

ПОЛИМОРФИЗМ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ КРИОГЛОБУЛИНЕМИЧЕСКОГО ВАСКУЛИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

С.Ю. Милованова, Л.В. Козловская, Н.Б. Гордовская

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Изучены особенности клинической картины и прогностическое значение различных вариантов HCV-ассоциированного криоглобулинемического васкулита. Показано более быстрое формирование фиброза у больных хроническим гепатитом С с криоглобулинемией по сравнению с больными без криоглобулинемии, что позволяет рассматривать её в качестве маркера хронического гепатита. Установлено, что частота и выраженность некоторых внепеченочных поражений и иммунологических изменений статистически достоверно превышают частоту этих проявлений среди больных без криоглобулинемии. Полученные результаты подтверждают роль криоглобулинемического васкулита как важного механизма развития системных поражений при хроническом гепатите С, доказано значение криоглобулинемии как предиктора злокачественной В-клеточной лимфопролиферации у больных хроническим гепатитом.

Ключевые слова: смешанная криоглобулинемия, криоглобулинемический васкулит, хронический гепатит С.

POLYMORPHISM OF CLINICAL MANIFESTATIONS OF CRYOGLOBULINEMIA-RELATED VASCULITIS ASSOCIATED WITH CHRONIC HEPATITIS C VIRUS INFECTION

S.Yu. Milovanova, L.V. Kozlovskaya, N.B. Gordovskaya

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The authors investigated the clinical picture characteristics and prognostic value of HCV-associated cryoglobulinemic vasculitis variations. More rapid fibrosis formation was shown in chronic hepatitis C patients with CG as compared with those without CG which allows considering CG the marker of the chronic hepatitis C. It was found that the frequency and severity of some extrahepatic lesions and immunological changes in patients with CG were expressed more greatly than those in patients without CG, and these data were statistically significant. The results obtained confirm the role of cryoglobulinemic vasculitis as an important mechanism for development of systemic lesions in hepatitis-C. The importance of CG as a predictor of the malignant B-cell lymphoproliferation in patients with chronic hepatitis C was proved.

Key words: mixed cryoglobulinemia, cryoglobulinemic vasculitis, chronic hepatitis C.

Смешанная криоглобулинемия, известная достаточно давно, вновь привлекла пристальное внимание исследователей после установления в 1990 г. ее связи с вирусом гепатита С и внепеченочными проявлениями хронического гепатита С (ХГ-С), часть из которых может выходить на передний план в клинической картине и определять прогноз заболевания [1, 3, 6]. С современных позиций смешанная криоглобулинемия, прежде всего 2-го типа, содержащая моноклональный (IgMκ) ревматоидный фактор (РФ) и IgG

(anti-HCV), является следствием лимфотропности вируса гепатита С с преимущественным вовлечением В-лимфоцитов. Клинические симптомы связаны с васкулитом малых и средних сосудов с отложением иммунных комплексов, содержащих криоглобулины при участии C1q-комплемента [5, 9, 11]. У части больных (8-10%) длительная активация В-лимфоцитов с накоплением генетических мутаций ведет к трансформации В-лимфоцитарной пролиферации в злокачественную В-клеточную лимфому [7, 8].

Несмотря на большой интерес к проблеме криоглобулинемии, многие ее аспекты, включая клинические, остаются недостаточно изученными. В частности, не решены вопросы лечения больных ХГ-С, протекающим с криоглобулинемией. Целью нашего исследования было охарактеризовать особенности клинической картины ХГ-С, протекающего с криоглобулинемией, оценить прогностическое значение различных вариантов HCV-ассоциированного криоглобулинемического васкулита и эффективность современных методов его лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Среди 9248 пациентов клиники нефрологии, внутренних болезней и пульмонологии Университетской клинической больницы №3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, госпитализированных в период с января 1995 по декабрь 2011 г., ХГ-С был диагностирован у 1035 больных (11,1%). Среди них методом попарного сравнения (случай-контроль) были отобраны две группы: по 110 больных с криоглобулинемией (1-я группа) и без нее (2-я группа), сопоставимых по полу, возрасту и длительности заболевания. Критерием включения пациентов в исследование было наличие в сыворотке крови маркеров ХГ-С (анти-HCV и HCV RNA).

Всем больным провели общепринятое клиническое обследование, вирусологическое исследование с помощью иммуноферментного анализа (маркеры HBV и HCV) и полимеразной цепной реакции (определение HCV RNA и HBV DNA), у 98 из них также было проведено генотипирование HCV и определение вирусной нагрузки. Мультиспиральная компьютерная томография брюшной и грудной полости с контрастированием выполнена 46 больным. Кожно-геморрагический синдром оценивали в баллах, синдром Рейно – с выделением стадий.

Для определения степени поражения периферической нервной системы все больные были осмотрены невропатологом, 30 из них проведена стимуляционная электромиография. Криоглобулины сыворотки исследованы методом R. Pellicano с определением величины криокрита [12]. Иммуногистохимическую оценку белков сыворотки и мочи 25 пациентам проводили методами иммунофиксации и free lite.

У 123 больных выполнили морфологическое исследование ткани печени с полуколичественной оценкой активности и степени фиброза (по шкале Ishak и соавт., 1995), у 15 – ткани почки, у 10 – кожи, у 20 – костного мозга с иммунофенотипической оценкой клеток инфильтрата и вирусологическим исследованием.

Статистическую обработку результатов провели при помощи программ SPSS 10 for Windows. Для выявления предикторов неблагоприятного прогноза использовался многофакторный регрессионный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами была определена частота выявления криоглобулинемии среди больных гепатологического отделения с диагнозом ХГ-С, она составила 32,8% (у 339 из 1035). Полученные результаты в целом совпадают с данными литературы о высокой частоте криоглобулинемии у больных ХГ-С – от 34 до 54%, подтверждая роль вируса гепатита С как этиологического фактора этого заболевания. Более того, криоглобулинемия 2-го типа с моноклональным (IgMk) РФ обнаруживают почти исключительно у больных хронической HCV-инфекцией [5, 7, 8, 9].

Группы пациентов были сопоставимы по возрасту и полу (соответственно $41,9 \pm 12,2$ и $41,2 \pm 12,7$ года; соотношение женщины:мужчины – 1,9:1 в 1-й группе и 1,8:1 во 2-й). Среди факторов риска инфицирования у больных ХГ-С 1-й и 2-й групп на первом месте были хирургические манипуляции и гемотрансфузии (соответственно 64,5 и 55,5%). Длительность предполагаемого инфицирования составила в 1-й группе $14,3 \pm 8,56$ года, во 2-й – $12,4 \pm 8,64$ года, разница недостоверна ($p > 0,05$).

Несмотря на то, что обе группы больных ХГ-С были сопоставимы по длительности заболевания, у больных 1-й группы чаще отмечались признаки цирроза печени – синдром портальной гипертензии, спленомегалия, асцит (у 39 (35%) и 16 (14%) соответственно, $p < 0,05$). Статистически значимых различий по среднему уровню показателей цитолиза (АСТ, АЛТ) и холестаза (Г-ГТ, ЩФ) не выявлено. В то же время отмечена существенная разница между группами по среднему уровню холинэстеразы, который был в 2 раза ниже у больных 1-й группы ($5461,5 \pm 336,27$ и $8108,53 \pm 322,25$ Ед/мл соответственно), что объясняется большей частотой цирроза печени в этой группе.

Гистологические изменения в печени у 63 больных 1-й группы и 60 2-й не различались по частоте и степени выраженности как общих для хронических заболеваний печени морфологических признаков (некрозы гепатоцитов, воспалительно-клеточная инфильтрация), так и характерных для ХГ-С (жировая дистрофия гепатоцитов, поражение желчных протоков). В то же время у больных 1-й группы по сравнению со 2-й отмечена высокая частота (30,2 и 3,3% соответственно) выявления изменений мелких ветвей а. hepatica в виде пролиферации гладкомышечных клеток, преимущественно у больных с морфологическими признаками фиброза или цирроза печени. Только у 10 больных 1-й группы выявлялись увеличенные в размере лимфоидные фолликулы – так называемое монотипическое лимфопролиферативное заболевание неясного значения (MLDUS) в портальных трактах.

У большинства обследованных больных как 1-й – 44 (69,8%), так и 2-й – 50 (83,3%) группы активность печеночного процесса, оцененная по индексу гисто-

логической активности (ИГА), была минимальной или низкой (1-3 и 4-8 баллов), разница между группами недостоверна ($p>0,05$). В то же время частота выявления более высоких показателей активности (ИГА 9 и более баллов) была достоверно выше у больных с криоглобулинемией ($p>0,05$). Также нами отмечена существенная разница между группами по степени фиброза, оцененному с помощью гистологического индекса фиброза (ГИС). У большинства – 53 больных 1-й группы (84,1%) выявлен выраженный фиброз (3-6 баллов), разница со 2-й группой достоверна ($p<0,01$), у большинства больных 2-й группы (80%) фиброз был мягкий (0-2 балла). При проведении многофакторного анализа подтверждена тесная связь выраженного фиброза с наличием криоглобулинемии ($p<0,001$) и высоким ИГА (более 9 баллов, $p<0,001$), что совпадает с данными литературы [10, 13].

Таким образом, морфологические изменения печени у больных ХГ-С с криоглобулинемией характеризовались более выраженным ГИС и более частым развитием цирроза печени, чем у больных без нее, сопоставимых по возрасту, полу, длительности течения заболевания. Полученные данные позволяют обсуждать более быстрые темпы формирования фиброза у пациентов с криоглобулинемией, возможно, в том числе за счет более активного иммунного воспаления в ткани печени.

Внепеченочные проявления отмечены у 42 больных (38,2%) 1-й группы и у 18 (16,4%) 2-й, их спектр и частота различались. Частота таких проявлений, как пурпура, поражение суставов и периферической нервной системы, тяжелые формы поражения почек, сердца, синдромы Шегрена и Рейно была в 3 раза выше у больных 1-й группы (табл. 1).

Таблица 1

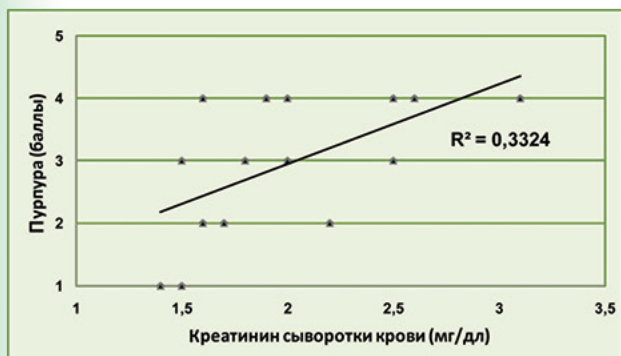
Внепеченочные поражения у больных ХГ-С с криоглобулинемией и без нее

Показатели	Группы больных				χ^2
	1-я (n=110)		2-я (n=110)		
	абс.	%	абс.	%	
Кожный васкулит (пурпура), в т.ч. триада Мельтцера	42	38,2**	10	9,1	5,434
Поражение суставов	35	31,8*	23	20,9	3,120
Синдром Рейно	20	18,2**	5	4,5	5,613
Поражение периферической нервной системы	35	31,8**	8	7,2	5,612
Поражение почек	28	25,4*	11	10,0	5,110
Поражение легких	18	16,3	11	10,0	2,110
«Сухой» синдром	35	31,8**	14	12,7	5,512
Цитопения	19	17,3	18	16,4	1,126
В-лимфома	8	7,3	0	0	2,614
Поражение ЖКТ	4	3,6	2	1,8	1,199

* $p<0,05$;** $p<0,01$.

У большинства из 42 больных 1-й группы внепеченочные симптомы были первыми клиническими признаками скрыто протекающего печеночного процесса, в том числе на стадии цирроза. Эти симптомы маскировали лежащий в их основе ХГ-С, в связи с чем он мог длительно не распознаваться. Одним из наиболее частых и ярких проявлений криоглобулинемии был кожный геморрагический васкулит (пурпура), как изолированный (38,2%; $\chi^2=5,434$; $p<0,01$), так и в составе триады Мельтцера. При применении балльной шкалы оценки, распространенный (тотальный) характер пурпуры с развитием язвенно-некротических дефектов (3-4 балла) встречался у 17 больных (40,5%) 1-й группы и ни у одного – 2-й.

При сопоставлении в группах характера поражения кожи и почек как одного из прогностически значимых проявлений криоглобулинемического васкулита оказалось, что поражение почек среди больных с криоглобулинемией и пурпурой не только отмечалось достоверно чаще, но и протекало более тяжело (отношение шансов (ОШ) 3,46; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,4-8,5; $p<0,01$). Среди 15 больных 1-й группы с клинически тяжелым поражением почек (нефротический (НС) и остроснефритический (ОНС) синдромы) у большинства наблюдались выраженные геморрагические высыпания на коже, в том числе у 3 – язвенно-некротический ангиит. Нами отмечена прямая корреляция между тяжестью кожного васкулита в баллах и тяжестью поражения почек – уровнем креатинина (см. рисунок).



Связь тяжелого кожного васкулита с уровнем креатинина

Таким образом, у больных с криоглобулинемией наблюдается тяжелое рецидивирующее течение кожно-геморрагического синдрома с формированием язвенных дефектов и стойкой гиперпигментации кожи. Пурпуру и лежащий в ее основе ХГ-С можно рассматривать, с одной стороны, как диагностически важный маркер болезни, с другой, учитывая выявленную корреляцию с частотой и тяжестью поражения почек, – в качестве предиктора развития поражения почек, что представляется важным для оценки прогноза.

У 31,8% больных 1-й группы диагностирована острая или подострая симметричная полиневропатия (сенсорная или сенсомоторная), манифестирующая парестезиями, онемением и двигательными нарушениями нижних конечностей, подтвержденная у всех больных. При электромиографии выявлены признаки аксонопатии – уменьшение амплитуды составного мышечного потенциала действия (снижение амплитуды ответов М и S), при этом скорость распространения возбуждения по нервам не снижалась. У 9 (30%) наряду с признаками аксонопатии отмечены признаки миелинопатии – замедление скорости распространения возбуждения по нервам. У 8 больных (26,7%) диагноз был установлен только на основании электронейромиографии, клинические признаки полиневропатии у них отсутствовали. У больных 2-й группы поражение нервов проявлялось развитием преимущественно мононевропатии.

Таким образом, реальная частота поражения периферической нервной системы среди больных ХГ-С с криоглобулинемией выше, чем выявляемая по клиническим симптомам, что необходимо иметь в виду для своевременного (раннего) распознавания и проведения необходимых мер профилактики и лечения.

Среди 28 больных с криоглобулинемией и поражением почек у 15 отмечались тяжелые формы гломерулонефрита – у половины с картиной НС и ОНС, в том числе у 1/4 по типу быстро прогрессирующего гломерулонефрита, у остальных больных 1-й группы и у всех 2-й – с умеренным мочевым синдромом и высокой частотой артериальной гипертензии (АГ) не-

зависимо от формы гломерулонефрита, что совпадает с данными литературы [2, 4]. Нами установлена связь между частотой тяжелых форм гломерулонефрита и уровнем криоглобулинемии: у 13 больных с величиной криокрита более 5% наблюдалось только тяжелое течение нефрита, в то время как среди 15, имеющих величину криокрита менее 5%, отмечался преимущественно латентный гломерулонефрит с умеренным мочевым синдромом, у 2 – НС и у 1 – ОНС.

Клинический анализ показал, что характерной чертой, общей для всех форм криоглобулинемического гломерулонефрита, является раннее присоединение АГ (у 78% больных), нередко трудно контролируемой, с изменениями на глазном дне. Не выявлено каких-либо достоверных различий в уровне АЛТ, АСТ, γ -глобулинов в зависимости от клинических проявлений поражения почек.

По данным многофакторного анализа, уровень криокрита был независимо и достоверно связан с развитием поражения почек ($r=0,808$; $p<0,001$). Относительный риск выявления поражения почек у больных 1-й группы был выше, чем 2-й, в среднем в 4,3 раза (ОШ 4,3; 95% ДИ 1,5-13,4; $p<0,01$). В нашем исследовании среди 15 биопсий почек, полученных от больных ХГ-С, у большинства (13) с картиной НС и ОНС клинически диагностирован криоглобулинемический мезангиокапиллярный гломерулонефрит со всеми отличительными чертами этого типа.

У больных обеих групп отмечено поражение легких, которое характеризовалось у 66,7% пациентов 1-й группы и у всех 2-й развитием фиброзирующего альвеолита с мелкоячеистой перестройкой сосудистого рисунка при мультиспектральной компьютерной томографии. У 8 больных 1-й группы наблюдалось развитие легочного васкулита как части генерализованного васкулита с поражением кожи, почек, периферической нервной системы. Среди пациентов с легочным васкулитом достоверно чаще наблюдалось поражение почек ($\chi^2=13,75$; $p>0,001$), причем у 3 отмечалось тяжелое поражение по типу быстро прогрессирующего гломерулонефрита.

Таким образом, спектр внепеченочных поражений у больных ХГ-С с криоглобулинемией характеризовался высокой частотой распространенной пурпуры с возможностью возникновения язвенно-некротических изменений кожи, поражения суставов с развитием артритов, тяжелых форм поражения почек с высокой АГ и почечной недостаточностью, полиневропатии, легочного васкулита, а также большой частотой выраженных синдрома Рейно и «сухого» синдрома.

Больные 1-й группы отличались от 2-й частотой и характером иммунологических сдвигов. В первую очередь это касалось более высокой частоты повышения сывороточного уровня IgM (68,2 и 13,6% соответственно, $p<0,001$), РФ (86,4 и 20,9% соответственно,

$p < 0,001$) и снижения общей гемолитической активности комплемента CH50 (91,8 и 20% соответственно, $p < 0,001$). Частота и степень повышения РФ и снижения гемолитической активности комплемента, так же как и внепеченочных признаков, прямо коррелировала с величиной криокрита ($p < 0,001$).

Большая частота выявления в нашем наблюдении у больных 1-й группы повышенного уровня РФ и IgM отражает наличие у них смешанной криоглобулинемии, состоящей из поликлонального IgG и поли- (3-й тип) или моноклонального (2-й тип) IgM со свойствами РФ. Смешанная криоглобулинемия, ассоциированная с HCV-инфекцией, относится в основном ко 2-му типу, и именно с моноклональным компонентом этого типа IgMкРФ, содержащим WA-кросс-идиотип, связывают патогенные свойства криоглобулинемии [5, 6, 7, 9].

У 25 больных 1-й группы в период наблюдения выявлялся парапротеин Mk ($4,9 \pm 1,6$ г/л) при исследовании сыворотки крови и/или мочи методами иммунофиксации и free lite ($k/\lambda < 1,65$), у 17 при трепано-биопсии кости – плотные нодулярные В-клеточные лимфопрлифераты, обозначаемые как MLDUS. У 8 пациентов по иммунофенотипическим признакам диагностировалась точная (overt) В-клеточная неходжкинская лимфома преимущественно (у 6) из клеток маргинальной зоны с экстранодальным расположением, вовлечением внутри- и забрюшинных лимфа-

тических узлов и локальной нодулярной агрегацией лимфомных клеток в костном мозге.

По данным многофакторного регрессионного анализа, среди всех изученных показателей (клинических, лабораторных, морфологических) факторами неблагоприятного прогноза у больных ХГ-С с криоглобулинемией являются: возраст более 40 лет ($p < 0,05$), криокрит $> 5\%$ ($p < 0,001$), наличие цирроза печени ($p < 0,01$), повышение уровня сывороточного креатинина на момент установления диагноза ($p < 0,01$), выраженность АГ ($p < 0,01$).

Общая 10-летняя выживаемость больных 1-й группы составила 63%. Риск смерти был выше среди пациентов старше 60 лет, имеющих генерализованный васкулит и поражение почек.

За время наблюдения умерли 15 больных. Среди причин смерти были инфекции после длительного лечения кортикостероидами у 4 больных (26,7%), генерализованный васкулит с развитием легочного кровотечения – у 4 (26,7%), тяжелое поражение почек – у 7 (46,7%). Однако непосредственной причиной смерти большинства из них стало развитие сердечно-сосудистых осложнений – острое нарушение мозгового кровообращения, острая сердечно-сосудистая недостаточность, присоединение инфекции. Основные факторы риска смерти у больных ХГ-С с криоглобулинемией приведены в табл. 2.

Таблица 2

Факторы риска смерти у больных ХГ-С с криоглобулинемией

Показатели	ОШ	95% ДИ	p
Возраст более 60 лет	4,1	1,2-13,1	$< 0,01$
Генерализованный васкулит	3,2	1,1-9,4	0,03
Поражение почек	6,8	2,1-22,1	$< 0,001$

Таким образом, обнаружение криоглобулинемии способствует правильной трактовке клинических симптомов, возникающих в рамках хронической HCV-инфекции, позволяет определять тактику лечения больных и методы профилактики. Необходимо отметить, что лечение ассоциированного с HCV-инфекцией криоглобулинемического васкулита разработано недостаточно. В связи с этим персистирующая криоглобулинемия, особенно высокого уровня, у больных с HCV-инфекцией служит показанием для проведения противовирусной терапии с целью профилактики возникающих в ее рамках тяжелых органных поражений, прежде всего поражения почек и развития лимфом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Милованова С.Ю. Особенности внепеченочных проявлений хронического гепатита С с криоглобулинемией // Врач. 2005. №5. С.27-29.

2. Милованова С.Ю., Козловская Л.В. Криоглобулинемия, ассоциированная с инфекцией, обусловленной гепатитом С. Возможности и ограничения противовирусной терапии // Качество жизни. Болезни почек. 2006. №4. С.25-30.
3. Милованова С.Ю., Козловская Л.В. Современные возможности лечения HCV-ассоциированного криоглобулинемического васкулита // Гепатол. форум. 2011. №3. С.11-13.
4. Милованова С.Ю., Козловская Л.В., Гордовская Н.Б. HCV-ассоциированный криоглобулинемический васкулит с тяжелым поражением почек и развитием В-клеточной лимфомы. Современные возможности изменения прогноза с помощью моноклональных антител к CD 20 и противовирусной терапии // Клин. нефрол. 2011. №2. С.61-69.

5. *Agnello V.* Hepatitis C virus infection and II type cryoglobulinemia; an immunological perspective // *Hepatology*. 1997. V.26. P.1375-1379.
6. *Cacoub P., Renou C., Rosenthal E.* et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Médecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hépatite C // *Medicine*. 2000. V.79. P.47-56.
7. *Dammacco F.* HCV infection and cryoglobulinemia. London – Milan: Springer, 2012. 360 p.
8. *Ferri C.* Mixed cryoglobulins (review) // *Orphanet J. Rare Dis*. 2008. V.3. P.25.
9. *Ferri C., La Civita L., Longombardo G.* et al. Hepatitis C virus and mixed cryoglobulinemia (review) // *Eur. J. Clin. Invest*. 1993. V.23. P.399-405.
10. *Kayali Z., Buckwold V.E., Zimmerman B.* Hepatitis C, cryoglobulinemia and cirrhosis: a meta analysis // *Hepatology*. 2002. V.36. P.978-985.
11. *Lunel F., Musset L., Cacoub P.* et al. Cryoglobulinemia in chronic liver disease: role of hepatitis C virus damage // *Gastroenterology*. 1994. V.106. P.1291-1300.
12. *Pellicano R., Leone N., Maiocco I.A., Modena V.* et al. Chronic HCV hepatopathy and cryoglobulinemia. The associated clinical spectrum // *Minerva Med*. 1999. V.90. P.1-5.
13. *Siagris D., Christofidou M., Lekkou A.* et al. Cryoglobulinemia and progression of fibrosis in chronic HCV infection cause or effect? // *J. Infect*. 2004. V.49. P.236-241.