet J Rare.* 2008;3:25. doi: 10.1186/1750-1172-3-25
- Тэгай С.В., Лопаткина Т.Н., Косминкова Е.Н., Козловская Л.В. Поражение почек, ассоциированное с вирусами гепатитов В и С. *Consilium Med.* 2002;4(7):337-41 [Tegay SV, Lopatkina TN, Kosminikova EN, Kozlovskaya LV. Kidney damage associated with hepatitis B and C viruses. *Consilium Med.* 2002;4(7):337-41 (In Russ.)].
- Saadoun D, Landau DA, Calabrese LH, Cacoub P. Hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemia: a crossroad between autoimmunity and lymphoproliferation. *Rheumatology.* 2007;46:1234-42. doi: 10.1093/rheumatology/kem132
- Милованова С.Ю., Игнатова Т.М., Козловская Л.В. Особенности течения хронического гепатита С с криоглобулинемией. *Клиническая гепатология.* 2006;2(1):15-8 [Milovanova SYu, Ignatova TM, Kozlovskaya LV. Features of the course of chronic hepatitis C with cryoglobulinemia. *Clinical Hepatology.* 2006;2(1):15-8 (In Russ.)].
- Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis c. MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C. *Arthritis Rheum.* 1999;42:2204-12. doi: 10.1002/1529-0131
- McGuire BM, Julian BA, Bynon JS, et al. Brief communication: Glomerulonephritis in patients with hepatitis C cirrhosis undergoing liver transplantation. *Ann Intern Med.* 2006;144:735-41. PMID: 16702589
- Arase Y, Ikeda K, Murashima N, et al. Glomerulonephritis in autopsy cases with hepatitis C virus infection. *Intern Med.* 1998;37:836-40. doi: 10.2169/internalmedicine.37.836
- Jonson RJ, Gretch DR, Couser WG, et al. Hepatitis C virus-associated glomerulonephritis. Effect of  $\alpha$ -interferon therapy. *Kidney Int.* 1994;46:1700-4. PMID: 7535369
- Trejo O, Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M. Cryoglobulinemia: study of etiologic factors and clinical and immunologic in 443 patients from a simple center. *Medicine.* 2001;8:252-62. PMID: 11470986
- Cacoub P, Delluc A, Saadoun D, et al. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) treatment for cryoglobulinemic vasculitis: where do we stand? *Ann Rheum Dis.* 2008;67(3):283-7. doi: 10.1136/ard.2006.065565
- Ferri C, Sebastiani M, Antonelli A, et al. Current treatment of hepatitis C-associated rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:215-21. doi: 10.1186/ar3865
- Милованова С.Ю., Лысенко (Козловская) Л.В., Милованова Л.Ю., Мрыхин Н.Н., Русских А.В. HCV-ассоциированная смешанная криоглобулинемия и В-клеточная неходжкинская лимфома – патогенетически связанные проблемы. *Терапевтический архив.* 2018;(6):112-21 [Milovanova SYu, Lysenko (Kozlovskaya) LV, Milovanova LYu, Mrykhin NN, Muchin NA, Russkih AV. HCV-associated mixed cryoglobulinemia and b-cell non-Hodgkin's lymphoma – pathogenetically related problems. *Therapeutic Archive.* 2018 Jun 20;90(6):112–20 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh2018906112-120
- Игнатова Т.М., Козловская Л.В., Гордовская Н.Б., Чернова О.А., Милованова С.Ю., Новиков П.И., Некрасова Т.П., Бекетова Т.В., Мухин Н.А. Криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита С: 20-летний опыт лечения. *Терапевтический архив.* 2017;89(5):46-52 [Ignatova TM, Kozlovskaya LV, Gordovskaya NB, Chernova OA, Milovanova SYu, Novikov PI, Nekrasova TP, Beketova TV, Mukhin NA. Hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis: A 20-year experience with treatment. *Therapeutic Archive.* 2017;89(5):46-52 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789546-52
- Emery JS, Kuczynsky M, La D, et al. Efficacy and safety of direct acting antiviral for the treatment of mixed cryoglobulinemia. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:1298-308. doi:10.1038/ajg.2017.49
- Saadoun D, Pol S, Ferfar Y, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir plus daclatasvir for treatment of HCV-associated cryoglobulinemia vasculitis. *Gastroenterol Hepatol.* 2017;15:575-83. doi:10.1053/j.gastro.2017.03.006
- Gragnani L, Piluso A, Urraro T, et al. Virological and clinical response to interferon-free regimens in patients with HCV-related mixed cryoglobulinemia: preliminary results of a prospective pilot study. *Curr Drug Targets.* 2017;18:772-85. doi: 10.2174/1389450117666160208145432
- Jean-Michel Pawlotsky, Alessio Aghemo, Geoffrey Dusheiko, Xavier Forns, Massimo Puoti, Christophe Sarrazin. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *European Association for the Study of the Liver (EASL).* doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.026
- Executive summary of the 2018 KDIGO hepatitis C in CKD Guideline: welcoming advances in evaluation and management. *Kidney Int.* 2018;94:663-73. doi: 10.1016/j.kisu.2018.06.001
- Saxena V, Koraisly FM, Sise ME, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in hepatitis C-infected patients with impaired renal function. *Liver Int.* 2016;36:807-16. doi: 10.1111/liv.13102
- Nazario HE, Ndungu M, Modi AA. Sofosbuvir and simeprevir in hepatitis C genotype 1 – patients with end-stage renal disease on haemodialysis or GFR<30 ml/min. *Liver Int.* 2016;36:798-801. doi: 10.1111/liv.13025
- Li T, Qu Y, Guo Y, Wang L. Efficacy and safety of direct acting antiviral therapies for hepatitis C virus patients with stage 4-5 chronic kidney disease: A meta-analysis. *Liver Int.* 2016;37:974-81. doi: 10.1111/liv.13336

29. Comarmond C, Garrido M, Pol S, et al. Direct-acting antiviral therapy restores immune tolerance to patients with hepatitis C virus-induced cryoglobulinemia vasculitis. *Gastroenterology*. 2017;152:2052-62. doi: 10.1053/j.gastro.2017.02.037
30. Sise ME, Bloom AK, Wisocky J, Chung RT. Treatment of Hepatitis C Virus-Associated Mixed Cryoglobulinemia with Sofosbuvir-Based Direct-Acting Antiviral Agents. *Hepatology*. 2015;63:408-17. doi: 10.1002/hep.28297
31. Rutledge SM, Chung RT, Sise ME. Treatment of hepatitis C virus infection in patients with mixed cryoglobulinemic syndrome and cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Hemodialysis Int*. 2018;22:81-96. doi: 10.1111/hdi.12649
32. Cornella SL, Stine JG, Kelly V, Caldwell SH, ShahNL. Persistence of mixed cryoglobulinemia despite cure of hepatitis C with new oral antiviral therapy including direct-acting antiviral sofosbuvir: A caseseries. *Postgrad Med*. 2015;127:413-7.
33. Saadoun D, Thibault V, Ahmed SNS, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C virus-associated cryoglobulinemia vasculitis: VASCU-VALDIC study. *Ann Rheum Dis*. 2015;75:1777-82.
34. Cacoub P, Ahmed SA, Ferfar Y, Pol S, et al. long-term efficacy of interferon-free antiviral treatment regimens in patients with hepatitis C virus-associated cryoglobulinemia vasculitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17:518-26. doi: 10.1016/j.cgh.2018.05.021
35. Landau D, Saadoun D, Halfon P, et al. Relapse of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis in patients with sustained viral response. *Arthritis Rheum*. 2008;58(2):604-11. doi: 10.1002/art.23305
36. Giannini C, Petrarca A, Monti M, et al. Associated between persistent lymphatic infection by hepatitis C virus after antiviral treatment and mixed cryoglobulinemia. *Blood*. 2008;111:2943-5. doi: 10.1182/blood-2007-09-112490

Поступила 10.02.2019