



Смешанная криоглобулинемия у пациентов с вирусным гепатитом С. Всегда ли эрадикация вируса ведет к достижению полного клинического и иммунологического ответа?

А.Ш. Асанова^{1✉}, Е.И. Стилиди¹, Р.Р. Ибраимов¹, Г.С. Мережко¹, В.В. Балаковская¹, М.М. Айвазян¹, Б.В. Кабиров², Р.Р. Мутигуллин²

¹ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского», Симферополь, Россия;

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

✉22_ashulashul@mail.ru

Аннотация

Смешанная криоглобулинемия является одним из частых внепеченочных проявлений хронического вирусного гепатита С. По результатам исследований установлено, что около 53% больных вирусом гепатита С имеют криоглобулины в сыворотке крови. В данной статье проанализированы результаты научных работ ряда авторов, которые изучали эффективность противовирусного лечения у пациентов с криоглобулинемическим васкулитом. Целью статьи является раскрытие ряда вопросов: имеется ли связь между наличием смешанной криоглобулинемии и фиброзом печени у пациентов? Приведет ли эрадикация вируса гепатита С к достижению полного клинического и иммунологического ответа? Авторы работ сделали вывод, что наличие смешанной криоглобулинемии коррелирует с выраженным фиброзом печени (F3 и F4), что может позволить считать криоглобулинемию иммунологическим индикатором цирроза. Диагностическая осторожность должна сохраняться даже после достижения устойчивого вирусологического ответа, так как полный иммунологический ответ достигается только к 1–2-му году наблюдения.

Ключевые слова: криоглобулинемия, криоглобулинемический васкулит, хронический вирусный гепатит С, противовирусная терапия.

Для цитирования: Асанова А.Ш., Стилиди Е.И., Ибраимов Р.Р., Мережко Г.С., Балаковская В.В., Айвазян М.М., Кабиров Б.В., Мутигуллин Р.Р. Смешанная криоглобулинемия у пациентов с вирусным гепатитом С. Всегда ли эрадикация вируса ведет к достижению полного клинического и иммунологического ответа? *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (3): 72–75. DOI: 10.47407/kr2025.6.03.00p4528

Cryoglobulinemic vasculitis in patients with viral hepatitis C. Does viral eradication always lead to a complete clinical and immunological response?

Ashime Sh. Asanova^{1✉}, Elena I. Stilidi¹, Ruslan R. Ibraimov¹, Georgiy S. Merezko¹, Valeriya V. Balakovskaya¹, Milena M. Ayvazyan¹, Bulat V. Kabirov², Ramil R. Mutigullin²

¹Vernadsky Crimean Federal University, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute (structural division), Simferopol, Russia;

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia

✉22_ashulashul@mail.ru

Abstract

Mixed cryoglobulinemia is one of the common extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis C. According to the research results, about 53% of HCV patients have cryoglobulins in their blood serum. This article analyzes the results of scientific papers by a number of authors who have studied the effectiveness of antiviral treatment in patients with cryoglobulinemia. The purpose of the article is to reveal a number of questions: is there a link between the presence of mixed cryoglobulinemia and liver fibrosis in patients? Will virus eradication always lead to a complete clinical and immunological response? The authors concluded that the presence of mixed cryoglobulinemia is associated with severe liver fibrosis (F3 and F4), which may allow cryoglobulinemia to be considered an immunological indicator of cirrhosis. Diagnostic alertness for patients should be maintained even after achieving a sustained virological response, since a complete immunological response.

Keywords: cryoglobulinemia, cryoglobulinemic vasculitis, chronic viral hepatitis C, antiviral therapy.

For citation: Asanova A.Sh., Stilidi E.I., Ibraimov R.R., Merezko G.S., Balakovskaya V.V., Ayvazyan M.M., Kabirov B.V., Mutigullin R.R. Cryoglobulinemic vasculitis in patients with viral hepatitis C. Does viral eradication always lead to a complete clinical and immunological response? *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (3): 72–75 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.03.00p4528

Введение

На сегодняшний день гепатит С представляет собой значительную угрозу для общественного здравоохранения, затрагивая порядка 170 млн людей по всему миру [1]. Хорошо известно, что вирус гепатита С (ВГС, Hepatitis C Virus – HCV) не является гепатотоксичным и большая часть повреждений печени вызвана клеточно-опосредованной иммунной реакцией против инфицированных клеток печени. Аналогичным образом внепече-

ночные проявления ВГС связаны с аутоиммунными механизмами, которые возникают в ответ на репликацию вируса в печени, тканях лимфоидного и нелимфоидного происхождения, приводя к функциональному изменению лимфоцитов и продукции избыточного количества аутоантител и криоглобулинов. Установление этиологической связи смешанной криоглобулинемии с HCV-инфекцией, позволило определять тактику лечения больных и методы профилактики.

Одним из частых внепеченочных проявлений ВГС является смешанная криоглобулинемия. Криоглобулины – это иммуноглобулины сыворотки крови, которые подвергаются обратимому осаждению при низких температурах. Согласно результатам исследований, около 53% больных ВГС имеют криоглобулины в сыворотке крови [2]. По классификации Brouet (1974) существует три типа криоглобулинемии в зависимости от составных частей криопреципитата. Тип I (выявляется в 10–15% случаев) включает моноклональные иммуноглобулины IgG, IgM или реже IgA. Криоглобулинемия II и III типа (смешанная криоглобулинемия) характеризуется наличием моноклонального IgM (тип II) или поликлонального IgM (тип III), которые обладают свойствами ревматоидного фактора. Развитие криоглобулинемии типа II в 80–90% связано с хронической HCV-инфекцией, тогда как тип III чаще сопутствует аутоиммунным патологиям. Клинические проявления криоглобулинемии возникают не у всех пациентов и, как правило, появляются при продолжительном течении заболевания и высокой степени криокрита [3, 4]. Криоглобулинемический васкулит характеризуется наличием типичной клинической триады (слабость, артралгии, полиморфные высыпания), а также возможным полиорганным поражением с развитием периферической полинейропатии, гломерулонефрита и диффузного васкулита [5, 6].

Основным механизмом заболевания является лимфо-пролиферация В-клеток: благодаря наличию мембранного рецептора CD81 на поверхности В-клеток и гепатоцитов, ВГС имеет возможность одновременно инфицировать оба типа клеток. Активация рецептора CD81 позволяет В-клеткам реагировать на более низкие концентрации антигена и, в конечном итоге, индуцирует пролиферацию В-клеток, вызывая значительную продукцию аутоантител. Известно, что в процессе клональной экспансии В-лимфоцитов преобладают клетки VH1-69, которые играют важную роль в продукции IgM с активностью ревматоидного фактора. Сочетаясь с IgG и вирусными частицами, они образуют иммунные комплексы, которые способны к криопреципитации. Иммунные комплексы активируют систему комплемента через компонент C1q классическим путем и откладываются в сосудах мелкого и среднего размера, связываясь с рецепторами C1q на эндотелии. Активация системы комплемента обеспечивает хемотаксис лейкоцитов и моноцитов, которые вносят решающий вклад в развитие васкулита [7, 8].

В исследовании, которое проводилось в Монгольском государственном медицинском университете, изучалась распространенность смешанной криоглобулинемии в азиатской популяции и определялась связь между наличием сывороточной криоглобулинемии и фиброзом печени у пациентов с ХГС. Всего в ретроспективном анализе участвовали 2255 пациентов, ранее не получавших лечения. 364 (32%) из 1135 пациентов с биопсией печени и 341 (30,4%) из 1120 пациентов без биопсии имели криоглобулины в плазме крови. После проведения анализа выяснилось, что распространен-

ность наличия сывороточной криоглобулинемии составляет 30,4–32% среди больных с HCV-инфекцией и коррелирует с выраженным фиброзом печени (F3 и F4) у больных с подтвержденной биопсией и у пациентов с высокой степенью фиброза (F4) без биопсии печени [9].

Противовирусные препараты кардинально изменили подход к лечению хронической HCV-инфекции, обеспечивая полное выздоровление 95% пациентов. До эры противовирусных препаратов прямого действия криоглобулинемия была ассоциирована с инфекцией ВГС в 70–90% случаев. Наблюдаемая у 40–53% пациентов с гепатитом С смешанная криоглобулинемия в основном протекает бессимптомно. Напротив, криоглобулинемический васкулит может возникнуть у 5–10% пациентов с ВГС [10]. На сегодняшний день собрано множество данных о лечении пациентов с преимущественно печеночными проявлениями хронической HCV-инфекции. В ходе данных исследований была подтверждена как высокая эффективность, так и безопасность препаратов прямого противовирусного действия. Например, в рамках клинических исследований было установлено, что большинство исследуемых достигли устойчивого вирусологического ответа (УВО) спустя 12 нед (УВО₁₂) после завершения курса лечения. Однако использование противовирусных препаратов у больных с внепеченочными проявлениями HCV-инфекции остается малоизученным.

D. Saadoun и соавт. провели перспективное исследование, в котором 24 пациента с ВГС (12 с циррозом печени), лечились комбинацией препаратов Софосбувир + Рибавирин в течение 24 нед. В этом исследовании только 17 (71%) пациентов достигли УВО. Одновременно с УВО исследователи наблюдали исчезновение пурпуры в 16 (67%) случаях, исчезновение язвенного поражения кожи в 3 (13%) случаях и исчезновение артралгий в 14 (58%) случаях. Улучшение нефропатии было зарегистрировано в 4 (16%) случаях, тогда как улучшение периферической нейропатии наблюдалось в 8 (50%) из 16 случаев. Снижение уровня криокрита было зарегистрировано во всех случаях, но исчезновение криоглобулинов только в 46% случаев. Уровень сывороточного С4 увеличился у 20 пациентов. Аланинаминотрансфераза нормализовалась у всех пациентов. Основными побочными эффектами противовирусных препаратов прямого действия были легкая усталость (25%), анемия (25%), бессонница (21%) [11].

В ретроспективном исследовании M.E. Sise и соавт. сообщили об опыте, полученном у 12 пациентов (6 с циррозом и 6 с GT1). Восемь пациентов получали комбинацию Софосбувир + Симепревир, а 4 получали Софосбувир + Рибавирин в течение 12 или 24 нед. Спустя 6 мес терапии все пациенты (100%) были отрицательными по РНК HCV. УВО₁₂ был достигнут в 10 (83%) случаях. После УВО наблюдалось исчезновение пурпуры в 83% случаев, исчезновение артралгий – в 67%, исчезновение нейропатии – в 75% и улучшение нефропатии – в 43% случаев. Снижение криокрита было отмечено у 9 (75%) пациентов, а уровень криоглобулинов снизился

у 89% пациентов. Уровень ревматоидного фактора был нормальным у 3 (50%) пациентов, а уровень сывороточного С4 увеличился с 11 до 16 мг/дл к 12-й неделе [12].

В другом проспективном исследовании S. Sollima и соавт. 7 пациентов получали схемы лечения на основе противовирусных препаратов прямого действия. Все пациенты (100%) достигли УВО₁₂. В конце лечения криоглобулины сыворотки не определялись у 4 пациентов, но стали определяться вновь в ходе последующего наблюдения. Клинический ответ при УВО₁₂ наблюдался только у двух пациентов. Однако через 8 нед у одного пациента произошел рецидив криоглобулинемического васкулита, несмотря на отсутствие РНК HCV [13].

В исследовании, проведенном в Клинике ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева, анализировались иммунологические реакции у пациентов с криоглобулинемическим васкулитом после противовирусной терапии в период с 2015 по 2022 г. Участников исследования разделили на две группы: первая включала 23 пациента с криоглобулинемическим васкулитом, а вторая – 22 пациента с «бессимптомной» криоглобулинемией. В клинической картине у 34 (71%) пациентов наблюдалась кожная пурпура, артралгия диагностировалась у 17 (35%), язвенные поражения кожи – у 3 (6,3%), а гломерулонефрит – у 20% больных. Результаты показали, что в первой группе испытуемых к окончанию лечения у 13 (56,5%) пациентов с HCV-ассоциированным криоглобулинемическим васкулитом наблюдался полный (исчезновение криоглобулинов, нормализация ревматоидного фактора и комплимента С4) и частичный иммунологический ответ (улучшение показателей криоглобулинов, ревматоидного фактора и С4 более чем на 50%). К УВО₄₈ это число возросло до 17 (73,9%). Несмотря на то что в первой группе степень иммунологических изменений была менее выражена, во второй группе отмечался более продолжительный иммунологический ответ: к УВО₁₂ он составил 77,3%, а к УВО₄₈ – 86,3%. Согласно результатам исследования, в 70% случаев клинический и иммунологический ответы у пациентов появляются не ранее чем через 1–2 года наблюдения. Поэтому необходим долгосрочный мониторинг пациентов с HCV-ассоциированным криоглобулинемическим васкулитом после достижения УВО [14].

Вследствие этого у врачей возникает множество вопросов, касающихся оценки возможного исхода оставшейся криоглобулинемии, после достижения авиремии в результате противовирусной терапии. Один из ключевых вопросов – вероятность исчезновения или, по крайней мере, значимого снижения уровня криоглобулинов после достижения авиремии. Исследования показывают, что полное разрешение криоглобулинемии после

противовирусной терапии наблюдается далеко не всегда. Это связано с тем, что формирование иммунных комплексов может быть обусловлено не только активной вирусной инфекцией, но и накоплением аутоантител, изменением иммунного ответа, а также персистенцией В-клеточных клонов, продуцирующих криоглобулины. У значительной части пациентов отмечается персистенция криоглобулинемии в низких титрах, не сопровождающееся клиническими симптомами. Однако у других пациентов может наблюдаться прогрессирующее снижение уровня криоглобулинов в течение нескольких месяцев и лет после завершения противовирусной терапии. Другой важный аспект – риск обострения криоглобулинемического васкулита и, что особенно опасно, развитие В-клеточной неходжкинской лимфомы. Некоторые исследования демонстрируют повышенный риск развития неходжкинской лимфомы у пациентов с криоглобулинемией даже после успешной эрадикации ВГС. Такая злокачественная трансформация обусловлена вирусным оболочечным Е2 гликопротеином, который связывается с CD81. Риск злокачественной В-клеточной трансформации выше у пациентов с высоким титром криоглобулинов, выраженными клиническими проявлениями васкулита и наличием определенных генетических маркеров. Поэтому регулярный мониторинг уровня криоглобулинов, а также проведение исследований для выявления ранних признаков неходжкинской лимфомы является критически важным после завершения противовирусной терапии [15].

Таким образом, можно сделать вывод, что наличие смешанной криоглобулинемии может служить иммунологическим индикатором цирроза, а также подчеркивает важность бдительности при выявлении криоглобулинемии на ее начальных стадиях, поскольку ранняя диагностика имеет решающее значение для эффективного лечения. Несмотря на то что препараты прямого противовирусного действия обеспечивают полный вирусологический ответ у 100% пациентов с HCV-ассоциированным криоглобулинемическим васкулитом, иммунологический ответ достигается только к 1–2-му году наблюдения. Кроме того, больные с высокими титрами криоглобулинов и наличием специфических генетических маркеров подвергаются более высокому риску развития В-клеточной неходжкинской лимфомы. Следовательно, крайне важно наблюдать за такими пациентами в течение длительного периода после того, как они достигли УВО.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. 11-й выпуск. Под ред. В.И. Покровского, А.А. Тотоляна. СПб.: ФБУН «Санкт-Петербургский НИИЭМ им. Пастера», 2018. Viral hepatitis in the Russian Federation. Analytical review. 11th issue. Ed. V.I. Pokrovsky, A.A. Totolyan. St. Petersburg: St. Petersburg Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, 2018 (in Russian).
2. Секреты ревматологии. Под ред. В. Стерлинга. СПб., 2001. Secrets of rheumatology. Ed. V. Sterling, St. Petersburg, 2001 (in Russian).

3. Ghetie D, Mehraban N, Sibley CH. Cold hard facts of cryoglobulinemia: updates on clinical features and treatment advances. *Rheum Dis Clin North Am* 2015;41(1):93-108. DOI: 10.1016/j.rdc.2014.09.008
4. Dammacco F, Racaneli V, Russi S, Sansonno D. The expanding spectrum of HCV-related cryoglobulinemic vasculitis: a narrative review. *Clin Exp Med* 2016;16(3):233-42. DOI: 10.1007/s10238-016-0410-9
5. Семенова Е.Н. Системные некротизирующие васкулиты. *Русский врач*. 2001. Semenova E.N. Systemic necrotizing vasculitis. *The Russian doctor*. 2001 (in Russian).
6. Sacoub P, Costedoat-Chalumeau N, Lidove O, Alric L. Cryoglobulinemia vasculitis. *Current opinion in rheumatology* 2002;14(1):29-35.
7. Dammacco F, Lauletta G, Russi S et al. Clinical practice: hepatitis C virus infection, cryoglobulinemia and cryoglobulinemic vasculitis. *Clin Exp Med* 2019;19(1):1-21. DOI: 10.1007/s10238-018-0536-z
8. Sansonno D, Gesualdo L, Manno C et al. Hepatitis C virus-related proteins in kidney tissue from hepatitis C virus-infected patients with cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis. *Hepatology* 1997; 25(5):1237-44. DOI: 10.1002/hep.510250529
9. Batsaikhan B, Huang CI, Yeh ML et al. Association between cryoglobulinemia and liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2018;33(11):1897-903. DOI: 10.1111/jgh.14275
10. Comarmond C, Sacoub P, Saadoun D. Treatment of chronic hepatitis C-associated cryoglobulinemia vasculitis at the era of direct-acting antiviral. *Therapeutic Advances in Gastroenterology* 2020;13.
11. Saadoun D, Resche Rigon M, Pol S et al. PegIFN α /ribavirin/protease inhibitor combination in severe hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis. *J Hepatol* 2015;62(1):24-30. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.08.015
12. Sise ME, Bloom AK, Wisocky J et al. Treatment of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia with direct-acting antiviral agents. *Hepatology* 2016;63(2):408-17. DOI: 10.1002/hep.28297
13. Sollima S, Milazzo L, Vassalini P et al. Recurrence of mixed cryoglobulinemia vasculitis following influenza vaccination despite clearance of hepatitis C virus infection. *Clin Exp Rheumatol* 2018;111(2):161-2. PMID: 29185964.
14. Милованова С.Ю., Козловская (Лысенко) Л.В., Милованова Л.Ю. и др. Терапия препаратами прямого противовирусного действия HCV-ассоциированного криоглобулинемического васкулита. Всегда ли эрадикация вируса ведет к достижению полного клинического и иммунологического ответа? *Доказательная гастроэнтерология*. 2024;13(3):26-33. Milovanova S.Yu., Kozlovskaya (Lysenko) L.V., Milovanova L.Yu. et al. Therapy with drugs of direct antiviral action of HCV-associated cryoglobulinemic vasculitis. Does virus eradication always lead to a complete clinical and immunological response? *Evidence-based gastroenterology*. 2024;13(3):26-33 (in Russian).
15. Мухин Н.А., Козловская Л.В., Милованова Л.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. Mukhin N.A., Kozlovskaya L.V., Milovanova L.Yu. et al. HCV-associated cryoglobulinemic vasculitis with severe kidney damage and the development of B-cell lymphoma. Modern possibilities of changing the prognosis using monoclonal antibodies to CD20 and antiviral therapy. *Clinical nephrology*. 2011;2:61-9 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Асанова Ашиме Шевкетовна – ординатор каф. терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского». E-mail: 22_ashulashul@mail.ru

Стилиди Елена Игоревна – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского». E-mail: aleandreeva1@gmail.com

Ибраимов Руслан Расимович – студент 2-го медицинского факультета, ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского». E-mail: ruslanchik1808@gmail.com

Мережко Георгий Сергеевич – студент 1-го медицинского факультета, ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского». E-mail: jora-2002@mail.ru

Балаковская Валерия Владимировна – студентка 2-го медицинского факультета, ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского». E-mail: balakeria@mail.ru

Айвазян Милена Мирановна – студентка 1-го медицинского факультета, ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского». E-mail: aivazyan.meelena@yandex.ru

Кабиров Булат Василевич – студент 6-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». E-mail: bulat292001@gmail.com

Мутигуллин Рамиль Расимович – студент 6-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». E-mail: udman523@gmail.com

Поступила в редакцию: 09.01.2025

Поступила после рецензирования: 21.01.2025

Принята к публикации: 23.01.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ashime Sh. Asanova – Resident, Vernadsky Crimean Federal University, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute. E-mail: 22_ashulashul@mail.ru

Elena I. Stilidi – Cand. Sci. (Med.), Assistant, Vernadsky Crimean Federal University, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute. E-mail: aleandreeva1@gmail.com

Ruslan R. Ibraimov – Student, Vernadsky Crimean Federal University, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute. E-mail: ruslanchik1808@gmail.com

Georgiy S. Merezko – Student, Vernadsky Crimean Federal University, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute. E-mail: jora-2002@mail.ru

Valeriya V. Balakovskaya – Student, Vernadsky Crimean Federal University, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute. E-mail: balakeria@mail.ru

Milena M. Ayvazyan – Student, Vernadsky Crimean Federal University, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute. E-mail: aivazyan.meelena@yandex.ru

Bulat V. Kabirov – Student, Kazan State Medical University. E-mail: bulat292001@gmail.com

Ramil R. Mutigullin – Student, Kazan State Medical University. E-mail: udman523@gmail.com

Received: 09.01.2025

Revised: 21.01.2025

Accepted: 23.01.2025