

КРИОГЛОБУЛИНЕМИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ С ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК У БОЛЬНОГО ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ В ИСХОДЕ HCV-ИНФЕКЦИИ

Т. Байкова, Т. Лопаткина, кандидат медицинских наук,
Л. Козловская, доктор медицинских наук, профессор,
П. Крезь, доктор медицинских наук, профессор,
Т. Игнатова, доктор медицинских наук,
С. Милованова, кандидат медицинских наук
Клиника нефрологии, внутренних
и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева,
УКБ №3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
E-mail: lopatkina-tn@mail.ru

Приводится клиническое наблюдение HCV-ассоциированного криоглобулинемического васкулита с поражением почек и рецидивами нефротического и остроснефритического синдромов. Лечение моноклональными антителами к CD20 В-лимфоцитов позволило достичь длительной ремиссии заболевания без противовирусной терапии.

Ключевые слова: HCV-инфекция, криоглобулинемический васкулит, хронический гломерулонефрит.

Основной особенностью хронического гепатита С (ХГС) является частое развитие внепеченочных поражений преимущественно иммунокомплексного генеза, в первую очередь обусловленных смешанной криоглобулинемией (СКГ), которая выявляется у 36–54% больных со стажем HCV-инфекции более 10 лет. У 40–74% пациентов есть хотя бы 1 внепеченочное проявление HCV-инфекции: СКГ, поражение кожи, суставов, почек, лимфопролиферативные заболевания [1–4]. С 1991 г. СКГ, главным образом 2-го типа с иммуноглобулин-М-моноклональным компонентом (IgMκ), расценивается как специфический иммунологический маркер HCV-инфекции.

Криоглобулинемический (КГ) синдром представляет собой клинически очевидный системный васкулит с поражением сосудов мелкого и (или) среднего калибра с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем, встречающийся у 5–30% больных СКГ [5]. При этом часто (у 35–60% пациентов) наблюдается поражение почек, которое может развиваться в дебюте ХГС у 20% больных.

Мы наблюдали больного циррозом печени (ЦП) в исходе ХГС с КГ-васкулитом, в клинической картине которого на первый план выступало поражение почек с формированием нефротического и остроснефритического синдромов (см. рисунок).

Больной, 49 лет, в 1992 г. перенес переливание крови по поводу обширного ожога. В 1996 г. впервые выявлены HCV-Ab в сыворотке крови. С 2006 г. наблюдается с диагнозом ЦП в исходе ХГС.

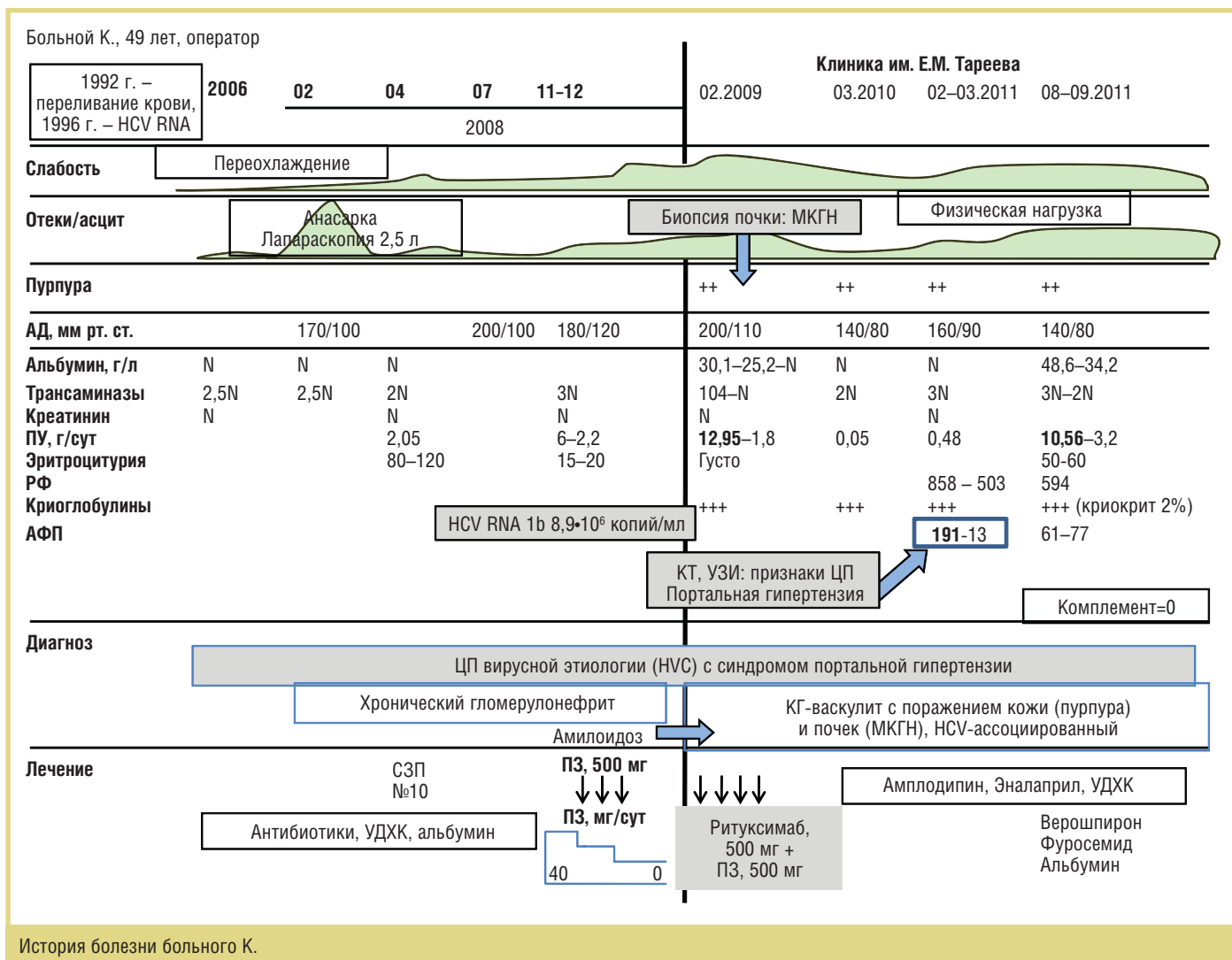
В феврале 2008 г. после переохлаждения появились лихорадка, отеки на ногах, асцит, повышение АД до 170 и 100 мм рт. ст. При обследовании выявлены протеинурия (ПУ) 1,5 г/сут, повышение уровня аминотрансфераз до 2,5 норм. Диагностированы обострение хронического

пиелонефрита, инфекционно-токсическая почка у больного декомпенсированным ЦП с отечно-асцитическим синдромом. Проводилось лечение антибактериальными, антигипертензивными препаратами с непродолжительным эффектом. В течение 2008 г. — неоднократные госпитализации в стационар в связи с рецидивами отечно-асцитического синдрома, повышением АД, ПУ до 2,5 г/сут, уровня аспаратаминотрансферазы (АСТ) до 3 норм. В апреле 2008 г. проведена лапароскопия для исключения опухолевого поражения брюшины, удалено 2,5 л асцитической жидкости, признаков канцероматоза не выявлено. Проводилось лечение свежезамороженной плазмой (СЗП), инфузиями альбумина, препаратами урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), антибактериальными, антигипертензивными, мочегонными препаратами.

В декабре 2008 г. при очередной госпитализации в стационар по месту жительства выполнена биопсия слизистой оболочки десны — выявлен амилоид. Сохранились ПУ 6,1 г/сут, эритроцитурия, высокий уровень АСТ (3 нормы), в крови обнаружена HCV РНК $1,3 \cdot 10^5$ копий/мл. Проводилось лечение преднизолоном в сверхвысоких дозах — по 500 мг внутривенно (суммарная доза 1500 мг), преднизолоном (ПЗ) 40 мг внутрь в течение 2 нед с последующим снижением дозы до полной отмены препарата. В результате лечения уровень ПУ снизился до 2,2 г/сут, уменьшились отеки на ногах.

В феврале 2009 г. впервые госпитализирован в клинику им. Е.М. Тареева. При поступлении у больного наблюдались выраженные отеки голеней, пурпура на коже рук и ног, асцит, повышение АД до 200 и 110 мм рт. ст. Протеинурия увеличилась до 12,95 г/сут, скорость клубочковой фильтрации в норме; отмечены снижение содержания общего белка до 51,9 г/л и альбумина сыворотки до 25,2 г/л, повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и АСТ до 2 норм; комплемент — 0 гем.ед., выявлены КГ. Выполнена биопсия почки: в клубочке отмечаются очаговая пролиферация мезангиоцитов, расширение и склероз мезангия с образованием долек, диффузное утолщение базальной мембраны клубочков, склероз отдельных сосудистых путей, единичные синехии. Эпителий извитых канальцев — в состоянии белковой дистрофии и очаговой атрофии. Очагово-распространенный склероз стромы. Очаговая лимфогистиоцитарная инфильтрация. Выраженный артериолосклероз. Амилоид в ткани почки не найден. При иммуногистохимическом исследовании обнаружена фиксация IgG, А, М и С3 на гломерулярной базальной мембране и мезангии очагового гранулярного характера. Картина укладывается в морфологию мезангиокапиллярного гломерулонефрита (МКГН) с фибропластической трансформацией и тубулоинтерстициальным компонентом (ТИК).

Диагностированы ЦП (класс А по Child-Pugh) в исходе ХГС, 1b генотип, низкая вирусная нагрузка, низкой степени активности, с синдромом портальной гипертензии (асцит, спленомегалия, расширение селезеночной и портальной вен) и системными проявлениями: КГ-васкулит с поражением кожи (пурпура) и почек (МКГН с фибропластической трансформацией и ТИК). Начато лечение ритуксимабом (по 500 мг внутривенно 1 раз в неделю в течение 4 нед) в сочетании с ПЗ (500 мг внутривенно) до инфузии ри-



История болезни больного К.

туксимаба. Уровень ПУ понизился до 1,8 г/сут, нормализовались показатели общего белка сыворотки и альбумина. Противовирусную терапию (ПВТ) не удалось провести по техническим причинам. При динамическом обследовании каждые 3 мес состояние больного стабильное: уровень ПУ не превышал 0,05 г/л, уровень аминотрансфераз – 2 нормы, артериальная гипертензия – АГ (АД 160 и 100 мм рт. ст.), однако сохранялись высокий криокрит, нулевая гемолитическая активность комплемента, повышение ревматоидного фактора (РФ) до 40 норм. Продолжена симптоматическая терапия антигипертензивными препаратами, УДХК.

Очередная госпитализация – в феврале 2011 г.: сохранялась сосудистая пурпура на ногах, уровень общего белка и альбумина – в норме, повышение активности АСТ и АЛТ до 3 норм, ПУ – 0,48 г/сут. Обращало на себя внимание повышение уровня α -фетопротейна (АФП) в сыворотке крови – до 190 нг/мл. При компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости данных, подтверждающих гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК), не получено. В последующем уровень АФП спонтанно понизился до 13 нг/мл. В августе 2011 г. после инсоляции и значительной физической

нагрузки у больного вновь появились обширные отеки ног, асцит, повышение АД. При обследовании: ПУ – 10,56 г/сут, криокрит – 2%; впервые выявлена следовая моноклональная секреция IgM κ . При повторной КТ органов брюшной полости данных за лимфопролиферативное заболевание и ГЦК не получено. В результате симптоматической терапии мочегонными, антигипертензивными средствами, инфузиями альбумина достигнуты снижение ПУ до 3,2 г/сут, уменьшение отечно-асцитического синдрома. Проведен курс терапии ритуксимабом 500 мг (суммарная доза – 1000 мг) в сочетании с глюкокортикостероидами; вновь обсуждается ПВТ.

Таким образом, у мужчины 49 лет заболевание манифестировало через 16 лет после гемотрансфузии ЦП в исходе ХГС и нефротическим синдромом в рамках HCV-ассоциированного КГ-гломерулонефрита с морфологией МКГН с фибропластической трансформацией и ТИК с присоединением в последующем кожной сосудистой пурпуры. Поражение почек характеризовалось рецидивирующим течением с развитием нефротического и остонефритического синдромов. Лечение ритуксимабом способствовало сохранению ремиссии гломерулонефрита в течение 2,5 лет в отсутствие этиотропного лечения вирусной инфекции.

Известно, что моноклональный IgMк РФ СКГ обладает способностью связываться с фибронектином мезангиального матрикса клубочков, чем объясняется высокая способность КГ II типа поражать клубочки почки [6]. Наиболее часто встречающийся тип ассоциированного с СКГ гломерулонефрита — МКГН (наблюдается у 80% больных с поражением почек в рамках HCV-инфекции) [7]. В 30% случаев клиническое течение болезни медленное, и функция почек остается сохранной многие годы. В 20% случаев болезнь характеризуется рецидивирующими эпизодами остронефритического и (или) нефротического синдромов [8]. В 25% случаев развиваются протеинурия нефротического уровня (>3 г/сут), отеки, АГ и гематурия. При биопсии почки выявляются иммунокомплексные депозиты IgG, IgM с активностью РФ и С3 в капиллярной сети. Наиболее характерной гистологической картиной при световой микроскопии являются капиллярные тромбы, состоящие из преципитированных КГ. Это обуславливает возникновение АГ как проявление ишемии почки и гематурии. Реже вирус гепатита С ассоциирован с фокальным сегментарным гломерулярным склерозом, мембранозным или пролиферативным гломерулонефритом.

Лечение КГ-васкулита при ХГС направлено на подавление вирусной репликации и угнетение В-клеточной пролиферации. Эрадикация HCV под влиянием ПВТ приводит к исчезновению СКГ и регрессу клинических проявлений, но часть больных не отвечает на ПВТ или данный метод неприменим в связи с выраженными нежелательными эффектами. В последние годы для лечения обострения КГ-гломерулонефрита активно используются химерные моноклональные антитела к CD20 (ритуксимаб) в качестве анти-В-клеточной терапии, тормозящей В-клеточную продукцию СКГ и предотвращающей злокачественную В-клеточную пролиферацию. Механизм действия препарата связан с комплемент- и антителозависимой цитотоксичностью и индукцией апоптоза лимфоцитов, определяется быстрым, но обратимым угнетением CD20⁺ В-клеток в периферической крови [9, 10]. Комбинированное лечение способствует клинической ремиссии почечного поражения у 80,9% больных, сопровождаясь клиренсом КГ у 68,4% из них. Эти показатели оказались значимо выше, чем при применении только ПВТ [11].

В Клинике им. Е.М. Тареева наблюдались 2 больных с HCV-ассоциированной СКГ и тяжелым поражением кожи и почек, у которых проводилась терапия антителами к CD20 В-лимфоцитов с последующим присоединением ПВТ. В результате лечения у одного больного достигнута ремиссия нефротического синдрома, кожных проявлений, исчезновение КГ. У другой больной в связи с обострением КГ-васкулита потребовался повторный курс ритуксимаба, после чего в течение 1 года сохраняется ремиссия заболевания, позволившая провести полноценный курс ПВТ с достижением стойкой авиремии [2]. В то же время наличие ЦП, длительное течение HCV-инфекции, возраст больных старше 45 лет и сопутствующие заболевания, в том числе инфекционной природы, создают определенные трудности ведения больных ЦП в исходе ХГС и активного КГ-васкулита с поражением почек [12]. В лечении таких больных используются иммуносупрессивная терапия современными биологическими препаратами, плазмаферез, индивидуально подобранная ПВТ.

Мы наблюдали ремиссию КГ-гломерулонефрита у больного ЦП в течение 2,5 лет после терапии антителами

к CD20 В-лимфоцитов без применения ПВТ, несмотря на сохранение активности КГ и РФ в сыворотке крови. Однако стойкая виремия и высокая иммунологическая активность, наряду с провоцирующими факторами внешней среды (инсоляция, тяжелая физическая нагрузка), привели к рецидиву КГ-гломерулонефрита. Кроме того, отмечено появление секретиции Мк-парапротеина, что повышает риск развития В-клеточной лимфомы и требует комплексного подхода к лечению: патогенетического (ритуксимаб, кортикостероиды) и этиотропного (ПВТ).

Таким образом, при HCV-ассоциированном КГ-васкулите возможно достижение длительной ремиссии внепеченочных поражений при подавлении В-клеточной активности. Помимо этого следует учитывать возможные негативные влияния внешних факторов (переохлаждение, физическая нагрузка, инсоляция) в возникновении рецидивов заболевания.

Литература

1. Милованова С.Ю., Лопаткина Т.Н., Козловская Л.В. Моноклональные антитела к В-лимфоцитам (ритуксимаб) в лечении HCV-ассоциированного криоглобулинемического гломерулонефрита // Тер. арх. — 2007; 79 (6): 69–72.
2. Милованова С., Русских А., Козловская Л и др. Геморрагический кожный васкулит у больных криоглобулинемией с хроническим гепатитом С // Врач. — 2011; 4: 101–4.
3. Cacub P., Poynard T., Ghillani P. et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC group. Multidepartment Virus C // Arthritis Rheum. — 1999; 42: 2204–12.
4. Perico N., Cattaneo D., Bikbov B et al. Hepatitis C infection and chronic renal diseases // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. — 2009; 4: 207–20.
5. Игнатова Т.М., Серов В.В., Мухин Н.А. и др. HCV-инфекция и смешанная криоглобулинемия // Клин. мед. — 2005; 6: 37–43.
6. Шилов Е.М. (ред.) / Нефрология. — М: ГЭОТАР-Медиа, 2008; 304 с.
7. Милованова С., Тэгай С., Коротчаева Ю. и др. Поражение почек, ассоциированное с инфицированием вирусами гепатита В и С // Врач. — 2007; 6: 70–4.
8. Galossi A., Guarisco R., Bellis L et al. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection // J. Gastrointest. Liver Dis. — 2007; 16 (1): 65–73.
9. Sansonno D., de Re V., Lauletta G. et al. Monoclonal antibody treatment of mixed cryoglobulinemia resistant to interferon alpha with an anti-CD20 // Blood. — 2003; 101: 3818–26.
10. Leandro M., Cambridge G., Ehrenstein M. et al. Reconstitution of peripheral blood B cells after depletion with rituximab in patients with rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. — 2006; 54: 613–20.
11. Saadoun D., Resche Rigon M., Sene D., et al. Rituximab plus Peg-interferon-alpha/ribavirin compared with Peg-interferon-alpha/ribavirin in hepatitis C-related mixed cryoglobulinemia // Blood. — 2010; 116 (3): 326–34.
12. Милованова С.Ю., Козловская Л.В., Лопаткина Т.Н. Трудности лечения HCV-ассоциированного криоглобулинемического гломерулонефрита // Гепатологический форум. — 2005; 3: 8–10.

CRYOGLOBULINEMIC VASCULITIS WITH RENAL INVOLVEMENT IN A PATIENT WITH HEPATIC CIRROSIS IN THE OUTCOME OF HCV INFECTION

T. Baikova; T. Lopatkina, Candidate of Medical Sciences;

Professor L. Kozlovskaya, MD; Professor P. Krel, MD; T. Ignatova, MD;

S. Milovanova, Candidate of Medical Sciences

E.M. Tareyev Clinic of Nephrology, Internal and Occupational Diseases, University Clinical Hospital Three, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The paper describes a clinical case of HCV-associated cryoglobulinemic vasculitis with renal involvement and recurrent nephrotic and acute nephritic syndromes. CD20 monoclonal antibody to B-lymphocyte therapy permitted a long-term remission to be achieved without antiviral therapy.

Key words: HCV infection, cryoglobulinemic vasculitis, chronic glomerulonephritis.