

Заметки и наблюдения из практики

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 615.225.03:616.16-06:616.5-002.44

УСПЕШНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РИТУКСИМАБОМ HCV-КРИОГЛОБУЛИНЕМИЧЕСКОГО ВАСКУЛИТА С ТЯЖЕЛЫМ ЯЗВЕННО-НЕКРОТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ КОЖИ

Т. М. Игнатова¹, О. А. Чернова², Е. В. Гайдашева²

¹Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии,

²кафедра терапии и профболезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова

Представлено клиническое наблюдение, демонстрирующее успешное лечение ритуксимабом криоглобулинемического васкулита, обусловленного вирусом гепатита С, с тяжелым язвенно-некротическим поражением кожи нижних конечностей. Обсуждаются особенности течения болезни, характеризующегося развитием рецидивов васкулита через 3 года после достижения стойкого вирусологического ответа и полной клинической ремиссии в результате противовирусной терапии. Обсуждаются возможные причины рецидивов васкулита в отсутствие виремии и трудности лечения.

Ключевые слова: хронический гепатит С, криоглобулинемический васкулит, противовирусная терапия, ритуксимаб

SUCCESSFUL RITUXIMAB THERAPY OF HCV-CRYOGLOBULINEMIC VASCULITIS WITH SEVERE ULCERATIVE AND NECROTIC LESIONS OF THE SKIN

T.M. Ignatova, O.A. Chernova, E.V. Gaidasheva

Research Institute of Rheumatology; I.M.Sechenov First Moscow State Medical University

This clinical observation demonstrates successful rituximab therapy of HCV-cryoglobulinemic vasculitis with severe ulcerative and necrotic lesions of the skin on the lower extremities. Vasculitis recurred 3 years after the persistent virological response had been achieved and complete clinical remission resulted from antiviral therapy. Possible causes of vasculitis relapses in the absence of HCV viremia are discussed with reference to the difficulties encountered in managing this condition.

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

Установление роли вируса гепатита С (HCV) в качестве основного этиологического фактора смешанной криоглобулинемии (СКГ) и криоглобулинемического васкулита, а также одного из факторов развития некоторых форм В-клеточных неходжкинских лимфом (В-НХЛ) обусловило принципиально новые терапевтические подходы, в частности применение противовирусных препаратов [1—4]. Современная противовирусная терапия (ПВТ) более чем в 50% случаев позволяет добиться стойкой авиремии, сопровождающейся клинической ремиссией HCV-криоглобулинемического васкулита [5, 6]. Показана также эффективность изолированного применения ПВТ в достижении гематологической ремиссии HCV-индуцированных В-НХЛ с низкой степенью злокачественности [7—10]. В то же время не у всех больных вирусологический и клинический ответы на ПВТ сопровождаются исчезновением СКГ. У части больных сохраняется олиго- или моноклональная активация и пролиферация В-лимфоцитов с продукцией моноклонального IgMκ, представляющего основу СКГ II типа. Описаны наблюдения поздних (более чем через 6 мес после ПВТ) рецидивов васкулита [11—15], а также рецидивов и развития de novo В-НХЛ [8, 14], несмотря на сохранение стойкой авиремии. Мы располагаем двумя такими редкими наблюдениями. Наблюдение, которое мы обсуждаем в настоящей статье, касается проблемы развития поздних рецидивов васкулита с тяжелым язвенно-некротическим поражением кожи нижних конечностей, в лечении которых успешно использован ритуксимаб.

Больная, 47 лет, экономист. В 1981 и 1989 гг. производились гемотрансфузии после родов. С весны

1999 г. — рецидивирующие геморрагические высыпания на коже голени и стоп, оставляющие после себя пигментацию, артралгии, слабость. При обследовании по месту жительства обнаружены 4—5-кратное повышение активности сывороточных аминотрансфераз, ревматоидный фактор (РФ) в титре 1:40, антитела к HCV. Лечение не проводилось. В 2002 г. — выраженное обострение кожного васкулита с образованием единичных язв на коже голени. Сохранялось повышение активности аспаргатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), в сыворотке крови обнаружена РНК HCV, генотип 1. При морфологическом исследовании ткани печени выявлены изменения, характерные для хронического гепатита С умеренной активности и II—III стадии фиброза.

Кожный васкулит был расценен как проявление HCV-инфекции. В течение 10 мес проводили курс комбинированной ПВТ (пегилированный интерферон α и рибавирин). Отмечены нормализация активности АЛТ и АСТ, исчезновение виремии и быстрое достижение ремиссии кожного васкулита с заживлением язв, исчезновением боли в суставах. В течение последующих трех лет самочувствие оставалось удовлетворительным, рецидивов кожных высыпаний не отмечалось.

В октябре 2006 г. вновь появились обильные геморрагические высыпания на коже нижних конечностей и боль в суставах, впервые сопровождавшиеся лихорадкой. Сосудистая пурпура непрерывно рецидивировала, и в конце ноября на коже голени появилось множество глубоких язв. В январе 2007 г. больная впервые госпитализирована в клинику им. Е. М. Тареева. При посту-

плении состояние средней тяжести. Лихорадка до 39°C. Ограничение движений из-за боли в крупных и мелких суставах. Отечность в области голеней и стоп. На коже нижних конечностей на фоне участков выраженной гиперпигментации обильные «свежие» сливающиеся геморрагические высыпания и множество глубоких язвенных дефектов разного диаметра (максимально до 15 см), заполненных некротическими массами (рис. 1, см. вклейку). Признаков поражения периферической нервной системы, почек при обследовании не выявлено.

Отмечены увеличение СОЭ до 45 мм/ч, нормальная активность АСТ и АЛТ, нулевой уровень гемолитической активности комплемента (СН50), РФ в титре 1: 40, СКГ II типа с высоким уровнем криокрита. РНК HCV в сыворотке крови не обнаружена, но выявлялась в мононуклеарных клетках крови (исследование проводилось в НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского методом «гнездовой» полимеразной цепной реакции (ПЦР) с этапом обратной транскрипции — «nested»-RT PCR, чувствительность 50—100 копий/мл). При иммунохимическом исследовании крови и мочи выявлена следовая моноклональная секреция IgMκ и следовая протеинурия Бенс-Джонса κ. Произведенные в Гематологическом научном центре (ГНЦ) РАМН трепанобиопсия и иммунофенотипический анализ лимфоцитов периферической крови не выявили признаков злокачественной В-клеточной пролиферации. Не выявлено также нарушений в свертывающей системе крови.

Диагностирован HCV-криоглобулинемический васкулит с тяжелым поражением кожи (язвенно-некротический вариант), суставным и лихорадочным синдромами. Проведено лечение ритуксимабом (внутривенно капельно 375 мг/м² 1 раз в неделю в течение 4 нед) с удовлетворительной переносимостью. Уже после третьего введения препарата отмечены улучшение самочувствия, нормализация температуры тела, исчезновение боли в суставах и отсутствие новых высыпаний на коже. Перестала выявляться моноклональная секреция IgMκ, исчезла СКГ, нормализовался уровень СН50. В последующие месяцы происходила эпителизация язвенных дефектов. Самая крупная язва полностью зарубцевалась к ноябрю 2007 г. (рис. 2, см. вклейку). Все эти месяцы — хорошие самочувствие и работоспособность.

При контрольном обследовании в ноябре 2007 г. не было выявлено отклонений в клиническом и биохимическом анализах крови. РНК HCV по-прежнему не обнаруживалась в сыворотке крови, но определялась в мононуклеарных клетках крови («nested»-RT PCR). Моноклональной секреции IgMκ и белка Бенс-Джонса κ не выявлено, однако отмечено повышение активности РФ, снижение уровня СН50, появление СКГ. При повторном обследовании в ГНЦ РАМН вновь не выявлено признаков В-лимфомы. Был рекомендован курс ПВТ, от проведения которого больная в тот период отказалась. В январе 2008 г. (через год после курса лечения ритуксимабом), а затем в декабре 2009 г. и мае—июне 2010 г. развивались обострения васкулита, проявляющиеся яркой сосудистой пурпурой с быстрым появлением мелких язвенных дефектов на коже голеней, артралгиями, лихорадкой, повышением СОЭ, активности РФ, появлением СКГ. Обострения быстро купировались курсами терапии ритуксимабом (лечение проводилось по месту жительства). В общей сложности с января 2007 г. больной проведено 4 курса терапии. Активность АСТ и АЛТ все эти годы оставалась в пределах нормы. В 2008 г. вновь обсуждалась целесообразность проведения ПВТ, однако РНК HCV не была выявлена ни в сыворотке, ни в периферических мононуклеарных клетках крови. Это исследование проводилось в Центральном НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (Москва) методом ПЦР в режиме реального времени, обладающим наиболее вы-

сокой чувствительностью (10 МЕ/мл, т. е. менее 50 копий/мл). Больная остается под наблюдением.

Особенностью HCV-криоглобулинемического васкулита в приведенном наблюдении является наличие тяжелого поражения кожи (язвенно-некротический вариант), которое в отличие от сосудистой пурпуры, наблюдающейся у 80—100% больных, относится к редким и тяжелым проявлениям васкулита. Тяжелые проявления васкулита (поражение почек, язвенно-некротический кожный васкулит, тяжелая невропатия) характеризуются резистентностью к традиционной патогенетической (кортикостероиды, цитостатические препараты) и противовирусной терапии [3—6]. У описанной больной не отмечено резистентности васкулита к ПВТ: все его клинические проявления, в том числе язвенно-некротические изменения кожи, полностью регрессировали при достижении авиремии.

Заслуживает обсуждения наличие лишь временно-го клинического эффекта ПВТ с развитием тяжелого обострения КГ-васкулита через 3 года после ее завершения. Причиной подобных редко описываемых в литературе рецидивов болезни после достижения авиремии может служить сохраняющаяся персистенция HCV в В-лимфоцитах — так называемая латентная HCV-инфекция. В пользу значения такой «латентной» HCV-инфекции свидетельствует показанная в ряде исследований корреляция между обнаружением РНК HCV в В-лимфоцитах и иммунологическими маркерами: выявлением СКГ, активностью РФ, снижением уровня СН50 [15, 16]. Возможность длительной персистенции HCV, однако, считается недостаточно доказанной, так как в ряде исследований с применением современных методов молекулярной биологии РНК HCV не обнаруживается в В-лимфоцитах больных с рецидивом криоглобулинемического синдрома [17, 18].

При применении наиболее чувствительного современного метода ПЦР в режиме реального времени, имеющего меньшую вероятность ложноположительных результатов, наличие «латентной» инфекции не нашло подтверждения у нашей больной, несмотря на то что исследование проводилось после применения ритуксимаба, способного, как известно, активизировать HCV-инфекцию. Тем не менее повторные исследования необходимы, по-видимому, для полного исключения низкоуровневой репликации HCV лишь в небольшой части В-лимфоцитов.

В связи с тем что «латентная» HCV-инфекция подтверждается не во всех случаях рецидивов васкулита, предполагается, что возможно сохранение автономной, т. е. вируснезависимой, активации и пролиферации В-лимфоцитов. При этом обсуждается роль генетических факторов, а также сохранения и после элиминации вируса высокой продукции стимулятора В-лимфоцитов (В-lymphocyte stimulator — Blys) [19, 20].

Таким образом, ПВТ недостаточно эффективна, по крайней мере у части больных, в устранении олиго- и моноклональной активации и пролиферации В-лимфоцитов, несмотря на достижение авиремии. Этот факт обосновывает целесообразность применения при лечении больных с HCV-криоглобулинемическим синдромом анти-В-клеточного препарата, а именно ритуксимаба. Механизм действия препарата обусловлен комплемент- и антителозависимой цитотоксичностью, а также индукцией апоптоза лимфоцитов, что позволяет воздействовать на ключевое звено в патогенезе СКГ. Накопленный к настоящему времени опыт применения ритуксимаба в качестве монотерапии у больных с тяжелыми формами HCV-криоглобулинемического васкулита, резистентными к предшествующей иммуносупрессивной и/или ПВТ, показал его высокую эффективность [21—23]. Описываются, однако, рецидивы васкулита,

развивающиеся, как правило, через несколько месяцев после лечения и требующие его повторных курсов [21—23], как это наблюдалось в представленном клиническом наблюдении.

Современный подход к лечению тяжелых форм HCV-криоглобулинемического васкулита представляет собой применение ритуксимаба с последующим курсом ПВТ. Сочетанная терапия позволяет добиться полного ответа на лечение, включающего вирусологический, клинический, иммунологический ответы, а также устранения олиго- и моноклональной пролиферации В-лимфоцитов, почти у 50% больных. Вместе с

тем и после сочетанной терапии ритуксимабом и ПВТ наблюдаются поздние (в течение 3—4 лет) рецидивы заболевания [24, 25].

Тактика ведения больных, у которых развиваются рецидивы васкулита после успешной ПВТ, не разработана. Отдаленный прогноз и безопасность проведения множественных повторных курсов лечения ритуксимабом не изучены. Появление в ближайшие годы новых противовирусных и генно-инженерных биологических препаратов, в частности моноклональных антител к BlyS и его рецепторам, позволяет рассчитывать на улучшение прогноза у данной категории больных.

Сведения об авторах:

Игнатова Татьяна Михайловна — д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. изучения ревматологических проблем заболеваний печени; e-mail: tmignatova@newmail.ru

Чернова Ольга Алексеевна — аспирант каф. терапии и профзаболеваний

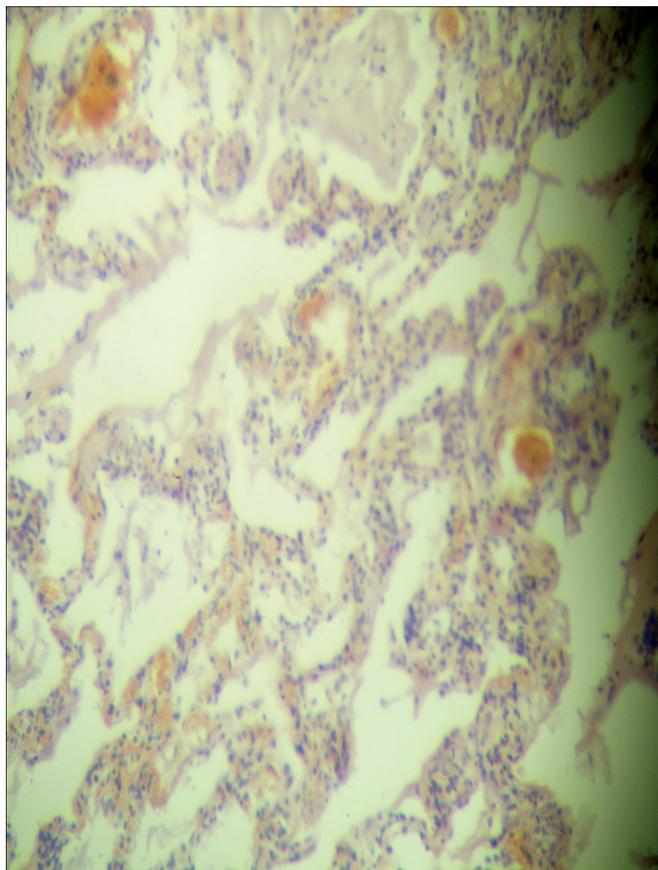
Гайдашева Екатерина Валерьевна — аспирант каф. терапии и профзаболеваний

ЛИТЕРАТУРА

1. **Martyak L. A., Yeganen M., Saab S.** Hepatitis C and lymphoproliferative disorders: from mixed cryoglobulinemia to non-Hodgkin's lymphoma. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 7: 900—905.
2. **Мухин Н. А., Козловская Л. В., Малышко Е. Б.** и др. Криоглобулинемический нефрит, ассоциированный с хронической инфекцией вируса гепатита С. *Тер. арх.* 2000; 6: 1—5.
3. **Игнатова Т. М., Серов В. В., Мухин Н. А.** и др. HCV-инфекция и смешанная криоглобулинемия. *Клин. мед.* 2005; 83 (6): 37—43.
4. **Charles E. D., Dustin L. B.** Hepatitis C virus-induced cryoglobulinemia. *Kidney Int.* 2009; 76 (8): 818—824.
5. **Cacoub P., Saadoun D., Limal N.** et al. PEGylated interferon alfa 2b and ribavirin treatment in patients with hepatitis C virus-related systemic vasculitis. *Arthr. and Rheum.* 2005; 52: 911—915.
6. **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—3706.
7. **Hermine O., Lefrere F., Bronowicki J. P.** et al. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 89—94.
8. **Kelaidi C., Rollet F., Park S.** et al. Response to antiviral treatment in hepatitis C virus-associated marginal zone lymphomas. *Leukemia* 2004; 18: 1711—1716.
9. **Vallisa D., Bernuzzi P., Arcaini L.** et al. Role of anti-hepatitis C virus (HCV) treatment in HCV-related, low-grade, B-cell, non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter Italian experience. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 468—473.
10. **Mazzaro C., De Re V., Spina V.** et al. Pegylated-interferon plus ribavirin for HCV-positive indolent non-Hodgkin lymphomas. *Br. J. Hematol.* 2009; 145 (2): 255—257.
11. **Levine J. W., Gota C., Fessler B. J.** et al. Persistent cryoglobulinemic vasculitis following successful treatment of hepatitis C virus. *J. Rheumatol.* 2005; 32: 1164—1167.
12. **Casato M., Lilli D., Donato G.** et al. Occult hepatitis C virus infection in type II mixed cryoglobulinemia. *J. Viral. Hepat.* 2003; 10 (6): 455—459.
13. **Quartuccio L., De Marchi G., Fabris M., De Vita S.** Development of type II mixed cryoglobulinemic syndrome after effective and persistent hepatitis C virus eradication. *Rheumatology* 2007; 46 (2): 367—368.
14. **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—611.
15. **Giannini C., Petrarca A., Monti M.** et al. Association between persistent lymphatic infection by hepatitis C virus after antiviral treatment and mixed cryoglobulinemia. *Blood* 2008; 111: 2943—2945.
16. **Pham T. N., Michalak T. I.** Occult persistence and lymphotropism of hepatitis C virus infection. *Wld J. Gastroenterol.* 2008; 46: 2106—2108.
17. **Halfon P., Bourliere M., Ouzan D.** et al. Occult hepatitis C virus infection revisited with ultrasensitive real-time PCR assay. *J. Clin. Microbiol.* 2008; 46: 2106—2108.
18. **Welker M.-W., Zeuzem S.** Occult hepatitis C: how convincing are the current data? *Hepatology* 2008; 49 (2): 665—675.
19. **Fabris M., Quartuccio L., Sacco S.** et al. B-Lymphocyte stimulator (BLyS) up-regulation in mixed cryoglobulinemia syndrome and hepatitis-C virus infection. *Rheumatology* 2007; 46 (1): 37—43.
20. **De Vita S., Quartuccio L., Fabris M.** Hepatitis C virus infection, mixed cryoglobulinemia and BLyS upregulation: targeting the infectious trigger, autoimmune response, or both? *Autoimmun. Rev.* 2008; 8: 95—99.
21. **Милованова С. Ю., Лопаткина Т. Н., Козловская Л. В., Краснова Т. Н.** Моноклональные антитела к В-лимфоцитам (ритуксимаб) в лечении HCV-ассоциированного криоглобулинемического гломерулонефрита. *Тер. арх.* 2007; 79 (6): 69—72.
22. **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—287.
23. **Wink F., Houtman P. M., Jansen T. L.** Rituximab in cryoglobulinemic vasculitis, evidence for its effectiveness: a case report and review of literature. *Clin. Rheumatol.* 2011; 30 (2): 293—300.
24. **Saadoun D., Resche Rigon M., 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—334.
25. **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—353.

Поступила 28.04.11

К ст. Г. А. Мухетдиновой и соавт.



Гистологический препарат легкого больной Ц.
Полнокровие сосудов микроциркуляторного русла с очагами диapedеза, лимфоидная инфильтрация межальвеолярных перегородок. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$.

К ст. Б. М. Бродецкого и соавт.



МРТ бедренных костей. Визуализируются очаги деструкции.

К ст. Т. М. Игнатовой и соавт.



Рис. 1. Поражение кожи голеней (январь 2007 г.). Обширные язвенно-некротические дефекты, сосудистая пурпура и пигментация.

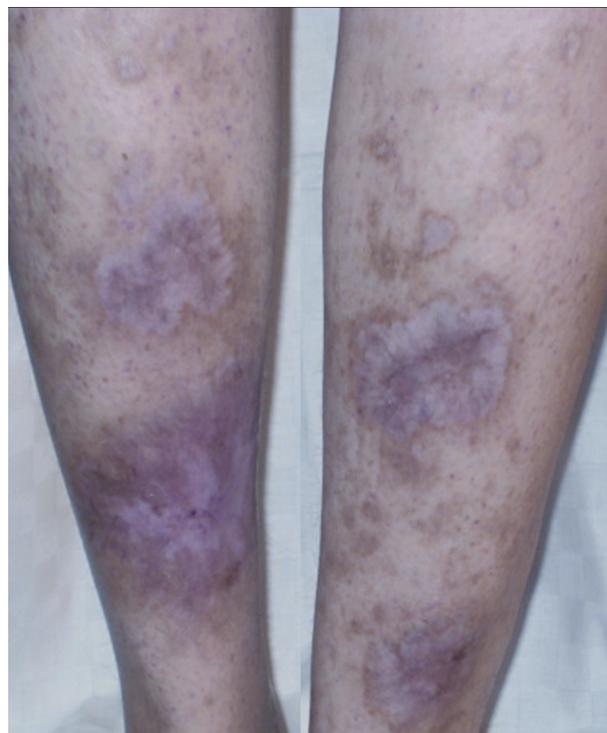


Рис. 2. Поражение кожи голеней (ноябрь 2007 г.). Рубцы на месте бывших язв, пигментация.