

- population containing a high proportion of BCG-vaccinated persons. *Respir Res* 2006;7:77.
29. Brock I., Weldingh K., Lillebaek T. et al. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:65–9.
30. Porsa E., Cheng L., Seale M.M. Comparison of a new ESAT-6/CFP-10 peptide-based gamma interferon assay and a tuberculin skin test for tuberculosis screening in a moderate-risk population. *Clin Vaccine Immunol* 2006;13:53–8.
31. Liebeschuetz S., Bamber S., Ewer K. et al. Diagnosis of tuberculosis in South African children with a T-cell-based assay: a prospective cohort study. *Lancet* 2004;364:2196–203.
32. Chapman A.L., Munkanta M., Wilkinson K.A. et al. Rapid detection of active and latent tuberculosis infection in HIV-positive individuals by enumeration of Mycobacterium tuberculosis-specific T cells. *AIDS* 2002;16:2285–93.
33. Piana F., Codecasa L.R., Cavallerio P. et al. Use of a T-cell-based test for detection of tuberculosis infection among immunocompromised patients. *Eur Respir J* 2006;28:31–4.
34. Passalent L., Khan K., Richardson R. et al. Detecting latent tuberculosis infection in hemodialysis patients: a head-to-head comparison of the T-SPOT.TB test, tuberculin skin test, and an expert physician panel. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:68–73.
35. Brock I., Ruhwald M., Lundgren B. et al. Latent tuberculosis in HIV positive, diagnosed by the M. tuberculosis specific interferon-gamma test. *Respir Res* 2006;7:56.
36. Pratt A., Nicholl K., Kay L. Use of the QuantiFERON TB Gold test as part of a screening programme in patients with RA under consideration for treatment with anti-TNF-alpha agents: the Newcastle (UK) experience. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1035–6.
37. Greenberg J. D., Reddy S. M., Schloss S. G. et al. Comparison of an in vitro tuberculosis interferon-gamma assay with delayed-type hypersensitivity testing for detection of latent mycobacterium tuberculosis: a pilot study in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008;35:770–5.
38. Vassilopoulos D., Stamoulis N., Hadziyannis E., Archimandritis A.J. Usefulness of enzyme-linked immunospot assay (Elispot) compared to tuberculin skin testing for latent tuberculosis screening in rheumatic patients scheduled for anti-tumor necrosis factor treatment. *J Rheumatol* 2008;35:1271–6.
39. Chen D.-Y., Shen G.-H., Hsieh T.-Y. et al. Effectiveness of the combination of a whole-blood interferon-gamma assay and the tuberculin skin test in detecting latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis patients receiving adalimumab therapy. *Arthr Rheum* 2008;59:800–6.
40. Matulis G., Jü ni P., Villiger P. M., Gadola S. D. Detection of latent tuberculosis in immunosuppressed patients with autoimmune diseases: performance of a Mycobacterium tuberculosis antigen-specific interferon gamma assay. *Ann Rheum Dis* 2008;67:84–90.
41. Park J.H., Seo G.Y., Lee J.S. et al. Positive conversion of tuberculin skin test and performance of interferon release assay to detect hidden tuberculosis infection during anti-tumor necrosis factor agent trial. *J Rheumatol* 2009;36:2158–63.
42. Sellam J., Hamdi H., Roy C. et al. Comparison of in vitro-specific blood tests with tuberculin skin test for diagnosis of latent tuberculosis before anti-TNF alpha therapy. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1610–5.
43. Hamdi H., Mariette X., Godot V. et al. Inhibition of anti-tuberculosis T-lymphocyte function with tumour necrosis factor antagonists. *Arthr Res Ther* 2006;8:114.
44. Hatemi G., Melikoglu M., Fresko I. et al. Infliximab does not suppress the tuberculin skin test (purified protein derivative). *J Rheumatol* 2007;34:474–80.

Поступила 18.01.10

С.Г. Пальшина, В.И. Васильев

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

КРИОГЛОБУЛИНЕМИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ

Контакты: Светлана Геннадьевна Пальшина vitalana@mail.ru

Contact: Svetlana Gennadyevna Palshina vitalana@mail.ru

Криоглобулинемический васкулит (КВ) — иммунокомплексно-опосредованное поражение мелких сосудов, реже средних и крупных, включающее в себя криоглобулинемию с клиническими проявлениями: триада Мельцера (криоглобулинемическая пурпура, артралгии, слабость), а также генерализованный васкулит с преимущественным поражением периферической и центральной нервной системы, почек, обычно определяющие прогноз болезни [1, 2].

Термин «криоглобулинемия» означает наличие в сыворотке крови одного (моноклональная криоглобулинемия) или многих (смешанная криоглобулинемия) подклассов иммуноглобулинов (Ig), которые преципитируют при температуре ниже 37 °C и растворяются при нагревании. Этот феномен воспроизводится *in vitro*; *in vivo* изредка можно встретить подобную реакцию, чаще на коже в виде проявления пурпуры при пониженной внешне температуре. В 1974 г. J. Brouet и соавт. [3] предложили наиболее удачную для клинического применения классификацию криоглобулинов (КГ):

- тип I (составляет от 10 до 25% всех КГ) — моноклональные Ig, чаще IgM, периодически IgG и реже IgA (состоят из одного подкласса Ig). Данный вид криоглобулинемии встречается у пациентов с лимфопролиферативными

заболеваниями, такими как множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема, неходжкинская лимфома, хронический лимфолейкоз [3–8];

- тип II (от 25 до 50% всех КГ), состоящий из Ig разных изотипов, один из которых представлен моноклональным Ig. Моноклональный Ig связывается с Fc-фрагментом нормального Ig, т. е. он является ревматоидным фактором (РФ). В основном моноклональный РФ — это IgM, однако встречаются IgA и IgG. Наиболее частыми причинами развития данного типа криоглобулинемии являются HCV-инфекция, макроглобулинемия и болезнь Шегрена (БШ) с типичными проявлениями КВ [3–8];

- тип III (50–60% случаев КГ) — криоглобулины, представленные смесью поликлональных Ig, относящихся к разным изотипам. На практике наиболее часто встречается ассоциация IgM и IgG. Достаточно часто IgM представлены поликлональными РФ, взаимодействующими с IgG. Такие криоглобулины выявляются при вирусных, бактериальных, паразитарных инфекционных заболеваниях, а также при аутоиммунных болезнях (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, системная склеродермия и др.) и некоторых опухолях [3–8]. Интересно, что в 5–15% сы-

вороток пациентов с вирусным гепатитом С, БШ при исследовании Ig методом иммуноблоттинга или иммуноэлектрофореза выявляются олигоклональные, а не поликлональные Ig, что, возможно, является промежуточным этапом между III и II типами криоглобулинов [9, 10].

При смешанной криоглобулинемии (СК) выявляется II или III тип криоглобулинов. СК, в свою очередь, делится на эссенциальную и вторичную (возникает на фоне аутоиммунных и инфекционных заболеваний, особенно ВГС, и др.).

СК II типа часто проявляется КВ с тяжелым поражением кожи и внутренних органов (нервной системы, почек, ЖКТ, легких), высоким риском возникновения лимфопролиферативных заболеваний, плохим прогнозом для жизни и выздоровления, отсутствием эффективной терапии [1, 2]. В 80-е годы XX в. был выделен вирус гепатита С (ВГС). Впоследствии было обнаружено, что практически 50—70% больных с КГ инфицированы этим вирусом, а отношение СК II типа к СК III типа у больных с ВГС составляет 1,6—2:1. При этом КВ возникает у 5—15% инфицированных ВГС [11, 12]. В связи с высокой распространенностью ВГС встречаемость лиц, инфицированных ВГС, во всем мире составляет около 2%, или 180 млн. Это второе место после инфицированных вирусом гепатита В (350 млн) среди всех хронических вирусных инфекций. Распространенность ВГС в Европе колеблется от 0,5% в северных странах до 3 и даже 4,5% в южных и восточных странах [13]; в США она составляет 1,9%, или 4,1 млн населения [14]. При БШ криоглобулинемия выявляется у 30—40% больных, при этом смешанная моноклональная криоглобулинемия — в 40% всех случаев [15]. КВ развивается у 15—20% больных с криоглобулинемией. Несмотря на то что криоглобулинемия и КВ обычно ассоциированы с определенными заболеваниями, эссенциальный (идиопатический) КВ встречается в 10—20% случаев [2, 17].

ВГС — РНК-содержащий вирус, относящийся к семейству *Flaviviridae*. Геном вируса кодирует структурные (С-core protein, E1, E2/NS1) и неструктурные (NS3, NS4, NS5) белки. Его существенной особенностью является генетическая неоднородность, обусловленная многократно обновляющимся генотипом вируса (образование *quasi-species* — кажущихся разновидностей постоянно меняющихся антигенных вариантов ВГС, их число за сутки достигает 10^{10-11}) [18—20]. При такой мультивариантности ВГС происходит «состязание на скорость» между образованием новых антигенных штаммов и продукцией нейтрализующих антител [21]. В структуре ВГС максимальная изменчивость отмечается в гипервариабельном регионе — оболочечных антигенах, в основном в сегменте E2/NS1 [18]. Характерно также, что скорость репликации ВГС существенно превышает скорость мутаций, что приводит к многолетней персистенции вируса в тканях печени, а также в лимфоцитах (учитывая его лимфотропность), моноцитах, в лимфатических узлах, щитовидной, околоушных железах и костном мозге [22]. Более стабильна структура ВГС в ткани печени [19]. Как было указано выше, для ВГС-инфекции характерны:

1) высокий уровень хронизации, который приводит к хроническим воспалительным процессам в печени (риск развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы составляет 20%);

2) иммунологически опосредованные внепеченочные поражения с признаками аутоиммунных нарушений.

СК на данном этапе рассматривается как «пересечение» классического аутоиммунного процесса и лимфопролиферативных нарушений, так как ВГС обнаруживается у 30% больных с В-клеточными лимфомами [23]. Интересно, что у данной группы больных (СК с В-клеточными лимфомами) преобладает ВГС с генотипом 2a/c. Гипотеза патогенетической связи ВГС-ассоциированных СК и КВ основывается на следующих изученных фактах: оболочечный белок E2, реже NS3, обладает тропизмом к CD81, который представлен на гепатоцитах и В-лимфоцитах; связываясь с рецептором на В-лимфоцитах, он непосредственно снижает порог активации В-лимфоцитов, стимулирует антителообразование, а также способствует стимуляции субтипа В-лимфоцитов, несущих на своей поверхности рецептор CD5 (он часто связан с аутоиммунными/лимфопролиферативными нарушениями) [23—25]. Известно, что в небольшом количестве ВГС, связываясь с липопротеинами очень низкой плотности (ЛПОНП), при взаимодействии с рецептором к ЛПОНП может проникать в клетку путем эндоцитоза [26]. При длительном течении ВГС-инфекции наблюдается усиленная экспрессия Bcl 2 протоонкогена и соответственно Bcl 2 протеина и транслокация генов *t* (14; 18), что приводит к ингибированию апоптоза, удлинению жизни В-лимфоцитов и последующему развитию моноклональности с образованием моноклональных Ig с активностью РФ к поликлональному IgG (IgMк + IgG + ВГС). Такие комплексы не подвергаются разрушению в ретикулоэндотелиальной системе. Обращает на себя внимание способность пораженных клеток к дальнейшим мутациям, которые приводят к увеличению риска возникновения лимфом. Иммунокомплексно-опосредованные нарушения проявляются КВ и поражением различных органов, однако механизмы поражения отдельных систем отличаются друг от друга и в некоторых случаях точно не установлены. Возможно, характер иммунокомплексного поражения органов, развивающегося при КВ, связан с физико-химическим структурным составом криокомплексов, имеющих различия при разных патологических состояниях [17, 27, 28]. При понижении температуры тела активизируется система комплемента, ее компоненты определяются в стенках сосудов кожи наряду с комплексами IgMк + IgG + ВГС и ведут к проявлениям кожного васкулита. Моноклональный компонент (IgMк РФ) СК II типа благодаря наличию в его антигенсвязывающей части WA-кросс-идиотиопы обладает способностью перекрестно связываться с тканевыми структурами почки, в частности с фибронектином мезангиального матрикса, чем объясняют высокую частоту развития мезангиокапиллярного гломерулонефрита (МКГН) при СК II типа (в 3 раза чаще, чем при СК III типа). К развитию МКГН приводит формирование *in situ* (в субэндотелиальном пространстве и мезангии клубочков почек) иммунных комплексов, состоящих из IgM РФ, IgG (анти-ВГС) и антигенов ВГС [28—30].

Большую ясность в понимание механизма В-клеточной пролиферации внесла идентификация В-лимфоцитарного стимулятора (B lymphocyte stimulator — BlyS), синонимом BAFF (B-cell activating factor), который представляет собой белок из 265 аминокислот, кодирующийся в 13q32—34 хромосоме и секретируемый клетками миелоидного ростка кроветворения: моноцитами, макрофагами, дендритными клетками и активированными В-лимфоцитами. Он взаимодействует с рецепторами 3 типов: B-cell maturation antigen (BCMA), transmembrane activator and calcium-modulating cyclophilin ligand

(CALM) interactor (TAC1) и В-cell-activating factor receptor (BAFF-R). В основном на В-лимфоцитах экспрессированы ВСМА и BAFF-R. В некоторых исследованиях на трансгенных мышцах с повышенной экспрессией BlyS показано усиление пролиферации В-клеток крови и лимфатических узлов с продукцией в высоком титре Ig, РФ и других аутоантител. В 2 исследованиях по изучению уровня BlyS при ВГС-ассоциированном КВ и СК [31, 32] было выявлено его повышение больше при СК II типа, чем при СК III типа. Его уровень коррелировал с увеличением титров РФ, уровней криоглобулинов и нарастанием системных проявлений КВ. Однако М. Fabris и соавт. [31] не выявили прямой корреляции BlyS с уровнем РФ, криоглобулинов и клиническими проявлениями КВ. Была отмечена четкая связь между лимфопрлиферативными заболеваниями с СК и уровнями BlyS.

Среди ревматических заболеваний наиболее часто СК II типа встречается у больных БШ — аутоиммунным заболеванием с характерной мононуклеарной инфильтрацией экзокринных желез, распространяющейся на другие органы и ткани, с одновременной поликлональной В-клеточной активацией, приводящей к образованию большого количества органоспецифических и органонеспецифических аутоантител [15]. У 1/3 больных БШ обнаруживается криоглобулинемия, при этом до 41% из них имеют смешанную моноклональную криоглобулинемию, которая является клиническим маркером деструктивного (лейкоцитокластического) васкулита. КВ при БШ сопровождается гипокомплементемией и частым присутствием антиядерных Ro-антител. Частота поражения внутренних органов при КВ у больных с БШ высокая. Вероятно, при ВГС-ассоциированном КВ ее частота сопоставима с отмечаемым КВ при БШ. Моноклональные Ig обнаруживают в сыворотке, криопреципитатах, так же как и легкие цепи Ig в моче, что увеличивает риск возникновения лимфопрлиферативных опухолей с 5,5% при системных проявлениях БШ без СК до 50% при БШ со СК [2]. Генерализованный КВ и лимфопрлиферативные заболевания являлись наиболее частыми причинами смерти больных БШ (соответственно 37,7 и 34,5%), а СК оказалась четким предиктором развития высокоагрессивных В-клеточных лимфом [33]. СК является неблагоприятным прогностическим

признаком. 20-летняя выживаемость при БШ без и со СК составляет соответственно 83,1 и 41,9% [15].

Обращает на себя внимание высокий уровень летальности у пациентов с КВ, который, по данным С. Ferrig и соавт. [1], при наблюдении 210 пациентов со СК (в 92% случаев ассоциированный с ВГС) с длительностью болезни 12,3±7,6 года с 1973 по 2001 г. составил 46%. При этом причиной смерти послужили тяжелые проявления или осложнения КВ: в 33% случаев — криоглобулинемический гломерулонефрит (КГН) с развитием хронической почечной недостаточности (ХПН), по 13% — поражения печени, распространенный тяжелый васкулит, В-клеточные лимфомы. Частым осложнением являлось присоединение инфекции, особенно у пациентов, находящихся на иммуносупрессивной терапии. В этом исследовании у больных с КВ отмечен высокий риск возникновения В-клеточных лимфом — в течение 8±8,1 года лимфопрлиферативные заболевания выявлены у 20 (10%) из 210 человек. В основном развивались диффузные В-крупноклеточные лимфомы, MALT-лимфомы, лимфоплазмочитарные, реже фолликулярные лимфомы, хронический В-клеточный лимфолейкоз и периферические Т-клеточные лимфомы. Отмечено, что при легком и медленно прогрессирующем течении прогноз в отношении жизни пациентов с КВ и СК был достаточно благоприятен у половины больных.

При БШ в среднем через 17 лет течения заболевания развиваются преимущественно неходжкинские лимфомы (НХЛ) со сходными морфологическими и иммуноморфологическими характеристиками, как при ВГС-ассоциированном КВ [33]. Следует подчеркнуть, что 30% больных БШ с НХЛ до развития лимфомы имели КВ.

При КГ и КВ достаточно часто выявляются аутоантитела, обычно в невысоком титре: антимитохондриальные антитела (АМА М2), антинуклеарные антитела (АНФ), антитела к гладкой мускулатуре (ASMA), антитела к микросомам печени, почек (anti-LKM 1), антитела к кардиолипинам (аКЛ), антитела к тиреоглобулину (аТГ) от 5 до 56% [1, 7, 11, 12, 23, 24], анти-ВГС — в 40–42% случаев. По данным тех же авторов, HbsAg или ВГС ДНК выявляется редко — 0–9%. В таблице представлены наиболее частые вне-

Клинические, иммунологические проявления и осложнения, ассоциированные с ВГС-инфекцией

Установленные ассоциации

Смешанная криоглобулинемия
Мембранопрлиферативный гломерулонефрит
Поздняя кожная порфирия
Сиаладенит
Аутоантительная продукция (РФ, ANA, aSm, aТГ, аКЛ)

Возможные ассоциации

В-клеточная неходжкинская лимфома
Артралгии, миалгии
Сахарный диабет 2-го типа
Аутоиммунная цитопения
Аутоиммунный тиреоидит

Наиболее частые проявления (>70%)

Пурпура (реже уртикарная сыпь, ливедо, дистальные некрозы, язвенные поражения ног)
Артралгии
Слабость

Часто встречающиеся симптомы (40–70%)

Полинейропатия
Субклинический лимфоцитарный альвеолит

Менее часто встречаемые симптомы (<40%)

Поражение почек
Синдром Шегрена
Синдром Рейно
Поражение ЦНС
Поражение ЖКТ
Поражение сердца
Легочно-почечный синдром
Поражение сетчатки
Вторичный височный артериит
Панартериит
Миалгии/миозит

печеночные клинические, иммунологические проявления и осложнения, связанные с ВГС-инфекцией.

По данным С. Feggi и соавт. [23], отсутствует корреляция между уровнем КГ и тяжестью проявлений КВ, однако по мнению греческих исследований [34] имеется четкая взаимосвязь между КВ и уровнем криоглобулинемии. Очень низкий уровень криокрита может ассоциироваться с активным КВ, в то же время высокие цифры криоглобулинов встречаются у больных с минимальными проявлениями или без них (особенно при I-м типе криоглобулинемии). Особый интерес представляет внезапное падение или исчезновение сывороточных криоглобулинов при СК, которое может ассоциироваться с низкими значениями комплемента С4 и возникает у пациентов с развитием агрессивных диффузных В-крупноклеточных лимфом, тогда как при низкой степени злокачественности НХЛ исчезновения или снижения иммунологической активности заболевания не наблюдается [2, 33, 35].

По тяжести проявлений КВ выделяют легкие (пурпура, артралгии и др.) и тяжелые, угрожающие жизни состояния (гломерулонефрит, распространенный васкулит и др.). Как правило, неблагоприятными в прогностическом плане считаются поражения почек (нефрит с нефритическим синдромом и острое течение мембранопротрофиеративного, мезангиопротрофиеративного гломерулонефрита), нервной системы (особенно моторные и демиелинизирующие полинейропатии и др.).

Поражение кожи является прямым следствием васкулита мелких сосудов. Основным проявлением считается рецидивирующая пурпура (70—90% случаев), возникающая на нижних конечностях, которая может распространяться на живот, туловище и верхние конечности. Она может состоять из петехиальных элементов, везикулезных, язвенно-некротических, уртикарных и эритематозных высыпаний, реже — подкожных узелков. Сыпь купируется в среднем через 3—10 дней, вызывая при частых рецидивах появление гиперпигментации кожи. Язвенно-некротические поражения существуют длительно и торпидны к проводимой терапии, а также часто инфицируются. При гистологическом исследовании кожи чаще выявляют лейкоцитокластический васкулит, вовлекающий в процесс сосуды малого калибра с воспалительным инфильтратом и иногда фибриноидным некрозом стенок артериол, а также внутрисосудистыми тромбами, однако встречаются и другие его разновидности [15, 36, 37].

Артралгии встречаются в 40—80% случаев, реже развиваются неэрозивные двусторонние симметричные недеформирующие артриты мелких и крупных суставов. У большинства больных припухлость суставов, особенно коленных и голеностопных, связана с периартикулярным отеком при рецидивах пурпуры, а не с истинным артритом. Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду отрицательны, в отличие от больных ревматоидным артритом. Это может быть использовано при проведении дифференциальной диагностики между ревматоидным артритом с криоглобулинемией и КВ [1, 7, 11, 12, 15, 23, 24, 37].

Поражение периферической нервной системы наблюдается у 20—55% больных. Наиболее часто описываются дистальная сенсорная (аксонального типа) или сенсорно-моторная полинейропатия. Двусторонняя, чаще асимметричная полинейропатия составляет 45—70% от числа полинейропатий при СК, а множественная мононейропатия наблюдается в 10—35% случаев. Поражение двигательных

волокон при ВГС-ассоциированной смешанной моноклональной криоглобулинемии (СМК) наблюдается реже [1, 11, 12] и обычно через несколько месяцев или лет после возникновения сенсорной нейропатии, чаще поражаются нервы нижних конечностей. В то же время при СМК у больных с БШ поражение двигательных нервов встречается часто и тесно связано с длительностью васкулита [15]. По течению — чаще встречаются подострые и хронические полинейропатии, острые описываются реже. Нейрофизиологически выявляют аксональную дегенерацию, признаки демиелинизации или аксонально-демиелинизирующую нейропатию, которые коррелируют с васкулитом мелких сосудов и инфильтрацией периваскулярной области мононуклеарами при биопсии кожного лоскута. Чуть реже при КВ поражается центральная нервная система (ЦНС). У пациентов с ВГС-ассоциированным КВ описаны немногочисленные случаи поражения ЦНС, тогда как при длительном течении БШ с КВ ЦНС-симптоматика выявляется у 13% больных [15]. Клинически она проявляется транзиторными ишемическими атаками, инсультами, прогрессирующими обратимыми ишемическими неврологическими дефицитами, лакунарными инфарктами и/или энцефалопатией. На МРТ находят мелкие зоны ишемии в перивентрикулярном белом веществе и в стволе мозга или распространенные участки повреждения в белом веществе, расположенные суб- и супратенториально (признаки васкулита как мелких, так и средних сосудов) [11, 12].

Поражение почек наблюдается у 1/3 больных. Мембранопротрофиеративный (мезангиокапиллярный) — МПГН (70—80%) и реже мезангиопротрофиеративный (10—20%) гломерулонефрит являются наиболее частыми вариантами поражения почек при II типе СК. Моноклональный компонент (IgMκ PΦ) СК II типа благодаря наличию в его антигенсвязывающей части WA-кросс-идиотипа обладает способностью перекрестно связываться с тканевыми структурами почки, в частности с фибронектином мезангиального матрикса, чем объясняют высокую частоту развития при СК II типа МПГН, по сравнению с СК III типа. К развитию МПГН приводит формирование *in situ* (в субэндотелиальном пространстве и мезангии клубочков почек) иммунных комплексов, состоящих из IgM PΦ, IgG (анти-ВГС) и антигенов ВГС. Структурные белки ВГС (С 22 и др.) были обнаружены в иммунных депозитах в клубочках и интестинии [12, 29, 30]. Изменения в почках при криоглобулинемическом МПГН имеют некоторые особенности, позволяющие отличать его от идиопатического МПГН. Эти особенности являются:

1) внутрикапиллярные PAS-позитивные тромбы, состоящие из преципитатов криоглобулинов и имеющие вид фибриллярных или кристаллоидных структур при электронной микроскопии;

2) гиперклеточность клубочков из-за массивной инфильтрации лейкоцитами, главным образом моноцитами, мононуклеарами (число инфильтрирующих моноцитов в острую стадию заболевания может достигать 80 клеток в одном клубочке);

3) выраженное утолщение базальной мембраны клубочков почек (в большей степени за счет расположения по периферии моноцитов, чем в связи с интерпозицией мезангиального матрикса и мезангиальных клеток);

4) васкулит артерий мелкого и среднего калибра с участками фибриноидного некроза и моноцитарной инфильтрацией стенки. Васкулит может обнаруживаться и в

отсутствие явного повреждения клубочков, сочетаясь с другими признаками системного васкулита. Склеротические изменения в сосудах почек чаще выражены умеренно и выявляются непостоянно [11, 12, 29, 30, 35].

Другие проявления КВ и СК: синдром Шегрена, сиаладенит, васкулит сосудов ЖКТ, чаще всего мезентериальных, поражение легких по типу интерстициального легочного фиброза, выпотной плеврит, кровохарканье или легочное кровотечение [1, 11, 12, 23, 24], васкулит коронарных сосудов с развитием инфаркта миокарда, перикардита и/или сердечной недостаточности [25]. У одного и того же больного с КВ на аутопсии могут быть обнаружены различные морфологические типы васкулита в биоптатах кожи, легких, почек и ЖКТ [35].

Наиболее сложным вопросом является терапия. Первые признаки СК, как известно, впервые установил Мельцер у пациента с макроглобулинемией Вальденстрема. Еще до открытия ВГС-инфекции и определения ее роли в патогенезе КВ широко использовались в терапии глюкокортикоиды (ГК), цитостатики, методы афереза у больных с аутоиммунными проявлениями [36—38]. На данный момент эта тактика еще остается в силе. С открытием ВГС и определением его роли в развитии криоглобулинемии и КВ возникли попытки этиотропной терапии, которая, как казалось на тот момент, могла вызвать эрадикацию вирусного агента и соответственно всех проявлений КВ. Были проведены исследования по применению интерферона α (ИФН α), рибавирина и их комбинации. Однако они чаще использовались у пациентов с незначительными аутоиммунными проявлениями (пурпура, артралгии), при этом во многих случаях сопровождалась появлением или усилением нежелательных аутоиммунных осложнений: сенсорно-моторная полинейропатия, тиреоидит, ревматоидоподобный полиартрит, реже появлялись антитела к ИФН α [21]. По данным С. Ferrì и соавт. [1], лечения ИФН α следует избегать у пациентов с клинической картиной полинейропатии. У 90% больных вскоре после окончания лечения рецидивируют симптомы КВ, особенно у пациентов с 1b-генотипом ВГС [39]. Стойкий ответ отмечался у пациентов с элиминацией ВГС. На фоне терапии (ИФН α 3 млн трижды в неделю в течение 12 мес с рибавирином 15 мг/кг/сут), по данным А.А. Sabry и соавт. [40], у 5 пациентов из 20 (25%) с ВГС-ассоциированным криоглобулинемическим поражением почек с нефротическим синдромом удалось достичь полного вирусологического ответа с улучшением клиничко-лабораторных показателей нефрита, у 10 — клиничко-лабораторного улучшения с сохранением виремии. F. Dommaso и соавт. [41] сравнивали эффективность 3 схем терапии у 65 больных со СК II типа и триадой Мельцера: 1) ИФН α ; 2) преднизолон 16 мг/сут; 3) ИФН α + преднизолон 16 мг/сут. В результате полный ответ на терапию отмечался у 53,3% из 1-й группы, у 16,7% из 2-й группы, у 52,9% из 3-й группы. Однако рецидивы заболевания через 3 мес после окончания терапии возникли у 75% больных 1-й группы, у 100% во 2-й группе и ни у одного из 3-й группы. К окончанию наблюдения (в среднем через 12 мес) ремиссия сохранялась у 2 (25%) из 8 пациентов 1-й группы и 3 (33,3%) из 9 больных 2-й группы. С. Mazzaго и соавт. [42] проводили ретроспективное исследование 18 пациентов с СК (95% были инфицированы ВГС), получавших терапию рекомбинантным ИФН 2 α в стандартной дозе. К концу терапии у 5 (27,8%) пациентов наблюдался полный ответ, у 9 (50%) — частичный. Через год

наблюдения 4 (22,2%) больных оставались в ремиссии. М. Casato и соавт. [42] ретроспективно оценивали предикторы стойкого ответа на терапию ИФН при ВГС-ассоциированной СК у 31 испытуемого с 1985 по 1997 г. В результате обнаружено, что у 62% больных к концу лечения был получен полный ответ, длившийся в среднем 33 мес (от 3 до 100 мес). У 3 (9,7%) пациентов зафиксирована полная ремиссия, длившаяся более 5 лет после терапии. Предикторами полного ответа являлись суммарная доза ИФН α более 621 МЕ, низкий уровень виремии до лечения, ответ (уменьшение виремии, криокрита и уровня ВГС-антител) в течение первых 3—6 мес лечения.

Пегилированный интерферон (пегинтрон, пегасис) применяется по 180 млн. Ед 1 раз в неделю в течение 6—12 мес. С его появлением результаты лечения ВГС-ассоциированного КВ улучшились до 40—60% [43], особенно в комбинации с рибавирином в дозе 600—1200 мг/сут (улучшение и стойкий клинический эффект наблюдались у 60%). Однако данная терапия была малоэффективной в отношении нефрита и полинейропатии. Сроки лечения зависели от генотипа ВГС (при 1-м и 4-м типах рекомендуется лечение сроком 12 мес, в то время как при 2-м и 3-м типах — 6 мес) от наличия вирусологического ответа на проводимую терапию (через 3 мес от начала терапии). Лечение внепеченочных проявлений ВГС рекомендуется проводить как можно дольше, так как от суммарной дозы зависит процент элиминации ВГС [43, 44].

С появлением ритуксимаба (Мабтеры) — биологического препарата, представляющего собой антитела к CD 20, — появилась еще одна возможность лечения больных с КВ. Учитывая положительный опыт его применения в онкогематологии, особенно в терапии неходжкинских лимфом, в ревматологии при лечении системной красной волчанки и БШ, начали проводиться исследования по изучению эффективности Мабтеры при СК и КВ. По последним данным, в мире описано до 100 случаев применения ритуксимаба для лечения поражений почек, нервной системы и генерализованного КВ. Практически в 80% случаев удавалось добиться улучшения клинических проявлений с нормализацией уровней криоглобулинов, СОЭ, РФ и уменьшения протеинурии [45, 46]. Вирусная нагрузка оставалась прежней, по крайней мере не увеличивалась.

D. Roccatello и соавт. [47] использовали ритуксимаб (375 мг/м² в 1, 8, 15, 22-й дни, некоторым дополнительно проводились 2 повторные инфузии через 1 и 2 мес) в лечении 6 пациентов с ВГС-ассоциированным КВ со 2-м типом криоглобулинемии с поражением почек, некоторые с ХПН, моноклональной секрецией, полинейропатией, язвенно-некротизирующим кожным васкулитом. Средний возраст пациентов составлял 64,2 года. У всех больных отмечалось или исчезновение, или улучшение клинических проявлений (пурпура, язвы, артралгии, слабость, парестезии, лихорадка), по данным повторных трепанобиопсий — нормализация картины костного мозга. L. Quartuccio и соавт. [48] применяли ритуксимаб в дозе 375 мг/м² в качестве монотерапии в течение 4 нед у 5 ВГС-инфицированных пациентов с активным криоглобулинемическим нефритом. К концу периода наблюдения (21 мес) после 4 инфузий ритуксимаба ремиссия гломерулонефрита сохранялась у 1 пациента. Обострения нефрита возникли у 3 пациентов через 7, 12 и 5 мес соответственно. Полный повторный курс ритуксимаба (375 мг/м² в неделю, всего 4 инфузии) был проведен 2 пациентам. 6-му пациенту (с циррозом пе-

чени) для достижения ремиссии дополнительно потребовались 2 полных курса Мабтеры на 6-м и 12-м месяце после первого курса лечения. Виремия на фоне проведенной терапии не нарастала. Интересно отметить, что авторы дополнительно исследовали генотип Fc- γ рецептор 3a для оценки эффективности терапии ритуксимабом: 1 пациент был гомозиготен с VV-генотипом, а 4 — с VF. Как раз у первого пациента наблюдалась стойкая ремиссия (21 мес) на фоне одного полного курса Мабтеры.

D. Sansonno и соавт. [49] проводили исследование по применению ритуксимаба у больных с СК, ассоциированной с ВГС-инфекцией, активным вирусным гепатитом (без цирроза печени), с неэффективностью предшествующей терапии ИФН α (у 13 больных — СМК, у 7 — 3-й тип криоглобулинемии), с поражением кожи (пурпура, у 5 — язвы), суставов (артралгии), слабостью, поражением периферической нервной системы — у 6. На фоне терапии ритуксимабом (375 мг/м² в неделю в течение 4 нед) полный ответ отмечен у 80% больных. В-клеточная деплеция в периферической крови отмечалась у пациентов, ответивших на терапию ритуксимабом, и не фиксировалась у не ответивших. На фоне терапии виремия увеличивалась до 2 раз от исходных величин у ответивших на терапию больных, в то время как у не ответивших уровень виремии оставался на прежнем. 12 из 16 больных (75%) оставались в ремиссии к 12-му месяцу наблюдения после проведенной терапии.

Учитывая вероятность нарастания виремии на фоне терапии ритуксимабом, как наиболее «выгодная» рассматривается его комбинация с пегилированным ИФН α и рибавирином. D. Saadoun и соавт. [50] исследовали эффективность комбинированной терапии пег-ИФН α 2b 1,5 мг/кг/нед подкожно с рибавирином в дозе 600—1200 мг/сут в течение 12 мес и ритуксимабом 375 мг/м² в неделю в течение 4 нед у 16 тяжелых пациентов с ВГС-ассоциированным КВ (14 с КГ 2-го типа) с поражением почек, кожи (пурпура и язвы), полинейропатией, резистентных к терапии пегилированным ИФН α 2b (пег-ИФН α 2b) +/- рибавирином. У 15 пациентов (93,7%) наблюдалось клиническое улучшение, 10 из них (62,5%) имели полный клинический ответ (исчезли все клинические проявления КВ). У них также не определялись ВГС РНК и криоглобулины. Периферическая В-клеточная деплеция выявлялась у всех 10 больных с постепенным восстановлением числа В-лимфоцитов к концу противовирусной терапии. Через 19,4 мес после лечения у 2 пациентов возникло обострение КВ, что сопровождалось появлением криоглобулинов и ВГС РНК.

При лечении ритуксимабом пациентов с БШ и криоглобулинемическим гломерулонефритом у 2 из 3 больных достигнута полная ремиссия нефрита [46]. Ответа не наблюдалось у 1 больной, у которой отсутствовала деплеция CD 19⁺ лимфоцитов после введения Мабтеры (ритуксимаба).

Были описаны 2 случая применения инфликсимаба с умеренным и хорошим эффектом у больных КВ с ВГС [51]. В недавнем ретроспективном исследовании 31 больного ревматоидным артритом с ВГС, леченных анти-ФНО-ингибиторами в режиме монотерапии и в сочетании с низкими дозами ГК, повышение уровня ВГС РНК наблюдалось только у 3 больных в течение 20-месячного наблюдения, тогда как препарат был отменен только у 1 больного в связи с повышением уровня трансаминаз [52]. Краткосрочная безопасность анти-ФНО-препаратов была продемонстрирована в ранее проведенном исследовании этанерцепта у больных с хроническим гепатитом С, не связанным с ревмати-

ческими заболеваниями. Препарат назначался в комбинации с ИФН α без каких-либо побочных эффектов на функцию печени [53]. Дальнейшие рандомизированные клинические испытания помогут ответить на вопросы о целесообразности использования этой группы препаратов в лечении больных КВ, ассоциированными с ВГС.

C. Ferri и соавт. [23] и P. Lamprecht и соавт. [24] предлагают при неэффективности терапии ИФН α , а также в случае тяжелых аутоиммунных проявлений КВ (нефрит, нейропатия), проводить болусную терапию циклофосфаном, ГК, курсами плазма- или криоафереза. Как обычный плазмаферез, так и плазмаферез с двойной фильтрацией и криоаферез обычно значительно уменьшают количество криоглобулинов, однако без сопутствующего приема цитостатиков могут спровоцировать возникновение rebound-феномена (от англ. «крикошет»; имеется в виду резкое нарастание уровня КГ). Наиболее предпочтителен метод афереза с гепаринокриофракционированием [38]: курс из 6—7 процедур через 1—2 дня, когда свежесзамороженную плазму больного центрифугируют при комнатной температуре и, очищенную от криоглобулинов и содержащую нормальные иммуноглобулины и альбумин, вводят этому же пациенту. При проведении же плазмафереза необходимо иметь достаточное количество альбумина, плазмы, высок риск развития гипопропротеинемии. Из цитостатиков чаще всего используется циклофосфамид, реже метотрексат, азатиоприн в течение 2—6 нед и дольше. Низкие дозы ГК (1—2 мг/сут) применяют у пациентов с незначительными проявлениями КГ. В лечении гломерулонефрита и неврологических проявлений КВ в настоящее время наиболее эффективны различные комбинации с ритуксимабом [54, 55]. Пациентам без клинических проявлений КВ, даже при наличии высокого уровня криоглобулинемии, лечение не показано [23]. Пациентов с криоглобулинемией необходимо постоянно наблюдать, так как у них очень высок риск возникновения онкогематологических заболеваний. В случаях не ВГС-ассоциированного (эссенциального) КВ в качестве терапии первой линии используют циклофосфамид, ГК и криоаферез.

Тактика лечения зависит от тяжести проявлений. При тяжелом течении КВ или его обострении назначаются ГК в дозе 40—50 мг/сут, метилпреднизолон внутривенно по 1000 мг в течение 3 последующих дней, циклофосфамид по 1000 мг внутривенно капельно 1 раз в неделю в течение 2 нед и затем по 200 мг/нед внутримышечно до купирования острых ситуаций. Учитывая риск нарастания виремии на фоне цитостатиков [56], в последующем при ВГС-ассоциированном КВ рекомендуется начинать этиологическое лечение ИФН α . В лечении тяжелых форм КВ используются комбинации экстракорпоральных методов лечения (плазмаферез, криоаферез, двойная фильтрация плазмы, аферез с гепаринокриофракционированием) в сочетании с комбинированной пульс-терапией ГК и цитостатиками. Дальнейшие исследования по терапии КВ, осложненного развитием лимфопролиферативных заболеваний [46, 57] с тяжелыми неврологическими проявлениями и поражением почек, моноклональными CD 20 антителами ответят на вопрос о их месте в лечении КВ. Рекомендации по использованию небологических и биологических лекарственных препаратов у больных с ревматическими проявлениями на фоне хронической вирусной инфекции ВГС и ВГВ, разработанные Американской ассоциацией ревматологов, гепатологов и Европейской ассоциацией гепатологов, рассмотрены в специальном обзоре [58].

1. Ferri C., Sebastiani M., Giuggioli D. et al. Mixed cryoglobulinemia: Demographic, clinical, and serologic features and survival 231 patients. *Semin Arthr Rheum* 2004;33(6):355–77.
2. Васильев В.И., Пробатова Н.А., Варламова Е.Ю. и др. Прогностическое значение смешанной моноклональной криоглобулинемии при болезни Шегрена. *Тер арх* 2004;8:61–80.
3. Brouet J., Clauvel E., Danon F. et al. Biologic and clinical significance of cryoglobulins: a report of 86 cases. *Amer J Med* 1974;57:774–82.
4. Gorevic P.D., Kassab H.J., Levo Y. Mixed cryoglobulinemia: clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients. *Amer J Med* 1980;69:287–308.
5. Monti G., Galli M., Invernizzi F. Cryoglobulinaemias: A multi-centre study of the early clinical and laboratory manifestations of primary and secondary disease. *QJM* 1995;88:115–26.
6. Rieu V., Cohen P., Andre M.H. Characteristics and outcome of 49 patients with symptomatic cryoglobulinaemia. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:290–300.
7. Trejo O., Ramos-Casals M., Garcia-Carrasco M. Cryoglobulinemia: study of etiological factors and clinical and immunological features in 443 patients from a single center. *Medicina (Baltimore)* 2001;80:252–62.
8. Васильев В.И., Ходарев Н.В., Мач Э.С. и др. Криоглобулинемия при болезни Шегрена. *Тер арх* 1990;5:66–70.
9. Musset L., Diemert M.C., Taibi F. Characterization of cryoglobulins by immunoblotting. *Clin Chem* 1992;38:798–802.
10. Tissot J.D., Schifferli J.A., Hochstrasser D.F. Two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis analysis of cryoglobulins and identification of an IgM-associated peptide. *J Immunol Meth* 1994;173:63–75.
11. Sacoub P., Costedoat-Chalumeau N., Lidove O. Cryoglobulinemia vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:29–35.
12. Tedeschi A., Barate C., Vinola E., Morra E. Cryoglobulinemia. *Blood Reviews* 2007;21:183–200.
13. Deuffic-Burban S., Poynard T., Sulkowski M.S. Estimating the future health burden of chronic hepatitis C and human immunodeficiency virus infection in the United States. *J Viral Hepat* 2007;14:107–15.
14. Ghany M.G., Strader D.B., Thomas D.L. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009;49:1335–74.
15. Васильев В.И. Болезнь Шегрена: клинико-лабораторные, иммуноморфологические проявления и прогноз: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007.
16. Saadoun D., Sellam J., Ghillani-Dalbin P. Increased risk of lymphoma and death among patients with non-hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia. *Arch Intern Med* 2006;166:2101–8.
17. Константинова Н.А. Криоглобулины и патологии. М.: Медицина, 1999.
18. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. СПб.: Тега, 1997.
19. Alter H.J. To C or not to C: These are the question. *Blood* 1995;85(Suppl. 7):1681–95.
20. Blum H.E. Variants of hepatitis B, C and D viruses: Molecular biology and clinical significance. *Digestion* 1995;56(Suppl. 2):85–95.
21. Scagnolari C., Casato M., Bellomi F. et al. Serum Interferon (IFN)-neutralising antibodies and bioactivities of IFNs in patients with severe type II essential mixed cryoglobulinemia. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003;10(1):70–7.
22. Simmonds P. Variability of hepatitis C virus. *Hepatology* 1995;21(Suppl. 2):5870–3.
23. Ferri C., Zignego A.L., Pileri S.A. Cryoglobulins. *J Clin Pathol* 2002;55:4–13.
24. Lamprecht P., Gause A., Gross W.L. Cryoglobulinemic vasculitis. *Arthr Rheum* 1999;42(12):2507–16.
25. Matsumori A., Matoba Y., Sasayama S. Dilated cardiomyopathy associated with hepatitis C virus infection. *Circulation* 1995;92:2519–25.
26. Thomsson R., Bonk S., Thiele A. Density heterogeneities of hepatitis C virus in human sera due to the binding of β -lipoproteins and immunoglobulins. *Med Microbiol Immunol* 1993;182:329–47.
27. Анфимова М.Л., Лебедева Т.В., Ходарев Н.В. и др. Фибронектин, криоглобулинемия и иммунные комплексы при болезни Шегрена. *Rus J Immunol* 1996;1(Suppl. 1):29–34.
28. Sansonno D., Iacobelli A.R., Cornacchiulo V. et al. Immunochemical and biochemical studies of circulating immune complexes isolated from patients with acute and chronic hepatitis C virus infection. *Eur J Clin Invest* 1996;26(Suppl. 6):465–75.
29. Козловская Л.В., Гордовская Н.Б., Малышко Е.Ю. и др. Криоглобулинемическое поражение почек — особенности течения и лечение. *Нефрология и диализ* 2002;4(1):4–8.
30. Гордовская Н.Б., Козловская Л.В. Поражение почек при смешанной криоглобулинемии. *Нефрология*. Под ред. И.Е. Тареевой. М.: Медицина, 2000;304–7.
31. 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;46:37–43.
32. Sene D., Limal N., Ghillani-Dalbin P. Hepatitis C virus-associated B-cell proliferation — the role of serum B lymphocyte stimulator (BlyS/BAFF). *Rheumatology* 2007;46:65–9.
33. Васильев В.И., Пробатова Н.А., Тупицын Н.Н. Лимфолиферативные заболевания при болезни Шегрена. *Онкогематология* 2007;3:16–26.
34. Tzioufas A.G., Voumba D.S., Skopouli F.N. Mixed monoclonal cryoglobulinemia and monoclonal rheumatoid factor cross-reactive idiotypes as predictive factors for the development of lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Arthr Rheumatol* 1996;39(5):767–72.
35. Васильев В.И., Пробатова Н.А., Тупицын Н.Н. MALT-лимфомы при болезни Шегрена. *Тер арх* 2006;1:45–52.
36. Мануйлова Л.С. Клинико-морфологические изменения в сосудах при болезни Шегрена: Дис. ... канд. мед. наук. М., 1992.
37. Braun G.S., Horster S., Wagner K.S. Cryoglobulinaemic vasculitis: classification and clinical and therapeutic aspects. *Postgrad Med J* 2007;83:87–94.
38. Васильев В.И., Симонова М.В., Сафонова Т.Н. и др. Современные подходы к использованию глюкокортикостероидных и цитотоксических препаратов в терапии болезни Шегрена. *Совр ревматол* 2008;2:39–59.
39. Белинин Г.Ю., Васильев В.И., Ефремов Е.Е. и др. Клиническая эффективность криоафереза у больных с криоглобулинемиями. *Тромбоз, гемостаз и реология* 2004;4(20):45–55.
40. Zignego A.L., Ferri C., Giannini C. et al. Hepatitis C virus genotype analysis in patients with type II mixed cryoglobulinemia. *Ann Intern Med* 1996;124(1–1):31–4.
41. Sabry A.A., Sobh M.A., Sheeashaa H.A. et al. Effect of combination therapy (ribavirin and interferon) in HCV-related glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1924–30.
42. Mazzaro C., Pozzato G., Moretti M. et al. Long-term effects of α -interferon therapy for type II mixed cryoglobulinemia. *Haematologica* 1994;79:342–49.
43. Casato M., Agnello V., Pucillo L.P. et al. Predictors of long-term response to high-dose interferon therapy in type II cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus infection. *Blood* 1997;90:3865–73.
44. Mazzaro C., Zorat F., Caizzi M. Treatment with peg-interferon alpha-2b and ribavirin of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia: a pilot study. *J Hepatol* 2005;42:632–8.
45. Sacoub P., Saadoun D., Limal N. Pegylate and interferon-alpha-2b and ribavirin treatment in patients with hepatitis C virus-related systemic vasculitis. *Arthr Rheum* 2005;52:911–5.
46. Sacoub P., Delluc A., Saadoun D. et al. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) treatment for cryoglobulinemic vasculitis: where do we stand? *Ann Rheum Dis* 2008;67:283–7.
47. Логвиненко О.А., Васильев В.И. Ритуксимаб в лечении криоглобулинемического васкулита. *Науч-практич ревматол* 2009;1(прил.):61–72.

48. Roccatello D., Baldovino S., Rossi D. Long-term effects of anti-CD20 monoclonal antibody treatment of cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:3054–61.
49. Quartuccio L., Soardo G., Romano G. Rituximab treatment for glomerulonephritis in HCV-associated mixed cryoglobulinemia: efficacy and safety in the absence of steroids. *Rheumatol* 2006;45:842–6.
50. Sansonno D., de Re V., Lauletta G. Monoclonal antibody treatment of mixed cryoglobulinemia resistant to interferon- α with an anti-CD20. *Blood* 2003;101(10):3818–26.
51. Saadoun D., Resche-Rigon M., Sene D. Rituximab combined with peg-interferon-ribavirin in refractory HCV-associated cryoglobulinemia vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1431–6.
52. Chandesris M.-O., Gayet S., Schleinitz N. Infliximab in the treatment of refractory vasculitis secondary to hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemia. *Rheumatol* 2004;43:532–3.
53. Ferri C., Ferraccioli G., Ferrari D. Safety of antitumor necrosis factor- α therapy in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C virus infection. *J Rheumatol* 2008;35:1944–9.
54. Vassilopoulos D., Calabrese L.H. Risks of immunosuppressive therapies including biologic agents in patients with rheumatic diseases and co-existing chronic viral infections. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:619–25.
55. De Vita S., Quartuccio L. Rituximab as possible first-line therapy for glomerulonephritis in HCV-related mixed cryoglobulinemia. *Rheumatology* 2006;45:784–5.
56. Fin Zheng Jun Cai, Ahern M., Smith M. Treatment of cryoglobulinemia associated peripheral neuropathy with rituximab. *Rheumatology* 2006;33:1197–8.
57. Thiel J., Peters T., Mas M.A. et al. Kinetics of hepatitis C (HCV) viraemia and quasispecies during treatment of HCV associated cryoglobulinemia with pulse cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2002;61:838–41.
58. Saadoun D., Landau D.A., Calabrese L.H., Cacoub P.P. Hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemia: a crossroad between autoimmunity and lymphoproliferation. *Rheumatology* 2007;46:1234–42.
59. Vassilopoulos D., Manolakopoulos S. Rheumatic manifestations of hepatitis. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:91–6.

Поступила 01.02.10

Б.С. Белов, О.Н. Егорова, Ю.А. Карпова, Р.М. Балабанова

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

УЗЛОВАТАЯ ЭРИТЕМА: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ

Контакты: Борис Сергеевич Белов belovbor@yandex.ru
Contact: Boris Sergeevich Belov belovbor@yandex.ru

В современных условиях узловая эритема (УЭ) рассматривается как неспецифический иммуновоспалительный синдром, который может быть вызван широким спектром этиологических факторов (инфекции, медикаменты и др.). Несмотря на то что УЭ не является редким заболеванием и характеризуется достаточно выразительной клинической симптоматикой, до настоящего времени не существует цельной и единой концепции ее этиопатогенеза, клинико-морфологического субстрата и терапии. Нередко УЭ выступает как один из симптомов системной патологии, включая ревматические заболевания (РЗ), что может послужить причиной поздней диагностики и соответственно задержки адекватной терапии.

Терминология

Историческая последовательность описания клинической картины и терминологии УЭ представлена в монографии О.К. Шапошникова [1]. Впервые описание УЭ дано в 1798 г. английским дерматологом R. Willan, который подчеркнул высокую встречаемость этой кожной патологии у женщин. Через полвека, в 1842 г., E. Wilson описал мультиформную эритему. В 1860 г. F. von Hebra предложил термин «контузиформный дерматит» (*dermatitis contusifformis*), представил развернутую клиническую симптоматику и динамику цветовых изменений кожи при этой патологии и причислил ее к острым лихорадочным заболеваниям. Аналогичные изменения кожи при туберкулезе описал R. Bazin (1861) и предложил термин «индуриативная эритема». J. Neuman (1881) выделил 2 варианта течения УЭ: идиопатический, характеризующийся острым началом, лихорадочным состоянием, кратковременным периодом развития, и симптоматический, или септический, наблюдаемый при многих инфекционных и токсических заболеваниях. Практически в это же время J. Hardy (1886) и G. Hutchinson

(1893) показали, что при этом заболевании могут наблюдаться изъязвления узлов (цит. по [1]).

Публикации начала XX в. свидетельствуют о внимании к этой патологии: ведутся исследования по изучении морфологического субстрата, этиологического фактора, в частности, роли туберкулеза (W. Pick, 1904).

Предложенный A. Wallgren (1924) термин «возвратная узловая эритема» (*erythema nodosum recurrens*) использовали до 70-х годов прошлого столетия.

I. Pierini и соавт. (1968) выделили так называемую атипичную УЭ, отличающуюся от острой формы рецидивирующим характером процесса или наличием очагов поражения в виде бляшек, и предложили термин «идиопатический лимфогранулематозный пиодермит» [2].

В середине прошлого века активно обсуждался вопрос, не являются ли эти кожные изменения проявлениями аллергического васкулита. H. Montgomery и соавт. (1945) ввели понятие «узловато-аллергический васкулит» (*vasculitis allergica nodosa*), характеризующийся хроническим нетуберкулезным поражением голеней, преимущественно у женщин, и связанный с поражением кровеносных сосудов подкожной клетчатки [3]. Однако имелись и другие суждения, утверждавшие, что узловатый васкулит является соматической нозологией в дерматологии и отличается от других аллергических гиподермитов. Несмотря на сходную с УЭ клиническую картину, при узловатом васкулите имеются патоморфологические различия (табл. 1).

Шведский ученый B. Båfverstädt (1951) выделил особый клинический вариант УЭ, отличающийся более длительным, подострым течением с продолжительностью одной стадии высыпаний до 1,5–3,5 мес, в некоторых случаях даже до года, формированием немногочисленных малочувствительных к надавливанию узлов и склонностью к рецидивам,