

СИНДРОМ ЗМІШАНОЇ КРІОГЛОБУЛІНЕМІЇ: ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА ЛІКУВАННЯ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ОПИС КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ, АСОЦІЙОВАНОГО З COVID-19

В. В. Царик

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

A — концепція та дизайн дослідження; B — збір даних; C — аналіз та інтерпретація даних; D — написання статті; E — редагування статті;
F — остаточне затвердження статті

Цитування: Астма та алергія. 2022. № 4. С. 56–63

Cited: Asthma and allergy. 2022; 4, P. 56–63

Резюме. Метою нашої роботи було провести аналіз даних літератури щодо сучасних методів діагностики та лікування синдрому змішаної кріоглобулінемії (СЗК). СЗК належить до системного запального синдрому, який зазвичай включає васкуліт малих і середніх судин, спричинений імунними комплексами, що містять кріоглобулін. СЗК найчастіше спричинений інфекцією вірусу гепатиту С. Він також може бути пов'язаний з автоімунними або лімфопроліферативними розладами або, рідко, може бути ідіопатичним. Діагноз СЗК слід запідозрити у будь-якого пацієнта, який має одну або більше з наступних клінічних ознак: пурпура, що пальпується, виразки шкіри, артралгії та/або артрит, периферична нейропатія та/або мікроскопічна гематурія або протеїнурія з або без хронічної хвороби нирок. Загальний підхід до лікування пацієнтів із змішаною кріоглобулінемією середнього та тяжкого ступеня має включати цілеспрямоване лікування основного захворювання, що є причиною кріоглобулінемії, разом із додатковою імуносупресивною терапією. У більшості випадків спочатку починається імуносупресивна терапія, а потім після стабілізації захворювання додається терапія основного захворювання. Основним показанням до імуносупресивної терапії є прогресуюче системне захворювання нирок, нервової системи, шлунково-кишкового тракту, шкіри або некротичний васкуліт. Прогноз змінний і залежить від тяжкості захворювання та відповіді основного захворювання на терапію.

В даній публікації нами також описаний рідкісний випадок змішаної кріоглобулінемії, асоційований з COVID-19. Таким чином, синдром кріоглобулінемії є досить складним як в діагностиці, враховуючи гетерогенність клініко-лабораторних даних, так і в лікуванні, що зумовлює необхідність підбору ефективної імуносупресивної терапії в конкретних клінічних випадках.

Ключові слова: кріоглобулінемія, змішана кріоглобулінемія, імуносупресивна терапія, ритуксимаб, COVID-19.

Вступ

Синдром змішаної кріоглобулінемії (СЗК) найчастіше спричинений інфекцією вірусного гепатиту С (ВГС). Він також може бути пов'язаний з автоімунними або лімфопроліферативними розладами або, рідко, може бути ідіопатичним. Як правило, він має хронічний, повільнопрогресуючий перебіг. Рідко змішана кріоглобулінемія може швидко прогресувати або навіть загрожувати життю.

Змішана кріоглобулінемія. Основною ознакою цієї форми є вміст кріоглобулінів у сироватці, які містять більше одного компонента імуноглобуліну (наприклад, імуноглобулін М (IgM), ревматоїдний фактор (РФ) і поліклональний імуноглобулін G (IgG)).

СЗК відноситься до системного запального синдрому, який зазвичай включає васкуліт малих і середніх судин, спричинений імунними комплексами, що містять кріоглобулін. Може бути спричинений кріоглобулінами II або III типу.

Есенціальна змішана кріоглобулінемія була традиційним терміном того, що вважалося раніше ідіопатичним васкулітом, викликаним циркулюючими кріоглобулінами, які містять як поліклональний IgG, так і IgM (РФ), спрямований проти IgG, які називаються змішаними кріоглобулінами. Пізніше було виявлено, що у більшості пацієнтів це захворювання пов'язане з хронічною інфекцією ВГС. Таким чином, цей термін наразі відноситься до дуже невеликого відсотка пацієнтів із змішаною кріоглобулінемією за відсутності основного захворювання.

Етіологія

Найпоширенішою причиною СЗК є хронічна інфекція, асоційована з ВГС. Інші причини включають хронічну інфекцію вірусом гепатиту В (HBV), ВІЛ-інфекцію, автоімунні захворювання та гематологічні розлади [1]. Ідіопатичним він вважається тоді, коли іноді пацієнти мають СЗК без відомої етіології або зв'язку з іншими захворюваннями. Отже, різні інфекції можуть бути пов'язані з СЗК. На додаток до HCV, HBV та ВІЛ-інфекції, різноманітні інші віруси та бактеріаль-

ні, грибові та паразитарні інфекції також були описані як причина розвитку СЗК.

Клінічні прояви

Основні клінічні прояви СЗК включають пурпуру, що пальпується (яка є основним проявом, що свідчить про певну форму васкуліту дрібних судин), ураження нирок, артралгії або артрит, неспецифічні системні симптоми, включаючи слабкість, периферичну нейропатію та гіпокомплементамію С4. Пацієнти можуть мати різні комбінації цих ознак, і різні прояви можуть переважати в різний час у окремого пацієнта.

Діагностичні критерії

Діагноз СЗК слід запідозрити у будь-якого пацієнта, який має одну або більше з наступних клінічних ознак: пурпура, що пальпується, виразки шкіри, артралгії та/або артрит, периферична нейропатія та/або мікроскопічна гематурія або протеїнурія з або без хронічної хвороби нирок. Індекс підозри на СЗК слід додатково підвищити, якщо вона виникає на тлі вірусної інфекції (наприклад, HCV, HBV або ВІА), захворювань сполучної тканини (наприклад, системний червоний вовчак (СЧВ), синдром Шегрена або ревматоїдний артрит) або лімфопроліферативних захворювань (наприклад, неходжкінська лімфома).

Лабораторна діагностика

Тест на виявлення сироваткових кріоглобулінів (слід зауважити, що не у всіх пацієнтів із синдромом кріоглобулінемії цей тест позитивний). Наприклад, при II типі кріоглобулінемії — лише у 65 %, а при III типі — у 35 % пацієнтів, а у пацієнтів зі змішаним типом кріоглобулінемії взагалі ці антитіла не визначаються [2].

Загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, аналіз сечі на мікроальбумінурію, креатинін крові, печінкові проби, серологічні тести на наявність інфекцій (HCV, HBV, HIV), РФ, рівень комплементу С4, визначення аутоантитіл (ANA, ANCA), тест на наявність моноклональних протеїнів (як правило, позитивні при I типі кріоглобулінемії, наявність малих компонентів характеризує II тип, але дуже рідко виявляються при III типі змішаної кріоглобулінемії).

Біопсія шкіри

Хоча діагноз зазвичай можна поставити на основі клінічних і лабораторних даних, біопсія уражених органів може допомогти забезпечити гістопатологічні докази кріоглобулінемічного васкуліту у випадках діагностичної невизначеності. II і III типи СЗК уражають переважно шкіру, нирки та периферичну нервову систему. При СЗК найчастіше виявляють лейкоцитокластичний васкуліт (50 %), рідше запальну або незапальну пурпуру (10–20 %), незапальний гіаліновий тромбоз (10 %) або пост-

запальні наслідки (10 %). Пряма імунофлюоресцентна мікроскопія гострих уражень часто виявляє відкладення IgM, IgG та/або С3 комплементу [3].

Диференційна діагностика

Пацієнти з підозрою на СЗК можуть мати клінічні ознаки, які збігаються з низкою інших аутоімунних і неопластичних розладів. Хоча вичерпний список усіх можливих альтернативних діагнозів виходить за рамки цього огляду, ми наводимо декілька таких прикладів нижче:

- *інші васкуліти*, які вражають судини малого або середнього калібру, можуть мати ознаки, що збігаються з СЗК. До них належать медикаментозно-індукований васкуліт дрібних судин (гіперсенситивний васкуліт), IgA асоційований васкуліт (пурпура Геноха-Шенляйна), васкуліт, пов'язаний з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами (ANCA) (наприклад, гранулематоз з поліангіїтом, мікроскопічний поліангіїт, еозинофільний гранулематоз з поліангіїтом (синдром Чарга-Стросса), а також васкуліт, пов'язаний з інфекцією (наприклад, бактеріальним ендокардитом, постстрептококовий васкуліт і гломерулонефрит). Васкуліт, пов'язаний із захворюванням сполучної тканини (наприклад, СЧВ, ревматоїдний артрит, синдром Шегрена), може бути або не бути опосередкованим кріоглобулінами;
- *синдром Шегрена*. Пацієнти з первинним синдромом Шегрена можуть мати багато тих самих клінічних ознак, що й у СЗК, включаючи сухість очей і слизової рота, артралгії, пурпуру, позитивний РФ, позитивний тест на змішані кріоглобуліни в сироватці крові і підвищений ризик розвитку В-клітинної лімфоми. Первинний синдром Шегрена можна віддиференціювати від СЗК за наявністю специфічних гістопатологічних змін у слинних залозах і позитивним тестом на анти-Ro/SSA та/або анти-La/SSB аутоантитіла, які рідко присутні у пацієнтів із СЗК;
- *ревматоїдний артрит*. Загалом пацієнти з СЗК зазвичай мають легкий неерозивний артрит. Однак у деяких пацієнтів із HCV-асоційованим СЗК може розвинути ерозивний симетричний поліартрит, схожий на той, що спостерігається у пацієнтів з ревматоїдним артритом. РФ може бути позитивним як при СЗК, так і при ревматоїдному артриті, тому не є корисним для розрізнення цих захворювань. У таких випадках може бути корисним тест на антитіла до антициклічного цитрулінованого пептиду, який є позитивним при ревматоїдному артриті, але негативним при СЗК [2, 4].

Лікування

Лікування основного супутнього захворювання — усі пацієнти повинні отримувати терапію, спрямовану проти основного етіологічного чинника змішаної кріо-

глобулінемії. Наприклад, пацієнти з ВГС із хронічним гепатитом повинні отримувати протівірусну терапію, тоді як пацієнти з основним лімфопроліферативним розладом повинні отримувати відповідну терапію, специфічну для захворювання. Деякі пацієнти потребуватимуть продовження імуносупресії протягом тривалого періоду, поки триває лікування основного захворювання.

Основним показанням до імуносупресивної терапії є прогресуюче системне захворювання нирок, нервової системи, шлунково-кишкового тракту, шкіри або пальців. Прогноз змінний і залежить від тяжкості захворювання та відповіді основного захворювання на терапію.

Оцінка тяжкості захворювання

Загалом тяжкість СЗК визначає терапевтичні підходи. Загальноприйнятих визначень тяжкості захворювання не існує.

Легкий перебіг захворювання характерний для пацієнтів із такими клінічними проявами, як петехіальний висип без некротичних уражень, помірна сенсорна нейропатія, артралгії або артрит, які не мають ознак процесу, що вказують на ураження органів-мішеней (наприклад, гломерулонефрит, прогресуюча нейропатія, ішемія кінцівок). Загалом такі пацієнти часто отримують симптоматичне лікування під час лікування супутнього основного захворювання та їм, як правило, не потрібна імуносупресивна терапія.

Захворювання середнього та важкого ступеня — це прояви змішаної кріоглобулінемії середнього та важкого ступеня, які можуть загрожувати життю та включають в себе: гломерулонефрит, підтверджений біопсією, асоційований із швидкопрогресуючим перебігом або без нього; ішемія кінцівок, що загрожує ампутацією, або некротичні виразки шкіри; шлунково-кишковий васкуліт, пов'язаний з болем у животі та/або шлунково-кишковою кровотечею; прогресуюча нейропатія; васкуліт центральної нервової системи, який може проявлятися як інсульт або гостре когнітивне порушення; легеневий васкуліт, пов'язаний з дифузним альвеолярним крововиливом або дихальною недостатністю. На додачу до лікування супутнього основного захворювання (якщо воно є), пацієнти, які мають один або більше з цих перелічених проявів, повинні отримувати імуносупресивну терапію для швидкого покращення або усунення ураження органів-мішеней, окрім терапії, спрямованої на основну причину захворювання (наприклад, лікування вірусного гепатиту В, С). Імуносупресивна терапія зазвичай поєднує короткий курс глюкокортикоїдів з ритуксимабом і, у деяких пацієнтів, плазмаферез.

Загальні принципи лікування у всіх хворих

Підтримуючі заходи в основному спрямовані на біль, який є частим симптомом у пацієнтів зі змішаною кріоглобулінемією, особливо у пацієнтів із периферич-

ною нейропатією, виразковими ураженнями шкіри та/або артралгією/артритом. Усі пацієнти зі змішаною кріоглобулінемією повинні отримувати засоби для контролю болю та догляд за ранами, якщо це необхідно. Слід уникати впливу холоду.

Профілактика опортуністичних інфекцій полягає в тому, що пацієнти, які отримують комбінацію високих доз преднізолону та/або інших імуносупресивних препаратів, повинні профілактувати розвиток пневмоцистної пневмонії. Загальною профілактичною стратегією для пацієнтів із нормальною функцією нирок є використання триметоприму-сульфаметоксазолу (TMP/SMZ), який можна призначати по одній таблетці подвійної концентрації щодня або три рази на тиждень або як одну таблетку однократної дії щодня.

Пацієнти також повинні отримати щеплення відповідно до віку перед початком імуносупресії, якщо це можливо. Особливо це важливо для тих осіб, хто отримує ритуксимаб, у кого виснажені В-клітини, і навряд чи виникне гуморальна відповідь на вакцини (наприклад, вакцину проти COVID-19).

Легкий перебіг захворювання

Загалом пацієнти зі змішаною кріоглобулінемією, які мають легкий перебіг захворювання, як правило, не потребують імуносупресивної терапії. Ведення таких пацієнтів повинно бути спрямоване на лікування основного захворювання. Додаткова терапія повинна ґрунтуватися на симптомах пацієнта:

- Пацієнтів з невиразковими ураженнями шкіри можна лікувати так само, як і пацієнтів з ідіопатичним шкірним васкулітом дрібних судин, за допомогою препаратів, які включають системні глюкокортикоїди, колхіцин або дапсон [5, 6].
- Пацієнтів із легкою сенсорною нейропатією можна лікувати препаратами, які зменшують біль, зокрема амітриптиліном, дулоксетином, габапентином або прегабаліном.
- Пацієнти з артралгіями або артритом зі збереженою функцією нирок можуть лікуватися нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП). Низькі дози пероральних глюкокортикоїдів (наприклад, преднізолон 10 мг на добу або еквівалент) можна використовувати, якщо відповідь на НПЗП є недостатньою або якщо є занепокоєння щодо порушення функції нирок. Ці препарати призначають так само, як і для симптоматичного лікування ревматоїдного артриту. Гідроксихлорохін (максимальна добова доза 5 мг/кг/добу) також можна застосовувати пацієнтам із явним артритом [7]. При цьому використовують ту саму схему лікування, що й при ревматоїдному артриті.
- Пацієнти з легким перебігом хвороби повинні перебувати під наглядом відповідно до тяжкості симптомів, як правило, кожні три-шість місяців.

Середнього ступеня важкості та тяжкий перебіг

Початкове лікування. Загальний підхід до лікування пацієнтів із змішаною кріоглобулінемією середнього та тяжкого ступеня має включати цілеспрямоване лікування основного захворювання, що є причиною кріоглобулінемії, разом із додатковою імуносупресивною терапією. У більшості випадків спочатку починається імуносупресивна терапія, а потім після стабілізації захворювання додається терапія основного захворювання (наприклад, протівірусна терапія у пацієнтів з хронічною інфекцією ВГС (HCV)). Винятки з цього підходу включають змішану кріоглобулінемію внаслідок інфікування ВІА або вірусом гепатиту В (HBV); у таких пацієнтів протівірусну терапію слід розпочинати до або одночасно з імуносупресивною терапією. Деяким пацієнтам із захворюванням, що загрожує життю, або синдромом гіперкоагуляції, пов'язаним з кріоглобулінемією, може бути корисний плазмаферез.

Системні глюкокортикоїди плюс ритуксимаб пропонуються для більшості пацієнтів із СЗК середнього та тяжкого ступеня. Початкове лікування проводиться високими дозами системних глюкокортикоїдів у комбінації з ритуксимабом, а не системними глюкокортикоїдами окремо або в комбінації з циклофосфамідом. Цей підхід значною мірою базується на даних невеликих рандомізованих досліджень і обсерваційних досліджень, які демонструють переваги ритуксимабу з глюкокортикоїдами або без них [8, 9]. Ритуксимаб можна вводити без глюкокортикоїдів (за винятком премедикації) в окремих пацієнтів, особливо тих, у кого захворювання середнього ступеня тяжкості (тобто без захворювань, що загрожують органам-мішеням або життю), а також при серцево-судинних або метаболічних порушеннях [10, 11].

Дозування та ефективність ритуксимабу. Типово застосовуваний режим дозування ритуксимабу такий самий, як і при ревматоїдному артриті (1 г ритуксимабу, а потім ще одна доза 1 г через 14 днів) [8]. Альтернативна схема передбачає чотири інфузії ритуксимабу 375 мг/м^2 з тижневими інтервалами (день 0, день 7, день 14, день 21) або чотири інфузії ритуксимабу 375 мг/м^2 з інтервалами в тиждень (день 0, день 7, день 14, день 21). Обґрунтування двох додаткових доз полягає в тому, щоб викликати більш глибоку супресію В-клітин. Також були спроби застосовувати нижчі дози ритуксимабу (250 мг/м^2 один раз на тиждень за два введення), хоча вони виявилися менш ефективними та призводили до рецидиву, тому їх не слід застосовувати пацієнтам із тяжкими проявами (наприклад, гломерулонефрит, підтверджений біопсією) [10]. Немає даних щодо виникнення антитіл проти ритуксимабу при застосуванні ритуксимабу в цьому випадку [12]. Ритуксимаб також є ефективним у пацієнтів з СЗК, який не пов'язаний з хронічною інфекцією ВГС. У французькому багатоцентровому дослідженні CryoVas було продемонстровано 242 пацієнти, які були негативними на

ВГС, ВГВ та ВІА і мали змішану кріоглобулінемію та васкуліт. 30 % з них мали ревматологічне, 22 % — лімфопроліферативне захворювання, а решта — ідіопатичну змішану кріоглобулінемію [13].

Альтернативи ритуксимабу. Застосування терапії циклофосфамідом у пацієнтів зі змішаною кріоглобулінемією, особливо у пацієнтів з HCV або HBV інфекцією, несе ризик посилення реплікації вірусу. У пацієнтів із захворюваннями, що загрожують органам-мішеням або життю, можна застосовувати терапію циклофосфамідом, якщо терапія ритуксимабом недоступна, не викликає клінічної відповіді або не переноситься.

Загальноприйнятої схеми застосування циклофосфаміду для лікування змішаної кріоглобулінемії не існує. Вибір циклофосфаміду для перорального введення проти внутрішньовенного введення залежить від режиму лікування. Частіше віддають перевагу внутрішньовенному введенню циклофосфаміду (наприклад, тричі на місяць по 750 мг/м^2 площі поверхні тіла), враховуючи нижчу кумулятивну дозу, пов'язану з таким введенням, і подальший менший ризик токсичності. Якщо використовується пероральний циклофосфамід, деякі автори дозують 2 мг/кг/добу протягом двох місяців [14–16].

Обмежена роль плазмаобміну, який застосовується лише при декількох клінічних сценаріях:

- Пацієнти з симптоматичним синдромом гіперкоагуляції внаслідок змішаної кріоглобулінемії. Однак таке трапляється вкрай рідко.
- Пацієнти з такими небезпечними для життя проявами захворювання, як гостра дихальна недостатність і легенева кровотеча, гострий кишковий васкуліт або швидко прогресуючий гломерулонефрит, що потребують діалізу [17].
- Пацієнти з тяжкими рефрактерними виразками шкіри внаслідок шкірного васкуліту.
- Пацієнти з високим рівнем кріокриту (тобто ≥ 10 відсотків) до введення ритуксимабу, щоб уникнути загострення активності васкуліту. У цих випадках двох-трьох сеансів плазмаобміну може бути достатньо для зниження рівня кріокриту, тому введення ритуксимабу у вигляді чотирьох тижневих інфузій 375 мг/м^2 є кращим [18].

Оскільки плазмаобмін не перешкоджає утворенню нових кріоглобулінів, його слід комбінувати з іншою терапією (такою як ритуксимаб або циклофосфамід), спрямованою на В-клітинні клони, які виробляють кріоглобуліни [19].

Моніторинг відповіді на терапію. Пацієнти зі змішаною кріоглобулінемією, які отримують імуносупресивну терапію, повинні перебувати під ретельним наглядом під час лікування, а частота моніторингу визначається тяжкістю захворювання. У пацієнтів з ураженням нирок контролюють артеріальний тиск, рівень креатиніну в сироватці крові, рівень комплементу, рівень РФ та

аналіз сечі; пацієнтів із швидко прогресуючим гломеруло-нефритом слід обстежувати щотижня або раз на два тижні, тоді як пацієнтів без швидко прогресуючого захворювання можна обстежувати щомісяця. Пацієнти з неврологічним ураженням повинні перебувати під наглядом невролога. Ішемію кінцівок і ураження шкіри також слід контролювати під час фізикального огляду. У пацієнтів, які отримують ритуксимаб, деякі, але не всі експерти вимірюють кількість В-клітин CD19+ і CD20+ у периферичній крові, щоб переконатися, що було досягнуто супресії В-клітин. Клінічна відповідь визначається зникненням початкових ознак і симптомів і залежить від залученого(их) органа(ів). Наприклад, клінічна відповідь у пацієнтів із ураженням нирок характеризується покращенням контролю артеріального тиску, зникненням гематурії, зменшенням протеїнурії та покращенням оціненої швидкості клубочкової фільтрації. Концентрація криоглобуліну не корелює ні з клінічною тяжкістю захворювання, ні з відповіддю на терапію [20].

Системні ревматичні захворювання. Змішана криоглобулінемія може виникнути у пацієнтів з різними аутоімунними розладами, такими як синдром Шегрена, СЧВ або ревматоїдний артрит.

На додаток до лікування основного захворювання, пацієнтам зі змішаною криоглобулінемією внаслідок аутоімунних розладів, які мають тяжкі прояви васкуліту (наприклад, гломерулонефрит, шкірні виразки, прогресуюча нейропатія), також пропонують комбіновану терапію ритуксимабом (або циклофосфамідом як альтернативу) та глюкокортикоїдами.

Лімфома. Змішана криоглобулінемія може виникнути у пацієнтів із неходжкінською лімфомою, хоча криоглобулінемія, що виникає при лімфомі, зазвичай відноситься до типу I. Таких пацієнтів слід направити до відповідного спеціаліста та пролікувати основну злоякісну пухлину. Слід відзначити, що ритуксимаб зазвичай використовується для лікування В-клітинних лімфом, які зазвичай пов'язані зі змішаною криоглобулінемією, котрий може бути ефективним як для лікування злоякісних пухлин, так і для аутоімунних розладів [21].

Прогноз

Перебіг змішаної криоглобулінемії дуже різноманітний, і на прогноз впливає тяжкість ураження органу та супутні захворювання, пов'язані з основним захворюванням. Прогноз у пацієнтів із серйозним ураженням органів зазвичай поганий, особливо для тих, у кого розвивається гостра легенева кровотеча, кишковий васкуліт із шлунково-кишковою кровотечею чи ішемією або швидкопрогресуючий гломерулонефрит. У серії випадків і систематичному огляді, який проаналізував результати 279 пацієнтів із загрозливими для органів або життя проявами, виживаність становила 78 % протягом середнього періоду спостереження 14 місяців [22]. Когортні дослідження з даними під час проведеної противірусної терапії демонструють тенденцію до покращення прогнозу пацієнтів із СЗК, асоційованим з вірусом гепатиту С (HCV) [23-24]. Наприклад, у дослідженні 146 пацієнтів зі змішаною криоглобулінемією та ураженням нирок, яких спостерігали протягом понад 10 років в італійській когорті, 10-річна виживаність пацієнтів становила приблизно 80 %. Серцево-судинні захворювання стали причиною смерті понад 60 % пацієнтів [24].

Прогноз у пацієнтів з СЗК невірусної етіології може бути подібним або гіршим, ніж у пацієнтів із хронічною вірусною інфекцією. У французькому дослідженні когорти з 242 пацієнтів із неінфекційною змішаною криоглобулінемією одно-, дво-, п'яти- та десятирічна виживаність пацієнтів становила 91 %, 89 %, 79 % та 65 % відповідно. Чотирьох незалежними предикторами смерті в цій когорті були вік понад 65 років, ураження нирок (зі зниженою функцією нирок), ураження легенів і шлунково-кишкового тракту. 10-річна виживаність пацієнтів із порушенням функції нирок становила приблизно 50 %, подібно до пацієнтів із змішаною криоглобулінемією, асоційованою з ВГС, і ураженням нирок до появи інтерферонової терапії [25].

Клінічний випадок

До нас звернулася пацієнтка М., 34 роки, зі скаргами на появу плямистих червонуватих висипань по тілі (переважно кінцівки), що посилювалися в холодний період року, після виходу на вулицю, а також змінювали з часом колір від темно-червоних до коричневих з ділянками пурпури, що пальпувалися, та виразкування. Пізніше після зникнення висипань на їх місці з'являлася пігментація, однак суб'єктивних ознак, таких як свербіж, болючість не відзначалося.

З анамнезу відомо, що перші ознаки висипань з'явилися 2 роки тому, через місяць після перенесеної COVID-19 інфекції. Останні декілька місяців пацієнтка почала відмічати болі в дрібних суглобах, появу субфебрильної температури тіла.

Пацієнтці було проведено первинне обстеження, за результатами якого в загальному аналізі крові мали місце помірний нейтрофільний лейкоцитоз, підвищення показника ШОЕ до 35 мм/год, підвищення рівня С-реактивного білка до 45 ОД. Загальний аналіз сечі, коагулограма, білкові фракції, печінкові проби — без особливостей. Серологічні маркери вірусних гепатитів та ВІЛ були негативними. Також негативними були РФ, антинуклеарні антитіла (ANA-скринінг), антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла (ANCA), антитіла до циклічного цитрульованого віментину (як специфічний маркер ревматоїдного артрити). Криоглобулінові антитіла (сумарні) в крові у пацієнтки показали також негативний результат. Виключені також були і такі інфекції, як бореліоз, гельмінтні інвазії, проведений скринінг на алергопатологію з негативним результа-

том. З метою виключення новоутворень пацієнтці було проведено контрастний КТ-скринінг всього тіла, який не виявив ознак новоутворень.

Пацієнтка також була проконсультована у онкогематолога, ревматолога, які виключили відповідні нозології.

Була проведена біопсія шкіри, котра виявила лімфоцитарно-нейтрофільну інфільтрацію шкіри, як ознаку недиференційованого васкуліту. Імуногістологічні дослідження біоптату для виявлення імунних депозитів не проводилися.

На основі анамнезу, клінічних даних, пацієнтці був встановлений діагноз — Ідіопатична змішана кріоглобулінемія (тип III), легкий перебіг, кріоглобулінемічний васкуліт середнього ступеня тяжкості, активність 1.

Пацієнтці було розпочато лікування із застосуванням НПЗП (еторикоксид 60 мг на добу) з метою усунення артралгій, а також короткий курс метилпреднізолону 0,5 мг/кг протягом 10 днів з поступовим зниженням дози (маса тіла пацієнтки склала 48 кг, тому їй було призначено 24 мг метилпреднізолону на добу). Під час лікування спостерігалась позитивна динаміка (зникнення висипань, зменшення артралгій, зменшення показника ШОЕ, нормалізація рівня С-реактивного протеїну), однак ремісія була нетривалою і через 2 місяці довелося провести повторний курс із застосуванням глюкокортикоїдів, через місяць після котрого симптоми поновилися. Також у пацієнтки почали з'являтися з настанням осені більш тяжкі виразково-некротичні висипання (рис. 1), епізоди підвищення температури тіла до 38° С, посилення суглобового синдрому, поява мікропротеїнурії в сечі, збільшення рівня С-реактивного протеїну до 100 ОД.

Зважаючи на рефрактерний перебіг захворювання, високу активність запального процесу, появу протеїнурії, пацієнтці було запропоновано провести курс із застосуванням ритуксимабу. При цьому використовували наступну схему його введення: 375 мг/м² поверхні тіла ритуксимабу для внутрішньовенного введення двічі з інтервалом 14 днів (разова доза 600 мг). Також перед введенням ритуксимабу проводилась премедикація з метилпреднізолоном (250 мг). Також проводилося спостереження за динамікою В-клітин та їх субпопуляцій до



Рис. 1. Шкірні прояви кріоглобулінемічного васкуліту.

початку введення ритуксимабу та після другої його дози. В результаті проведеного лікування відзначено супресію В-лімфоцитів загальних та зменшення кількості автореактивних В-клітин (табл. 1). Однак після застосування ритуксимабу тривалих значних покращень клінічної картини у пацієнтки не спостерігалось, а ремісія захворювання тривала лише протягом 3 тижнів.

В подальшому вирішено застосувати альтернативний метод пероральної імуносупресивної терапії з використанням циклоспорину А в дозуванні 2,5 мг/кг/добу (200 мг/добу, з переходом на 100 мг/добу). Азатіоприн не використовували через його кумулятивний мієлотоксичний ефект та значну імуносупресію (так як ризик появи інфекційних ускладнень збільшився після проведеного лікування ритуксимабом). Через 2 тижні після призначення циклоспорину А відзначалося покращення клінічної картини (практично зникли висипання та прояви суглобового синдрому) та спостерігалась нормалізація лабораторних показників (нормалізація рівня лейкоцитів, зменшення рівня ШОЕ та С-реактивного протеїну). Пацієнтці було знижено дозу циклоспорину А до 1 мг/кг/добу до підтримуючої тривалістю до 3-х місяців з метою подальшої індукції ремісії.

Таблиця 1. Стан В-клітинної ланки імунітету у пацієнтки М. до та після застосування ритуксимабу

Назва дослідження	Результат до лікування	Результат після лікування	Одиниці вимірювання	Референтні значення
В-клітинна ланка (B1-, B2-, В-клітини пам'яті)				
Лімфоцити (CD45+CD14-)	1,32	1,12	×10 ⁹ /л	1,0 — 2,8
Лімфоцити (CD45+CD14-) %	17,46	16,8	%	19 — 37
Загальні В-лімфоцити (CD45+CD19+)	0,117	0,062*	×10 ⁹ /л	0,1 — 0,4
Загальні В-лімфоцити (CD45+CD19+) %	8,83	5,51*	%	7 — 19
B1-клітини (аутореактивні) (CD45+CD19+CD5+)	7,21	2,38*	%	4 — 17
B2-клітини (наївні) (CD45+CD19+CD5- CD27-)	59,91	92,87*	%	82 — 96
В-клітини пам'яті (CD45+CD19+CD5- CD27+)	32,88	4,75*	%	22 — 40

Таким чином, представлений рідкісний клінічний випадок змішаної криоглобулінемії, появу котрої, очевидно, можливо пов'язати з COVID-19 інфекцією. Під час лікування даної пацієнтки ритуксимаб не показав клінічної ефективності на відміну від імуносупресивної терапії з використанням циклоспорину А. Пацієнтка знаходиться під подальшим спостереженням.

Висновки

1. В публікації представлений сучасний погляд на діагностику та особливості лікування пацієнтів із синдромом змішаної криоглобулінемії, котрий може бути корис-

ним та використаним в практиці лікарів імунологів, алергологів, ревматологів та інфекціоністів.

2. Описаний рідкісний клінічний випадок COVID-асоційованої змішаної криоглобулінемії з рефрактерним до лікування ритуксимабом перебігом.

3. Синдром криоглобулінемії є досить складним як в діагностиці, враховуючи гетерогенність клініко-лабораторних даних, так і в лікуванні, що зумовлює необхідність підбору ефективної імуносупресивної терапії в кожному конкретному клінічному випадку.

MIXED CRYOGLOBULINEMIA SYNDROME: FEATURES OF THE CLINICAL COURSE AND TREATMENT. LITERATURE REVIEW AND DESCRIPTION OF A CLINICAL CASE ASSOCIATED WITH COVID-19

V. V. Tsaryk

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Abstract. The aim of the study was to analyze the literature review regarding modern methods of diagnosis and treatment of mixed cryoglobulinemia. Mixed cryoglobulinemia syndrome (MCS) is a unique systemic inflammatory syndrome, which includes small- and medium-sized vessel vasculitis caused by cryoglobulin-containing immune complexes. MCS is potentially caused by hepatitis C virus infection. It may also be associated with autoimmune or lymphoproliferative disorders or, rarely, may be idiopathic. The diagnosis of MCS should be suspected in any patient who presents with one or more of the following clinical features: palpable purpura, skin ulcers, arthralgias and/or arthritis, peripheral neuropathy, and/or microscopic hematuria or proteinuria with or without chronic kidney disease. The general approach of management of moderate to severe mixed cryoglobulinemia should include targeted treatment of the underlying disease causing the cryoglobulinemia along or with additional immunosuppressive therapy. In some cases, immunosuppressive therapy is started first, and then, after stabilization of disease, therapy for the underlying disease is added. The main indication for immunosuppressive therapy is a progressive systemic disease of the kidneys, nervous system, gastrointestinal tract, skin, or vasculitis with necrosis. The prognosis is variable and depends on the severity of the disease and the response of the underlying disease to therapy.

In this publication, we also describe a rare clinical case of mixed cryoglobulinemia associated with COVID-19. Thus, the syndrome of cryoglobulinemia is quite difficult both in diagnosis, taking into account the heterogeneity of clinical and laboratory data, and in treatment which makes it necessary to select effective immunosuppressive therapy in specific clinical cases.

Key words: cryoglobulinemia, mixed cryoglobulinemia, immunosuppressive therapy, rituximab, COVID-19.

СИНДРОМ СМЕШАННОЙ КРИОГЛОБУЛИНЕМИИ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ, АССОЦИИРОВАННОГО С COVID-19

В. В. Царик

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев, Украина

Резюме. Целью нашей работы было провести анализ данных литературы по современным методам диагностики и лечения синдрома смешанной криоглобулинемии (ССК). ССК относится к системному воспалительному синдрому, обычно включающему васкулит малых и средних сосудов, вызванный иммунными комплексами, содержащими криоглобулин. ССК чаще всего вызван инфекцией вируса гепатита С. Он также может быть связан с аутоиммунными или лимфопролиферативными расстройствами или, редко, может быть идиопатическим. Диагноз ССК следует заподозрить у любого пациента, имеющего один или более из следующих клинических признаков: пальпируемая пурпура, язвы кожи, артралгии и/или артрит, периферическая нейропатия и/или микроскопическая гематурия или протеинурия с или без хронической болезни почек. Общий подход к лечению пациентов со смешанной криоглобулинемией средней и тяжелой степени должен включать в себя целенаправленное лечение основного заболевания, что является причиной криоглобулинемии, вместе с дополнительной иммуносупрессивной терапией. В большинстве случаев сначала начинается иммуносупрессивная терапия, а затем после стабилизации заболевания добавляется терапия основного заболевания. Основным показанием к иммуносупрессивной терапии является прогрессирующее системное заболевание почек, нервной системы, желудочно-кишечного тракта, кожи или некротический васкулит. Прогноз изменчив и зависит от тяжести заболевания и ответа основного заболевания на терапию.

В данной публикации нами также описан редкий случай смешанной криоглобулинемии, ассоциированный с COVID-19. Таким образом, синдром криоглобулинемии достаточно сложен как в диагностике, учитывая гетерогенность клинико-лабораторных данных, так и в лечении, что обуславливает необходимость подбора эффективной иммуносупрессивной терапии в конкретных клинических случаях.

Ключевые слова: криоглобулинемия, смешанная криоглобулинемия, иммуносупрессивная терапия, ритуксимаб, COVID-19.

ЛІТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, et al. Hepatitis C virus syndrome: A constellation of organ- and non-organ specific autoimmune disorders, B-cell non-Hodgkin's lymphoma, and cancer. *World J Hepatol*. 2015;7(3):327–43. doi: 10.4254/wjh.v7.i3.327.
2. Ferri C, Ramos-Casals M, Zignego AL, et al. International diagnostic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic manifestations. A multidisciplinary expert statement. *Autoimmun Rev*. 2016;15(12):1145–1160. doi: 10.1016/j.autrev.2016.09.006.
3. Quartuccio L, Isola M, Corazza L, et al. Validation of the classification criteria for cryoglobulinaemic vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(12):2209–13. doi: 10.1093/rheumatology/keu271.
4. Ferri C, Zignego AL, Pileri SA. Cryoglobulins. *J Clin Pathol*. 2002;55(1):4–13. doi: 10.1136/jcp.55.1.4.
5. Monti G, Saccardo F, Rinaldi G, et al. Colchicine in the treatment of mixed cryoglobulinemia. *Clin Exp Rheumatol*. 1995;13(Suppl 13):S197–9.
6. Invernizzi F, Monti G. Colchicine and mixed cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum*. 1993;36(5):722–3. doi: 10.1002/art.1780360522.
7. Ferri C, Sebastiani M, Antonelli A, et al. Current treatment of hepatitis C-associated rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(3):215. DOI: 10.1186/ar3865.
8. De Vita S, Quartuccio L, Isola M, et al. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(3):843–53. doi: 10.1002/art.34331.
9. Sneller MC, Hu Z, Langford CA. A randomized controlled trial of rituximab following failure of antiviral therapy for hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(3):835–42. doi: 10.1002/art.34322.
10. Roccatello D, Baldovino S, Rossi D, et al. Long-term effects of anti-CD20 monoclonal antibody treatment of cryoglobulinaemic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(12):3054–61. doi: 10.1093/ndt/gfh469.
11. Quartuccio L, Soardo G, Romano G, et al. Rituximab treatment for glomerulonephritis in HCV-associated mixed cryoglobulinaemia: efficacy and safety in the absence of steroids. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(7):842–6. doi: 10.1093/rheumatology/kei004.
12. Colantuono S, Mitrevski M, Yang B, et al. Efficacy and safety of long-term treatment with low-dose rituximab for relapsing mixed cryoglobulinemia vasculitis. *Clin Rheumatol*. 2017;36(3):617–623. doi: 10.1007/s10067-017-3552-6.
13. Terrier B, Krastinova E, Marie I, et al. Management of noninfectious mixed cryoglobulinemia vasculitis: data from 242 cases included in the CryoVas survey. *Blood*. 2012;119(25):5996–6004. doi: 10.1182/blood-2011-12-396028.
14. Saadoun D, Landau DA, Calabrese LH, Cacoub PP. Hepatitis C-associated mixed cryoglobulinaemia: a crossroad between autoimmunity and lymphoproliferation. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(8):1234–42. doi: 10.1093/rheumatology/kem132.
15. D'Amico G, Colasanti G, Ferrario F, Sinico RA. Renal involvement in essential mixed cryoglobulinemia. *Kidney Int*. 1989;35(4):1004–14. doi: 10.1038/ki.1989.84.
16. Gorevic PD, Kassab HJ, Levo Y, et al. Mixed cryoglobulinemia: clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients. *Am J Med*. 1980;69(2):287–308. doi: 10.1016/0002-9343(80)90390-3.
17. Ramos-Casals M, Robles A, Brito-Zerón P, et al. Life-threatening cryoglobulinemia: clinical and immunological characterization of 29 cases. *Semin Arthritis Rheum*. 2006;36(3):189–96. doi: 10.1016/j.semarthrit.2006.08.005.
18. Roccatello D, Saadoun D, Ramos-Casals M, et al. Cryoglobulinaemia. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:11. doi: 10.1016/j.semarthrit.2006.08.005.
19. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;33(6):355–74. doi: 10.1016/j.semarthrit.2003.10.001.
20. Gemignani F, Melli G, Inglese C, Marbini A. Cryoglobulinemia is a frequent cause of peripheral neuropathy in undiagnosed referral patients. *J Peripher Nerv Syst*. 2002;7:59–64. doi: 10.1046/j.1529-8027.2002.02007.x.
21. Saadoun D, Pineton de Chambrun M, Hermine O, et al. Using rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide as a treatment for refractory mixed cryoglobulinemia associated with lymphoma. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(4):643–7. doi: 10.1002/acr.21856.
22. Retamozo S, Díaz-Lagares C, Bosch X, et al. Life-Threatening Cryoglobulinemic Patients With Hepatitis C: Clinical Description and Outcome of 279 Patients. *Medicine (Baltimore)*. 2013;92(5):273–284. doi: 10.1097/MD.0b013e3182a5cf71.
23. Tarantino A, Campise M, Banfi G, et al. Long-term predictors of survival in essential mixed cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int*. 1995;47:618–23. doi: 10.1038/ki.1995.78.
24. Roccatello D, Fornasieri A, Giachino O, et al. Multicenter study on hepatitis C virus-related cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis*. 2007;49:69–82. doi: 10.1053/j.ajkd.2006.09.015.
25. Terrier B, Carrat F, Krastinova E, et al. Prognostic factors of survival in patients with non-infectious mixed cryoglobulinaemia vasculitis: data from 242 cases included in the CryoVas survey. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:374–80. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201405.

Відомості про авторів

В. В. Царик

Кандидат мед. наук,
доцент кафедри клінічної імунології та алергології з секцією медичної генетики,
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
13, бульвар Шевченка, м. Київ, 01024, Україна,
E-mail: tsarykv@gmail.com
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-5658-9737>

Information about authors

V. V. Tsaryk

PhD, Associate Professor,
Department of Clinical Immunology and Allergy with Medical Genetics Section,
Bogomolets National Medical University
13, Shevchenko Boulevard, Kyiv, 01024, Ukraine

Надійшла до редакції / Received: 14.11.2022 р.

Прийнято до друку / Accepted: 30.11.2022 р.