**СИНДРОМ КРИОГЛОБУЛИНЕМИИ ПРИ ГЕПАТИТЕ С**

*Хайдарова Ю.М., Курманова Г.М.*

*Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова,*

*Кафедра постдипломной подготовки по терапии*

Вирусный гепатит С в 40-45% случаев сопровождается внепеченочными проявлениями и у 22-25% больных ВГС системные проявления являются основанием для обращения к врачу. Из внепеченочных проявлений ВГС смешанная криоглобулинемия (СКГ) обнаруживается наиболее часто: у 40% - 53% больных с ВГС в сыворотке крови имеются криоглобулины, а у 10-42% больных имеются клинические проявления СКГ. В основе патогенеза СКГ лежит синдром поликлональной активации В лимфоцитов и развивающийся иммуннокомплексный васкулит мелких сосудов. Лечение криоглобулинемического васкулита направлено на подавление репликации вируса при помощи противовирусной терапии и подавление синтеза антител и образования иммунных комплексов. На сегодняшний день для этой цели с высокой эффективностью применятся МонАт к CD20+ В-лимфоциты — ритуксимаб (Мабтера), так как он не увеличивает репликацию вируса, хорошо переносится больными, не усугубляет клинику и течение гепатита, и его применение возможносовместно с ПВТ.

***Ключевые слова:*** Вирусный гепатит С, смешанная криоглобулинемия, синдром поликлональной активации, ритуксимаб.

Вирусный гепатит С (ВГС) является в настоящее время одной из актуальных проблем общественного здравоохранения. Большая распространенность, неуклонный рост числа заболевших в популяции, высокая частота формирования цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, развитие различных внепеченочных проявлений определяют необходимость своевременной диагностики и лечения вирусного гепатита С. У 40-45% больных наряду с печеночными проявлениями наблюдаются разнообразные внепеченочные проявления, нередко выходящие на первый план в клинической картине и в ряде случаев определяющие прогноз заболевания (таблица 1) [1,3]. Многочисленные исследования показали, что не менее чем у 22-25% больных хроническим гепатитом С проявления системного характера определяют течение заболевания и являются основанием для обращения к врачу. При этом такие проявления как кожные высыпания, суставной синдром, миалгии, парестезии, сухой синдром заставляют обращаться пациента к узким специалистам, у которых может не возникнуть подозрение, что на самом деле это проявления хронической HCV-инфекции [1].

Из внепеченочных проявлений ВГС смешанная криоглобулинемия (СКГ) обнаруживается наиболее часто, особенно у женщин среднего и пожилого возраста с длительно текущей инфекцией. Установлено, что у 40% - 53% больных с гепатитом С в сыворотке крови имеются криоглобулины [1]. У 10-42% больных имеются клинические проявления криоглобулинемии – криоглобулинемический васкулит: слабость, артралгии, полиморфные высыпания, периферическая полинейропатия, синдром Рейно, гломерулонефрит и вторичная артериальная гипертензия [2, 4]. На сегодняшний день вирус гепатита С признается основной причиной развития этого синдрома.

 Таблица 1- Частота внепеченочных проявлений HCV-инфекции [3].

|  |  |
| --- | --- |
| Проявление | % |
| Лихорадка  | 12,2 |
| Суставной синдром  | 21,4 |
| Поражение кожи–васкулит | 14,8 |
| Миалгии  | 8,7 |
| Гломерулонефрит, нефрит  | 4,8 |
| Поражение щитовидной железы  | 29,1 |
| Иммунная цитопения | 11,8 |
| Другая гематологическая патология  | 4,8 |
| Полинейропатия | 3,1 |
| Узелковый полиартериит | 0,9 |
| Синдром Шегрена | 15,0 |
| Синдром Рейно | 3,5 |

Криоглобулинемический васкулит развивается в результате отложения в сосудах малого диаметра иммунных комплексов с криоглобулинами и характеризуюется их наличием в сыворотке крови [2, 4]. Из системных васкулитов он является наиболее часто встречающимся [1,2].

В основе патогенеза заболевания лежит образование циркулирующих иммунных комплексов, состоящие главным образом из криоглобулина и поликлонального IgG. Особенность криоглобулинов заключается в их способности к криопреципитации, то есть аномальному осаждению при температуре ниже 37°С, при повышении температуры они снова становятся растворимыми [1,2,4].

Криоглобулин – это моноклональный иммуноглобулин к Fc фрагменту иммуноглобулина класса G, то есть ревматоидный фактор. Важно знать, что ревматоидный фактор может быть как IgM (что характерно для ревматоидного артрита), так и IgG (чаще именно он встречается при СКГ), реже IgA, еще реже IgE. Криоглобулин – это не любой РФ, а гликолизированный, что придает ему способность образовывать криоприципитаты [1,3].

У пациента может быть смесь РФ из иммуноглобулинов разного класса, что приводит к полиморфизму клинической картины. Например, если РФ IgE, то у пациента может быть уртикарная сыпь, заставляющая думать об аллергии, на самом деле – это проявление васкулита – если сыпь держится длительное время, не удается установить аллерген, плохо купируется антигистаминными препаратами, и хорошо – кортикостероидами.

Таблица 2 - Классификация криоглобулинов по J.-C. Brouet[5]

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  Тип криоглобулинемии(доля среди всех случаев) | Вид криоглобулинов | Характеристика криоглобулинов |
| I (5–25%) - простая криоглобулинемия  | МоноклональныеIgM, IgG2, IgG3, реже IgA или легкие цепи иммуноглобулинов | Самоагрегация через Fc-фрагмент иммуноглобулинов |
| II (40–60%) - смешанная криоглобулинемия | МоноклональныеIgMκ, реже IgG, IgA и поликлональныеIgG | Моноклональный компонент определяется как РФ |
| III (40–50%) - смешанная криоглобулинемия | Поликлональные иммуноглобулины всех видов | Как РФ определяется поликлональныйкомпонент,обычноIgM |

Криоглобулинемию II или III типа часто называют смешанной криоглобулинемией из-за присутствия нескольких видов иммуноглобулинов [1,4,5].



Рис.1. Типы криоглобулинов

Чаще всего среди криоглобулинов обнаруживают IgM, т.к. в связи с большой молекулярной массой он легче выпадает в осадок. Другой универсальный компонент, как правило, поликлональный Ig G - выступает как антиген по отношению к IgG– антителам [6].

* В ряде случаев I тип криоглобулинемии возникает при лимфопролиферативных заболеваниях: миеломной болезни, макроглобулинемииВальденстрема, болезни тяжелых цепей, злокачественных лимфомах и др. [7,8].
* Смешанные криоглобулинемии выявляются обычно при заболеваниях, сопровождающихся образованием циркулирующих иммунных комплексов, и только небольшая доля из них может относиться к лимфопролиферативным заболеваниям [7,8].

Синдром СКГ может сформироваться при многих ревматических, лимфопролиферативных и инфекционных заболеваниях (гепатит В, ВЭБ-инфекция, гепатит А, бруцеллез, малярия, болезнь Лайма, сифилис). Но ведущей причиной СКГ на сегодня признана HCV-инфекция [1, 2,3].

По этиологии различают [1, 2]:

* первичный (эссенциальный) криоглобулинемический васкулит (менее 2% случаев);
* вторичный криоглобулинемический васкулит (при ревматических заболеваниях)– 2-24%
* ассоциированный с вирусом гепатита C (76-99%);
* ассоциированный с другими инфекциями

Появление в сыворотке крови криоглобулинов, особенно II типа (моноклональных IgM, IgG), может свидетельствовать о перестройке генов тяжелых цепей иммуноглобулинов и клональной экспансии В-лимфоцитов в костном мозге [6]. Действительно, молекулярно-генетические исследования продемонстрировали перестройку генов тяжелых цепей генов цепей иммуноглобулинов у пациентов с хроническим гепатитом С, приводящие к увеличению концентрации циркулирующих моноклональных иммуноглобулинов [9,10]. Эти процессы необязательно приводят к появлению криоглобулинов, может наблюдаться моноспецифическая гаммаглобулинопатия, не связанная с криопреципитирующими иммуноглобулинами. Происходит клональная экспансия В-лимфоцитов как в инфильтратах печени, так и в лимфоузлах и костном мозге. Эта моноклоновая экспансия В-лимфоцитов, может считаться началом развития неходжкинской В-клеточной лимфомы. Данное заболевание в подавляющем большинстве исследований ассоциируется с инфицированием и длительной персистенцией ВГС в сочетании с развитием криоглобулинемии [2,4,6].

 Доказательством роли HCV-инфекции в качестве основного этиологического фактора смешанной криоглобулинемии служит обнаружение anti-HCV, RNA-HCV в криопреципитатах, обнаружение структурных белков вируса (С22 и др.) в иммунных депозитах в клубочках и интерстиции почек [11,12].У пациентов, инфицированных HCV, частота выявления криоглобулинемии варьирует от 34% до 54%. При смешанной криоглобулинемии маркёры инфекции HCV в крови обнаруживают в 63-76% случаев,криопреципитатах — в 75-99% случаев, так как концентрация HCV РНК в криопреципитатах в 20-100 раз выше, чем в сыворотке [1,2].

В клинической практике может быть ситуация когда из-за связывания вирионов HCV и антител к вирусу С в иммунных комплексах результаты ИФА и ПЦР ложноотрицательны. А вирус и/или антитела к нему обнаруживается у больных криоглобулинемией в высоко концентрированной форме только в криопреципитатах. Следует подчеркнуть, что наличие отрицательных анализов ИФА и ПЦР на маркеры гепатита С при наличии клинических проявлений СКГ не исключают HCV-инфекцию, требуется многократное исследование, так как при циркуляции вируса в низких, подпороговых концентрациях HCV РНК может периодически не определяться. Поэтому суждение об отсутствии виремии на основании единичного отрицательного результата ИФА или ПЦР не является окончательным [1,3].

**Патогенез.** Патогенез криоглобулинемическоговаскулита, ассоциированного с вирусом гепатита C, в общих чертах можно представить в виде следующей последовательности (Рис. 2)[2].

Рис.2. Патогенез клинических проявлений при смешаннойкриоглобулинемии

Лимфотропность HCV (репликация в клетках крови, преимуще­ственно В-лимфоцитах) обусловливает хроническую стимуляцию В-лимфоцитов и, как следствие, их активацию, поли- или моноклональную пролиферацию, повышенную продукцию иммуногло­булинов (различных аутоантител, поли- и моноклональногоIgMи IgGс активностью ревматоидного фактора) и образование иммунных комплексов, в том числе смешанных криоглобулинов [13]. Core протеин вируса С выступает как супер-антиген,неспецифически стимулируя клональную пролиферацию В-лимфоцитов с продукцией антител разной специфичности, прежде всего аутоантител.

Под влиянием хронической антигенной стимуляции вирусом гепатита С происходит независимая от Т-клеток пролиферация особого саморегулирующегося клона В-лимфоцитов [6, 20]. Вирус связывается с В-лимфоцитами с помощью гликопротеина Е2 (входит в состав липидной оболочки HCV), который взаимодействует с СD81-рецепторами на поверхности В-лимфоцитов. CD81 экспрессируется практически на всех ядерных клетках и образует различные комплексы со многими поверхностными молекулами, такими как CD19, CD21, HLA-DR на В-лимфоцитах и с CD4, CD8 и СD82 на Т-лимфоцитах. На B-лимфоцитах CD81, как и другие члены этого суперсемейства рецепторов, является необходимым компонентом специфической сети, участвующей в межклеточной сигнализации, антигенной презентации и клеточной адгезии. Связывание HCV с CD81 на B-лимфоцитах в составе комплекса CD81/CD19/CD21, что понижает активационный порог, что вызывает клональную пролиферацию и продукцию различныхаутоантител[3,6].

Еще в середине прошлого века нобелевский лауреат Ф. Бернет предположил, что каждый отдельно взятый лимфоцит способен реагировать только на один вид антигена (а если быть точным, то на одну антигенную детерминанту). После взаимодействия с антигеном, лимфоцит активно размножается и дает начало целой популяции (клону) лимфоцитов, каждый из которых остается специфичен к этой антигенной детерминанте. И антитела, синтезируемые этими лимфоцитами (если это В-лимфоциты) являются специфичными к данному антигену. В дальнейшем было установлено, что при повторном попадании антигена в организм (повторное инфицирование или обострение хронической инфекции) клон лимфоцитов, специфичный к этому антигену, вновь активируется и начинает синтезировать антитела. Есть особая группа антигенов (суперантигены) способная вызывать активацию нескольких различных клонов лимфоцитов - поликлональную активацию. Эта активация является не специфической - то есть активации подвергаются клоны лимфоцитов, не имеющие отношения к суперантигену. Если активации подвергается В-лимфоцит, то он начинает синтезировать антитела. При стимуляции сразу нескольких различных клонов В-лимфоцитов происходит активизация синтеза самых разных антител [20, 21]. Вместо продукции антител к эпитопам вируса, В-лимфоциты «заняты» продукцией большого спектра аутоантител к самым разным аутоантигенам – FcIgG (РФ), антинуклеарные антитела, анти-SMA, антитромобоцитарные, гемагглютинины, антитела к тканям щитовидной железы и т.п.

Патогенетическая роль HCV в поражении сосудов при криоглобулинемическомваскулите доказывается обнаружением:

* антигенов вируса в эндотелии сосудов кожи, а также в кератиноцитах и дуктулярном эпите­лии при кожном васкулите (обсуждается возможность проник­новения HCV в комплексе с липопротеинами низкой плот­ности в клетки кожи путем эндоцитоза).
* антигенов вируса в сосудистых структурах клубочков, в мезангиальных клетках и сосудах интерстициальной ткани поч­ки, а также HCVRNA в эндотелии сосудов почки (insitu гибридизация) при криоглобулинемическом мезангиокапиллярном гломерулонефрите[14,15].

Клинические проявления связаны с особенностямиВГС. Развитие внепеченочных осложнений происходит не у всех пациентов и определяется комплексом из трех факторов:особенности репликации вируса у пациента (спектр непеченочных клеток, инфицированных вирусом), особенности иммунного ответа в ответ на присутствие вируса, действие вируса на иммунокомпетентные клетки организма-хозяина [2, 3].

Вирус гепатита С относится к флавивирусам. Геном ВГС представлен одной плюс-цепью РНК, которая одновременно является матричной РНК, заключенной в белковый капсид.Обнаружение позитивных цепей РНК в различных органах и тканях недостаточно для доказательства репликации в них HCV, так как оно может отражать контаминацию кровью, адгезию вирионов на поверхности мононуклеарных клеток крови. Для подтверждения репликации в тех или иных клетках орга­низма необходимо обнаружение в них репликативныхминус-цепей РНК или неструктурных белков HCVиммуногистохимически. Имеются работы, свидетельствующие о возможности репликации HCV в других (помимо печени и мононуклеарных клетках крови) органах и тканях. Представляет интерес обнаружение (-)РНК в аутопсийномматериале (лим­фатических узлах, поджелудочной железе, надпочечниках, щи­товидной железе, селезенке и костном мозге) умерших больных синдромом приобретенного иммунодефицита, сочетающегося с HCV-инфекцией [16]. В исследовании, проведенном в Китае, неструктурные белки HCVиммуногистохимически в цитоплазме клеток и минус цепи РНК (что доказывает не просто присутствие, а именно репликацию вируса) были обнаружены в различных тка­нях (почки, сердце, поджелудочная железа и кишечник) боль­ных ВГС [3]. Также обнаружена репликация ВГС в мононуклеарных клетках крови, в клетках костного мозга, в лимфоидной ткани лимфатических узлов и селезенки, яичниках и яичке [17,18,19].

При НСV-инфекции наблюдается широкий спектр внепеченочных поражений, условно разделенных на три основные группы:

* внепеченочные поражения иммунокомплексного генеза (васкулиты различной локализа­ции - кожный васкулит, синдром Рейно, гломерулонефрит, пе­риферическаянейропатия, узелковый периартериит и др.); иммунные комплексы могут быть образованы криоглобулинами и/или антигенами вируса и антителами к нему (не криоглобулинемическийваскулит).
* внепеченочная патология смешанногоиммуноклеточного и иммунокомплексного генеза (артриты, полимиозит, синдром Шегрена, фиброзирующийальвеолит и др.);
* особая группа - поражения системы крови (иммунные тромбоцитопении, иммунные цитопении, анемии гипопластические и гемолитические), в том числе В-клеточная злокачественная лимфопролиферация [2,3,13].

Сообразно доказанности этиологической роли HCV в развитии многообразных ассоциированных осложнений они также разделены на 3 группы:

* Заболевания, при которых доказана роль HCV как основного этиологического фактора (смешанная криоглобулинемия).
* Заболевания, при которых НСV является одним из этиологических факторов (узелковый полиартериит, В-клеточнаянеходжкинскаялимфома, иммунная тромбоцитопения, синдром Шегрена, поздняя кожная порфирия, красный плоский лишай и др.).
* Заболевания, при которых роль НСV как одного из этиологических факторов вероятна, но требует дополнительных доказательств (гигантоклеточный височный артериит, фиброзирующийальвеолит, полимиозит, миокардит, дерматомиозит и др.)[4,6].

Способность вируса избегать иммунного ответа или модулировать его лежит в основе *длительной персистенции вируса* в организме.

Избегание вирусом как гуморального, так и клеточного иммунного ответа путем мутацийгенов эпитоповHCV, являющихся ми­шенями цитотоксических Т-лимфоцитов и вирусспецифических антител, могут вести к нару­шениям процессинга антигена и распознавания эпитопов, ан­тагонистическим взаимоотношениям цитотоксических Т-лимфо­цитов [22,23].

Считают, что вирус способен влиять на процесс активации CD4+ Т-хелперов, нарушая взаимодействие антигенпрезентирующих клеток и Т-лимфоцитов. Представляют интерес исследований, пока­завших возможность процессинга неиммуногеных фрагментов core-протеина, которые нару­шают распознавание core-протеина и ингибируют Т-клеточную активацию [24].

Репликации HCV в иммунопревилегированных местах: это клетки самой иммунной системы, недоступные для специфического Т-клеточного ответа. Другим местом возможной персистенции HCV, является головной мозг, защищенный гематоэнцефалическим барьером. В отсутствие до настоящего времени четких вирусологических доказательств репликации HCV в ткани головного мозга (в клет­ках микроглии) в пользу ее свидетельствуют частота клинических и выявляемых с помощью специальных методов исследования симптомов поражения ЦНС у больных ХВГ-С [25].

Предполагается, что отсутствие эффективного Т-клеточного иммунного ответа обусловлено очень низким уровнем репли­кации HCV - ниже порога индукции Т-клеточного ответа[26].

Связывания HCV с липопротеинами низкой плотности, которые, как полагают, маскируют HCV, предотвращая нейтрализацию его антителами, и, возможно, способствуют проникновению HCVвклетки хозяина путем эндоцитоза[27].

*Прямой цитотоксический эффект вируса.*Прямые цитопатические эффекты вируса изучены недостаточно. Показано, что core-протеин, являясь основным структурным белком HCV, вовлечен в ряд клеточных процессов. В частности, он способен модулировать транскрипцию и трансляцию некоторых клеточных генов [23,24] и, следовательно, может вызывать фенотипические изменения гепатоцитов. К прямым цитопатическим эффектам вируса следует отнести также онкогенный потенциал core-протеина и некоторых неструктурных белков HCV, показанный в культуре клеток и на модели животных [28,29]. Он обусловлен способностью HCVмодулировать транскрипцию ряда генов, в том числе генов-супрессоров опухолевого роста (р53, RB), факторов роста и воздействовать на апоптоз и клеточную пролиферацию [29,30].

**Клиническая картина** СКГ может быть очень разнообразной, специфические симптомы отсутствуют (таблица 3)[1].

Слабость самый частый признак (90 - 100%). Особенностью данного симптома является то, что слабость не мотивированная, выраженная, часто сопровождается чувством разбитости и утомляемостью.

Из кожных проявленийнаиболее часто (более 90% случаев) возникает геморрагическая сыпь, патоморфологическую основу которой составляет васкулит мелких сосудов с клеточной инфильтрацией их стенки – лейкокластическийваскулит.

Характеристика сыпи:

* чаще всего поражаются участки тела, подверженные действию холода;
* обычно располагается на нижних конечностях (особенно на голенях), но может распространяется по всему телу;
* имеет рецидивирующее течение;
* первичный полиморфизм кожных высыпаний, но часто симметричная пальпируемая пурпура;
* после разрешения остаются участки гиперпигментации, обусловленные отложением гемосидерина;
* стечение болезни характер сыпи меняется, переходя из одного вида сыпи в другой.

 Значительно реже встречаются язвы нижних конечностей (10–25% пациентов), холодовая крапивница со стойкими малозудящими уртикарными элементами (5-10%), а также экхимозы, эритемные папулы и дермальные узелки (20% случаев). Характерны «вазоспастические» проявления (феномен Рейно - 40-60%), акроцианоз, ливедо, некрозы кожи и др. (Таблица 4).

Таблица 3- Основные клинические проявления криоглобулинемического васкулита [32].

|  |  |
| --- | --- |
| Слабость  | 100 % |
| Артралгии  | 75 % |
| Кожный васкулит | 80-100 % |
| Поражение мышц  | 20 % |
| Поражение периферической нервной системы - сенсорнаянейропатия | 25-60 % |
| Синдром Рейно | 10-50 % |
| Поражение почек — мезангиокапиллярныйкриоглобулинемическийгломерулонефрит | 25-30 % |
| Поражение слюнных желез – синдром Шегрена | 15-70 % |
| Легочный васкулит – одышка, кашель, бронхообструкция, плеврит, кровохарканье  | 4-39%  |
| Поражение сосудов в желудочно-кишечного тракта, головного мозга, коронарных сосудов  | редко  |

Таблица 4 - Проявления кожного васкулита [1].

|  |  |
| --- | --- |
| Пальпируемая геморрагическая пурпура  | 60-90%  |
| Пигментация кожи  | 40%  |
| Петехии  | 31%  |
| Дистальный некроз  | 14%  |
| Телеангиоэктазии  | 11%  |
| Крапивница  | 4-10%  |
| Ливедо | 10-19%  |
| Язвы  | 10-25%  |

Поражение суставов (артралгии) — один из самых частых симптомов заболевания (более 70% пациентов). Как правило, боли возникают в области коленных и голеностопных, лучезапясных, пястнофаланговых, проксимальных межфаланговых, бедренных суставов. Неэрозивный артрит развивается приблизительно в 10% случаев[1, 2].

Диагноз СКГ выставлялся согласно *клиническим критериям диагностики криоглобулинемии* (Monti и соавт. 1995):

* Наличие более 2-х признаков из триады Мельтцера (геморрагическая пурпура, слабость, артралгия);
* Системность поражения: кожные проявления, поражение почек, печени и наличие периферической нейропатии (позволяет оценить степень прогрессирования васкулита);
* Положительный ревматоидный фактор в сыворотке крови – характерны высокие значения.
* Исследование крови на маркеры вируса гепатита В и С, ПЦР на HCV-РНК, при отрицательном результате – исследование на другие инфекции, способные вызвать синдром.

**Лабораторное обследование.** При подозрении на СКГ в обязательном порядке надо исследовать на маркеры гепатитов В и С, так как уже давно доказана роль ВГ В и С в этиологии СКГ. Надо отметить тот факт, что при ко-инфекции ВГ В+С синдром СКГ выявляется более часто. С современных позиций криоглобулин 2-го типа с моноклональным РФ является специфическим маркером хронической НСV-инфекции, отражающим своеобразную форму взаимодействия вируса с иммунной системой организма человека [31-34]. В клинической практике РФ обнаруживается в 92-99% случаев. Обнаружение именно РФ Ig G характерно для СКГ, но необходимо определить не только РФ Ig M, Ig G, но и IgA, IgE. Для СКГ характерно гипокомплементемия: снижение СН50 (82%), СЗ (58%), С4 (63-80 %), так как комплимент потребляется для образования иммунного комплекса [1,2]. Необходимо определить АНЦА, АНА, антитела к двухцепочечнойДНК для проведения дифференциальной диагностики и исключения СКВ и других системных васкулитов.

Рис. 3. Алгоритм диагностики больных с СКГ.

Лечение криоглобулинемического васкулита, обусловленного HCV-инфекцией зависит от течения заболевания. Если течение синдрома тяжелое и клинические проявления выраженные, перед началом противовирусной терапии (ПВТ) надо купировать острое состояние, и только потом начать ПВТ. Для этого применяют глюкокортикостероиды (ГКС), циклофосфамид,плазмаферез, МонАт к CD20+ В-лимфоцитов — ритуксимаб (Мабтера).

Существует несколько схем лечения:

* Стандартная терапия ИФН–а,рибавирином и плазмаферез;
* ИФН–а, рибавирин, ГКС, плазмаферез и/или иммунодепрессанты;
* ИФН–а, рибавирин, плазмаферез и ритуксимаб;
* Монотерапияритуксимабом.

***Плазмаферез***— необходимый элемент при лечении криоглобулинемического васкулита высокой степени активности. Наиболее распространённая схема предусматривает замещение до 3 л плазмы три раза в неделю в течение 2–3 нед. Быстрее всего на фоне плазмафереза купируются кожные поражения [32].

Показанием к проведению плазмафереза при СКГ являются острые, угрожающие жизни формы заболевания с проявлениями васкулита, нефрита, злокачественной гипертензии, тяжелого поражения ЦНС, сосудистой недостаточности (дистальные некрозы) и синдром повышенной вязкости крови (антифосфолипидный синдром). Параллельно необходимо назначить иммуносупрессивные препараты для предотвращения образования новых антител после процедуры плазмафереза - синхронизированная терапия [1].

По данным исследования докторами Хофманн и Роберт Гиш (2008) по эффективности плазмафереза среди 21 больных с СКГ с разными системными проявлениями, у двадцати пациентов (95%) наблюдалось клиническое улучшение, у 69% больных с гломерулонефритом наблюдалось значительное снижение белка в моче и креатинина в сыворотке крови. У 50% больных, которые находились на гемодиализе, восстановлены функции почек. Также было отмечено заметное снижение РФ (94%), улучшение кожных симптомов (92%) и симптомов периферической нейропатии (85,7%) [35].

Стандартная противовирусная терапия (ПВТ) ИФН–а, и рибавирином назначают при легком течении болезни (триада Мельтцера, нетяжелые кожные проявления) и она является эффективной: на фоне ПВТ почти у 80% пациентов развивается ремиссия. Однако у некоторых пациентов могут иметь место тяжелые побочные эффекты, связанные с усугублением проявлений аутоиммунного характера [7].

Когда в процесс вовлекаются такие органы-мишени как почки, легкие и нервная система возникает необходимость добавить кстандартной ПВТ ГКС и/или цитостатики. На сегодняшней день доказано, что ГКС и иммунносупрессанты отрицательно влияют на течение ВГС и прогноз, снижая эффективность ПВТ, даже отмечены случаи усугубления течение болезни на их фоне. Прежде всего, применение иммуносупрессантов приводит к активации вирусной репликации, повышению уровня трансаминаз, что ограничивает широкое применения этих препаратову больных с криоглобулинемическим васкулитом [36].

**Ритуксимаб.** Поиск новых, более эффективных и безопасных стратегий лечения криоглобулинемическоговаскулита послужил основанием для изучения возможности применения ритуксимаба (Мабтера) - селективного ингибитора CD20 [36].

Показанием применения монотерапииритуксимабом является тяжелое течение заболевание с такими системными проявлениями как образование кожных язв, активная форма гломерулонефрита и резистентная к лечению периферическая нейропатия, когда назначение ПВТ не целесообразно и опасно для пациента.

Ритуксимаб представляет собой химерные моноклональные антитела, состоящие из вариабельной области иммуноглобулина мыши с антигенной специфичностью к CD20-рецептору В-лимфоцитов и константной области человеческого иммуноглобулина [37].



Рис. 4. CD20: идеальная мишень для фармакологической интервенции.

Выбор CD20 молекулы в качестве мишени для моноклональных антител связан с особенностями дифференцировки В клеток, которые в процессе созревания от стволовых клеток в плазматические клетки проходят несколько последовательных стадий, для каждой из которых характерна экспрессия определенных мембранных молекул (рис. 3) [36].

Экспрессия CD20 наблюдается на мембране "ранних" и зрелых В-лимфоцитов, но не стволовых, "ранних" пре-В, дендритных и плазматических клеток, поэтому [38]:

* истощение этих лимфоцитов не отменяет регенерацию пула В-лимфоцитов;
* не влияет на синтез "нормальных" антител плазматическими клетками.

CD20 не высвобождается с мембраны В-лимфоцитов и отсутствует в циркулирующей (растворимой) форме, которая потенциально могла бы мешать взаимодействию анти-CD20 антител сВ клетками [38].

***Эффективность Ритуксимаба при лечении СКГ связана с тем что****:*

* В основе патогенеза СКГ лежит поли\олиго\моноклональная активация В лимфоцитов, которое приводит к гиперпродукцииаутоантител с последующим образованием иммунных комплексов и отложением в эндотелии сосудов[1, 2, 3, 6, 20, 21].
* Истощение предшественников плазматических клеток: подавление синтеза антител и образования иммунных комплексов [39].
* В - клетки, синтезирующие РФ, обладают уникальной способностью взаимодействовать с иммунными комплексами и "презентировать" широкий спектр аутоантигенов, а активированные В - клетки экспрессируюткостимуляторные молекулы (B7 и CD40), необходимые для полноценной активации Т-клеток[2,6].

Лечение HCV-ассоциированной смешанной криоглобулинемии может быть направлено либо на сам вирус гепатита С либо на блокирование поликлональной активации В лимфоцитов. По данным многочисленных исследовании при ВГС ассоциированной СКГ легкой и средней степени активности показана стандартная ПВТ с ИФН–а и рибавирином[11]. У пациентов с тяжелой степенью активности и при наличии жизнеугрожающих системных проявлении комбинированная терапия ритуксимабом, ИФН–а и рибавирином является логичной, так как это ориентирована на подавление вирус гепатита С как триггер-фактора активности В-клеток и элиминацию активного клона В-клеток [40].

В настоящее время проведена серия исследований (всего 57 пациентов), которые суммированы в обзоре P.Cocoub и соавт., свидетельствующих о высокой эффективности ритуксимаба при СКГ [41]. У двух третей больных был СКГ, связанный с инфекцией ВГС, а у остальных – эссенциальная смешанная криоглобулинемия (ЕСК). Основными клиническими проявлениями СКГ были поражение кожи (84%), артралгии (61,4%), периферическая нейропатия (54,4%), гломерулонефрит (31,6%), которые были рефрактерны противовирусной (более чем у половины больных) и иммуносупрессивной терапии у остальных. Ритуксимаб был эффективен в отношении основных клинических проявлений СКГ, причем у 80–93%пациентов развилась полная или частичная ремиссия.Однако у 39% больных развилось обострение в среднем через 6,7 мес. после последней инфузии. При этом у 8из 14 удалось достигнуть ремиссии на фоне повторного курса терапии. Примечательно, что ритуксимаб был в целом одинаково эффективен как у пациентов с ЕСК, так и с СКГ, связанным с ВГС. Но в отношении кожного и суставного синдром аритуксимаб был более эффективным при HCV-ассоциированном СКГ, чем при ЕСК, где эффективность составила в среднем 81,8%, 80% по сравнению с ЕСК (60%, 75%) [36, 41].

В открытом исследовании Dr. Sneller на базе НИИ аллергологии и инфекционных болезней в Бетесде, Мариланд было отмечена высокая эффективность ритуксимаба (83%) среди больных, которые не достигли иммунного ответа на стандартную ПВТ, когда из контрольной группы только у одного больного была ремиссия(8%). Ритуксимаб не оказывал не отрицательного эффекта на длительность виремии и уровень трансаминаз [42].

Было проведено рандомизированное и перспективное исследование (включено 59 больных) по применению Ритуксимаба при лечении синдрома СКГ у больных с поражениями кожи виде язвы, активной формой гломерулонефрита, и резистентной периферической нейропатией, которые не получали ПВТ или по некоторым причинам им было не показано ПВТ. У группы больных, у которых было проведено монотерапияритуксимабом (по 1 г 2 раза на курс) отмечена высокая эффективность (через 12 месяцев 64,3% против 3,5%; через 15 месяцев 92,9% против 13,8%; через 21 месяцев 71,4% против 3,5%; на 24 месяце 60,7% против 3,5%) по сравнению с группой больных, которые получали ГКС, циклофосфан и плазмаферез. Медиана продолжительности ответа на ритуксимаба была 18 месяцев [43].

Иммунносупрессивная терапия с глюкокортикоидами, циклофосфамидом или азатиоприном отрицательно влияет и усугубляет течение гепатита С, а лечение ритуксимабом не увеличивает репликацию вируса, не усугубляет клинику и течение гепатита, хорошо переносится больными и самое важное, что добиться хороших результатов возможно у больных, которым противопоказано ПВТ [43].

Было проведено исследования применения малых доз ритуксимаба при СКГ, что немаловажно, учитывая высокую стоимость терапии. У больных с некротическими язвами кожи, заболеваниями почек, и абдоминальным синдромом, которые получали 250 мг/ м2 x2 (вместо 375мг/ м2x4) более чем у 80% больных было отмечено снижение криокрита и наступление ремиссии васкулитапродолжительностью 22 - 55 недель (в среднем 40). Рост виремии после ритуксимаба не наблюдалось [44].

Таким образом, ритуксимаб является весьма эффективным препаратом для лечения синдрома смешанной криоглобулинемии, позволяет достичь устойчивой ремиссии, позволяющую провести больным полноценную противовирусную терапию, хорошо переносится больными. Ритуксимаб не увеличивает репликацию вируса, не усугубляет клинику и течение гепатита, не влияет отрицательно на прогноз, может применяться одновременно со стандартной ПВТ. ЛечениеРитуксимабом может быть эффективной альтернативной терапией для пациентов с гепатитом С с СКГ у которых ПВТ была неэффективной или противопоказана.

**Литература.**

1. Секреты ревматологии. Под ред. Стерлинга В. – СП-б.- 2001. 768 c.
2. Семенкова Е.Н. Системные некротизирующиеваскулиты //Русский врач.-2001. — 96 с.
3. Апросина З.Г., Серов В.Г., Крель П.Е., Игнатьева Т.М. Внепеченочные проявления хронических вирусных заболеваний печени // Архив патологии. − 1999. − Т.61. − №5. − С. 51-55.
4. Cacoub P., Costedoat-Chalumeau N., Lidove O., Alric L. Cryoglobulinemia vasculitis // Current opinion in rheumatology. — 2002. — Vol. 14. — № 1. — P. 29–35. (PMID: 11790993)
5. Brouet J-C ,Clauvel J-P , Danon F et al. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases //AmJ Med.-1984.-Vol.57. -Р.775-788.
6. ЛепковС.В., СторожаковГ.И., Косюра С.Д., Волынкина В.М., Осканова Р.С., Шерстнёв В.М., Кондратьева Т.Т., Шолохова Е.Н., Пробатова Н.А. Хронический вирусный гепатит С и лимфопролиферативные заболевания //Современная онкология.- 2006.- № 2.-С.57-62.
7. Hollinger FB. NANBH viruses In: Hollinger FB, Robinson WS, Purcell RH, Gerin JL, Ticehurst J, eds. Viral hepatitis, biological and clinical features, specific diagnosis and prophylaxis. New York: Raven Press.- 1991.- Р.139-173
8. Imai Y, Ohsawa M, Tanaka H, Tamura S, Sugawara H, Kuyama J et al. High prevalence of HCV infection in patients with B-cell non-Hodgkin’s lymphoma: comparison with birth cohort- and sex-matched blood donors in a Japanese population//Hepatology.- 2002.- 35(4).- Р. 974-6.
9. Lerat H, Berby F, Trabaud MA, Vidalin O, Major M, Trépo C, Inchauspe G. Specific detection of hepatitis C virus minus strand RNA in haematopoietic cells //J. Clin. Invest. -1996.- 97(3).-Р. 845-51.
10. Luppi M, Longo G, Ferrari MG et al. Clinico-pathological characterization of hepatitis C virus-related B-cell non-Hodgkin’s lymphoma without symptomatic cryoglobulinemia//Ann. Oncol. -1998.-106.-Р.495-8
11. Pouteli-Noble C., Maiza H. et al. Glomerular disease associated with hepatitis C virus infection in native kidneys // Nephrol. Dial. Transplant. − 2000.−Vol. 15.−P. 28-33.
12. Sansonno D., Gesualdo L., Manno C., Schena F.P., Dammaco F. Hepatitis C virus related proteins in kidney tissue from hepatitis C virus infected patients with crioglobulinemicmembranoproliferative glomerulonephritis // Hepatology. −1997.−Vol. 26.−P. 1687-1688.
13. Апросина З.Г. Серов В.В. Хронические вирусные заболевания печени: пато- и морфогенез, клиническая характеристика //Терапевтический архив. - 1995-№5. – С.77-80.
14. Stehman-BreenC., JonsonR.S. HepatitisCvirus-associatedglomerulonephritis // AdvancesinInternalMedicine. − 1998. − Vol. 43.−P. 79-97.
15. D′Amico G. Renal involvement in hepatitis C infection:cryoglobulinemic glomerulonephritis // Kidney Intern. −1998.−Vol. 54.−P. 650-671.
16. LaskusТ.,Radkowski M., Wang L-F. et al. Search for hepatitis С virus extrahepatic replication sites in patients with acquired immunodeficiency syndrom: detection of negative-stand viral RNA in various tissues//Hepatology.-1998.-Vol.28.-P.1398-1401.
17. МаянскийА.Н., БурковА.Н., АстафьевД.Г., РассановС.П. Персистенциявирусов: иммунологическиеипатогенетическиеаспекты//Клин.медицина.-1998.-N12.-C.19-25.
18. De Rosa G, Gobbo ML, De Renzo A, Notaro R, Garofalo S, Grimaldi M. High prevalence of hepatitis C virus infection in patients with B-cell lymphoproliferativedisordes in Italy//Am J Hematol.- 1997.- 55.-Р. 77-82
19. Guida M, D’Elia G, Benvestito S, Casamassima A, Micelli G, Quaranta M et al. Hepatitis C virus infection in patients with B-cell lymphoproliferative disorders. //Leukemia.- 2002.-Vol.10.- Р. 2.
20. Von Boehmer H. Positive selection of lymphocytes //Cell. − 1994. − 76.− P. 219-28.
21. Wong V.S., Egner W., Elsey T. et al. Incidence, character and clinical relevance of mixed cryoglobulinemia in patients with chronic hepatitis C infection//Immunol.- 1996. - 104.- Р.25-31
22. Weiner A.J., Geysen H.M., ChristophersonС et al. Evidans for immune selection of hepatitis С vims (HCV) putative envelope glycoprotein variants: potential role in chronic HCV infections//Proc. Nat. Acad. Sci, USA.-1992.-Vol.89.-P.3468-3472.
23. Koziel M.J., Walker B.D. Characteristics of intrahepatic cytotoxic Т lymphocyte response in chronic hepatitis С virus infection//Springer. Semin. Immunopathol.-1997.-Vol.19.-P.69-83.
24. LanghansВ.,Lechmann M., Ihlenfeldt H. et al. A hepatitis С virus (HCV) core protein derived peptide inhibits HCV specific lymphocyte proliferation//Eur. J. Med. Res.-2000.-Vol.5.-P. 115-120.
25. Negro E, Levrero M. Does the hepatitis С virus replicate in cells of the hematopoietic lineage? (editorials)//Hepatology.-1998.-Vol.28.-P.261-264.
26. Agnello V., Abel G., Knight G.B., Muchmore E. Detection of widespread hepatocyte infection in chronic hepatitis C//Hepatology.-1998.-Vol.28.-P.573-584.
27. Agnello V., Abel G. Localization of hepatitis С virus in cutaneous vasculitic lesions in patients with type II cryoglobulinemia//Arthritis Rheum.-1997.-Vol.40.-P.2007-2015.
28. Ray R.B., Steele R., Meyer K., Ray R. Transcriptional repression of p53 promoter by hepatitis С virus core protein // J. Biol. Chem. − 1997. − Vol. 272. − P. 10983-10986.
29. Fujie H., Yotsuyanagi H., Moriya K. et al. Steatosis and intrahepatic hepatitis С virus in chronic hepatitis // J. Med. Virol. − 1999. − Vol. 59. − P. 141-145.
30. Tabor F.Tumor suppressor genes, growth factor genes, and oncogenes in hepatitis В virus-associated hepatocellular carcinoma // J. Med. Virol. − 1994. −Vol. 42. − P. 257-265.
31. Von Boehmer H. Positive selection of lymphocytes //Cell. − 1994. − 76. − P. 219-28.
32. Hsiang J.L. Biochemical detection of hepatitis B virus constituents // Adv. Clin. Chem. − 1989. − 27. − P. 143-199.
33. Ferri C., La Civita L.,Fazzi P. et al. Interstitial lung fibrosis and rheumatic disorders in patients with hepatitis C virus infection. // Br. J. Rheumatol. −1997.−Vol. 36.−P. 360-365.
34. Johnson K.P., Knobler R.L., Greenstein J.I. et al. Recombinant human interferon beta treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis // Neurology. – 1990. –V. 40. – P. 261-268.
35. Maria Bishop.Hepatitis C Associated Systemic Cryoglobulinemia: Successful Treatment With Plasma Exchange//[DGNews](http://www.docguide.com/journals/dgnews?tsid=6).-2008./[PubMed](http://www.docguide.com/ext_link?url=http%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2Fpubmed%2F22147661%3Fdopt%3DAbstract&nid=1411344" \t "_blank).
36. НасоновЕ.Л. Перспективыпримененияритуксимабаприаутоиммунныхзаболеванияхчеловека. //РМЖ.- 2007.- ТОМ 15, № 26.- С. 1-5.
37. ReffME, CarnerK, ChambersKS, etal. DepletionofBcellsinvivobyachimericmousehumanantibodytoCD20//Blood. 1994.- Р. 83:435–445.
38. Насонов ЕЛ. Перспективы применения моноклональных антител к В–лимфоцитам (ритуксимаб) при ревматоидном артрите // Клин. Фармакол. терапия. – 2006.-№1.– С.5:55–58.
39. Johnson P, Glennie M. The mechanism of action of rituximab in the elimination of tumor cells //SeminOncol.-2003.-№ 30.- Р.3–8.
40. Treatment of hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemiavasculitis// CurrOpinRheumatol.- 2008/[PubMed](http://www.docguide.com/ext_link?url=http%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2Fpubmed%2F22147661%3Fdopt%3DAbstract&nid=1411344).
41. Cocoub P, Delluc A, Saadoun D, et al. Anti–CD20 monoclonal antibody (rituximab) treatment for cryoglobulinemiavasculitis? Where do we stand? // Ann Rheum Dis. – 2007/[PubMed](http://www.docguide.com/ext_link?url=http%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2Fpubmed%2F22147661%3Fdopt%3DAbstract&nid=1411344).
42. David Douglas /Rituximab Helpful Against HCV CryoglobulinemicVasculitis// Arthritis Rheum.- 2012/[PubMed](http://www.docguide.com/ext_link?url=http%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2Fpubmed%2F22147661%3Fdopt%3DAbstract&nid=1411344)
43. De Vita S, Quartuccio L, Isola M et al.A randomized, controlled, trial of rituximab for treatment of severe cryoglobulinemicvasculitis//Arthritis & Rheumatism, 2011./[PubMed](http://www.docguide.com/ext_link?url=http%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2Fpubmed%2F22147661%3Fdopt%3DAbstract&nid=1411344" \t "_blank)
44. Efficacy of low-dose rituximab for mixed cryoglobulinemia//[ClinImmunol](http://www.docguide.com/journals/clin-immunol?tsid=6).-2008./[PubMed](http://www.docguide.com/ext_link?url=http%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2Fpubmed%2F22147661%3Fdopt%3DAbstract&nid=1411344" \t "_blank)

**С гепатитіндегі криоглобулинемия синдромы**

**Хайдарова Ю.М., Курманова Г.М.**

С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медициналық университеті,

Терапия бойынша дипломнан кейінгі дайындау кафедрасы

С вирусты гепатиті 40-45% жағдайында бауырдан тыс көріністерімен айқындалады және де СВГ-ті бар 22-25% науқастардағы жүйелі көріністер дәрігерге қаралуға негіз болып табылады. СВГ-ң бауырдан тыс көріністерінің ішінен аралас криоглобулинемия (АКГ) жиі кездеседі: СВГ-ті бар 40-52% науқастардың сарысуында криоглобулиндер, ал 10-42% науқастарда АКГ-ң клиникалық белгілері анықталынады. АКГ патогенезінің негізінде В лимфоциттердің поликлональді синдромы мен ұсақ қан тамырлардың иммунокешенді васкулиті жатыр. Криоглобулинемиялық васкулиттің емі, вирусқа қарсы терапияның көмегімен вирустың репликациясын бастыруға және антиденелер синтезі мен иммунды кешендердің түзілуін бастыруға бағытталған. Қазіргі кезде осындай мақсатпен жоғары эффективтілікпен В-лимфоциттер CD20+-ке МонАд – ритуксимаб (Мабтера) қолданылады, себебі ол вирустың репликациясын ұлғайтпайды, науқастар оны жақсы қабылдайды, гепатиттің клиникасы мен ағымын тежемейді және оны ВҚТ-мен бірге қолдануға болады.

***Түйінді сөздер:*** С вирусты гепатит, аралас криоглобулинемия, поликлональді активация синдромы, ритуксимаб.

**Mixed cryoglobulinemia syndrome at hepatitis C**

Khaidarova Y.M., Kurmanova G.M.

Viral hepatitis C in 40-45% of cases followed by extrahepatic manifestations and in 22-25% cases the base of apply for visiting doctor may be systemic manifestations of HCV-infection.  From the extrahepatic manifestations of HCV-infection mixed cryoglobulinemia (SCG) found the most all: in 40% - 53% of patients with VHC cryoglobulins founded in serum, and in 10-42% of patients there are clinical manifestations of SCG. The pathogenesis of systemic manifestations based on the syndrome of polyclonal activation of B lymphocytes and developing immune complex vasculitits. The treatment of cryoglobulinemic vasculitisis directed on suppression of virus replication using a standard antiviral therapy and suppression of antibody production and formation of immune complexes. The monoclonal antibodies for CD20+ B-cells rituximab (MabThera) is applied for this purpose at present with high efficiency. Rituximab does not induce the viral replication, well beared with patient, does not worsen the clinical picture and a course of hepatitis, and could be used in combination with antiviral therapy.

**Key words:** viral hepatitis C, mixed cryoglobulinemia, polyclonal activation syndrome, Rituximab.