

УСПЕШНОЕ ЛЕЧЕНИЕ HCV-КРИОГЛОБУЛИНЕМИЧЕСКОГО ВАСКУЛИТА ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ С ПОМОЩЬЮ CD-20 МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ И ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Игнатова Т.М.^{1,2}, Чернова О.А.², Бурневич Э.З.², Милованова С.Ю.^{1,2}

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАН, Москва; ²ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119021 Москва

Представлен случай успешного применения сочетанной терапии ритуксимабом и противовирусными препаратами у больной с тяжелым HCV-криоглобулинемическим васкулитом с язвенно-некротическим поражением кожи, дигитальным некрозом, криоглобулинемическим гломерулонефритом и сенсомоторной невропатией. Обсуждаются современные возможности изменения прогноза у больных с HCV-криоглобулинемическим васкулитом, а также перспективы, связанные с совершенствованием противовирусной и патогенетической терапии.

Ключевые слова: хронический гепатит С; криоглобулинемический васкулит; ритуксимаб; противовирусная терапия.

SUCCESSFUL TREATMENT OF SEVERE HCV-CRYOGLOBULINEMIC VASCULITIS WITH THE USE OF CD20 MONOCLONAL ANTIBODIES AND ANTIVIRAL AGENTS

Ignatova T.M., Chernova O.A., Burnevich E.Z., Milovanova S.Yu.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russia

This paper reports a case of successful treatment of severe HCV-cryoglobulinemic vasculitis with ulcerative necrotic skin lesions, digital necrosis, cryoglobulinemic glomerulonephritis and sensorimotor neuropathy. Possibilities for the change of prognosis in the patients with HCV-cryoglobulinemic vasculitis are discussed along with the prospects for the improvement of antiviral and pathogenetic therapy.

Key words: chronic hepatitis C, HCV-cryoglobulinemic vasculitis, rituximab, antiviral therapy.

Установление роли вируса гепатита С (HCV) в качестве основного этиологического фактора смешанной криоглобулинемии (СКГ), преимущественно II типа, радикально изменило тактику лечения больных с HCV-криоглобулинемическим васкулитом. Противовирусная терапия (ПВТ), стандартом которой на протяжении последнего десятилетия являлось применение пегилированного интерферона- α и рибавирина (ПЭГ-ИФН/РБВ), является наиболее важной составляющей лечения, поскольку устранение этиологического фактора способно привести к стойкой ремиссии системных органых поражений, обусловленных HCV-криоглобулинемическим васкулитом [1–3].

Изолированное применение ПВТ, однако, возможно при низкой активности васкулита и нетяжелых его проявлениях. Сложность криоглобулинемического синдрома, представляющего собой одновременно и хроническую прогрессирующую инфекцию, и HCV-индуцированную В-клеточную лимфопролиферацию, и аутоиммунный процесс, обуславливает необходимость применения при тяжелых формах васкулита не только ПВТ, но и патогенетических средств [2, 3]. Установлено, что моноклональные антитела к CD20 В-лимфоцитов (ритуксимаб), применяемые в качестве монотерапии, приводят к достижению ремиссии васку-

лита более чем у 80% больных и значительно превосходят по эффективности традиционную иммуносупрессивную терапию (глюкокортикостероидами, циклофосфамидом), однако ремиссия часто нестойкая и для ее поддержания требуются повторные курсы лечения ритуксимабом, что может быть связано с сохранением вирусной активации В-лимфоцитов [4, 5]. При сочетанном применении ритуксимаба и ПВТ частота достижения стойкой клинической ремиссии значимо выше, чем при монотерапии ритуксимабом или изолированной ПВТ [6, 7]. Мы располагаем тремя наблюдениями успешной сочетанной терапии ритуксимабом и ПЭГ-ИФН/РБВ у больных тяжелым HCV-криоглобулинемическим васкулитом, в одном из которых васкулит сочетался с В-клеточной лимфомой [8].

Приводим одно из этих наблюдений.

Больная 61 года, врач-хирург. В 2003 г. выявлены антитела к HCV и РНК HCV. Лечение не проводилось. С 2005 г. наблюдается повышение артериального давления до 160/100 мм рт. ст., с 2007 г. — рецидивирующие геморрагические высыпания на коже голеней и стоп, оставляющие после себя пигментацию, артралгии. В 2010 г. при обследовании в стационаре по месту жительства впервые выявлены признаки активного хронического гепатита С (4–5-кратное повышение ак-

тивности сывороточных аминотрансфераз) на стадии фиброза F3—F4 по шкале METAVIR (данные фиброэластометрии) и поражения почек (эритроцитурия 30—40 в поле зрения, артериальная гипертензия), а также высокая активность ревматоидного фактора (РФ), СКГ с моноклональной секрецией иммуноглобулина Мк (4,8 г/л), следовая секреция белка Бенс-Джонса. При исследовании костного мозга патологических изменений не выявлено. Диагностирован лейкокластический васкулит с поражением почек, кожи, суставов. С ноября 2010 г. начата терапия преднизолоном в дозе 40 мг/сут. В январе 2011 г. при снижении дозы преднизолона до 20 мг/сут отмечено обострение васкулита, образование язвы на коже II пальца стопы, а затем развитие сухой гангрены пальца, что потребовало его ампутации. При гистологическом исследовании выявлена картина васкулита (сосуды с утолщенными стенками и периваскулярной лимфогистиоцитарной инфильтрацией с примесью лейкоцитов), очаги некроза и абсцедирования мягких тканей пальца. В связи с неэффективностью дозу преднизолона снижали до полной отмены. Появились онемение стоп, затруднения при ходьбе.

В мае 2011 г. впервые госпитализирована в клинику им. Е.М. Тареева. Обследование подтвердило наличие HCV-инфекции (генотип 1b) и выраженную активность гепатита (7-кратное повышение активности аминотрансфераз) уже на стадии формирования цирроза печени. Также выявлены признаки обострения и тяжести криоглобулинемического васкулита: массивная сосудистая пурпура (анамнестически язвенно-некротическое поражение кожи с дигитальным некрозом), поражение почек (эритроцитурия — 12 000 в 1 мл, артериальная гипертензия), дистальная симметричная сенсомоторная полиневропатия по данным электрофизиологического исследования, артралгии. Сохранились СКГ II типа с моноклональной секрецией Мк (3,6 г/л), высокая активность РФ, следовая секреция белка Бенс-Джонса типа к.

В июне 2011 г. проведен курс лечения ритуксимабом по 500 мг 1 раз в неделю в течение 4 нед с быстрым достижением положительной динамики всех клинических проявлений васкулита. Через месяц после курса

ритуксимаба начата терапия ПЭГ-ИФН/РБВ, которая продолжалась 72 нед и привела к достижению стойкого вирусологического ответа. Констатированы также стойкий иммунологический ответ (исчезновение СКГ, снижение активности РФ) и клиническая ремиссия заболевания печени и васкулита, которые сохраняются в течение 14 мес после завершения лечения.

Проведенное лечение, являющееся на сегодняшний день терапией выбора, безусловно, изменило прогноз у больной, который определялся как наличием тяжелого поражения печени, так и активным васкулитом с высоким риском его осложнений либо развития злокачественной В-клеточной лимфопротиферации.

Следует отметить длительность (72 нед) проведенной ПВТ, что было обусловлено наличием у больной наиболее резистентных к ПВТ проявлений васкулита — поражения почек, периферической нервной системы, язвенно-некротического поражения кожи. Элиминация вируса была достигнута несмотря на то, что при HCV генотипа 1 эффективность терапии ПЭГ-ИФН/РБВ составляет 40—50%. В 2013 г. в России зарегистрировано 2 препарата прямого противовирусного действия для лечения больных с HCV генотипа 1 — телапревира и боцепревира, применение которых в комбинации с ПЭГ-ИФН/РБВ повышает частоту достижения элиминации HCV до 70—80%. В ближайшие годы появятся новые противовирусные препараты и высокоэффективные безинтерфероновые схемы ПВТ, которые можно будет применять у больных с разной степенью активности HCV-криоглобулинемического васкулита без риска развития обострения аутоиммунного процесса [9].

Однако известно, что у части больных (до 10—15%) и после элиминации вируса может сохраняться индуцированная им В-клеточная лимфопротиферация и возможны рецидивы васкулита [10—12]. Совершенствующаяся патогенетическая терапия (новые биологические препараты, направленные на устранение олиго- и моноклональной В-клеточной пролиферации) [13], применяемая в сочетании с препаратами прямого противовирусного действия, позволит радикально изменить прогноз у больных с тяжелым HCV-криоглобулинемическим васкулитом.

Сведения об авторах:

НИИ ревматологии РАМН им. В.А. Насоновой и НИО Здоровьесберегающих технологий

Игнатова Татьяна Михайловна — д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. изучения ревматологических проблем заболеваний печени; Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России; tmignatova@gmail.com

Милованова Светлана Юрьевна — д-р мед. наук, вед. науч. сотр., лаб. изучения ревматологических проблем заболеваний печени; Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

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

Чернова Ольга Алексеевна — аспирант каф. терапии и профзаболеваний.

Бурневич Эдуард Збигневич — канд. мед. наук, доцент каф. терапии и профзаболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Saadoun D., Reache-Rigon M., Thibault V. et al. Antiviral therapy for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis. A long-term follow up study. *Arthr. and Rheum.* 2006; 54(11): 3696-706.
2. Игнатова Т.М., Мухин Н.А. Современные возможности лечения криоглобулинемического васкулита и В-клеточной лимфомы, обусловленных вирусом гепатита С. *Терапевтический архив.* 2012; 11: 81-8.
3. Cacoub P., Terrier B., Saadoun D. Hepatitis C virus-induced vasculitis: therapeutic options. *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73: 24—30.
4. De Vita S., Quartuccio L., Isola M. et al. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. *Arthr. and Rheum.* 2012; 64: 843-53.
5. Sneller M.C., Hu Z., Langford C.A. A randomized controlled trial of rituximab following failure of antiviral therapy for hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis. *Arthr. and Rheum.* 2012; 64: 835-42.

6. Saadoun D., Rigon M.R., Sene D. et al. Rituximab plus Peg-interferon- α /ribavirin compared with Peg-interferon- α /ribavirin in hepatitis C-related mixed cryoglobulinemia. *Blood*. 2010; 116(3): 326-34.
7. Dammacco F., Tucci F.A., Lauletta G. et al. Pegylated interferon- α , ribavirin and rituximab combined therapy of hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia: a long-term study. *Blood*. 2010; 116(3): 343-53.
8. Мухин Н.А., Козловская Л.В., Милованова С.Ю. и др. HCV-ассоциированный криоглобулинемический васкулит с тяжелым поражением почек и развитием В-клеточной лимфомы. Современные возможности изменения прогноза с помощью моноклональных антител к CD20 и противовирусной терапии. *Клиническая нефрология*. 2011; 2: 61-9.
9. Afdhal N.H., Zeuzem S., Schooley R.T. et al. The new paradigm of hepatitis C therapy: integration of oral therapies into best practices. *J. Viral Hepat*. 2013; 20: 745-60.
10. Landau D.-A., Saadoun D., Halfon P. et al. Relapse of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis in patients with sustained viral response. *Arthr. and Rheum*. 2008; 58 (2): 604-11.
11. Игнатова Т.М., Чернова О.А., Гайдашева Е.В. Успешное лечение ритуксимабом HCV-криоглобулинемического васкулита с тяжелым язвенно-некротическим поражением кожи. *Клиническая медицина*. 2012; 5: 64-6.
12. Игнатова Т.М., Милованова С.Ю., Чернова О.А., Байжанова Ж.Ж. В-лимфома у больной хроническим гепатитом С и смешанной криоглобулинемией 2-го типа. *Терапевтический архив*. 2011; 4: 69—71.
13. Bluml S., McKeever K., Ettinger R. et al. B-cell targeted therapeutics in clinical development. *Arthr. Res. Ther*. 2013; 15 (Suppl. 1): S4.
3. Cacoub P., Terrier B., Saadoun D. Hepatitis C virus-induced vasculitis: therapeutic options. *Ann. Rheum. Dis*. 2014; 73: 24—30.
4. De Vita S., Quartuccio L., Isola M. et al. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. *Arthr. and Rheum*. 2012; 64: 843-53.
5. Sneller M.C., Hu Z., Langford C.A. A randomized controlled trial of rituximab following failure of antiviral therapy for hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis. *Arthr. and Rheum*. 2012; 64: 835-42.
6. Saadoun D., Rigon M.R., Sene D. et al. Rituximab plus Peg-interferon- α /ribavirin compared with Peg-interferon- α /ribavirin in hepatitis C-related mixed cryoglobulinemia. *Blood*. 2010; 116(3): 326-34.
7. Dammacco F., Tucci F.A., Lauletta G. et al. Pegylated interferon- α , ribavirin and rituximab combined therapy of hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia: a long-term study. *Blood*. 2010; 116(3): 343-53.
8. Mukhin N.A., Kozlovskaya L.V., Milovanova S.Yu. et al. HCV-associated cryoglobulinemic vasculitis with severe renal disease and the development of In-cell lymphoma. Modern possibilities to change of the forecast with the help of monoclonal antibodies to CD20, and antiviral therapy. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2011; 2: 61-9. (in Russian)
9. Afdhal N.H., Zeuzem S., Schooley R.T. et al. The new paradigm of hepatitis C therapy: integration of oral therapies into best practices. *J. Viral Hepat*. 2013; 20: 745-60.
10. Landau D.-A., Saadoun D., Halfon P. et al. Relapse of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis in patients with sustained viral response. *Arthr. and Rheum*. 2008; 58 (2): 604-11.
11. Ignatova T.M., Chernova O.A., Gaydasheva E.V. Successful treatment with rituximab HCV-cryoglobulinemia of vasculitis with severe ulcerative necrotic skin lesions. *Klinicheskaya meditsina*. 2012; 5: 64-6. (in Russian)
12. Ignatova T.M., Milovanova S.Yu., Chernova O.A., Baizhanova J.J. B-lymphoma in a patient with chronic hepatitis C and mixed cryoglobulinemia of the 2nd type. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2011; 4: 69—71. (in Russian)
13. Bluml S., McKeever K., Ettinger R. et al. B-cell targeted therapeutics in clinical development. *Arthr. Res. Ther*. 2013; 15 (Suppl. 1): S4.

REFERENCES

Поступила 08.03.14
Received 08.03.14