

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv112292>

Клинический случай



Уртикарный васкулит у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С как междисциплинарная проблема

К.С. Теплякова

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),
Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Уртикарный васкулит — заболевание кожи, клинически характеризующееся рецидивирующими уртикарными высыпаниями и гистологически имеющее признаки лейкоцитокластического васкулита. Известны ассоциации уртикарного васкулита с различными инфекциями, в том числе с хроническим вирусным гепатитом С. Однако клинические особенности уртикарного васкулита и хронического вирусного гепатита С изучены недостаточно, что значительно затрудняет выбор тактики ведения таких пациентов.

В данном обзоре представлен анализ опубликованных клинических, гистологических и лабораторных данных пациентов с уртикарным васкулитом в ассоциации с хроническим вирусным гепатитом С для ранней диагностики и оптимизации ведения пациентов.

В базе данных PubMed был проведён поиск клинических случаев уртикарного васкулита за период с 1971 по 2022 г. с использованием ключевых слов «urticarial vasculitis», «hepatitis C virus infection». По критериям включения/исключения в обзор были включены и проанализированы 13 клинических случаев уртикарного васкулита, ассоциированного с хроническим вирусным гепатитом С.

Клиническими особенностями являлись уртикарные высыпания ($n=13$) в сочетании с резидуальными явлениями у 8 больных, с болезненностью/жжением — у 7. У 5 пациентов уртикарные высыпания существовали более 24 ч. Артралгии отмечены в 3 случаях. Важными гистологическими особенностями были фибриноидный некроз ($n=2$); лейкоцитоклазия ($n=4$); экстравазация эритроцитов ($n=1$); отёк сосудов и дермы ($n=2$); периваскулярный инфильтрат, состоящий из нейтрофилов ($n=5$), эозинофилов ($n=4$), лимфоцитов ($n=3$) и гистиоцитов ($n=2$). У 8 пациентов выявлена гипокомплементемия. При обследовании пациентов выявлены криоглобулинемия ($n=9$) и положительный ревматоидный фактор ($n=6$), что является характерной особенностью при сочетании данных заболеваний.

Сочетание уртикарного васкулита с хроническим вирусным гепатитом С является важной междисциплинарной проблемой, требующей взаимодействия дерматологов, аллергологов, гепатологов, ревматологов и врачей-инфекционистов. Раннее выявление хронического вирусного гепатита С необходимо для своевременного назначения противовирусной терапии. Выбор препаратов для лечения уртикарного васкулита следует проводить с учётом их клинической эффективности и риска гепатотоксичности.

Ключевые слова: уртикарный васкулит; хронический вирусный гепатит С; уртикарные высыпания.

Для цитирования:

Теплякова К.С. Уртикарный васкулит у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С как междисциплинарная проблема // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2022. Т. 25, № 6. С. 55–70. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv112292>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv112292>

Case report

Urticarial vasculitis in patients with chronic hepatitis C virus as an interdisciplinary problem

Kseniya S. Teplyakova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Urticarial vasculitis is a skin disease characterized by recurrent urticarial lesions and histological features of leukocytoclastic vasculitis. Urticarial vasculitis is known to occur in the association with various infectious diseases, including chronic hepatitis C virus. However, the clinical features of urticarial vasculitis associated with hepatitis C virus have not been systematically characterized, which complicates the management of these patients.

This review presents an analysis of published clinical, histological and laboratory findings in patients with urticarial vasculitis in the association with chronic hepatitis C virus, which can be helpful for early diagnosis and optimization of the patient management.

We performed a Pubmed search to identify clinical cases from 1971 to 2022 using the keywords "urticarial vasculitis", "hepatitis C virus infection". According to the inclusion/exclusion criteria, 13 clinical cases of urticarial vasculitis associated with hepatitis C virus were included in the analysis.

Clinical manifestations were urticarial rashes ($n=13$), associated with residual hyperpigmentation in 8 patients, tenderness/burning — in 7 patients, and a lesion duration (>24 hours) — in five patients. Arthralgias were described in 3 patients.

On histological examination, there were fibrinoid necrosis ($n=2$); leukocytoclasia ($n=4$); erythrocyte extravasation ($n=1$); dermis edema ($n=2$); perivascular infiltrate consisting of neutrophils ($n=5$), eosinophils ($n=4$), lymphocytes ($n=3$), and histiocytes ($n=2$). Hypocomplementemia was reported in eight patients. The laboratory work revealed cryoglobulinemia ($n=9$) and positive rheumatoid factor ($n=6$), which were the characteristic findings in the association of these diseases.

The association of urticarial vasculitis and chronic hepatitis C virus is an important interdisciplinary problem that requires an interaction of dermatologists, allergists, hepatologists, rheumatologists and infectious disease doctors. Histological examination is indicated to differentiate between urticaria and urticarial vasculitis in patients with atypical urticarial lesions. Early detection of chronic hepatitis C virus is necessary for the timely administration of antiviral therapy. The urticarial vasculitis treatment should be selected taking into account their efficacy and the risk of hepatotoxicity.

Keywords: urticarial vasculitis; chronic hepatitis C virus; urticarial lesions.

For citation:

Teplyakova KS. Urticarial vasculitis in patients with chronic hepatitis C virus as an interdisciplinary problem. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2022;25(6):55–70. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv112292>

Received: 02.11.2022

Accepted: 21.11.2022

Published: 10.12.2022

ВВЕДЕНИЕ

Уртикарный васкулит (УВ) — заболевание кожи, клинически характеризующееся рецидивирующими уртикарными высыпаниями и гистологически имеющее признаки лейкоцитокластического васкулита. Ведение пациентов с УВ характеризуется необходимостью дифференциальной диагностики с крапивницей, вероятностью системных поражений и сложностью терапии, что отражает актуальность проблемы в клинической практике. При УВ наблюдаются частые ассоциации с различными инфекциями, включая хронические вирусные инфекции, в связи с чем индивидуальные особенности течения УВ у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) и междисциплинарные аспекты ведения пациентов представляют большой интерес для врачей различных специальностей [1].

Сочетание ХВГС и уртикарных высыпаний известно в клинической практике [2]. По данным систематического обзора с анализом 5014 пациентов, до 5% больных с хронической спонтанной крапивницей имели ассоциацию с вирусом хронического гепатита С и до 2% — с вирусом хронического гепатита В [3]. Результаты описанных в литературе исследований по частоте ХВГС у пациентов с уртикарными высыпаниями неоднозначны. По результатам проспективного контролируемого исследования В.Ж. Срибьер и соавт. [4], частота ХВГС у пациентов с хронической спонтанной крапивницей совпала с показателями контрольной группы пациентов, не имеющих в анамнезе уртикарных высыпаний. Напротив, в исследовании К. Капазавы и соавт. [5] вирус гепатита С (ВГС) обнаружен у 24% пациентов с уртикарными высыпаниями, вместе с тем при ассоциации с ХВГС уртикарии обладали атипичными характеристиками. Однако гистологического исследования для дифференциальной диагностики крапивницы и УВ в ассоциации с ХВГС не проводилось. Известно, что при исследовании

35 гистологических образцов поражённой кожи пациентов с ХВГС в 6 случаях обнаружен лейкоцитокластический васкулит без описания клинических проявлений [2]. Следовательно, взаимосвязь УВ с ХВГС изучена недостаточно, что может затруднять выбор тактики ведения таких пациентов.

В данном обзоре представлен анализ опубликованных клинических, гистологических и лабораторных данных пациентов с УВ в ассоциации с ХВГС для ранней диагностики и оптимизации ведения пациентов.

В базе данных PubMed проведён поиск клинических случаев УВ за период с 1971 по 2022 г. с использованием ключевых слов «urticarial vasculitis», «hepatitis C virus infection». Критериями включения в анализ являлись клинические случаи УВ; опубликованные клинические, лабораторные и гистологические данные пациентов; ХВГС; критериями исключения — обзоры; исследования, не включающие индивидуальные данные пациентов; уртикарный васкулит без ассоциации с ХВГС; другие формы васкулитов. По результатам поиска идентифицированы 45 статей, дополнительно идентифицированы 5 статей при анализе литературных ссылок. По критериям включения/исключения в обзор были включены и проанализированы 13 клинических случаев УВ, ассоциированного с ХВГС (рис. 1, приложение 1) [6–17]. Все клинические случаи были оценены по стандартизированным шкалам (JBI checklist) (приложение 2). Количественные данные представлены как медиана и межквартильный интервал.

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ УРТИКАРНОГО ВАСКУЛИТА

В литературе описаны 13 пациентов с УВ, ассоциированного с ХВГС, из них 8 женщин и 5 мужчин. Медиана возраста пациентов 52 [40; 55] года. Длительность УВ

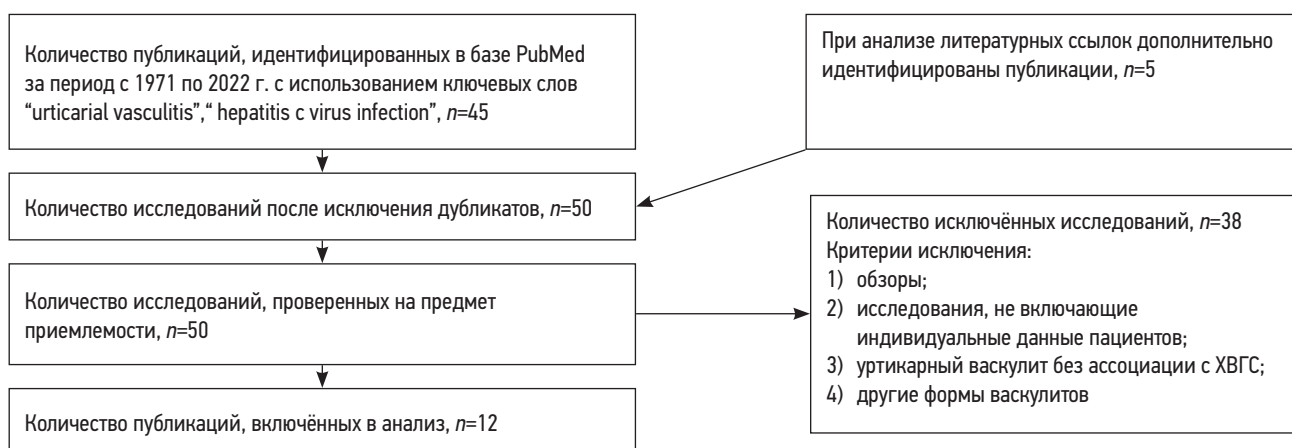


Рис. 1. Стратегия поиска (flowchart Prisma). ХВГС — хронический вирусный гепатит С.
Fig. 1. Search strategy (flowchart Prisma). ХВГС — chronic viral hepatitis C.

21 мес [9; 93]. У 5 пациентов описано длительное течение УВ (7–30 лет) до диагноза ХВГС [6, 7, 11–14, 17]. У 2 пациентов дебют УВ случился за год до ХВГС [9, 16]. В 5 случаях УВ развился на фоне уже диагностированного ХВГС [8, 10, 11] (табл. 1).

ХВГС был диагностирован с помощью теста полимеразной цепной реакции (ПЦР) на РНК ВГС ($n=5$) и исследования уровня антител к антигенам ВГС ($n=8$). Биопсию печени проводили 4 пациентам (см. табл. 1).

Клинически у всех пациентов отмечались уртикарные высыпания, из них у 11 высыпания обладали признаками, характерными для УВ: резидуальными явлениями ($n=8$), болезненностью и/или жжением ($n=7$) и длительностью высыпаний более 24 ч ($n=5$). У 5 из 10 пациентов отмечался зуд. У 2 пациентов отмечался только зуд,

высыпания не обладали характерными симптомами для УВ. У 3 пациентов описаны ангиоотёки лица. Системные проявления в виде артралгии описаны у 3 пациентов (голеностопный сустав у 2 пациентов, пястно-запястный сустав — у 1). У одного пациента отмечено повышение температуры до 37,3°C. Коморбидными заболеваниями были микседема ($n=1$) и бронхиальная астма ($n=1$) (табл. 2).

В лабораторных исследованиях описано повышение аланинаминотрансферазы у 10 пациентов и повышение аспартатаминотрансферазы у 9. Положительный ревматоидный фактор отмечен в 6 случаях, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 12; 18 и 75 мм/ч — в 3, антинуклеарные антитела и нейтрофилёз — в 1. Гипокомплементемия обнаружена

Таблица 1. Клинико-демографические данные пациентов с диагностированным уртикарным васкулитом и хроническим вирусным гепатитом С

Table 1. Clinical and demographic findings in patients with urticarial vasculitis in the association with chronic chronic viral hepatitis C

Автор, год, источник	Пол	Возраст, лет	Гистологически подтверждённый УВ	Продолжительность УВ	Подтверждение вируса гепатита С	Продолжительность гепатита С
Rakula и соавт., 1993 [6]	М	57	+	30 лет	Тест на антитела HCV+	Впервые диагностирован
Johnson и соавт., 1994 [7]	Ж	53	+	8 лет	Тест на антитела HCV+ РНК HCV+	Впервые диагностирован
Kobayashi и соавт., 1994 [8]	Ж	28	+	Дебют заболевания	Нет данных	1 год
Lin и соавт., 1995 [9]	М	42	+	1 год	Тест на антитела HCV+ РНК HCV+	Впервые диагностирован
Kuniyuki и соавт., 1996 [10]	М	56	+	22 мес	Тест на антитела HCV+	6 лет
Hamid и соавт., 1998 [11]	Ж	52	+	Дебют заболевания	РНК HCV+ Гистологическое исследование+	Нет данных, диагностирован ранее
	Ж	37	+	7 лет	РНК HCV+ Гистологическое исследование+	Впервые диагностирован
Kelkar и соавт., 2002 [12]	Ж	29	+	10 лет	Тест на антитела HCV+ Гистологическое исследование+	Впервые диагностирован
Sanli и соавт., 2002 [13]	Ж	55	+	Дебют заболевания	Тест на антитела HCV+	5 лет
Ito и соавт., 2003 [14]	М	54	+	7 лет	Тест на антитела HCV+	Впервые диагностирован
Rego и соавт., 2007 [15]	Ж	71	-	20 мес	Нет данных	Нет данных
Pinto-Almeida и соавт., 2013 [16]	Ж	49	+	1 год	Тест на антитела HCV+ РНК HCV+ Гистологическое исследование+	Впервые диагностирован
Morgado-Carrasco и соавт., 2020 [17]	М	40	+	Нет данных	Нет данных	Нет данных

Примечание. УВ — уртикарный васкулит.

Note: UV — urticarial vasculitis.

Таблица 2. Клинические характеристики пациентов с диагностированными уртикарным васкулитом и хроническим вирусным гепатитом С

Table 2. Clinical characteristics in patients with urticarial vasculitis in the association with chronic chronic viral hepatitis C

Автор, год, источник	Характеристики уртикарных высыпаний				Ангиоотёки	Артралгия
	Продолжительность существования отдельных элементов >24 ч	Болезненность/жжение	Зуд	Резидуальные явления		
Pakula и соавт., 1993 [6]	Нет данных	+	+	+	-	-
Johnson и соавт., 1994 [7]	Нет данных	Нет данных	Нет данных	+	-	-
Kobayashi и соавт., 1994 [8]	Нет данных	+	+	Нет данных	-	-
Lin и соавт., 1995 [9]	Нет данных	Нет данных	+	Нет данных	+	+
Kuniyuki и соавт., 1996 [10]	+	Нет данных	+	Нет данных	-	-
Hamid и соавт., 1998 [11]	+	+	-	+	-	+
	+	+	-	Нет данных	-	-
Kelkar и соавт., 2002 [12]	-	+	-	+	+	-
Sanli и соавт., 2002 [13]	+	+	-	+	+	-
Ito и соавт., 2003 [14]	-	+	-	+	-	+
Rego и соавт., 2007 [15]	Нет данных	Нет данных	Нет данных	+	-	-
Pinto-Almeida и соавт., 2013 [16]	+	-	+	+	-	-
Morgado-Carrasco и соавт., 2020 [17]	Нет данных	Нет данных	+	Нет данных	Нет данных	Нет данных

у 8 пациентов. Исследование системы комплемента показало снижение уровня C4 (n=8), C3 (n=3) и CH50 (n=3) (табл. 3).

Криоглобулинемия, отмеченная в 9 случаях, сочеталась с такими клиническими признаками, как зуд (n=5), болезненность и жжение (n=5), резидуальные явления (n=5) и продолжительное существование уртикарных элементов (n=5). Характерно повышение иммуноглобулинов (Ig) класса M (n=7), G (n=5) и A (n=1) (см. табл. 3).

Гистологическое исследование биоптатов кожи для подтверждения УВ проводилось 12 пациентам (подробное описание приведено для 7 пациентов). Гистологическими критериями лейкоцитокластического васкулита были лейкоцитоклазия (n=4) и экстравазация эритроцитов (n=1). Обращает также внимание фибриноидный некроз у 2 пациентов. При гистологическом исследовании наблюдались отёк сосудов и дермы (n=3); периваскулярный инфильтрат, состоящий преимущественно из нейтрофилов (n=5), эозинофилов (n=4), лимфоцитов (n=3) и гистиоцитов (n=2). В 4 случаях гистологические критерии УВ были парциальными. При иммуногистохимическом окрашивании обнаружены C3 в 3 случаях, IgM — в 2, IgG и C1q — в 1 (табл. 4).

У 6 пациентов в качестве первой линии терапии УВ использован преднизолон в дозе 15–20 мг без выраженного положительного эффекта [6–11], в связи с чем у 5 пациентов было принято решение об отмене

препарата, однако у 2 пациентов терапия системными глюкокортикостероидами привела к стойкой ремиссии [13, 17]. Терапию азатиоприном в дозе 100–200 мг/сут проводили 3 пациентам: 2 лечение назначалось до обнаружения ХВГС и не обладало выраженной эффективностью [9, 11], у 3-го пациента описано полное купирование симптомов и отсутствие рецидивов в течение 5 лет при назначении азатиоприна в дозе 100 мг на фоне постоянной противовирусной терапии L-цистеином и глутатионом [10] (табл. 5).

Антигистаминные препараты и гидроксизин использовались в 2 случаях с частичным положительным эффектом [10, 12]. Терапия дапсоном и колхицином противопоказана при тяжёлых заболеваниях печени в связи с возможной гепатотоксичностью, однако проводилась 2 пациентам, включённым в анализ, и без дополнения противовирусной терапии также не обладала выраженной эффективностью [9–11]. Применение преднизолона, азатиоприна, гидроксихлорохина, колхицина, напроксена и дапсона у одного из пациентов, описанного S. Hamid и соавт. [11], было малоэффективно до проведения противовирусной терапии (интерферон-α 3 млн ЕД 3 раза/нед подкожно в течение 6 мес), после которой частота рецидивов УВ значительно снизилась. В другом описанном случае на фоне терапии интерфероном-α кожные поражения регрессировали, однако дважды возобновлялись при снижении дозы препарата. При добавлении

Таблица 3. Лабораторные данные пациентов с диагностированными уртикарным васкулитом и хроническим вирусным гепатитом С
Table 3. Laboratory findings in patients with urticarial vasculitis in the association with chronic hepatitis C

Автор, год, источник	РФ	СОЭ	АНА	Нейтрофилёз	Система комплемента				Криоглобулины			АСТ	АЛТ
					С3	С4	СН50	IgM	IgG	IgA			
Ракула и соавт., 1993 [6]	+	Нет данных	-	Нет данных	N 122; N 80–140	↓ 7 мг/дл; N 20–60	↓ 4; N >70	↓ Криоглобулины продемонстрированы криоцитом 2% (N <0,1%)	-	-	-	↓	↑
Johnson и соавт., 1994 [7]	+	Нет данных	-	+	↓ 67,48 мг/дл; N 90–180	↓ 2,10 мг/дл; N 10–40	Нет данных	-	-	-	-	↑	↑
Kobayashi и соавт., 1994 [8]	Нет данных	Нет данных	-	Нет данных	↓ 1,14 ммоль/л	↓ <291 нмоль/л	↓ <12 МЕ/мл	+	+	-	-	↑	↑
Lin и соавт., 1995 [9]	+	↑	-	Нет данных	N	↓ 8 мг/дл; N 20–60;	↓ 23 ЕД/мл; N >65;	+	-	-	-	↑	↑
Kupiyuki и соавт., 1996 [10]	+	↑	Нет данных	Нет данных	N	N	N	+	+	-	-	↑	↑
Hamid и соавт., 1998 [11]	-	Нет данных	-	Нет данных	↓ 80; N 85–193	↓ 11; N 12–36	Нет данных	Нет данных	-	-	-	↑	↑
Kelkar и соавт., 2002 [12]	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	↓ <10,0 мг/дл; N 14–40	↓ 10,0 ед/мл; N 30–75	Выявлены «следовые» количества иммуноглобулинов	-	-	-	↑	↑
Santl и соавт., 2002 [13]	-	↑	-	Нет данных	N	↓ 0,071 г/л; N 0,1–0,4	Нет данных	+	-	-	-	N	N
Ito и соавт., 2003 [14]	+	Нет данных	-	Нет данных	N	N	N	+	+	+	+	↑	↑
Rego и соавт., 2007 [15]	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	+	+	+	-	Нет данных	Нет данных
Pinto-Almeida и соавт., 2013 [16]	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	↓ <2 мг/дл; N 12–42	Нет данных	+	+	-	-	↑	↑
Morgado-Carrasco и соавт., 2020 [17]	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	-	-	-	-	Нет данных	Нет данных

Примечание. РФ — ревматоидный фактор; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; АНА — антиядерные антитела; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; N — норма; ↑ / ↓ — повышение/понижение показателя.

Note: РФ — rheumatoid factor; СОЭ — erythrocyte sedimentation rate; АНА — antinuclear antibodies; АЛТ — alanine aminotransferase; АСТ — aspartate aminotransferase; N — norm; ↑ / ↓ — increase/decrease of the indicator.

Таблица 4. Гистологические показатели пациентов с диагностированными уртикарным васкулитом и хроническим вирусным гепатитом С
Table 4. Histological findings in patients with urticarial vasculitis in the association with chronic hepatitis C

Автор, год, источник	Лейкоцитоклазия	Отек дермы и сосудов	Периваскулярный инфильтрат, состоящий из				Фибриноидный некроз эритроцитов	Иммуногистохимическое окрашивание											
			нейтрофилов	лимфоцитов	эозинофилов	гистиоцитов		IgM	IgG	C1q	C3								
Ракла и соавт., 1993 [6]																			
Johnson и соавт., 1994 [7]																			
Kobayashi и соавт., 1994 [8]	+	Нет данных	+	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	+	Нет данных	+						
Lin и соавт., 1995 [9]																			
Kulucuk и соавт., 1996 [10]	Нет данных	Нет данных	+	Нет данных	Нет данных	+	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	+	Нет данных						
Hamid и соавт., 1998 [11]	Нет данных	Нет данных	Нет данных	+	Нет данных	+	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Kelkar и соавт., 2002 [12]	Нет данных	+	Нет данных	+	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	+	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Sani и соавт., 2002 [13]																			
Ito и соавт., 2003 [14]	+	+	Нет данных	+	Нет данных	+	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	+	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Rego и соавт., 2007 [15]																			
Pinto-Almeida и соавт., 2013 [16]	+	Нет данных	+	Нет данных	+	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	+	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Morgado-Saagasco и соавт., 2020 [17]	+	Нет данных	+	Нет данных	+	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных

Лейкоцитокластический васкулит

Лейкоцитокластический васкулит

Лейкоцитокластический васкулит

Лейкоцитокластический васкулит

Лейкоцитокластический васкулит

Не проводилось

Таблица 5. Лечение пациентов с диагностированным уртикарным васкулитом и хроническим вирусным гепатитом С**Table 5.** Treatment of patients with urticarial vasculitis in the association with chronic chronic viral hepatitis C

Автор, год, источник	Уртикарный васкулит	Гепатит С	Исход
Ракула и соавт., 1993 [6]	Гидроксизин, фторированные кортикостероиды без эффекта; преднизолон 15 мг без эффекта, приём прекращён из-за набора веса	Терапия интерфероном-α не переносилась из-за прогрессирующей тромбоцитопении	Нет данных
Johnson и соавт., 1994 [7]	Гемодиализ и метилпреднизолона 0,8 мг/кг — повышение трансаминаз, прекращение системных ГКС. Суспензия микостатина. После нормализации трансаминаз + 10 мг/сут метилпреднизолона. Повышение показателей мочевины и креатинина. 500 мг/день метилпреднизолона 1/1 пульс внутривенно в течение 3 дней + метилпреднизолона 10 мг/сут	Интерферон-α	Смерть
Kobayashi и соавт., 1994 [8]	20 мг преднизолона	-	Нет данных
Lin и соавт., 1995 [9]	Пероральные преднизолон и гидроксизин с частичным эффектом. Дапсон и азатиоприн без эффекта. Увеличение дозы азатиоприна, отмена дапсона без эффекта. Колхицин и напроксен без эффекта. Преднизолон	-	Нет данных
Kuniyuki и соавт., 1996 [10]	Антигистаминные препараты и преднизолон в дозе 15 мг/сут без эффекта. Преднизолон 20 мг/день + индометацин 50 мг/день + колхицин 1 мг/день — положительный эффект в течение 1 нед, далее — рецидив, + азатиоприн 100 мг/сут — стойкий положительный эффект	Глутатион и L-цистеин	Без рецидивов кожных поражений в течение 5 лет наблюдения
Hamid и соавт., 1998 [11]	Гидроксихлорохин по 400 мг 2 раза/сут	Интерферон-α (3 млн ЕД 3 раза/нед путём подкожной инъекции): положительный эффект, рецидив высыпаний через 6 мес, назначен второй курс с положительным эффектом, но при снижении дозы во время лечения поражения возобновились	Исчезновение поражений кожи, полная нормализация уровня аминотрансфераз и клиренс РНК ВГС из сыворотки
	Преднизолон, азатиоприн, гидроксидхлорохин, колхицин, напроксен и дапсон с небольшим облегчением	Интерферон-α (3 млн ЕД 3 раза/нед в течение 6 мес) заметно снизил частоту кожных васкулитов	После прекращения лечения уртикарный васкулит рецидивировал, но со значительно меньшей частотой, повышались уровни печёночных трансаминаз, и снова определялась РНК ВГС. От дальнейшего лечения отказалась
Kelkar и соавт., 2002 [12]	Антигистаминные препараты приносили лишь частичное облегчение, от докsepина — уменьшение зуда	Интерферон-α и рибавирин	Без рецидивов
Sanli и соавт., 2002 [13]	Антигистаминные препараты без эффекта, метилпреднизолон 1 мг/кг/сут	Интерферон-α, 3 курса	Исчезновение высыпаний после 2 дней терапии ГКС, с постепенным снижением дозы в течение 2 мес отмена метилпреднизолона. Стойкая ремиссия на протяжении 16 мес

Таблица 5. Окончание

Table 5. Ending

Автор, год, источник	Уртикарный васкулит	Гепатит С	Исход
Ito и соавт., 2003 [14]	-	Интерферон-β (18 млн ЕД ежедневно в течение 6 нед)	Через 4 года после лечения РНК ВГС или криоглобулин в сыворотке не обнаружены; ни один из симптомов не рецидивировал в течение 9 лет после лечения
Rego и соавт., 2007 [15]	Плазмаферез, ритуксимаб	Интерферон-α и рибавирин. После завершения лечения против вируса у больного резко ухудшается состояние кожи	После 4 мес лечения у больного сохраняются устойчивый вирусологический ответ и стабильное состояние
Pinto-Almeida и соавт., 2013 [16]	Гидроксизин 25 мг перорально 2 раза/день с частичным контролем зуда	-	Уровни печёночных ферментов вернулись к нормальному диапазону (АЛТ 22 ЕД/л, норма 10–30; АСТ 28 ЕД/л, норма 10–36). Это сопровождалось прогрессирующим исчезновением кожных поражений и исчезновением зуда
Morgado-Carrasco и соавт., 2020 [17]	Преднизолон 40 мг	Нет данных	Исчезновение высыпаний через 4 дня

Примечание. ГКС — глюкокортикостероид; ВГС — вирусный гепатит С; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаратаминотрансфераза.
Note: ГКС — glucocorticosteroid; ВГС — viral hepatitis C; АЛТ — alanine aminotransferase; АСТ — aspartate aminotransferase.

гидроксихлорохина была достигнута полная ремиссия УВ и элиминация ВГС. В клиническом случае, описанном P.S. Kelkar и соавт. [12], противовирусная терапия интерфероном-α в сочетании с рибавирином позволила полностью купировать УВ. С другой стороны, в ходе противовирусной терапии отмечены случаи обострения УВ. Так, T.C. Rego с соавт. [15] отмечают резкое ухудшение кожного процесса у больного после завершения терапии интерфероном и рибавирином и ремиссию на протяжении 4 мес после проведения биологической терапии ритуксимабом и курса лечебного плазмафереза.

Обращает на себя внимание летальный случай, описанный R.J. Johnson и соавт. [7]: 53-летняя пациентка с синдромом гипокплементемического УВ поступила в стационар с генерализованными уртикарными высыпаниями и абдоминальными болями. При обследовании были диагностированы УВ, хронический гепатит С и терминальная стадия почечной недостаточности. У пациентки выявлены протеинурия и гематурия, а также гипокплементемия (С3 67,48 мг/дл при норме 90–180; С4 2,10 мг/дл при норме 10–40; антитела к С1q 0,52 г/л при норме 0,15–0,35). Криоглобулинемия отсутствовала. С-реактивный белок (80,2 мг/дл при норме 0–8) и ревматоидный фактор (390 МЕ/мл при норме 0–20) значительно повышены. Антинейтрофильные антитела, антитела к двухцепочечной ДНК, р-антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA), с-ANCA и аутоиммунные печёночные тесты были отрицательными. Антитела к ВГС положительны; РНК (hepatitis C virus, HCV) был положительным по данным ПЦР (2,0×10⁵/мл). На пятые сутки у пациентки развилась анурия. Проведён гемодиализ

с назначением 0,8 мг/кг преднизолона, однако из-за повышения уровня трансаминаз и развития кандидоза пищевода терапия системными глюкокортикостероидными препаратами отменена. Вследствие нарастания почечной недостаточности (3 г белка в суточной моче и клиренс креатинина 22,1 мл/мин) при снижении трансаминаз до нормальных значений на фоне подкожного введения интерферона-альфа (3×10⁶ ЕД 3 раза/день) добавлена терапия метилпреднизолоном (10 мг/сут), на 14-й день введения интерферона — пульс-терапия метилпреднизолоном (500 мг/день) в сочетании с пероральным приёмом метилпреднизолона (1 мг/кг в день). На 4-й день пульс-терапии пациентка скончался от фибрилляции желудочков [7].

ОБСУЖДЕНИЕ

Патогенетические связи УВ и ХВГС недостаточно изучены и представляют интерес. Как известно, ХВГС способствует развитию смешанной криоглобулинемии (состояние, при котором в сыворотке крови обнаруживаются IgM, IgG и IgA) в 80–90% случаев [18–21]. I. Castillo с соавт. [22] полагают, что ВГС наряду с гепатоцитами способен инфицировать В-лимфоциты и приводить к В-клеточной лимфопрлиферации, что в свою очередь ведёт к повышенной продукции моноклонального IgM. Предполагается также непрямая хроническая стимуляция иммунной системы протеинами ВГС с последующей экспансией В-лимфоцитов и продукцией ими аутоантител, включая криоглобулины. Кроме того, ассоциация ВГС и липопротеинов очень низкой плотности может

способствовать Т-независимой активации популяции В-лимфоцитов с последующей продукцией моноклональных иммуноглобулинов со свойствами ревматоидного фактора [23]. Эти механизмы могут обуславливать образование свободно циркулирующих иммунных комплексов, что приводит к различным аутоиммунным поражениям, включая криоглобулинемический васкулит [18, 19, 22–24].

ХВГС также может способствовать хроническому поражению кожи вследствие длительного персистенции циркулирующих иммунных комплексов в периферической крови больных из-за резистентности ВГС к лизосомальным ферментам фагоцитов [24]. У пациентов с УВ и ХВГС в периферической крови и коже (в зоне эпидермально-дермального соединения и кровеносных сосудах) обнаруживают иммунокомплексы IgM, IgG, IgA, активирующие систему комплемента по классическому пути. Образованные компоненты системы комплемента C3a и C5a вызывают дегрануляцию тучных клеток. Кроме того, в активации тучных клеток показана роль белка Fv. Белок Fv, эндогенный суперантиген, связывается с высокой аффинностью с переменными доменами тяжёлых цепей всех иммуноглобулинов человека [25]. Данный белок продуцируется в печени человека и высвобождается в биологические жидкости при вирусном гепатите. Известно, что продукция белка Fv повышается у 43% пациентов с ВГС. Считается, что, связываясь с IgE на рецепторах FcεRI, расположенных на поверхности мембраны тучной клетки, белок Fv индуцирует активацию тучной клетки [26, 27]. Высвобождение медиаторов, хемокинов и цитокинов при активации тучных клеток, а также высвобождение протеолитических ферментов из нейтрофилов приводят к характерной клинической и гистологической картине УВ [1, 28].

Клиническими особенностями УВ у пациентов с ХВГС являются возрастная группа (старше 40 лет), длительность заболевания (>1 года), частая гипокомплементемия и сочетание с криоглобулинемией. Как известно, при УВ уртикарные высыпания существуют более 24 ч, сопровождаются субъективными ощущениями жжения и боли, иногда зуда, после разрешения оставляют резидуальные явления в виде гемосидеринового окрашивания и/или гиперпигментации (рис. 2) [1, 28, 29]. По результатам исследования К. Капазава и соавт. [5], у пациентов с крапивницей и ХВГС (при наличии РНК ВГС в сыворотке крови, повышенного уровня аминотрансфераз и IgG) уртикарные элементы персистируют более 24 ч в 33% случаев и оставляют очаги гиперпигментации в 53%, что характерно для клинической картины УВ.

Обращает внимание наличие только парциальных критериев лейкокластического васкулита при гистологическом исследовании биоптатов кожи у 1/3 пациентов, включённых в данный анализ, что указывает на трудности ранней диагностики УВ и подчёркивает

необходимость проведения тщательного гистологического анализа. В перспективе может быть полезным применение стандартизированной шкалы для гистологической оценки и ранней диагностики УВ, разработанной исследователями Университета Шарите (Германия) [30]. Отечественными учёными для усовершенствования дифференциальной диагностики предложено использование методов гиперспектральной съёмки гистологических образцов и последующего компьютерного анализа [31].

Лабораторные особенности при УВ, ассоциированном с ХВГС, включают повышенные титры IgG, IgM и IgA, а также положительный ревматоидный фактор [18, 23, 32]. В нашем анализе криоглобулинемия описана у 8 из 11 пациентов, преимущественно за счёт IgM, реже — IgG и IgA. Среди описанных пациентов положительный ревматоидный фактор обнаружен в 6 случаях, что, по-видимому, обусловлено моноклональным компонентом криоглобулинемии [23]. Для исключения системных проявлений УВ рекомендованы исследование мочи для исключения протеинурии и гематурии, тесты на антиядерные антитела, ревматоидный фактор, исследования СОЭ и уровней компонентов системы комплемента C3, C4, CH50. С помощью инструментальных методов исключают патологию опорно-двигательного аппарата, поражение лёгких и глаз [33].

Ранее терапия ХВГС включала схемы, основанные на применении рекомбинантного интерферона-α. Решение о проведении терапии принималось индивидуально с учётом уровней аминотрансфераз, наличия РНК ВГС, а также результатов гистологического исследования печени. Лечение рекомендовалось пациентам, подверженным риску трансформации ХВГС в цирроз печени, и характеризовалось недостаточной клинической эффективностью, длительностью и риском побочных эффектов [34, 35]. В клинических рекомендациях Минздрава России, обновлённых в 2021 г., проведение противовирусной терапии рекомендовано всем больным ХВГС, независимо от наличия цирроза печени [36]. В зависимости от генотипа вируса выбирают безопасные противовирусные препараты прямого действия с компонентами, ингибирующими NS3/4A (глекапревир, гразопревир, нарлапревир, паритапревир), NS5A (велпатасвир, даклатасвир, ледипасвир, омбитасвир, пибрентасвир, элбасвир) или NS5B (дасабувир, софосбувир), или используют пангенотипные препараты, эффективные при всех генотипах вируса [36]. Клинические случаи, в которых указана терапия ХВГС, описаны в период с 1993 по 2013 г., в связи с чем большинству пациентов терапия ХВГС проводилась интерфероном-α [7, 11, 12, 15] и интерфероном-β [14]. У 1 пациента при терапии интерфероном-α описан побочный эффект в виде прогрессирующей тромбоцитопении [6]. В данной серии клинических случаев не указано время регресса высыпаний после начала противовирусной терапии, однако из литературы известно, что ранний вирусологический ответ



Рис. 2. Принципы диагностики уртикарного васкулита (обязательными критериями для установления диагноза уртикарного васкулита являются наличие уртикарных высыпаний и признаки лейкоцитокластического васкулита при гистологическом исследовании; возможны также внекожные проявления и изменение лабораторных показателей). СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

Fig. 2. Principles of diagnosis of urticarial vasculitis (required criteria for establishing the diagnosis of urticarial vasculitis are the presence of urticarial lesions and signs of leukocytoclastic vasculitis on histological examination; patients may also have extracutaneous manifestations and changes in laboratory parameters). СОЭ — the rate of erythrocyte sedimentation.

на противовирусную терапию коррелирует с быстрым клиническим регрессом высыпаний при лёгком течении васкулита, а пациентам с более тяжёлым течением васкулита требуется дополнительная иммуносупрессивная, предпочтительно биологическая, терапия [37].

Единый протокол ведения пациентов с УВ отсутствует. В клинической практике аллергологи-иммунологи, дерматологи, педиатры, ревматологи и врачи общей практики используют антигистаминные препараты, системные глюкокортикостероиды, циклоспорин, микофенолата мофетил, дапсон, гидроксихлорохин, колхицин, азатиоприн и метотрексат [38]. В настоящее время биологическая терапия представляется перспективным методом лечения УВ. В литературе сообщается об успешном применении моноклональных антител, ингибирующих связывание циркулирующих IgE с высокоаффинными рецепторами FcεRI на поверхности тучных клеток и базофилов (омализумаб), и блокаторов интерлейкина-1 (анакинра, канакинумаб) [39–42].

Ведение пациентов с УВ в ассоциации с ХВГС должно осуществляться в междисциплинарном сотрудничестве врачей-инфекционистов с аллергологами

и дерматологами. Для достижения контроля над симптомами УВ важны своевременная диагностика ХВГС и проведение противовирусной терапии [11, 12]. Необходимо также учитывать клиническую эффективность и гепатотоксичность препаратов, используемых при лечении УВ. При назначении антигистаминной терапии следует отдавать предпочтение антигистаминным препаратам, не имеющим метаболизм в печени (например, биластин). Терапия системными глюкокортикостероидами и иммуносупрессивная терапия при показаниях должны проводиться низкими дозами с высокой осторожностью в сотрудничестве с врачами вирусологами или инфекционистами. Перспективным методом лечения УВ является биологическая терапия, избирательно действующая на отдельные звенья патогенеза УВ, что требует накопления клинического опыта и дальнейшего изучения. В литературе описано эффективное применение ритуксимаба у пациента с УВ в сочетании с ХВГС [15]. Имеется опыт эффективной терапии омализумабом при сочетании хронической спонтанной крапивницы и ХВГС, однако применение омализумаба при сочетании УВ и ХВГС требует изучения [43].

Таким образом, сочетание ХВГС и УВ является важной междисциплинарной проблемой в клинической практике дерматологов, аллергологов, гепатологов, ревматологов и врачей-инфекционистов. При наличии у пациентов с диагностированным ХВГС нетипичных уртикарных высыпаний необходимо проведение гистологического исследования для дифференциальной диагностики крапивницы и УВ, исключения системности процесса и определения тактики ведения больного. Важность дифференциальной диагностики обусловлена тем, что УВ, особенно в сочетании с гипокомплементемией, может сопровождаться системным поражением, в частности поражением опорно-двигательного аппарата, поражением лёгких, глаз и почек [33, 44–46].

Пациентам с диагностированным УВ может быть рекомендовано определение уровней IgM, IgG, IgA, ревматоидного фактора, печёночных аминотрансфераз, антител к ВГС, ПЦР на ВГС. Для исключения системности процесса возможны дополнительное назначение общего анализа мочи с определением протеинурии и гематурии, анализа на антинуклеарные антитела, а также рекомендация инструментальных исследований, включая рентгенограмму органов грудной клетки, консультацию офтальмолога и проведение оптической когерентной томографии [47].

Ограничения исследования

Ограничения анализа определялись ретроспективным характером опубликованных клинических случаев, которые характеризуются клинической гетерогенностью и неполными данными. Для изучения индивидуальных особенностей пациентов с УВ и ХВГС в анализ включены только клинические случаи, тогда как серии пациентов и исследования без индивидуальных данных были исключены. В связи с клинической гетерогенностью и небольшой выборкой анализ имеет описательный характер. Вместе с тем, несмотря на данные ограничения, проведённый анализ клинических случаев позволяет выявить важные особенности и междисциплинарные аспекты ведения пациентов с УВ и ХВГС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия пациентов с данной сочетанной патологией требует междисциплинарного взаимодействия

специалистов. Для лечения ХВГС в настоящее время используют пангенотипные противовирусные препараты прямого действия. Терапию УВ проводят антигистаминными препаратами, системными глюкокортикостероидами, циклоспорином, микофенолата мофетиллом, дапсоном, гидроксихлорохином, колхицином, азатиоприном и метотрексатом. Междисциплинарные аспекты ведения пациентов с УВ и ХВГС связаны с выбором препаратов с учётом их метаболизма в печени и риском гепатотоксичности, лечением УВ при проведении противовирусной терапии, мониторингом системных поражений при УВ, своевременным купированием обострений ХВГС и УВ во время проведения иммуносупрессивной и противовирусной терапии. Перспективы ведения пациентов с данной сочетанной патологией связаны с изучением биомаркеров локального и системного воспаления при УВ и разработкой безопасных схем генно-инженерной биологической терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе автора без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Автор подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Вклад авторов. Автор подтверждает соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (разработка концепции; проведение исследования; получение, анализ и интерпретация результатов; подготовка и написание рукописи; одобрение финальной версии перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The work was carried out on the initiative of the author without attracting funding.

Competing interests. The author's declare that they have no competing interests.

Authors contribution. The author's made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis of literature, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gu S.L., Jorizzo J.L. Urticarial vasculitis // *Int J Womens Dermatol.* 2021. Vol. 7, N 3. P. 290–297. doi: 10.1016/j.ijwd.2021.01.021
2. Crowson A.N., Nuovo G., Ferri C., Magro C.M. The dermatopathologic manifestations of hepatitis C infection: a clinical, histological, and molecular assessment of 35 cases // *Hum Pathol.* 2003. Vol. 34, N 6. P. 573–579. doi: 10.1016/s0046-8177(03)00193-x
3. Kolkhir P., Pereverzina N., Olisova O., Maurer M. Comorbidity of viral hepatitis and chronic spontaneous urticaria: A systematic review // *Allergy.* 2018. Vol. 73, N 10. P. 1946–1953. doi: 10.1111/all.13482
4. Cribier B.J., Santinelli F., Schmitt C., et al. Chronic urticaria is not significantly associated with hepatitis C or hepatitis G infection: A case-control study // *Arch Dermatol.* 1999. Vol. 135, N 11. P. 1335–1339. doi: 10.1001/archderm.135.11.1335
5. Kanazawa K., Yaoita H., Tsuda F., Okamoto H. Hepatitis C virus

- infection in patients with urticaria // *J Am Acad Dermatol*. 1996. Vol. 35, N 2, Pt 1. P. 195–198. doi: 10.1016/s0190-9622(96)90322-9
6. Pakula A.S., Garden J.M., Roth S.I. Cryoglobulinemia and cutaneous leukocytoclastic vasculitis associated with hepatitis C virus infection // *J Am Acad Dermatol*. 1993. Vol. 28, N 5, Pt 2. P. 850–853. doi: 10.1016/0190-9622(93)70116-b
7. Johnson R.J., Willson R., Yamabe H., et al. Renal manifestations of hepatitis C virus infection // *Kidney Int*. 1994. Vol. 46, N 5. P. 1255–1263. doi: 10.1038/ki.1994.393
8. Kobayashi S., Nagase M., Hidaka S., et al. Membranous nephropathy associated with hypocomplementemic urticarial vasculitis: Report of two cases and a review of the literature // *Nephron*. 1994. Vol. 66, N 1. P. 1–7. doi: 10.1159/000187758
9. Lin R.Y., Caren C.B., Menikoff H. Hypocomplementemic urticarial vasculitis, interstitial lung disease and hepatitis C // *Br J Dermatol*. 1995. Vol. 132, N 5. P. 821–823. doi: 10.1111/j.1365-2133.1995.tb00734.x
10. Kuniyuki S., Katoh H. Urticarial vasculitis with papular lesions in a patient with type C hepatitis and cryoglobulinemia // *J Dermatol*. 1996. Vol. 23, N 4. P. 279–283. doi: 10.1111/j.1346-8138.1996.tb04013.x
11. Hamid S., Cruz P.D., Lee W.M. Urticarial vasculitis caused by hepatitis C virus infection: response to interferon alfa therapy // *J Am Acad Dermatol*. 1998. Vol. 39, N 2, Pt 1. P. 278–280. doi: 10.1016/s0190-9622(98)70089-1
12. Kelkar P.S., Butterfield J.H., Kalaaji A.N. Urticarial vasculitis with asymptomatic chronic hepatitis C infection: Response to doxepin, interferon-alfa, and ribavirin // *J Clin Gastroenterol*. 2002. Vol. 35, N 3. P. 281–282. doi: 10.1097/00004836-200209000-00017
13. Sanli H., Ozdemir E. Ig M class anticardiolipin antibody and anti-Ro/SS-A positivity in urticarial vasculitis associated with hepatitis C virus infection // *Int J Dermatol*. 2002. Vol. 41, N 12. P. 930–932. doi: 10.1046/j.1365-4362.2002.01681_2.x
14. Ito A., Kazama T., Ito K., Ito M. Purpura with cold urticaria in a patient with hepatitis C virus infection-associated mixed cryoglobulinemia type III: Successful treatment with interferon-beta // *J Dermatol*. 2003. Vol. 30, N 4. P. 321–325. doi: 10.1111/j.1346-8138.2003.tb00394.x
15. Rego T.C., Massumoto C.M., Batista R.S., et al. The use of monoclonal antibody (rituximab) in the treatment of type II mixed cryoglobulinemia // *Braz J Infect Dis*. 2007. Vol. 11, N 1. P. 174–175. doi: 10.1590/s1413-86702007000100038
16. Pinto-Almeida T., Caetano M., Alves R., Selores M. Cutaneous lesions and finger clubbing uncovering hypocomplementemic urticarial vasculitis and hepatitis C with mixed cryoglobulinemia // *An Bras Dermatol*. 2013. Vol. 88, N 6. P. 973–976. doi: 10.1590/abd1806-4841.20132776
17. Morgado-Carrasco D., Vargas-Mora P., Fustà-Novell X. Urticarial vasculitis and deep venous thrombosis following administration of intravenous cocaine // *Clin Exp Dermatol*. 2020. Vol. 45, N 5. P. 630–632. doi: 10.1111/ced.14215
18. Roccatello D., Saadoun D., Ramos-Casals M., et al. Cryoglobulinaemia // *Nat Rev Dis Primers*. 2018. Vol. 4, N 1. P. 11. doi: 10.1038/s41572-018-0009-4
19. Ferri C., Greco F., Longombardo G., et al. Association between hepatitis C virus and mixed cryoglobulinemia [see comment] // *Clin Exp Rheumatol*. 1991. Vol. 9, N 6. P. 621–624.
20. Игнатова Т.М., Козловская Л.В., Гордовская Н.Б., и др. Криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита С: 20-летний опыт лечения // *Терапевтический архив*. 2017. Т. 89, № 5. С. 46–52. doi: 10.17116/terarkh201789546-52
21. Васильев В.И., Пальшина С.Г., Логвиненко О.А., и др. Криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита С // *Терапевтический архив*. 2012. Т. 84, № 5. С. 35–42.
22. Castillo I., Pardo M., Bartolome J., et al. Occult hepatitis C virus infection in patients in whom the etiology of persistently abnormal results of liver-function tests is unknown // *J Infect Dis*. 2004. Vol. 189, N 1. P. 7–14. doi: 10.1086/380202
23. Милованова С.Ю. Смешанная криоглобулинемия, ассоциированная с хроническим гепатитом С: значение в развитии внепеченочных проявлений, методы лечения: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2013. 29 с.
24. Golovach I.Y., Yegudina Y.D. Cryoglobulinemia and cryoglobulinemic vasculitis: Etiological aspects and pathophysiological associations // *Modern Rheumatol J*. 2020. Vol. 14, N 1. P. 78–84. doi: 10.14412/1996-7012-2020-1-78-84
25. Bouvet J.P., Marone G. Protein Fv: An endogenous immunoglobulin superantigen and superallergen // *Chem Immunol Allergy*. 2007. N 93. P. 58–76. doi: 10.1159/000100858
26. Patella V., Bouvet J.P., Marone G. Protein Fv produced during viral hepatitis is a novel activator of human basophils and mast cells // *J Immunol*. 1993. Vol. 151, N 10. P. 5685–5698.
27. Genovese A., Borgia G., Bouvet J.P., et al. Protein Fv produced during viral hepatitis is an endogenous immunoglobulin superantigen activating human heart mast cells // *Int Arch Allergy Immunol*. 2003. Vol. 132, N 4. P. 336–345. doi: 10.1159/000074901
28. Alberti-Violetti S., Berti E., Marzano A.V. Cutaneous and systemic vasculitides in dermatology: A histological perspective // *G Ital Dermatol Venereol*. 2018. Vol. 153, N 2. P. 185–193. doi: 10.23736/S0392-0488.18.05886-8
29. Федеральные клинические рекомендации по лечению крапивницы. Российская Ассоциация аллергологов и иммунологов, 2019.
30. Puhl V., Bonnekoh H., Scheffel J., et al. A novel histopathological scoring system to distinguish urticarial vasculitis from chronic spontaneous urticaria // *Clin Transl Allergy*. 2021. Vol. 11, N 2. P. e12031. doi: 10.1002/ctt2.12031
31. Данилычев М.В., Данилычева И.В., Катунина О.В., и др. Новые технологические подходы в дифференциальной диагностике хронической спонтанной крапивницы и уртикарного васкулита // *Физические основы приборостроения*. 2019. Т. 8, № 4. С. 92–97. doi: 10.25210/jfop-1904-092097
32. Dincy C.V., George R., Jacob M., et al. Clinicopathologic profile of normocomplementemic and hypocomplementemic urticarial vasculitis: A study from South India // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008. Vol. 22, N 7. P. 789–794. doi: 10.1111/j.1468-3083.2007.02641.x
33. Борзова Е.Ю. Биомаркеры локального и системного воспаления при хронической крапивнице: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2013. 42 с.
34. Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т. Современная терапия хронического вирусного гепатита С // *Русская медицина*. 2002. Т. 10, № 16. С. 694–696.
35. World Health Organization [интернет]. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection [cites 1 July 2018]. Режим доступа: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550345>. Дата обращения: 15.12.2022.

36. Хронический вирусный гепатит С. Клинические рекомендации (Утверждены Минздравом РФ). 2021.
37. Sacoub P., Terrier B., Saadoun D. Hepatitis C virus-induced vasculitis: therapeutic options // *Ann Rheum Dis*. 2014. Vol. 73, N 1. P. 24–30. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203883
38. Kolkhir P., Bonnekoh H., Kocatürk E., et al. Management of urticarial vasculitis: A worldwide physician perspective // *World Allergy Organ J*. 2020. Vol. 13, N 3. P. 100107. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100107
39. Nucera E., Basta F., Buonomo A., et al. A case of hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome successfully treated with omalizumab // *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017. Vol. 27, N 6. P. 382–384. doi: 10.18176/jiaci.0191
40. Del Pozo M.E., Saenz N.P., Vera J.G., Tiro J.L. Vasculitic urticaria treated with omalizumab // *Case Report World Allergy Organ J*. 2012. Vol. 5, Suppl 2. P. S106. doi: 10.1097/01.WOX.0000412031.62254.da
41. Bettuzzi T., Deroux A., Jachiet M., et al. Dramatic but suspensive effect of interleukin-1 inhibitors for persistent urticarial vasculitis: A French multicentre retrospective study // *Ann Rheum Dis*. 2019. Vol. 78, N 10. P. 1446–1448. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215605
42. Krause K., Mahamed A., Weller K., et al. Efficacy and safety of canakinumab in urticarial vasculitis: An open-label study // *J Allergy Clin Immunol*. 2013. Vol. 132, N 3. P. 751–754.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2013.04.008
43. Leiva-Salinas M., Francés L., Marin-Cabanas I., et al. Effectiveness and safety of omalizumab in a patient with chronic urticaria and hepatitis C // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015. Vol. 29, N 5. P. 1027–1028. doi: 10.1111/jdv.12450
44. Suárez F., Pulpillo-Ruiz Á., Zulueta Dorado T., Conejo-Mir Sánchez J. Urticarial vasculitis: A retrospective study of 15 cases // *Actas Dermosifiliogr*. 2013. Vol. 104, N 7. P. 579–585. doi: 10.1016/j.adengl.2012.12.005
45. Sanchez N.P., Winkelmann R.K., Schroeter A.L., Dicken C.H. The clinical and histopathologic spectrums of urticarial vasculitis: Study of forty cases // *J Am Acad Dermatol*. 1982. Vol. 7, N 5. P. 599–605. doi: 10.1016/s0190-9622(82)70139-2
46. Callen J.P., Kalbfleisch S. Urticarial vasculitis: A report of nine cases and review of the literature // *Br J Dermatol*. 1982. Vol. 107, N 1. P. 87–93. doi: 10.1111/j.1365-2133.1982.tb00295.x
47. Fang P.P., Lindner M., Steinberg J.S., et al. [Klinische Anwendungen der OCT-Angiographie] // *Ophthalmologe*. 2016. Vol. 113, N 1. P. 14–22. German. doi: 10.1007/s00347-015-0192-6

REFERENCES

1. Gu SL, Jorizzo JL. Urticarial vasculitis. *Int J Womens Dermatol*. 2021;7(3):290–297. doi: 10.1016/j.ijwd.2021.01.021
2. Crowson AN, Nuovo G, Ferri C, Magro CM. The dermatopathologic manifestations of hepatitis C infection: A clinical, histological, and molecular assessment of 35 cases. *Hum Pathol*. 2003;34(6):573–579. doi: 10.1016/s0046-8177(03)00193-x
3. Kolkhir P, Pereverzina N, Olisova O, Maurer M. Comorbidity of viral hepatitis and chronic spontaneous urticaria: A systematic review. *Allergy*. 2018;73(10):1946–1953. doi: 10.1111/all.13482
4. Cribier BJ, Santinelli F, Schmitt C, et al. Chronic urticaria is not significantly associated with hepatitis C or hepatitis G infection: A case-control study. *Arch Dermatol*. 1999;135(11):1335–1339. doi: 10.1001/archderm.135.11.1335
5. Kanazawa K, Yaoita H, Tsuda F, Okamoto H. Hepatitis C virus infection in patients with urticaria. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35(2 Pt 1):195–198. doi: 10.1016/s0190-9622(96)90322-9
6. Pakula AS, Garden JM, Roth SI. Cryoglobulinemia and cutaneous leukocytoclastic vasculitis associated with hepatitis C virus infection. *J Am Acad Dermatol*. 1993;28(5 Pt 2):850–853. doi: 10.1016/0190-9622(93)70116-b
7. Johnson RJ, Willson R, Yamabe H, et al. Renal manifestations of hepatitis C virus infection. *Kidney Int*. 1994;46(5):1255–1263. doi: 10.1038/ki.1994.393
8. Kobayashi S, Nagase M, Hidaka S, et al. Membranous nephropathy associated with hypocomplementemic urticarial vasculitis: Report of two cases and a review of the literature. *Nephron*. 1994;66(1):1–7. doi: 10.1159/000187758
9. Lin RY, Caren CB, Menikoff H. Hypocomplementemic urticarial vasculitis, interstitial lung disease and hepatitis C. *Br J Dermatol*. 1995;132(5):821–823. doi: 10.1111/j.1365-2133.1995.tb00734.x
10. Kuniyuki S, Katoh H. Urticarial vasculitis with papular lesions in a patient with type C hepatitis and cryoglobulinemia. *J Dermatol*. 1996;23(4):279–283. doi: 10.1111/j.1346-8138.1996.tb04013.x
11. Hamid S, Cruz PD, Lee WM. Urticarial vasculitis caused by hepatitis C virus infection: Response to interferon alfa therapy. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39(2 Pt 1):278–280. doi: 10.1016/s0190-9622(98)70089-1
12. Kelkar PS, Butterfield JH, Kalaaji AN. Urticarial vasculitis with asymptomatic chronic hepatitis C infection: Response to doxepin, interferon-alfa, and ribavirin. *J Clin Gastroenterol*. 2002;35(3):281–282. doi: 10.1097/00004836-200209000-00017
13. Sanli H, Ozdemir E. Ig M class anticardiolipin antibody and anti-Ro/SS-A positivity in urticarial vasculitis associated with hepatitis C virus infection. *Int J Dermatol*. 2002;41(12):930–932. doi: 10.1046/j.1365-4362.2002.01681_2.x
14. Ito A, Kazama T, Ito K, Ito M. Purpura with cold urticaria in a patient with hepatitis C virus infection-associated mixed cryoglobulinemia type III: Successful treatment with interferon-beta. *J Dermatol*. 2003;30(4):321–325. doi: 10.1111/j.1346-8138.2003.tb00394.x
15. Rego TC, Massumoto CM, Batista RS, et al. The use of monoclonal antibody (rituximab) in the treatment of type II mixed cryoglobulinemia. *Braz J Infect Dis*. 2007;11(1):174–175. doi: 10.1590/s1413-86702007000100038
16. Pinto-Almeida T, Caetano M, Alves R, Selores M. Cutaneous lesions and finger clubbing uncovering hypocomplementemic urticarial vasculitis and hepatitis C with mixed cryoglobulinemia. *An Bras Dermatol*. 2013;88(6):973–976. doi: 10.1590/abd1806-4841.20132776
17. Morgado-Carrasco D, Vargas-Mora P, Fustà-Novell X. Urticarial vasculitis and deep venous thrombosis following administration of intravenous cocaine. *Clin Exp Dermatol*. 2020;45(5):630–632. doi: 10.1111/ced.14215
18. Roccatello D, Saadoun D, Ramos-Casals M, et al. Cryoglobulinemia. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):11. doi: 10.1038/s41572-018-0009-4
19. Ferri C, Greco F, Longombardo G, et al. Association between hepatitis C virus and mixed cryoglobulinemia [see comment]. *Clin Exp Rheumatol*. 1991;9(6):621–624.

20. Ignatova TM, Kozlovskaya LV, Gordovskaya NB, et al. Cryoglobulinemic vasculitis associated with hepatitis C virus: 20 years of treatment experience. *Therapeutic Archive*. 2017;89(5):46–52. (In Russ). doi: 10.17116/terarkh201789546-52
21. Vasiliev VI, Palshina SG, Logvinenko OA, et al. Cryoglobulinemic vasculitis associated with hepatitis C virus. *Therapeutic Archive*. 2012;84(5):35–42. (In Russ).
22. Castillo I, Pardo M, Bartolome J, et al. Occult hepatitis C virus infection in patients in whom the etiology of persistently abnormal results of liver-function tests is unknown. *J Infect Dis*. 2004;189(1):7–14. doi: 10.1086/380202
23. Milovanova SY. Mixed cryoglobulinemia associated with chronic hepatitis C: Significance in the development of extrahepatic manifestations, treatment methods [dissertation abstract]. Moscow, 2013. 29 p.
24. Golovach IY, Yegudina YD. Cryoglobulinemia and cryoglobulinemic vasculitis: Etiological aspects and pathophysiological associations. *Modern Rheumatol J*. 2020;14(1):78–84. (In Russ). doi: 10.14412/1996-7012-2020-1-78-84
25. Bouvet JP, Marone G. Protein Fv: An endogenous immunoglobulin superantigen and superallergen. *Chem Immunol Allergy*. 2007;(93):58–76. doi: 10.1159/000100858
26. Patella V, Bouvet JP, Marone G. Protein Fv produced during viral hepatitis is a novel activator of human basophils and mast cells. *J Immunol*. 1993;151(10):5685–5698.
27. Genovese A, Borgia G, Bouvet JP, et al. Protein Fv produced during viral hepatitis is an endogenous immunoglobulin superantigen activating human heart mast cells. *Int Arch Allergy Immunol*. 2003;132(4):336–345. doi: 10.1159/000074901
28. Alberti-Violetti S, Berti E, Marzano AV. Cutaneous and systemic vasculitides in dermatology: A histological perspective. *G Ital Dermatol Venereol*. 2018;153(2):185–193. doi: 10.23736/S0392-0488.18.05886-8
29. Federal clinical guidelines for the treatment of urticaria. Russian Association of Allergists and Immunologists. 2019. (In Russ).
30. Puhl V, Bonnekoh H, Scheffel J, et al. A novel histopathological scoring system to distinguish urticarial vasculitis from chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy*. 2021;11(2):e12031. doi: 10.1002/ct2.12031
31. Danilychev MV, Danilycheva IV, Katunina OV, et al. New technological approaches in the differential diagnosis of chronic spontaneous urticaria and urticarial vasculitis. *Physical Fundamentals Instrumentation*. 2019;8(4):92–97. (In Russ). doi: 10.25210/jfop-1904-092097
32. Dincy CV, George R, Jacob M, et al. Clinicopathologic profile of normocomplementemic and hypocomplementemic urticarial vasculitis: A study from South India. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(7):789–794. doi: 10.1111/j.1468-3083.2007.02641.x
33. Borzova EY. Biomarkers of local and systemic inflammation in chronic urticaria [dissertation abstract]. Moscow; 2013. 42 p. (In Russ).
34. Shirokova EN, Ivashkin VT. Modern therapy of chronic viral hepatitis C. *Russ Medicine*. 2002;10(16):694–696. (In Russ).
35. World Health Organization [Internet]. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection [cites 1 July 2018]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550345>. Accessed: 15.12.2022.
36. Chronic viral hepatitis C. Clinical recommendations (Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation). 2021. (In Russ).
37. Cacoub P, Terrier B, Saadoun D. Hepatitis C virus-induced vasculitis: Therapeutic options. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):24–30. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203883
38. Kolkhir P, Bonnekoh H, Kocatürk E, et al. Management of urticarial vasculitis: A worldwide physician perspective. *World Allergy Organ J*. 2020;13(3):100107. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100107
39. Nucera E, Basta F, Buonomo A, et al. A case of hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome successfully treated with omalizumab. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27(6):382–384. doi: 10.18176/jiaci.0191
40. Del Pozo ME, Saenz NP, Vera JG, Tiro JL. Vasculitic urticaria treated with omalizumab. *Case Report. World Allergy Organ J*. 2012;5(Suppl 2):S106. doi: 10.1097/01.WOX.0000412031.62254.da
41. Bettuzzi T, Deroux A, Jachiet M, et al. Dramatic but suspensive effect of interleukin-1 inhibitors for persistent urticarial vasculitis: A French multicentre retrospective study. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(10):1446–1448. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215605
42. Krause K, Mahamed A, Weller K, et al. Efficacy and safety of canakinumab in urticarial vasculitis: An open-label study. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(3):751–754.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2013.04.008
43. Leiva-Salinas M, Francés L, Marin-Cabanas I, et al. Effectiveness and safety of omalizumab in a patient with chronic urticaria and hepatitis C. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(5):1027–1028. doi: 10.1111/jdv.12450
44. Suárez F, Pulpillo-Ruiz Á, Zulueta Dorado T, Conejo-Mir Sánchez J. Urticarial vasculitis: A retrospective study of 15 cases. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104(7):579–585. doi: 10.1016/j.adengl.2012.12.005
45. Sanchez NP, Winkelmann RK, Schroeter AL, Dicken CH. The clinical and histopathologic spectrums of urticarial vasculitis: Study of forty cases. *J Am Acad Dermatol*. 1982;7(5):599–605. doi: 10.1016/s0190-9622(82)70139-2
46. Callen JP, Kalbfleisch S. Urticarial vasculitis: A report of nine cases and review of the literature. *Br J Dermatol*. 1982;107(1):87–93. doi: 10.1111/j.1365-2133.1982.tb00295.x
47. Fang PP, Lindner M, Steinberg JS, et al. [Klinische Anwendungen der OCT-Angiographie]. *Ophthalmologe*. 2016;113(1):14–22. (In German). doi: 10.1007/s00347-015-0192-6

ОБ АВТОРЕ

Теплякова Ксения Сергеевна, аспирант;
адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская,
д. 4, стр. 1;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0428-5627>;
eLibrary SPIN: 5983-9344;
e-mail: hvpvea@gmail.com

AUTHOR'S INFO

Kseniya S. Teplyakova, Graduate Student;
address: 4 build 1 Bolshaya Pirogovskaya street, 119435 Moscow,
Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0428-5627>;
eLibrary SPIN: 5983-9344;
e-mail: hvpvea@gmail.com

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Чек-лист Prisma

Appendix 1. Prisma checklist

TITLE/ABSTRACT			RESULTS		
Title	1	C.1	Study selection	17	C.20
Abstract	2	C.1-2	Study characteristics	18	C. 5-7
INTRODUCTION			Risk of bias and applicability	19	-
Rationale	3	C. 5	Results of individual studies	20	-
Objectives	4	C. 5	Synthesis of results	21	C. 5-7
METHODS			Additional analysis	23	-
Protocol and registration	5	-	DISCUSSION		
Eligibility criteria	6	C. 5	Summary of evidence	24	-
Information sources	7	C. 5	Conclusions	25	C.10
Search	8	C. 5	Limitations	26	C.9-10
Study selection	9	C. 5, C.22	FUNDING		
Data collection process	10	C. 5	Funding	27	C.10
Definitions for data extraction	11	-			
Risk of bias and applicability	12	C. 5			
Diagnostic accuracy measures	13	-			
Synthesis of results	14	C. 5			
Additional analyses	16	-			

Приложение 2. Оценка качества клинических случаев по стандартизированным шкалам (JBI checklist)

Appendix 2. Assessment of the quality of clinical cases on standardized scales (JBI checklist)

Автор, год, источник	B1	B2	B3	B4	B5	B6	B7	B8
Rakula и соавт., 1993 [6]	Да	Да	Да	Да	Да	Нет	Да	Да
Johnson и соавт., 1994 [7]	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Kobayashi и соавт., 1994 [8]	Да	Да	Да	Да	Да	Нет	Нет	Да
Lin и соавт., 1995 [9]	Да	Да	Да	Да	Да	Нет	Нет	Да
Kuniyuki и соавт., 1996 [10]	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Нет	Да
Namid и соавт., 1998 [11]	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Нет	Да
Kelkar и соавт., 2002 [12]	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Нет	Да
Sanli и соавт., 2002 [13]	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Нет	Да
Ito и соавт., 2003 [14]	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Нет	Да
Rego и соавт., 2007 [15]	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Нет	Да
Pinto-Almeida и соавт., 2013 [16]	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Нет	Да
Morgado-Carrasco и соавт., 2020 [17]	Да	Нет	Нет	Нет	Да	Да	Нет	Да

Итого в обзор включено 12 публикаций