

ТЕРАПИЯ ПРЕПАРАТАМИ ПРЯМОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С, ОСЛОЖНЁННОГО РАЗВИТИЕМ СМЕШАННОЙ КРИОГЛОБУЛИНЕМИИ

Н.В. Дунаева¹, Е.Ю. Колпащикова¹, С.Ю. Романова¹, С.Н. Кижло¹, С.В. Лапин², Д.А. Гусев^{1,2}

¹Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Treatment of the chronic hepatitis C complicated by mixed cryoglobulinemia with direct-acting antiviral agents

N.V. Dunaeva¹, E.Yu. Kolpashchikova, S.Yu. Romanova¹, S.N. Kizhlo¹, S.V. Lapin², D.A. Gusev^{1,2}

¹Center for AIDS and Other Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

²First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: изучить вирусологическую клиническую и иммунологическую эффективность противовирусной терапии (ПВТ) хронического гепатита С (ХГС), осложнённого развитием вторичной смешанной криоглобулинемии с использованием препаратов прямого противовирусного действия (ППД) в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы: в исследование включено 12 больных ХГС (без ко-инфекции ВИЧ, вирусом гепатита В), осложнённым развитием смешанной криоглобулинемии с криокритом более 5% и наличием клинических проявлений криоглобулинемии. Проводилась терапия препаратами ППД: 2 пациента получали даклатасвир и асунапревир, 3 пациента — даклатасвир и софосбувир и 7 пациентов — Дасабувир; Омбитасвир+Паритапревир+Ритонавир.

Результаты: среди всех включённых в исследование пациентов устойчивый вирусологический ответ на 12-й и 24-й неделях наблюдения отмечен у 91,6% (11/12). У 1 пациентки (на схеме даклатасвир и асунапревир) развилась резистентность к обоим препаратам. Клиническая эффективность составила 83% — 10/12 (25% — полный ответ, 58% — частичный ответ). Два пациента с тяжёлой нефрологической патологией, достигнув УВО, клинического ответа со стороны почек не достигли. В случаях частичного ответа чаще всего персистировали (с положительной тенденцией) нефрологические симптомы. Летальных исходов в ходе терапии и в периоде 24-недельного наблюдения не было. Один пациент умер на 25-й неделе наблюдения от двусторонней пневмонии на фоне тромбэмболии мелких ветвей лёгочной артерии, осложнившей патогенетическую терапию преднизолоном и цитостатиками, назначенную в связи с отсутствием клинического ответа на ПВТ со стороны почек. Иммунологическая эффективность: у 25% пациентов произошла элиминация криоглобулинов уже к моменту завершения ПВТ, у 75% — снижение уровня криокрита.

Заключение: полученные данные демонстрируют вирусологическую, клиническую и иммунологическую

Abstract

The aim of the study was to evaluate clinical, immunologic and anti-viral efficacy of antiviral therapy (AVT) with drugs of the direct antiviral action (DAA) of the chronic hepatitis C (CHC) complicated with secondary mixed cryoglobulinemia in small cohort of patients.

Patients and methods: The cohort consisted of 12 patients with CHC (without signs of a coinfection of HIV, a hepatitis B virus) complicated with mixed cryoglobulinemia (criocrit more than 5% and presence of cryoglobulinemia-related symptoms). Standard DAA based therapy was indicated in all patients: 2 cases daclatasvir and asunaprevir, 3 cases daclatasvir and sofosbuvir and 7 cases Dasabuvir;Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir.

Results: Anti-viral response at 12 and 24 weeks was found in 91,6% (11/12) treated patients. In one case (on the daclatasvir and asunaprevir) resistance to both drugs developed. Clinical response was confirmed in 83% — 10/12 (25% — the complete response, 58% — the partial response). Despite of anti-viral response kidney damage persisted in 2 patients without apparent improvement. There was one lethal outcome at 25th week since the beginning of treatment because of bilateral pneumonia and thromboembolism in patient with kidney involvement treated with steroids and cytostatics.

In 25% of patients total elimination of cryoglobulins was confirmed by the end of AVT and in 75% dramatic decrease of criocrit was found. Conclusion: We confirmed good virologic, clinical and immunologic response and safety of AVT with DDA in patients with HCV induced crioglobulinemia, especially when using schemes with a high genetic barrier (daclatasvir and sofosbuvir, Dasabuvir;Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir).

эффективность и безопасность ПВТ ППД, особенно при использовании схем с высоким генетическим барьером (даклатасвир и софосбувир, Дасабувир; Омбитасвир+Паритапревир+Ритонавир).

Ключевые слова: криоглобулинемия, криокрит, внепечёночные проявления, гепатит С, терапия.

Введение

Криоглобулинемия (КГМ) — это патологическое состояние, при котором в крови обнаруживаются иммуноглобулины, способные преципитировать в условиях холода [1]. Среди внепечёночных проявлений хронического гепатита С (ХГС) криоглобулинемия является наиболее распространённым, достигая 37,2% и более [2, 3]. В 10-летнем проспективном исследовании было показано, что у больных ХГС КГМ развивается с частотой 2,3% в год [4]. В большинстве случаев КГМ протекает бессимптомно и является лабораторной находкой [2], частота развития криоглобулинемического синдрома составляет 0,3% в год [4].

Терапия пациентов с КГМ может представлять значительные трудности в случае наличия её клинических проявлений. Этиотропной терапией является противовирусная терапия (ПВТ), применяемая в зависимости от наличия на фармацевтическом рынке противовирусных препаратов в различных режимах: монотерапия интерфероном короткого действия [5, 6], интерфероном короткого действия в сочетании с рибавирином [7, 8], пегилированным интерфероном в сочетании с рибавирином [7, 9, 10], пегилированным интерфероном с рибавирином и ингибиторами протеазы [11, 12], безинтерфероновыми схемами [13–17]. Этиотропная терапия в ряде случаев должна быть дополнена патогенетической терапией (криофильтрацией, глюкокортикостероидами, биологическими агентами [18–20]). Достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО) обеспечивает уменьшение риска развития тяжёлых внепечёночных осложнений ХГС, в частности криоглобулинемического васкулита, гломерулонефрита и других ассоциированных с ХГС проявлений [21], причём ранее начало лечения значительно снижает магнитуду риска развития гломерулонефрита, ассоциированного с вирусом гепатита С (HCV) [21]. Назначение ПВТ в наиболее тяжёлых случаях осложнений HCV-инфекции ассоциируется с повышением выживаемости пациентов [22]. К сожалению, как было показано ранее нами [10] и рядом других исследователей [11, 23, 24], эффективность интерферонсодержащих схем у пациентов с криоглобулинемией, особенно при умеренных (5–10%) и высоких цифрах криокрита (> 10%) не имеет достаточной вирусологической эффективности, а в случае высоких цифр криокрита (>10%) ещё и небезопасна. В связи с этим

Key words: cryoglobulinemia, criocrit, extrahepatic manifestation, hepatitis C, treatment, direct antiviral action drugs.

в рекомендациях международных групп исследователей последних лет пациентам с криоглобулинемией, имеющим опосредованные криоглобулинемией внепечёночные проявления, предлагается использовать схемы ПВТ на основе препаратов прямого противовирусного действия (ППД) [23, 25, 26].

Цель исследования – в условиях реальной клинической практики изучить вирусологическую, клиническую и иммунологическую эффективность ПВТ препаратами прямого противовирусного действия ХГС, осложнённого развитием смешанной КГМ с криокритом более 5% и наличием клинических проявлений.

Материалы и методы

Проанализированы амбулаторные карты 12 больных ХГС, осложнённым развитием смешанной КГМ, которым была начата терапия ППД в период с 2015 по 2017 г. Все включённые в исследование пациенты имели на старте терапии уровень криокрита более 5% и прошли обследование в момент завершения терапии, через 12 и 24 недели после завершения ПВТ. Некоторые пациенты к моменту обработки данных прошли также обследование через 48 и 72 недели после завершения терапии.

Из исследования были исключены пациенты с клинико-лабораторными признаками гепатитов В или D, а также пациенты с наличием вируса иммунодефицита человека, системными заболеваниями (сахарный диабет, амилоидоз, дерматомиозит, системная красная волчанка и т.д.).

Анализировали следующие параметры на старте ПВТ: возраст на момент включения в исследование, пол, предположительный срок инфицирования, уровень криокрита, количество ревматоидного фактора, тип КГМ, наличие васкулита кожных покровов, артралгий, признаки повреждения почек (оценивали по показателям общего анализа мочи, расчётной скорости клубочковой фильтрации (по формуле СКД-ЕРІ 2009 [27]), при необходимости проводили биопсию почки), уровень аланинаминотрансферазы (АЛАТ), генотип вируса гепатита С, количество вируса гепатита С в плазме крови (вирусную нагрузку), активность и стадию патологического процесса в ткани печени по Metavir [28].

Оценивали вирусологический, клинический и иммунологический ответ на ПВТ (на момент за-

вершения терапии, через 12 и 24 недели после завершения). Вирусологический ответ: вирусологический прорыв – повторное появление РНК HCV в сыворотке крови в течение ПВТ после первоначального исчезновения; устойчивый вирусологический ответ (УВО) – неопределяемый уровень РНК HCV в сыворотке крови через 12 и 24 недели после прекращения терапии (показатель рассчитывали на всех включённых в исследование); рецидив – повторное появление РНК HCV в плазме крови в течение 12 и 24 недель после прекращения терапии. Клинический ответ: купирование кожных признаков васкулита, артралгий, нормализация показателей общего анализа мочи, повышение СКФ. Иммунологический ответ: редукция криоглобулинемии и ревматоидного фактора.

Использовали следующие методики:

- этиологическую принадлежность вирусного гепатита определяли прижизненным выделением специфических маркёров вирусов гепатитов С, В, D (HBsAg, HbcorAb, HCVAb, HDVAb) из сыворотки крови методом твёрдофазного иммуноферментного анализа;

- генотипирование HCV, выделение рибонуклеиновой кислоты (РНК) вируса из плазмы крови проводили методом качественной полимеразноцепной реакции (ПЦР) с последующей электрофоретической верификацией 1a, 1b, 2 и 3a генотипа на тест-системах «АмплиСенс» (ЦНИИ эпидемиологии МЗ РФ (г. Москва, Россия));

- количественное определение вируса гепатита С в плазме крови проводили на тест-системах «АмплиСенс» ЦНИИ эпидемиологии МЗ РФ (г. Москва, Россия);

- гистологическую активность и стадию фиброза ткани печени (по Metavir) определяли методом чрескожной биопсии печени или фиброзэластографии на аппарате FibroScan® 502 (Echosens, Франция);

- полуколичественное визуальное определение наличия криоглобулинов в сыворотке крови выполняли по методике, оптимизированной нами ранее для условий клинико-диагностических лабораторий [29];

- детекцию ревматоидного фактора (РФ) проводили с использованием количественного турбидиметрического теста (Biosystems S.A., Испания).

Применяли в зависимости от генотипа и доступности Дасабувир; Омбитасвир + Паритапревир + Ритонавир (Викейра Пак®, ООО «ЭббВи», Россия, регистрационное удостоверение ЛП-002965 от 21.04.2015), софосбувир (Совальди®, Гилеад Сайенсиз Интернешнл Лимитед, Великобритания, регистрационное удостоверение ЛП-003527 от 25.03.16), даклатавир (Даклинза®, Бристол-Майерс Сквибб Компани, США, регистрационное удостоверение ЛП-003088 от 14.07.15), асунапревир (Сунвепра®,

Бристол-Майерс Сквибб Компани, США, регистрационное удостоверение ЛП-003022 от 03.06.15), рибавирин (Ребетол®, Шеринг-Плау Лабо Н.В., Бельгия, регистрационное удостоверение ПТ011755/01).

Пациентов вели согласно рекомендациям European Association for the Study of the Liver – EASL [25, 26].

Все стадии исследования соответствовали законодательству РФ, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций. Перед включением в исследование все пациенты подписали информированное согласие, составленное в соответствии со статьями 13, 19, 20, 22 Федерального закона РФ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ в действующих на момент подписания согласия редакциях.

Обработка первичных данных произведена с использованием программы SPSS 20.0. Характеристики выборок представлены в виде медианы (25/75%). Проверку закона распределения при необходимости анализа количественных переменных проводили при помощи теста Шапиро – Уилка. В последующем в связи с тем, что распределения отличались от нормального, использовали критерий знаковых рангов Вилкоксона для связанных выборок.

Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждения

Клиническая, вирусологическая и иммунологическая характеристика пациентов на старте ПВТ представлена в таблице 1.

Большая часть включённых в исследование пациентов были женского пола (58%, 7 чел.), медиана возраста – 62,5 года (25/75% – 47/71 год, минимум 37 лет, максимум 79 лет), медиана предположительного срока инфицирования – 11 лет (25/75% – 11/24 года, минимум – 5 лет, максимум 31 год).

Уровень криокрита колебался от 6 до 42%, медиана (25/75%) – 21,5 (8/27)%. В 3 случаях (25%) было зафиксировано наличие моноклонального компонента, представленного IgM каппа в криопреципитате (II тип криоглобулинемии), у остальных пациентов выявлена поликлональная криоглобулинемия (III тип). Медиана активности ревматоидного фактора при 37°C составила 97 (57/286) МЕ/мл (минимум 0 МЕ/мл, максимум 475 МЕ/мл), при 4°C – 77,5 (12,7/122) МЕ/мл (минимум 0 МЕ/мл, максимум 220 МЕ/мл). Артралгии зафиксированы у всех пациентов. Подавляющее большинство пациентов (9 человек) имели геморрагические кожные высыпания различной интенсивности, одна пациентка (№ 3) имела язвенно-некротическую форму кожного васкулита (рис.).

Клиническая, вирусологическая и иммунологическая характеристика пациентов на старте противовирусной терапии (n=12)

№ пациента	Возраст, лет	Пол, м/ж	Предположительный срок инфицирования HCV, годы	Уровень криоприта, %	Уровень РФ 37° С/4°С, МЕ/мл	Тип КГМ	Кожные проявления васкулита	Арталгии	Признаки повреждения почек	СКФ СКД-ЕР1 (2009), мл/мин1,73м ²	Белок в общем анализе мочи, г/л	Эритроциты в общем анализе мочи, кл в п/зр	Уровень АЛАТ, МЕ/л	Гистология печени или фиброэластометрия, Metavir	Генотип HCV	Вирусная нагрузка на старте, МЕ/мл
1	38	ж	>11	27	77/0	II	+	+	МБПГН	76	1,12	212	25	A1F1	1b	1,15*10 ⁽⁵⁾
2	79	ж	27	16	475/149	III	+	+	+	53	0	6	20	F1**	2	2,8*10 ⁽⁵⁾
3	54	ж	>10	27	116/91	II	+	+	+	72	0,45	18	27	F0**	1b	1,7*10 ⁽⁴⁾
4	47	ж	11	6	69/64	III	-	+	+	103	<0,1	4	51	A1F1	3a	1,8*10 ⁽⁶⁾
5	72	м	>10	23	125/124	III	+	+	+	77	0	2	71	A3F1	1b	1,8*10 ⁽⁵⁾
6	69	ж	31	42	96/93	III	+	+	+	23	1,0	120	25	A3F4	1b	7,2*10 ⁽⁴⁾
7	37	м	5	30	53/51	III	-	+	ТМА	17	1,81	6	16	A1F1	1a	5,8*10 ⁽⁵⁾
8	72	ж	>10	20	410/116	III	+	+	+	69	0	0	28	A3F3	1b	5,0*10 ⁽⁴⁾
9	66	м	НД	23	340/220	II	-	+	ФСГС	76	9,7	1	17	A1F1	1b	8,8*10 ⁽⁵⁾
10	67	ж	15	8	52/52	III	+	+	+	53	0	0	65	НД	1b	1,78*10 ⁽⁶⁾
11	59	ж	НД	8	98/0	III	+	+	+	72	0	0	42	A2F4	1b	5,1*10 ⁽⁵⁾
12	48	м	23	7,5	0/0	III	+	+	+	93	0	0	478	F4**	3a	1,39*10 ⁽⁵⁾

HCV – вирус гепатита С, РФ – ревматоидный фактор, КГМ – криоглобулинемия, СКФ СКД-ЕР1 (2009) – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКФ СКД-ЕР1 (2009), АЛАТ – аланинаминотрансфераза, МБПГН – мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, ТМА – тромботическая микроангиопатия, ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз, НД – нет данных, ** – степень фиброза определяли методом фиброэластомеррии печени на аппарате Fibrosan 502 (Echosens, Франция).

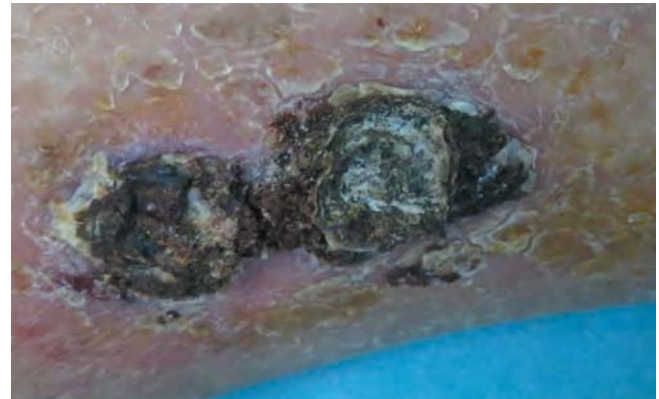


Рис. Язвенно-некротический васкулит. Пациентка № 3. Язвенный дефект окончательно самостоятельно эпителизировался к 36-й неделе наблюдения после завершения противовирусной терапии. Местной терапии дефекта не проводили

Восьми пациентам была выполнена биопсия печени, при морфологическом исследовании биоптатов во всех случаях были выявлены альтеративно-пролиферативные изменения артерий портальных трактов различной выраженности.

Признаки хронической болезни почек в виде стойкого снижения СКФ и/или наличие изменений в анализе мочи ± изменения при ультразвуковом исследовании почек отмечены у всех пациентов. На момент старта медиана уровня СКФ, рассчитан-

ная по формуле СКФ-ЕР1 (2009), составила 72 мл/мин/1,73м² (25/75% – 53/76 мл/мин1,73м², минимум 17 мл/мин1,73м², максимум 103 мл/мин1,73м²). Протеинурия в разовом анализе мочи – 0,05(0/1,09) г/л (минимум 0 г/л, максимум 9,7 г/л), эритроцитурия – 3(0/15) клеток в поле зрения (минимум 0 клеток в поле зрения, максимум 212 клеток в поле зрения). В ряде случаев имела место развёрнутая картина почечного повреждения, потребовавшая выполнения нефробиопсии у троих пациентов. Анализ не-

фробиоптатов показал наличие мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита (МБПГН) в одном случае, тромботической микроангиопатии — в одном случае и фокально-сегментарного гломерулосклероза — в одном случае.

Пациентка № 1 является классическим примером HCV-инфекции, осложнённой криоглобулинемией II типа с активностью IgM капша с клиническими проявлениями (криоглобулинемический геморрагический васкулит с поражением сосудов кожи, печени (альтеративно-пролиферативный васкулит), почек (МБПГН III типа, хроническая болезнь почек II степени, вторичная артериальная гипертензия). Ход терапии и период наблюдения данной пациентки вплоть до 12-й недели подробно описаны нами ранее [30].

Генотипический анализ показал наличие 2-го генотипа в 1 случае, 3а генотипа — в 2 случаях, 1-го генотипа — у 9 больных (из них 1а — 1 пациент, остальные 1b). Вирусная нагрузка колебалась от 17 300 до 1 800 000 МЕ/мл (медиана 230 000 (25/75% — 82479/805000) МЕ/мл). Однако следует помнить, что часть вируса находится в связанном виде в криопреципитате, поэтому у пациентов с выраженным криокритом узнать истинный уровень вирусной нагрузки не представляется возможным.

Большая часть пациентов были наивными, два человека имели неудачную терапию в анамнезе (пациент № 7 — монотерапию интерфероном, снят из-за нежелательных явлений, пациентка № 11 — терапию интерфероном и рибавирином, снята из-за неответа на 24-й неделе).

Вирусологическая, клиническая и иммунологическая эффективность противовирусной терапии представлены в таблице 2.

Вирусологическая эффективность терапии

Частота УВО12 и УВО24 составила 91,6% (11/12 человек). Вирусологическая неэффективность отмечена у 1 пациентки, получавшей терапию даклатасвиром и асунапревиром. Пациентка достигла авиремии к 8-й неделе терапии, но на 20-й неделе произошёл вирусологический прорыв. При исследовании мутаций устойчивости к проводимой терапии выявлены мутация D168E в локусе кодирования NS3-протеина, L31V — в локусе кодирования NS5A-протеина, мутаций в локусе кодирования NS5B-протеина не выявлено. Все остальные обследованные пациенты достигли устойчивого вирусологического ответа (УВО 12 и УВО 24). Частота УВО12 в зависимости от схемы терапии: даклатасвир + асунапревир — 50% (1/2), Дасабувир; Омбитасвир + Паритапревир + Ритонавир — 100% (7/7), даклатасвир + софосбувир — 100% (3/3).

Переносимость всех схем терапии была хорошей. Серьёзных нежелательных явлений не зафиксировано.

Клиническая эффективность терапии

Клиническая эффективность терапии была удовлетворительной (табл. 2, 3) — 83% (10/12). Полный клинический ответ к моменту окончания терапии достигли 3 человека (25%), все были с III типом КГМ. Семь пациентов (58%) достигли частичного клинического ответа разной степени.

Один пациент (пациент № 7) клинически ухудшился. Пациент страдал ХГС, 1а генотип, фиброз 1 степени. В анамнезе эпизоды наркопотребления. Два года назад началось прогрессивное ухудшение почечной функции, при обследовании выявлены криоглобулины, тогда же была выполнена нефробиопсия — выявлены гистологические признаки хронической и острой ТМА: диффузный выраженный эндотелиоз; тяжёлый артериоло-артериосклероз с тотальной и субтотальной обтурацией просвета сосудов; вторичный сегментарный гломерулосклероз (11%); выраженный тубуло-интерстициальный фиброз (50%). Диффузный умеренный тубуло-интерстициальный нефрит с «лимфоцитарным» тубулитом. Попытка терапии пегилированным интерфероном альфа 2а (без рибавирина) не увенчалась успехом — снят из-за нежелательных явлений. Терапия в режиме Дасабувир; Омбитасвир + Паритапревир + Ритонавир была начата при СКФ на уровне хронической болезни почек С4А3 стадии, наличии рено-паренхиматозной злокачественной артериальной гипертензии. Пациент получал более 5 сопутствующих фармакологических препаратов. Больной достиг вирусологического и иммунологического ответа. Однако показатели функции почек данного пациента к концу терапии ухудшились (снизилась СКФ, выросла протеинурия). Пациент прошёл углублённое нефрологическое обследование и через 16 недель после завершения ПВТ был взят на заместительную терапию методом хронического гемодиализа и включен в лист ожидания трансплантации почки.

Один пациент (пациент № 9) — мужчина 66 лет с ХГС 1b генотип, фиброзом 1 степени, криокритом 23% на старте и фокально-сегментарным гломерулосклерозом, к моменту окончания ПВТ сохранял протеинурию на нефротическом уровне, снизил уровень СКФ до стадии ХБП С3а.

К 12-й неделе наблюдения клиническая эффективность осталась в целом на прежнем уровне — у 3 человек (25%) был полный ответ. Два человека (пациенты № 7 и 9) продолжили ухудшаться в нефрологическом плане (№ 7 снижал СКФ, № 9 наращивал протеинурию). Остальные имели незначительную клиническую положительную динамику, но полного клинического ответа не достигли.

К 24-й неделе наблюдения 3 человека (25%) сохраняли полный клинический ответ. Пациент № 7 был взят на заместительную терапию методом хронического гемодиализа (с 16-й недели). Пациенту

Таблица 2

**Вирусологическая, клиническая и иммунологическая эффективность
противовирусной терапии (n=12)**

№ пациента	Наличие ПВТ в анамнезе	Схема ПВТ	Длительность ПВТ, недели	Вирусологический ответ			Клинический ответ к моменту завершения терапии					Иммунологический ответ к моменту завершения терапии	
				Авиремия на момент завершения терапии	УВО12, +/-	УВО24, +/-	Полный	Частичный	СКФ СКД-ЕРІ (2009), мл/мин1,73м ²	Белок в общем анализе мочи, г/л	Эритроциты в общем анализе мочи, кл в п/зр	Уровень криокрита, %	Уровень РФ, при 37°С/4°С, МЕ/мл
1	-	3D	12	+	+	+	-	+	94	0	18	9	61/58
2	-	SOF+DCV	12	+	+	+	-	+	49	0	1	10	187/181
3	-	3D	12	+	+	+	-	+	64	0,27	10	19	144/135
4	-	SOF+DCV	12	+	+	+	+	+	82	0	0	0	37/35
5	-	3D	12	+	+	+	-	+	80	0	0	6,5	860/490
6	-	DCV+ASP	24	+	+	+	-	+	33	0,1	18	8,5	142/139
7	+	3D	12	+	+	+	-	-	13	5,0	4	0	20/20
8	-	DCV+ASP	24	-	-	-	-	+	91	0	0	9	240/115
9	-	3D	12	+	+	НП	-	+	56	4,1	6	14	77/77
10	-	3D	12	+	+	+	-	+	59	0	0	НД	НД
11	+	3D+RIB	12	+	+	+	+	+	75	0	0	0	0/0
12	-	SOF+DCV+RIB	12	+	+	+	+	+	82	0	0	6	0/0

ПВТ – противовирусная терапия, УВО – устойчивый вирусологический ответ (оцененный через 12 и 24 недели после завершения курса ПВТ), СКФ СКД-ЕРІ (2009) – скорость клубочковой фильтрации по формуле СКФ СКД-ЕРІ (2009), РФ – ревматоидный фактор, 3D – Дасабувир; Омбитасвир + Паритапревир + Ритонавир, SOF – софосбувир, DCV – даклатасвир, ASP – асунапревир, RIB – рибавирин, НП – не применимо.

Таблица 3

Динамика лабораторных параметров клинической и иммунологической эффективности противовирусной терапии и их статистическая значимость в сравнении со стартовыми показателями (n=12)

Показатель	Старт терапии, медиана (25/75%)	Завершение терапии, медиана (25/75%), p-value*	12 недель наблюдения, медиана (25/75%), p-value**
СКФ, мл/мин1,73м ²	72(53/76)	68(50/82), p=0,790	88(41/101), p=0,173
Протеинурия, г/л	0,05(0/1,09)	0(0/0,22), p=0,249	0(0/0,38), p=0,5
Эритроцитурия, клеток в поле зрения	3(0/15)	0,5(0/9), p=0,058	1(0/7), p=0,028
Криокрит, %	21,5(8/27)	7,5(0/9,7), p=0,002	3(0/8), p=0,008
Количество РФ при 37°С, МЕ/мл	97(57/286)	69(5/176), p=0,182	29(0/142), p=0,327
Количество РФ при 4°С, МЕ/мл	78(13/122)	68(5/138), p=0,575	28(0/139), p=0,917

* p-value критерия знаковых рангов Вилкоксона для связанных выборок (старт – завершение терапии), ** p-value критерия знаковых рангов Вилкоксона для связанных выборок (старт – 12 недель наблюдения).

№ 9 после достижения УВО 12 и при сохраняющемся росте протеинурии (до 15 г/сутки) в нефрологическом отделении был назначен преднизолон 1 мг/кг веса и циклоспорин 150 мг/сутки. Пациент на 25-й неделе наблюдения скончался от двусторонней пневмонии на фоне тромбозии мелких ветвей лёгочной артерии. Остальные пациенты оставались в разделе «частичного клинического ответа», в ос-

новном по причине отсутствия полной нормализации лабораторных показателей функции почек.

Иммунологическая эффективность терапии

Криоглобулинемия в процессе терапии купировалась у 4 человек (25%). У остальных произошло снижение уровня криокрита (см. табл 2, 3). Однако у двух пациентов снижение криокрита сопровождалось к концу терапии ростом активности РФ: у од-

ного — в 4 раза (у данного пациента (пациент № 5) к концу терапии купировались кожные проявления васкулита, но выросли полиневропатические боли в нижних конечностях, сохраняющиеся в последующем вплоть до 24-й недели наблюдения с незначительной положительной динамикой), у другой пациентки (пациентка № 3) на фоне снижения криокрита отмечалось нарастание ревматоидного фактора и моноклонального компонента в 1,5 раза.

В дальнейшем уровень криокрита у пациентов постепенно снижался.

Среди 3 пациентов со II типом криоглобулинемии: пациентка № 1 элиминировала моноклональный компонент к 3-му месяцу наблюдения после ПВТ (в последующем вплоть до настоящего времени (прошло более 2 лет после ПВТ) моноклональный компонент не выявляли); пациент № 9 выбыл из исследования на 25-й неделе (умер, причина смерти указана выше) с сохраняющимся моноклональным компонентом; пациентка № 3 демонстрировала колебания моноклонального компонента от 1,72 г/л на старте через подъём до 2,84 г/л (8-я неделя ПВТ) к снижению до 0,93 г/л к 24-й неделе наблюдения, но к 48-й неделе наблюдения отмечен подъём IgM капша до 5,33 г/л и количества РФ (при сохраняющемся постепенном снижении уровня криокрита (27% на старте → 5,6% на 48-й неделе наблюдения). В связи с этим пациентка проконсультирована гематологом, рекомендовано продолжить наблюдение.

Полученные данные свидетельствуют о высокой вирусологической эффективности ПВТ препаратами ППД ХГС, осложнённого развитием смешанной КГМ с криокритом более 5% и наличием клинических проявлений. Частота УВО среди всех пролеченных пациентов составила 91,6%; среди пациентов, получивших режимы с высоким генетическим барьером (Дасабувир; Омбитасвир + Паритапревир + Ритонавир или софосбувир и даклатасвир), — 100%. Полученные результаты вполне соответствуют данным наших зарубежных коллег, пациенты которых продемонстрировали уровень УВО от 83 до 100% [13–17], причём при использовании режимов с высоким генетическим барьером (например, софосбувир с даклатасвиром) уровень УВО составлял 100% [16, 17]. Абсолютно все исследователи, так же, как и мы, зафиксировали хорошую переносимость терапии, отсутствие прерывания терапии по причине ПВТ-ассоциированных нежелательных явлений.

Клиническая эффективность у наших пациентов была несколько ниже вирусологической и составила 83% (25% — полный ответ, 58% — частичный ответ). Аналогичные данные получили и наши коллеги — никто из исследователей не фиксировал 100% клинического ответа (даже частичного). Во всех исследованиях были пациенты, в том числе

достигшие УВО, не достигшие клинического ответа или достигшие лишь частичного клинического ответа [13–17, 24]. Чаще всего у наших пациентов персистировали (с положительной тенденцией) нефрологические симптомы. Ситуация представляется закономерной, поскольку патогенетически у больных HCV-ассоциированной криоглобулинемией, как было описано нами на основе литературных источников и собственных наблюдений ранее, развивается каскад альтеративно-пролиферативных изменений, заканчивающихся полным или частичным склерозированием части гломерул и участков тубуло-интерстициальной ткани почек, что потенциально не может быть полностью обратимо [10, 31]. Повторные нефробиопсии у пациентов, сохраняющих клинику нефрологического повреждения, подтверждают сохранение у них хронических изменений мезангиального матрикса в виде склероза, тубулярной атрофии и интерстициального фиброза вне зависимости от достижения вирусологической и иммунологической ремиссии [32].

Два пациента, отнесённые нами к не имеющим клинического ответа (продемонстрировали отрицательную нефрологическую динамику), по всей видимости, имели более сложный патогенез своего заболевания, чем только криоглобулин-опосредованный: оба больных, несмотря на высокие уровни криокрита, не имели видимых признаков васкулита кожных покровов, в гепатобиоптате у них был зафиксирован альтеративно-пролиферативный васкулит ветвей а. hepatica, в нефробиоптате — морфологическая картина повреждения почек, описанная ранее у больных КГМ [22, 33], но отличная от классического для криоглобулинемического повреждения почек криоглобулинемического МБПГН (у одного была картина тромботической микроангиопатии, у другого — фокально-сегментарного гломерулосклероза), с большим процентом частичного или полного склероза гломерул, значительным склерозом тубуло-интерстициального пространства. Следует отметить, что зарубежные исследователи тоже обратили внимание на более редкую редукцию нефрологической симптоматики, чем, например, кожных проявлений [14, 15, 17].

В сравнительных исследованиях была показана лучшая клиническая эффективность схем на основе ППД в сравнении с интерфероновыми схемами и положительное влияние терапии ППД на продолжительность жизни [24]. Так, P. Casoub et al. при пролонгированном наблюдении (от 1 до 262 месяцев, в среднем 61 месяц) отметили более низкий уровень смертности в группе пациентов, получивших терапию препаратами ППД, в сравнении с группой больных, получавших терапию интерферон-содержащими режимами без ППД (14,8% против 24,4% соответственно) [24].

Иммунологическая эффективность оценивается нами как хорошая: несмотря на исходно умеренные или высокие цифры криокрита, у 25% пациентов произошла элиминация криоглобулинов уже к моменту завершения ПВТ, у 75% – снижение уровня криокрита. Наши коллеги также фиксировали хорошую иммунологическую эффективность терапии [13, 14, 17] и остаточную персистенцию криоглобулинов (в основном с постепенным снижением уровня криокрита) весь период наблюдения у части пациентов [13, 17]. Иммунологическая эффективность ассоциировалась с исходно более низким уровнем криокрита [14]. Как было показано ранее экспериментально, в ходе ПВТ ППД происходит сокращение патологически активированных В-лимфоцитов, что и приводит к снижению уровня криокрита или полной элиминации криоглобулинов. Однако у части пациентов после вирусной эрадикации, по пока не объяснимым причинам, сохраняется длительная циркуляция патологически активированных В-лимфоцитов, что иммунологически проявляется персистенцией криоглобулинемии [34].

Заключение

Таким образом, ПВТ препаратами ППД имеет высокую эффективность и хорошую переносимость у пациентов с умеренными и высокими уровнями криокрита. Однако в ходе терапии, как правило, не удаётся достичь полной клинической и иммунологической ремиссии. В период последующего наблюдения продолжается положительная клиническая и иммунологическая динамика. В связи с этим мы рекомендуем проводить терапию ХГС, осложнённого развитием смешанной КГМ с высокими цифрами криокрита, препаратами ППД, по возможности с использованием схем с высоким генетическим барьером (например, Дасабувир; Омбитасвир + Паритапревир + Ритонавир; софосбувир и даклатасвир); после завершения ПВТ придерживаться индивидуального подхода к пациентам и при отсутствии острой необходимости избегать назначения глюкокортикостероидов и цитостатиков в ближайший период наблюдения. В заключение также хочется отметить, что при увеличении затрат на проведение терапии ППД пациентов с криоглобулинемическими васкулитами (в сравнении с интерферонсодержащими схемами) происходит одномоментное снижение затрат на госпитальное лечение и на проведение сопутствующей терапии [24].

Литература

1. D'Amico G, Fornasieri A. Cryoglobulinemia. Therapy in nephrology and hypertension: a companion to Brenner and Rector's The kidney. Ed. by Brady HR, Wilcox CS.: W.B.Saunders Company; 1999. Chap.18; p.125-29.

2. Дунаева, Н.В. Распространенность и факторы риска развития криоглобулинемии, ассоциированной с хроническим гепатитом С / Н.В. Дунаева [и др.] // Медицинская иммунология. – 2007. – Т. 9, № 6. – С. 575 – 580.

3. Kayali Z, Buckwold VE, Zimmerman B, Schmidt WN. Hepatitis C, cryoglobulinemia, and cirrhosis: a meta-analysis. *Hepatology*. 2002 Oct;36(4 Pt 1):978-85.

4. Viganò M, Lampertico P, Rumi MG, Folli C, Maggioni L, Morabito A, Del Ninno E, Cicardi M, Colombo M. Natural history and clinical impact of cryoglobulins in chronic hepatitis C: 10-year prospective study of 343 patients. *Gastroenterology*. 2007 Sep;133(3):835-42.

5. Akriviadis EA, Xanthakis I, Navrozidou C, Papadopoulos A. Prevalence of cryoglobulinemia in chronic hepatitis C virus infection and response to treatment with interferon-alpha. *J Clin Gastroenterol*. 1997 Dec;25(4):612-8.

6. Mazzaro C, Carniello GS, Colle R, Doretto P, Mazzi G, Crovatto M, Santini GF, Tulissi P, Gregoretto M, Mazzoran L, Russo A, Silvestri F, Pozzato G. Interferon therapy in HCV-positive mixed cryoglobulinaemia: viral and host factors contributing to efficacy of the therapy. *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1997 Aug;29(4):343-50.

7. Calleja JL, Albillos A, Moreno-Otero R, Rossi I, Cacho G, Domper F, Yebra M, Escartín P. Sustained response to interferon-alpha or to interferon-alpha plus ribavirin in hepatitis C virus-associated symptomatic mixed cryoglobulinaemia. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999 Sep;13(9):1179-86.

8. D'Amico E, Chincoli C, Cacciatore P, di Pasqua G, Cosentino L, Riario-Sforza G, Pennese E, Capani F, Palazzi C. Effects of combined antiviral therapy on asymptomatic mixed cryoglobulinemia in naive patients with chronic hepatitis C virus infection: a preliminary study. *Dig Dis Sci*. 2005 Dec;50(12):2344-7.

9. Gagnani L, Fognani E, Piluso A, Boldrini B, Urraro T, Fabbrizzi A, Stasi C, Ranieri J, Monti M, Arena U, Iannaccone C, Laffi G, Zignego AL; MaSVE Study Group. Long-term effect of HCV eradication in patients with mixed cryoglobulinemia: a prospective, controlled, open-label, cohort study. *Hepatology*. 2015 Apr;61(4):1145-53.

10. Дунаева, Н.В. Опыт терапии пегилированным интерфероном альфа и рибавирином хронического гепатита С, осложнённого развитием смешанной криоглобулинемии / Н.В. Дунаева [и др.] // Вестник НовГУ. – 2017. – Т. 106, № 8. – С. 75 – 82.

11. Gagnani L, Fabbrizzi A, Triboli E, Urraro T, Boldrini B, Fognani E, Piluso A, Caini P, Ranieri J, Monti M, Laffi G, Zignego AL. Triple antiviral therapy in hepatitis C virus infection with or without mixed cryoglobulinaemia: a prospective, controlled pilot study. *Dig Liver Dis*. 2014 Sep;46(9):833-7.

12. Saadoun D., Rigon M.R., Pol S., Thibault V., Blanc F., Picaloux G., Karras A., Bazin-Kara D., Cazorla C., Vittecoq D., Musset L., Peltier J., Decaux O., Ziza J-M., Lambotte O., Cacoub P. PegIFN α /ribavirin/protease inhibitor combination in severe hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis // *J Hepatol*. 2015 Jan;62(1):24-30.

13. Sise ME, Bloom AK, Wisocky J, Lin MV, Gustafson JL, Lundquist AL, Steele D, Thiim M, Williams WW, Hashemi N, Kim AY, Thadhani R, Chung RT. Treatment of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia with direct-acting antiviral agents. *Hepatology*. 2016 Feb;63(2):408-17.

14. Bonacci M, Lens S, Londoño MC, Mariño Z, Cid MC, Ramos-Casals M, Sánchez-Tapias JM, Forns X, Hernández-Rodríguez J. Virologic, Clinical, and Immune Response Outcomes of Patients With Hepatitis C Virus-Associated Cryoglobulinemia Treated With Direct-Acting Antivirals. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Apr;15(4):575-583.e1.

15. Emery JS., Kuczynski M, La D, Almarzooqi S, Kowgier M, Shah H, Wong D, Janssen HLA, Feld JJ. Efficacy and Safety of Direct Acting Antivirals for the Treatment of Mixed Cryoglobulinemia. *Am J Gastroenterol.* 2017 Aug;112(8):1298-1308.

16. Saadoun D, Pol S, Ferfar Y, Alric L, Hezode C, Si Ahmed SN, de Saint Martin L, Comarmond C, Bouyer AS, Musset L, Poynard T, Resche Rigon M, Cacoub P. Efficacy and Safety of Sofosbuvir Plus Daclatasvir for Treatment of HCV-Associated Cryoglobulinemia Vasculitis. *Gastroenterology.* 2017 Jul;153(1):49-52.e5.

17. Hassan AM, Osman HA, Mahmoud HS, Hassan MH, Hashim AA, Ameen HH. Sofosbuvir-daclatasvir improves hepatitis C virus-induced mixed cryoglobulinemia: Upper Egypt experience. *Infect Drug Resist.* 2018 Jun 27;11:895-901.

18. Quartuccio L, Zuliani F, Corazza L, Scaini P, Zani R, Lenzi M, Tavoni A, Sebastiani M, Baldovino S, Urraro T, Saccardo F, Sbreglia C, Mazzaro C, Pioltelli P, Fraticelli P, Filippini D, Gabrielli A, Perrella O, Scarpato S, Roccatello D, Zignego AL, Ferri C, Bombardieri S, Pietrogrande M, Monti G, Galli M, De Vita S. Retreatment regimen of rituximab monotherapy given at the relapse of severe HCV-related cryoglobulinemic vasculitis: Long-term follow up data of a randomized controlled multicentre study. *J Autoimmun.* 2015 Sep;63:88-93.

19. Roccatello D, Sciascia S, Baldovino S, Rossi D, Alpa M, Naretto C, Di Simone D, Menegatti E. Improved (4 Plus 2) Rituximab Protocol for Severe Cases of Mixed Cryoglobulinemia: A 6-Year Observational Study. *Am J Nephrol.* 2016 Apr;43(4):251-60.

20. Игнатова, Т.М. Криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита С: 20-летний опыт лечения / Т.М. Игнатова [и др.] // *Терапевтический архив.* — 2017. — Т. 89, № 5. — С. 46 — 52.

21. Mahale P, Engels EA, Li R, Torres HA, Hwang LY, Brown EL, Kramer JR. The effect of sustained virological response on the risk of extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Gut.* 2018 Mar;67(3):553-561.

22. Retamozo S, Díaz-Lagares C, Bosch X, Bové A, Brito-Zerón P, Gómez ME, Yagüe J, Forn X, Cid MC, Ramos-Casals M. Life-Threatening Cryoglobulinemic Patients With Hepatitis C: Clinical Description and Outcome of 279 Patients. *Medicine (Baltimore).* 2013 Sep;92(5):273-84.

23. Ramos-Casals M., Zignego A.L., Ferri C., Brito-Zerón P., Retamozo S., Casato M., Lamprecht P., Mangia A., Saadoun D., Tzioufas A.G., Younossi Z.M., Cacoub P.; International Study Group of Extrahepatic Manifestations related to HCV (ISG-EHCV). Evidence-based recommendations on the management of extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection // *J Hepatol.* 2017 Jun;66(6):1282-1299.

24. Cacoub P, Vautier M, Desbois AC, Lafuma A, Saadoun D. Effectiveness and cost of hepatitis C virus cryoglobulinaemia vasculitis treatment: From interferon-based to direct-acting antivirals era. *Liver Int.* 2017 Dec;37(12):1805-1813.

25. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. European Association for the Study of the Liver. *J. of Hepatology.* 2015 Jul; 63(1): 199-236.

26. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. European Association for the Study of the Liver. *J. of Hepatology.* 2018 Aug;69(2):461-511.

27. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009 May; 150(9):604-12.

28. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology.* 1996 Aug;24(2):289-93.

29. Неустроева, Ю.А. Оптимизация полуколичественного метода выявления криоглобулинов в условиях клинико-диагностической лаборатории / Ю.А. Неустроева [и др.] // *Клин.лаб.диагностика.* — 2007. — № 1. — С. 37 — 41.

30. Дунаева, Н.В. Противовирусная терапия хронического гепатита С, осложнённого системным криоглобулинемическим васкулитом / Н.В. Дунаева [и др.] // *Журнал инфектологии.* — 2016. — Т. 8, № 2. — С. 40 — 47.

31. Дунаева, Н.В. Криоглобулинемия и вирус гепатита С / Н.В. Дунаева, Е.В. Эсауленко // *Журнал инфектологии.* — 2011. — Т. 3, № 2. — С. 15 — 20.

32. Santoriello D, Pullela NK, Uday KA, Dhupar S, Radhakrishnan J, D'Agati VD, Markowitz GS. Persistent Hepatitis C Virus-Associated Cryoglobulinemic Glomerulonephritis in Patients Successfully Treated With Direct-Acting Antiviral Therapy. *Kidney Int Rep.* 2018 Apr 10;3(4):985-990.

33. Yu XJ, Yu F, Song D, Wang SX, Song Y, Liu G, Zhao MH. Clinical and renal biopsy findings predicting outcome in renal thrombotic microangiopathy: a large cohort study from a single institute in China. *Scientific World Journal.* 2014;2014:680502.

34. Schiavinato A, Zanetto A, Pantano G, Tosato F, Nabergoj M, Fogar P, Piva E, Gambato M, Franceschet E, Floreani A, Farinati F, Burra P, Russo FP, Plebani M. Polyclonal and monoclonal B lymphocytes response in HCV-infected patients treated with direct-acting antiviral agents. *J Viral Hepat.* 2017 Dec;24(12):1168-1176.

References

1. D'Amico G, Fornasieri A. Cryoglobulinemia. Therapy in nephrology and hypertension: a companion to Brenner and Rector's The kidney. Ed. by Brady HR, Wilcox CS.: W.B.Saunders Company; 1999. Chap.18; p.125-29.

2. Dunaeva N.V., Neustroeva Ju.A., Tihomirova T.A., Sysoev K.A., Alekseeva N.P., Lapin S.V., Jesaulenko E.V., Dobronravov V.A., Chuhlovina A.B., Totoljan Areg A. *Medicinskaja immunologija.* 2007; 9(6): 575-580 (in Russian).

3. Kayali Z, Buckwold VE, Zimmerman B, Schmidt WN. Hepatitis C, cryoglobulinemia, and cirrhosis: a meta-analysis. *Hepatology.* 2002 Oct;36(4 Pt 1):978-85.

4. Viganò M, Lampertico P, Rumi MG, Folli C, Maggioni L, Morabito A, Del Ninno E, Cicardi M, Colombo M. Natural history and clinical impact of cryoglobulins in chronic hepatitis C: 10-year prospective study of 343 patients. *Gastroenterology.* 2007 Sep;133(3):835-42.

5. Akriviadis EA, Xanthakis I, Navrozidou C, Papadopoulos A. Prevalence of cryoglobulinemia in chronic hepatitis C virus infection and response to treatment with interferon-alpha. *J Clin Gastroenterol.* 1997 Dec;25(4):612-8.

6. Mazzaro C, Carniello GS, Colle R, Doretto P, Mazzi G, Crovatto M, Santini GF, Tulissi P, Gregoretto M, Mazzoran L, Russo A, Silvestri F, Pozzato G. Interferon therapy in HCV-positive mixed cryoglobulinaemia: viral and host factors contributing to efficacy of the therapy. *Ital J Gastroenterol Hepatol.* 1997 Aug;29(4):343-50.

7. Calleja JL, Albillos A, Moreno-Otero R, Rossi I, Cacho G, Domper F, Yebra M, Escartín P. Sustained response to interferon-alpha or to interferon-alpha plus ribavirin in hepatitis C virus-associated symptomatic mixed cryoglobulinaemia. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999 Sep;13(9):1179-86.

8. D'Amico E, Chincoli C, Cacciatore P, di Pasqua G, Cosentino L, Riario-Sforza G, Pennese E, Capani F, Palazzi C. Effects of combined antiviral therapy on asymptomatic mixed cryoglobulinemia in naive patients with chronic hepatitis C virus infection: a preliminary study. *Dig Dis Sci.* 2005 Dec;50(12):2344-7.

9. Gragnani L, Fognani E, Piluso A, Boldrini B, Urraro T, Fabbri A, Stasi C, Ranieri J, Monti M, Arena U, Iannaccone

- C, Laffi G, Zignego AL; MaSVE Study Group. Long-term effect of HCV eradication in patients with mixed cryoglobulinemia: a prospective, controlled, open-label, cohort study. *Hepatology*. 2015 Apr;61(4):1145-53.
10. Dunaeva N.V., Gezej M.A., Kolpashnikova E.Ju., Romanova S.Ju., Shevchik Ju.I., Drozdova Ju.V., Mazing A.V., Lapin S.V., Arhipova E.I., Gusev D.A., Stukolkina N.E. *Vestnik Nov-GU*. 2017; 8(106): 75-82 (in Russian).
 11. Gragnani L, Fabbrizzi A, Triboli E, Urraro T, Boldrini B, Fognani E, Piluso A, Caini P, Ranieri J, Monti M, Laffi G, Zignego AL. Triple antiviral therapy in hepatitis C virus infection with or without mixed cryoglobulinemia: a prospective, controlled pilot study. *Dig Liver Dis*. 2014 Sep;46(9):833-7.
 12. Saadoun D., Rigon M.R., Pol S., Thibault V., Blanc F., Pialoux G., Karras A., Bazin-Kara D., Cazorla C., Vittecoq D., Musset L., Peltier J., Decaux O., Ziza J-M., Lambotte O., Cacoub P. PegIFN α /ribavirin/protease inhibitor combination in severe hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis // *J Hepatol*. 2015 Jan;62(1):24-30.
 13. Sise ME, Bloom AK, Wisocky J, Lin MV, Gustafson JL, Lundquist AL, Steele D, Thiim M, Williams WW, Hashemi N, Kim AY, Thadhani R, Chung RT. Treatment of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia with direct-acting antiviral agents. *Hepatology*. 2016 Feb;63(2):408-17.
 14. Bonacci M, Lens S, Londoño MC, Mariño Z, Cid MC, Ramos-Casals M, Sánchez-Tapias JM, Fornis X, Hernández-Rodríguez J. Virologic, Clinical, and Immune Response Outcomes of Patients With Hepatitis C Virus-Associated Cryoglobulinemia Treated With Direct-Acting Antivirals. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Apr;15(4):575-583.e1.
 15. Emery JS., Kuczynski M, La D, Almarzooqi S, Kowgier M, Shah H, Wong D, Janssen HLA, Feld JJ. Efficacy and Safety of Direct Acting Antivirals for the Treatment of Mixed Cryoglobulinemia. *Am J Gastroenterol*. 2017 Aug;112(8):1298-1308.
 16. Saadoun D, Pol S, Ferfar Y, Alric L, Hezode C, Si Ahmed SN, de Saint Martin L, Comarmond C, Bouyer AS, Musset L, Poynard T, Resche Rigon M, Cacoub P. Efficacy and Safety of Sofosbuvir Plus Daclatasvir for Treatment of HCV-Associated Cryoglobulinemia Vasculitis. *Gastroenterology*. 2017 Jul;153(1):49-52.e5.
 17. Hassan AM, Osman HA, Mahmoud HS, Hassan MH, Hashim AA, Ameen HH. Sofosbuvir-daclatasvir improves hepatitis C virus-induced mixed cryoglobulinemia: Upper Egypt experience. *Infect Drug Resist*. 2018 Jun 27;11:895-901.
 18. Quartuccio L, Zuliani F, Corazza L, Scaini P, Zani R, Lenzi M, Tavoni A, Sebastiani M, Baldovino S, Urraro T, Saccardo F, Sbreglia C, Mazzaro C, Pioltelli P, Fraticelli P, Filippini D, Gabrielli A, Perrella O, Scarpato S, Roccatello D, Zignego AL, Ferri C, Bombardieri S, Pietrogrande M, Monti G, Galli M, De Vita S. Retreatment regimen of rituximab monotherapy given at the relapse of severe HCV-related cryoglobulinemic vasculitis: Long-term follow up data of a randomized controlled multicentre study. *J Autoimmun*. 2015 Sep;63:88-93.
 19. Roccatello D, Sciascia S, Baldovino S, Rossi D, Alpa M, Naretto C, Di Simone D, Menegatti E. Improved (4 Plus 2) Rituximab Protocol for Severe Cases of Mixed Cryoglobulinemia: A 6-Year Observational Study. *Am J Nephrol*. 2016 Apr;43(4):251-60.
 20. Ignatova T.M., Kozlovskaja L.V., Gordovskaja N.B., Chernova O.A., Milovanova S.Ju., Novikov P.I., Nekrasova T.P., Beketova T.V., Muhin N.A. *Terapevticheskij arhiv*. 2017; 89(5): 46-52 (in Russian).
 21. Mahale P, Engels EA, Li R, Torres HA, Hwang LY, Brown EL, Kramer JR. The effect of sustained virological response on the risk of extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Gut*. 2018 Mar;67(3):553-561.
 22. Retamozo S, Díaz-Lagares C, Bosch X, Bové A, Brito-Zerón P, Gómez ME, Yagüe J, Fornis X, Cid MC, Ramos-Casals M. Life-Threatening Cryoglobulinemic Patients With Hepatitis C: Clinical Description and Outcome of 279 Patients. *Medicine (Baltimore)*. 2013 Sep;92(5):273-84.
 23. Ramos-Casals M, Zignego A.L., Ferri C., Brito-Zerón P., Retamozo S., Casato M., Lamprecht P., Mangia A., Saadoun D., Tzioufas A.G., Younossi Z.M., Cacoub P.; International Study Group of Extrahepatic Manifestations related to HCV (ISG-EHCV). Evidence-based recommendations on the management of extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection // *J Hepatol*. 2017 Jun;66(6):1282-1299.
 24. Cacoub P, Vautier M, Desbois AC, Lafuma A, Saadoun D. Effectiveness and cost of hepatitis C virus cryoglobulinemia vasculitis treatment: From interferon-based to direct-acting antivirals era. *Liver Int*. 2017 Dec;37(12):1805-1813.
 25. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. European Association for the Study of the Liver. *J. of Hepatology*. 2015 Jul; 63(1): 199-236.
 26. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. European Association for the Study of the Liver. *J. of Hepatology*. 2018 Aug;69(2):461-511.
 27. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009 May; 150(9):604-12.
 28. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1996 Aug;24(2):289-93.
 29. Neustroeva Ju.A., Tihomirova T.A., Dunaeva N.V., Lapin S.V., Totoljan A.A. *Klin.lab.diagnostika*. 2007; 1: 37-41 (in Russian).
 30. Dunaeva N.V., Karev V.E., Vorob'jova O.A., Mazing A.V., Lapin S.V., Smirnov A.V., Gusev D.A. *Zhurnal Infektologii*. 2016; 8(2): 40-47 (in Russian).
 31. Dunaeva N.V., Jesaulenko E.V. *Zhurnal Inektologii*. 2011; 3(2): 15-20 (in Russian).
 32. Santoriello D, Pullella NK, Uday KA, Dhupar S, Radhakrishnan J, D'Agati VD, Markowitz GS. Persistent Hepatitis C Virus-Associated Cryoglobulinemic Glomerulonephritis in Patients Successfully Treated With Direct-Acting Antiviral Therapy. *Kidney Int Rep*. 2018 Apr 10;3(4):985-990.
 33. Yu XJ, Yu F, Song D, Wang SX, Song Y, Liu G, Zhao MH. Clinical and renal biopsy findings predicting outcome in renal thrombotic microangiopathy: a large cohort study from a single institute in China. *Scientific World Journal*. 2014;2014:680502.
 34. Schiavinato A, Zanetto A, Pantano G, Tosato F, Nabergoj M, Fogar P, Piva E, Gambato M, Franceschet E, Floreani A, Farinati F, Burra P, Russo FP, Plebani M. Polyclonal and monoclonal B lymphocytes response in HCV-infected patients treated with direct-acting antiviral agents. *J Viral Hepat*. 2017 Dec;24(12):1168-1176.

Авторский коллектив:

Дунаева Наталья Викторовна — заведующая отделением соматической патологии Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н., доцент; тел. + 7-921-741-88-20; e-mail: nvch@mail.ru

Колпащикова Елена Юрьевна — врач-инфекционист отделения хронических гепатитов Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел. + 7-906-251-09-63; e-mail: polet_orla@mail.ru

Романова Светлана Юрьевна — заведующая отделением хронических гепатитов Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н.; тел. + 7-921-919-82-57; e-mail: romanova_su@mail.ru

Кижло Светлана Николаевна — заведующая первым инфекционным отделением Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел. 8(812)495-92-68; e-mail: skizhlo@yandex.ru

Лапин Сергей Владимирович — заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра по молекулярной медицине Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, к.м.н.; тел. 8(812)994-53-24; e-mail: autoimmun@mail.ru

Гусев Денис Александрович — главный врач Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, д.м.н., профессор; тел. 8(812)251-08-53; e-mail: gusevden-70@mail.ru