

И.Ю. Головач<sup>1</sup>, Е.Д. Егудина<sup>2</sup>,  
Д.Г. Рекалов<sup>3</sup>, Л.В. Сапожниченко<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Клиническая больница  
«Феофания» Государственного  
управления делами, г. Киев

<sup>2</sup> Клиника современной  
ревматологии, г. Киев

<sup>3</sup> Запорожский государственный  
медицинский университет,  
г. Запорожье

<sup>4</sup> Государственное учреждение  
«Днепропетровская медицинская  
академия Министерства охраны  
здоровья Украины», г. Днепр

# КРИОГЛОБУЛИНЕМИЯ И КРИОГЛОБУЛИНЕМИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ В РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ВОПРОСЫ МЕНЕДЖМЕНТА И ЛЕЧЕНИЯ

## Резюме

В статье представлен современный взгляд на вопросы менеджмента и лечения криоглобулинемии и криоглобулинемического васкулита в ревматологической практике. Криоглобулинемия I типа представляет собой персистенцию моноклональных иммуноглобулинов, ассоциированное с В-клеточными лимфопролиферативными заболеваниями. Криоглобулинемия II и III типа, часто называемая смешанной криоглобулинемией, состоит из поликлональных иммуноглобулинов (Ig) G с или без моноклонального IgM с активностью ревматоидного фактора, связанная чаще всего с инфицированием вирусом гепатита С. Концентрация криоглобулинов выше 50 мг/л считается диагностически значимой для констатации криоглобулинемии. Продукция криоглобулинов, как правило, является следствием основного заболевания, что требует этиологической оценки в зависимости от иммунохимического определения компонентов криоглобулина. Диагноз криоглобулинемического васкулита (КВ) базируется на лабораторном обнаружении сывороточной криоглобулинемии в сочетании с характерными клиническими признаками и симптомами. Основные клинические проявления включают общие симптомы (тяжелая усталость, необъяснимая лихорадка с потерей веса или без нее), поражение кожи (ортостатическая пурпура, некротические язвы), суставов (артриты, артралгии), периферической нервной системы (моновевриты, полиневрит) и почек (мембранопролиферативный гломерулонефрит). Классификационные критерии КВ включают опросник, характерные клинические и лабораторные признаки. КВ диагностируется, если по крайней мере два из трех пунктов были положительными и пациент имеет позитивный результат при определении сывороточных криоглобулинов по крайней мере в двух определениях в течение 12 недель или больше. Лечение КВ остается сложной задачей из-за серьезных и специфических поражений органов-мишеней и иногда угрожающих для жизни проявлений. Стратегия лечения у пациентов с криоглобулинемией зависит от типа заболевания. При вторичной криоглобулинемии лечение основного заболевания имеет решающее значение. Цитостатическая терапия снижает уровни иммуноглобулинов и их вклад в синдром гипервязкости у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями и криоглобулинемией I типа. При КВ на фоне смешанной криоглобулинемии стратегия лечения основана на противовирусной, противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии. Цели терапии для КВ включают снижение уровня иммуноглобулинов и удаление антигена. Первая цель может быть достигнута с помощью иммунодепрессантов, в то время как вторая цель зависит от того, известен антиген или нет. При КВ, ассоциированном с ВГС, противовирусная терапия уменьшает количество антигенов. Однако при аутоиммунных заболеваниях потенциальный антиген обычно не распознается и используются только неспецифические иммуносупрессанты.

## Ключевые слова

Криоглобулинемия, васкулит, иммуноглобулины, клинические проявления, диагностика, лечение, ритуксимаб.

Криоглобулинемия — это обнаружение в сыровотке крови аномальных иммуноглобулинов (Ig), которые обратимо преципитируют при низкой температуре и снова растворяются при повышении температуры. Существуют три подтипа криоглобулинемии, в зависимости от состава

Ig. Криоглобулинемия I типа представляет собой отдельные моноклональные Ig (чаще всего IgM, редко IgG или IgA), тогда как II и III тип классифицируются как смешанная криоглобулинемия, поскольку они включают два типа Ig, обычно IgG и IgM [1]. Термин «криоглобулинемия» относится только к наличию криоглобулинов в сыровотке пациента. Криоглобулинемический васкулит

© И.Ю. Головач, Е.Д. Егудина, Д.Г. Рекалов, Л.В. Сапожниченко

(КВ) — это иммунокомплексно-опосредованное поражение мелких сосудов, реже — средних и крупных, включающее в себя наличие криоглобулинемии с клиническими проявлениями: триада Мельцера (криоглобулинемическая пурпура, артралгии, слабость), а также генерализованный васкулит с преимущественным поражением периферической и центральной нервной системы и почек, что обычно определяет прогноз заболевания.

Диагноз криоглобулинемического васкулита (КВ) основан на лабораторном обнаружении криоглобулинов в сочетании с характерными клиническими признаками (рис. 1) [2]. Продукция криоглобулинов чаще всего является следствием основного заболевания, которое требует этиологической оценки в зависимости от иммунохимического определения компонентов криоглобулина. В клинической практике верификация криоглобулинов должна проводиться всем пациентам с вирусом гепатита С (ВГС) или В (ВГВ) или без него, с типичными прояв-

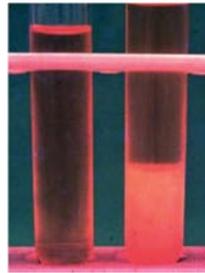
лениями КВ, включая пальпируемую ортостатическую пурпуру, артралгии и/или артрит, слабость, периферическую невропатию, синдром «сухого глаза», изменения в анализах мочи, серопозитивность по ревматоидному фактору или низкий уровень С4.

**Обнаружение и характеристика криоглобулинов.** Лабораторное обнаружение циркулирующих сывороточных криоглобулинов всегда необходимое мероприятие для соответствующей классификации и диагностики криоглобулинемии и КВ. После долгих дебатов было установлено, что концентрация криоглобулинов выше 50 мг/л считается диагностически значимой для констатации факта криоглобулинемии [3]. В стандартных серологических тестах для выявления криоглобулинов ложноотрицательные результаты обычно вызваны осаждением антител при низкой температуре, поэтому иммуноглобулиновые компоненты криопреципитата должны быть идентифицированы и классифицированы иммуноэлектрофорезом или иммуно-

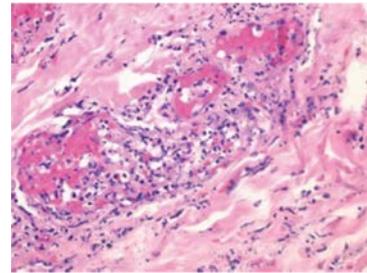
#### Клинические признаки



#### Серологические признаки



#### Гистологические признаки



#### Смешанная криоглобулинемия

- Возможное доклиническое состояние с или без РФ и/или низким С4
- Тщательная клиническая оценка возможных инфекционных (ВГС или ВГВ), аутоиммунных, гематологических, опухолевых заболеваний
- Мониторинг без лечения

#### Клинические признаки

- Пурпура
- Слабость
- Артралгия
- Вовлечение почек
- Вовлечение печени
- Вовлечение кожи
- Периферическая невропатия

#### Серологические признаки

- Смешанная криоглобулинемия
- РФ +
- Низкий С4

#### Патогистологические признаки

- Лейкоцитокластический васкулит
- Экспансия В-лимфоцитов

#### Клинические симптомы без криоглобулинемии

- Отсутствие криопреципитирующих ИК
- Повторить определение криоглобулинов с различными временными интервалами для подтверждения диагноза криоглобулинемического васкулита
- Тщательная клиническая оценка возможных инфекционных (например, ВГС, ВГВ), аутоиммунных, гематологических, опухолевых заболеваний

**Рис. 1. Клинические, серологические и гистологические признаки криоглобулинемического васкулита. Наличие смешанной криоглобулинемии может быть изолированным серологическим обнаружением возможного основного заболевания или признаком определенного криоглобулинемического васкулита. Криоглобулинемический васкулит представляет собой комбинацию серологических изменений (в основном смешанная криоглобулинемия с повышенной активностью ревматоидного фактора (РФ) и часто низким содержанием сывороточного компонента С4 и типичными клинико-гистологическими признаками (ортостатическая пурпура, лейкоцитокластический васкулит и поражение многих органов)).**

ВГВ – вирусный гепатит В; ВГС – вирусный гепатит С; ИК – иммунные комплексы.

фиксацией при 37 °С во избежание возможного осаждения и/или потери криоглобулинов [4]. Альтернативно, иммуноблоттинг или 2D электрофорез в полиакриламидном геле также могут использоваться для классификации сывороточных криоглобулинов [5]. Характеристика сывороточных криоглобулинов является обязательной для установления точного диагноза как криоглобулинемии, так и КВ [4, 5].

Как уже упоминалось, обнаружение криоглобулина может быть технически затруднено из-за значительной термической нестабильности криоглобулинов, которые легко осаждаются, если температура образца крови падает ниже 37 °С. Следовательно, оценка других лабораторных особенностей, которые предполагают криоглобулинемию, чрезвычайно важна. Так, для криоглобулинемии довольно специфичны некоторые комплементарные аномалии: снижение ранних компонентов (C1q, C2 и C4) и CН50 и увеличение уровней компонентов комплемента (C5 и C9) и ингибитора C1; при этом уровень C3 обычно нормальный [4]. Ревматоидный фактор (РФ) часто встречается при смешанной криоглобулинемии, но редко выявляется при криоглобулинемии I типа.

Уровни криоглобулинов в сыворотке обычно не коррелируют с тяжестью и/или активностью КВ [6]. Исключением является классический синдром гипервязкости, который может появляться при наличии очень высоких уровней криокрита. Данное состояние характеризуется аномально высокой вязкостью сыворотки и/или цельной крови из-за увеличения концентрации циркулирующих сывороточных иммуноглобулинов и типичных клинических симптомов, главным образом триады: кровотечений из слизистых оболочек, нарушения зрения и неврологических симптомов [7]. Синдром гипервязкости обычно возникает при криоглобулинемии I типа. Важно, что циркулирующие криоглобулины могут влиять на различные лабораторные исследования и ассоциироваться с ложной количественной оценкой белков плазмы, скоростью оседания эритроцитов, псевдолейкоцитозом, псевдотромбоцитозом или псевдомикроцитозом [7].

При обнаружении криоглобулинемии I типа необходимо проводить диагностический поиск основного В-клеточного лимфопролиферативного заболевания, в основном макроглобулинемии Вальденстрема, множественной миеломы или моноклональной гаммапатии [8]. Реже обнаруживаются другие В-клеточные заболевания, такие как хронический лимфоцитарный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз или В-клеточная неходжкинская лимфома. Лабораторное обнаружение криоглобулинов, состоящих из IgM, наво-

дит на мысль о болезни Вальденстрема, тогда как криоглобулинемия, включающая IgG или IgA, встречается при множественной миеломе или моноклональной гаммапатии.

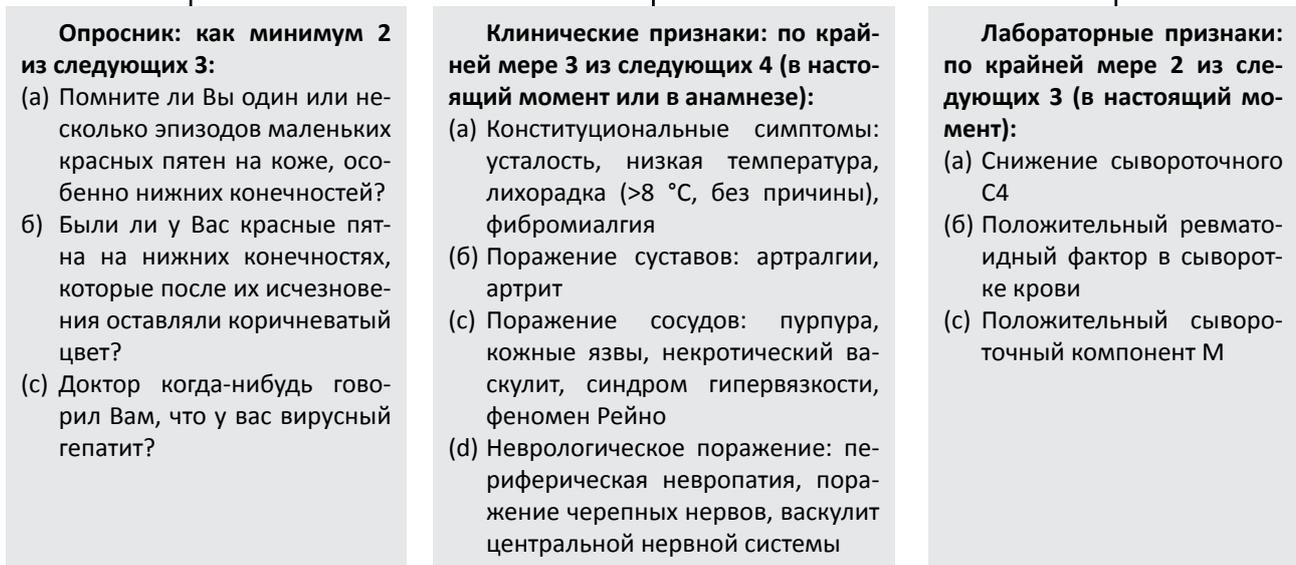
Смешанная криоглобулинемия II типа может быть обнаружена с помощью электрофореза и иммуноэлектрофореза, которые выявляют поликлональную гипергаммаглобулинемию (обычно IgG) с моноклональным компонентом (обычно IgMκ) [1]. Криоглобулинемия III типа включает только поликлональные компоненты иммуноглобулина [1]. Криоглобулинемии II и III типа в большей степени, чем I тип, ассоциированы с возникновением КВ.

**Диагностика КВ.** Диагноз КВ обычно основывается на ассоциации клинических симптомов васкулита, лабораторного определения сывороточных криоглобулинов и сниженного уровня C4 в сыворотке. Снижение уровня ранних компонентов каскада комплемента, таких как C4, почти всегда наблюдается при смешанной криоглобулинемии и используется в качестве косвенного теста. Кроме того, пациенты с сывороточными криоглобулинами и КВ должны быть протестированы на ревматоидный фактор, поскольку он почти всегда обнаруживается, особенно при смешанной криоглобулинемии типа II и III [9, 10].

Отсутствие четких классификационных критериев КВ способствовало проведению исследования [4] с участием европейских экспертов (рис. 2). Это исследование было разделено на две части, первая из которых посвящена разработке опросника, оценивающего наибольшую чувствительность и специфичность симптомов для КВ, во второй части исследования непосредственно разрабатывались классификационные критерии.

**Клиническая картина.** Иммунокомплексно-опосредованные нарушения проявляются КВ и поражением различных органов, однако механизмы поражения отдельных систем отличаются друг от друга и в некоторых случаях точно не установлены. Возможно, характер иммунокомплексного поражения органов, развивающегося при КВ, связан с физико-химическим структурным составом криокомплексов, имеющих различия при разных патологических состояниях. КВ чаще всего встречается при смешанной криоглобулинемии. Женщины заболевают чаще, чем мужчины, соотношение женщин и мужчин 2:1 [11]. Симптомы появляются в четвертом или пятом десятилетии жизни без различий по этническим группам [12]. Наиболее характерными общими симптомами являются тяжелая усталость и необъяснимая лихорадка с потерей веса или без нее [13]. В табл. 1 приведены основные клинические проявления и их частота при каждом типе криоглобулинемии.

Позитивный результат при определении сывороточных криоглобулинов по крайней мере в двух определениях в течение 12 недель или больше



**Рис. 2. Классификационные критерии криоглобулинемического васкулита (адаптировано нами по [2, 4]). Пациенты были классифицированы как имеющие КВ, если по крайней мере два из трех пунктов (опросник, клинический, лабораторный признак) были положительными и пациент имеет позитивный результат при определении сывороточных криоглобулинов по крайней мере в двух определениях в течение 12 недель или больше**

**Таблица 1. Основные клинические, лабораторные и ассоциированные проявления в соответствии с иммунохимическим типом криоглобулинемии [8, 12, 14]**

Имунохимический тип	I <sup>a</sup>	II-III <sup>b</sup>
<b>Кожа</b>		
Пурпура	80%	75-90%
Феномен Рейно	25-40%	20-30%
Дистальные язвы / некроз	30-35%	5-15%
Холод-индуцированные симптомы / холодовая крапивница	90-100%	0-10%
Ливедо	10-15%	5-10%
<b>Артралгия / артрит</b>	25-30%	50-80%
<b>Поражение нервной системы</b>		
Периферическая невропатия	30-50%	50-75%
Вовлечение ЦНС	чрезвычайно редко	5-10%
<b>Поражение почек</b>	15-30%	30-40%
<b>Поражение желудочно-кишечного тракта</b>	чрезвычайно редко	редко
<b>Поражение сердечно-сосудистой системы</b>	чрезвычайно редко	редко
<b>Поражение легких</b>	чрезвычайно редко	редко

Примечание. ЦНС — центральная нервная система; А — простая криоглобулинемия, состоящая из моноклонального иммуноглобулина; В — смешанная криоглобулинемия, тип II: моноклональные и поликлональные иммуноглобулины, тип III: только поликлональные иммуноглобулины.

Сосудистая пурпура часто является первым проявлением КВ; сначала поражаются нижние конечности с дальнейшим распространением на брюшную стенку. Пурпура, как правило, имеет рецидивирующее течение. Поражения представляют собой инфильтрированные незу-

дающие петехии или папулы с возможным последующим развитием дистального некроза, особенно у пациентов с криоглобулинемией I типа. Холод-индуцированные симптомы, такие как феномен Рейно и холодовая крапивница, встречаются у 25% пациентов в целом, причем также чаще у пациентов с криоглобулинемией I типа. Холодовая крапивница представляет собой хронические незудящие уртикарные высыпания, триггером которых является низкая температура [15]. Сыпь может быть индуцирована помещением кубика льда на предплечье пациента.

Суставные проявления (50-75%) часто представляют собой немигрирующие артралгии, затрагивающие преимущественно мелкие суставы кистей и коленные, реже поражаются локтевые и голеностопные суставы [16]. Характер поражения суставов двусторонний и симметричный без деформаций. Истинные артриты встречаются реже и являются неэрозивными [16]. В литературе описано также возможное вовлечение позвоночника и сакроилиальных сочленений, однако данное поражение опорно-двигательного аппарата достаточно редкое.

Поражение почек обычно является поздним проявлением болезни, но одним из наиболее жизнеугрожающих осложнений ВГС-ассоциированного КВ, и может непосредственно влиять на клинический исход заболевания. Пациенты с криоглобулинемическим нефритом имеют плохой прогноз, обусловленный

быстрой прогрессией заболевания, высокой частотой сопутствующей патологии, такой как инфекционные заболевания, заболевания печени и сердечно-сосудистая патология. Общая 10-летняя выживаемость после постановки диагноза КВ колеблется от 50 до 90% [17]. В когорте из 246 пациентов с криоглобулинемическим нефритом сердечно-сосудистые заболевания были основной причиной смерти у более 60% пациентов; пожилой возраст, более высокий уровень креатинина в сыворотке крови и повышенная протеинурия при постановке диагноза являются предикторами раннего развития почечной недостаточности и преждевременной смерти [17]. Протеинурия и микроскопическая гематурия являются основными проявлениями криоглобулинемического поражения почек [18]. Атипичный нефротический синдром или острый нефритический синдром встречаются намного реже [18]. Артериальная гипертензия является наиболее распространенным симптомом вовлечения почек при КВ, затрагивающим более 50% пациентов. У большинства пациентов заболевание почек медленно прогрессирует, а почечная недостаточность, требующая хронического диализа, встречается редко (<10%) [19].

При подозрении на поражение почек, например аномалии в анализе мочи с уменьшением или снижением скорости клубочковой фильтрации, требуется проведение нефробиопсии [20]. Типичным гистологическим проявлением является диффузный мембранопротрофирующий гломерулонефрит с мезангиальной пролиферацией, которая может иметь узловой вид [20]. Аморфные эозинофильные внутрипросветные тромбы и васкулиты, поражающие мелкие и средние сосуды (25%), с фибриноидным некрозом стенок сосудов имеют неблагоприятное прогностическое значение [1]. Иммунофлуоресценция позволяет верифицировать субэндотелиальные и внутрипросветные депозиты иммуноглобулинов, организованные в микротрубочки диаметром от 10 до 25 нм, идентичные тем, которые присутствуют в криопреципитате; С3 обнаруживается только в субэндотелиальных депозитах [3].

Периферическая нервная система является одним из основных органов-мишеней при КВ. Дистальная сенсорная или сенсомоторная полиневропатия, преобладающая на нижних конечностях, встречается у 2/3 пациентов, а множественный мононеврит — у 1/3. Начальные симптомы включают нарушения поверхностной чувствительности с невропатической болью и парестезией. Двигательные нарушения встречаются реже, появляются позже: от нескольких месяцев до нескольких лет и постепенно прогрессируют [21].

К редким клиническим проявлениям КВ относят вовлечение желудочно-кишечного тракта, органов дыхания, центральной нервной системы и сердечно-сосудистой системы (<5%). При поражении желудочно-кишечного тракта пациенты могут испытывать боли в животе, симулирующие клинику острого живота, также могут возникнуть кровотечения или перфорация полых органов. Эти желудочно-кишечные проявления обусловлены дистальным васкулитом, поражающим брыжеечные артериолы и капилляры. Кроме того, у пациентов с хронической ВГС-инфекцией и криоглобулинемией частота развития цирроза и показатели фиброза печени выше, чем у пациентов без криоглобулинемии [22].

Васкулит головного мозга — редкое клиническое проявление КВ, включающее в себя острый или подострый неврологический дефицит, головные боли, судороги, поражения черепных нервов и в некоторых случаях острые цереброваскулярные события [23]. Гистологически доказанный церебральный васкулит встречается очень редко. Предварительный диагноз основывается на результатах исследований изображений, в частности, магнитно-резонансной томографии или компьютерной томографии. Могут быть видны одно или несколько ишемических поражений, а также дистальная обструкция или неравномерность диаметра сосуда. Цереброспинальная жидкость обычно без патологических изменений, хотя сообщается о плеоцитозе и повышении уровня белка [3]. Один из предполагаемых механизмов ишемии головного мозга при КВ связан с внутрисосудистым осаждением криоглобулинов в малых мозговых сосудах без их воспаления.

Вовлечение сердечно-сосудистой системы встречается достаточно редко, однако ассоциируется с высокой смертностью. Развиваются микрососудистые поражения, вызывающие тяжелую сердечную недостаточность, которая является ведущей причиной смерти у пациентов с криоглобулинемией [8]. Посмертное обследование обнаруживает некротизирующий васкулит коронарных артериол. Также возможен инфаркт миокарда вследствие поражения крупных коронарных артерий. Острый перикардит является более распространенным проявлением и редко вызывает осложнения.

Поражение легких также встречается крайне редко. Облитерирующий бронхит, интерстициальная пневмония и синдромы альвеолярного кровотечения, вероятно, обусловлены васкулитом и лимфоцитарным альвеолитом [10].

**Патогистологические изменения при биопсии кожи.** Криоглобулинемия связана с некротизирующим лейкоцитокластическим васку-

литом, вовлекающим сосуды малого (артериолы, капилляры и венулы) и среднего калибра [24]. Воспалительный инфильтрат, состоящий преимущественно из лимфоцитов и моноцитов с небольшим количеством нейтрофилов, присутствует в основном вокруг кровеносных сосудов, образуя поверхностный слой и имея слабую тенденцию к инвазии в стенку сосудов [25]. Тем не менее у 20% пациентов может наблюдаться некротизирующий васкулит с фибриноидным некрозом, преимущественно с поражением сосудов среднего калибра, с проявлениями, сходными с узелковым полиартериитом [25].

**Дифференциальная диагностика.** Ассоциированные с ВГС и не-ВГС криоглобулинемии часто демонстрируют клинико-патологические особенности, которые мимикрируют ряд других аутоиммунных и/или неопластических расстройств, в частности первичный синдром Шегрена, ревматоидный артрит, мембранопрлиферативный гломерулонефрит, аутоиммунный тиреоидит и В-клеточные лимфомы [26]. Исходя из этого, необходима тщательная клинико-серологическая оценка пациентов для правильной верификации и диагностики отдельных клинических проявлений (рис. 3).

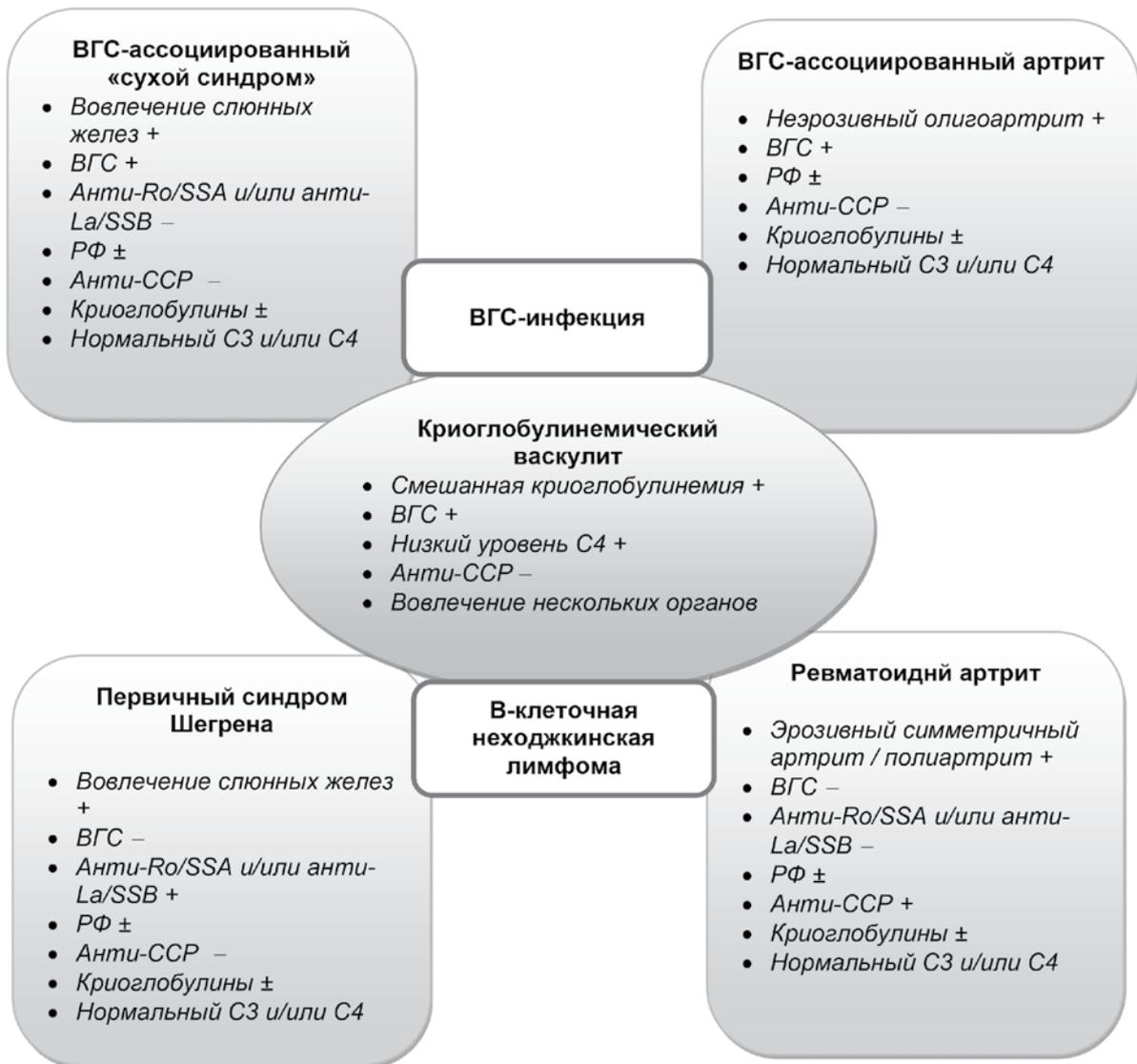
Как уже упоминалось, у пациентов с КВ обычно наблюдаются симптомы неэрозивного артрита [26], тем не менее у некоторых пациентов с ВГС-ассоциированным КВ может развиваться симметричный эрозивный полиартрит, что предполагает перекрест КВ и ревматоидного артрита. В этих случаях необходимо проводить исследования сывороточных антител к циклическому цитруллированному пептиду, которые могут быть использованы для дифференциальной диагностики этих двух состояний [27].

Связь между синдромом «сухого глаза», первичным синдромом Шегрена и КВ, особенно у пациентов с хронической ВГС-инфекцией, является еще одной интригующей проблемой. Ксеростомия и ксерофтальмия довольно часто выявляются при КВ [28]. Важно отметить, что КВ с «сухим синдромом» и первичный синдром Шегрена имеют ряд общих симптомов, которые усложняют своевременную постановку диагноза: ксеростомия и/или ксерофтальмия, артралгии, пурпура, позитивный ревматоидный фактор в сыворотке крови и наличие криоглобулинов, а также повышенный риск развития В-клеточной лимфомы присущи обоим заболеваниям [28]. Таким образом, для постановки правильного диагноза может потребоваться тщательная клиническая и лабораторная оценка состояния пациента. Специфические гистопатологические изменения слюнных желез и серопозитивность к специфическим аутоантителам (главным образом к антителам против экстра-

гируемых ядерных антигенов anti-Ro/SSA и/или anti-La/SSB) являются отличительными признаками первичного синдрома Шегрена. В отличие от первичного синдрома Шегрена, КВ с изолированным «сухим синдромом» характеризуется наличием ВГС-инфекции у подавляющего большинства пациентов [4].

Дифференциальный диагноз может оказаться более сложным у пациентов с отрицательным ВГС с симптомами как первичного синдрома Шегрена, так и КВ. Этим пациентам рекомендуется выставлять диагноз overlap-синдрома [29]. Перекрестный синдром часто характеризуется низкими сывороточными уровнями анти-Ro/SSA и/или анти-La/SSB наряду с высокими титрами смешанной криоглобулинемии, низким уровнем С4 в сыворотке, системными аутоиммунными проявлениями и сопутствующим развитием лимфом, которые могут быть причиной более тяжелых исходов. В настоящее время активно обсуждается вопрос, можно ли в клинической практике сочетание КВ с первичным синдромом Шегрена рассматривать как отдельную нозологическую единицу с соответствующими требованиями к мониторингу, особенностями лечения и прогноза [26].

Существует частый клинический перекрест (оверлап) между некоторыми заболеваниями, ассоциированными с вирусом гепатита С, и определенными аутоиммунными заболеваниями. В частности, криоглобулинемический васкулит, первичный синдром Шегрена и ревматоидный артрит демонстрируют сходные клинико-патологические признаки независимо от сопутствующего ВГС. Более того, ВГС может быть ассоциирован с «сухим синдромом» и/или артритом. Для первичного синдрома Шегрена характерен типичный гистопатологический паттерн при биопсии слюнных желез и наличие специфических аутоантител (анти-Ro/SSA и/или анти-La/SSB), которые редко встречаются у пациентов с КВ; наоборот, кожный лейкоцитокластический васкулит с поражением внутренних органов (гломерулонефрит и/или гепатит), с низким уровнем сывороточного компонента С4 и наличием ВГС-инфекции четко укладывается в диагноз КВ. Эрозивный симметричный полиартрит и сывороточные антитела к циклическому цитруллированному пептиду (анти-CCP), что типично для классического ревматоидного артрита, отсутствуют при ВГС-ассоциированной криоглобулинемии, для которой характерен неэрозивный олигоартрит. РФ, обнаруживаемый у ВГС-позитивных пациентов и при других аутоиммунных заболеваниях, является менее диагностически значимым маркером. Наконец, В-клеточные новообразования являются частым основным заболеванием при



**Рис. 3. Дифференциальный диагноз состояний, ассоциированных с вирусным гепатитом С и аутоиммунными заболеваниями**

Примечание. ВГС – вирус гепатита С; РФ – ревматоидный фактор; анти-CCP – антитела к циклическому цитруллированному пептиду; С3/С4 – фракции комплемента; анти-Ro/SSA и/или анти-La/SSB – антитела против экстрагируемых ядерных антигенов; «+» – наличие симптома/признака; «–» – отсутствие; «±» – возможное отсутствие или присутствие признака.

КВ, тем не менее В-клеточная неходжкинская лимфома (ВКНЛ) также может осложнить течение КВ (рис. 3).

**Лечение.** Согласно последним исследованиям, для лечения КВ, ассоциированного с ВГС, достаточно эффективной является комбинация противовирусных препаратов и/или ритуксимаба (анти-CD20 моноклональное антитело, запускающее гибель В-клеток) [1, 30-32]. Тем не менее КВ остается сложной задачей из-за серьезных специфических поражений органов-мишеней и иногда угрожающих для жизни проявлений [25]. Исследования, в которых сообщалось о влиянии лечения, показали, что смертность в исходе КВ составляет 8-15% [33]. В когорте пациентов с ВГС-ассоциированным КВ выживаемость через 1, 3, 5 и 10 лет составила 96, 86, 75 и 63% соответственно [34]. Наиболее

распространенными причинами смерти при КВ являются инфекционные осложнения (чаще сепсис), заболевания печени, ассоциированные с ВГС, сердечно-сосудистые события, реже — лимфома и/или новообразование. Исходными факторами, связанными с плохим прогнозом, являются наличие тяжелого фиброза печени, ассоциированного с ВГС, поражение нервной системы, почек и сердца [35]. Другой многофакторный анализ у пациентов с не-ВГС КВ показал, что возраст >60 лет и поражение почек были независимыми предикторами повышенной смертности [33].

Стратегия лечения у пациентов с криоглобулинемией зависит от типа заболевания. При вторичной криоглобулинемии лечение основного заболевания имеет решающее значение. Например, химиотерапия обычно снижает уров-

ни иммуноглобулинов и их вклад в синдром гипервязкости у пациентов с лимфопротеративными нарушениями и криоглобулинемией I типа. С другой стороны, при смешанной криоглобулинемии (тип II и III) стратегия лечения в основном основана на противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии. Цели терапии для КВ включают снижение уровня иммуноглобулина и удаление антигена. Первая цель может быть достигнута с помощью иммуносупрессантов; достижение второй цели зависит от верификации антигена. При КВ, связанном с ВГС, противовирусная терапия существенно уменьшает количество антигенов и, соответственно, улучшает исходы лечения КВ. Однако при аутоиммунных заболеваниях потенциальный антиген обычно не распознается, поэтому используются только неспецифические иммуносупрессанты.

Клиническое течение КВ непредсказуемо и тесно зависит от сопутствующих заболеваний и осложнений. Поэтому рекомендуется проводить тщательный мониторинг осложнений, угрожающих жизни, главным образом нефропатии, васкулита, В-клеточной лимфомы или других злокачественных новообразований.

Поскольку наиболее частым и угрожающим жизни проявлением КВ является поражение почек, терапию дифференцируют не только в зависимости от этиологического фактора, но и от наличия или отсутствия ренальных манифестаций.

Пациенты с поражением почек должны получать лечение в соответствии с двумя общими принципами. Во-первых, иммуносупрессивная терапия должна предоставляться в качестве инициальной терапии тем пациентам, у кото-

рых выявлено быстрое прогрессирующее, угрожающее органам или жизни течение, независимо от этиологии КВ. Эта иммуносупрессивная терапия обычно включает короткий курс глюкокортикоидов (для подавления воспаления) и/или лечение ритуксимабом [31, 32] (рис. 4). Пациенты с быстро прогрессирующим гломерулонефритом и/или нефротическим синдромом должны получать пульс-терапию метилпреднизолоном с последующим пероральным назначением глюкокортикоидов [24].

Циклофосфамид может быть использован для супрессии иммунной системы, однако ритуксимаб является предпочтительным агентом вследствие его меньшей токсичности. В случаях, когда терапия ритуксимабом недоступна, не дает клинического ответа или плохо переносится, в качестве альтернативы можно использовать терапию циклофосфамидом.

У некоторых пациентов с КВ и поражением почек, особенно с синдромом гипервязкости, можно использовать плазмаферез для снижения концентрации криоглобулинов в сыворотке крови [36]. Плазмаферез следует назначать в начале курса лечения и проводить ежедневно в течение 10-14 дней или 3 плазмафереза в неделю в течение 2-3 недель [37]. Жидкость для замены плазмы может представлять собой раствор альбумина, который должен быть нагрет, чтобы предотвратить осаждение циркулирующих криоглобулинов, или свежемороженая плазма у пациентов с риском кровотечения (например, после биопсии почки). Благодаря высокой молекулярной массе криоглобулинов, метод двойной фильтрации может быть очень эффективным для удаления криоглобулинов из



**Рис. 4. Тактика лечения криоглобулинемического васкулита в зависимости от степени тяжести и вовлечения органов-мишеней**

Примечание. ГН – гломерулонефрит; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ЦНС – центральная нервная система; ЦТА – цитотоксические агенты; ГК – глюкокортикоиды.

плазмы во время плазмафереза. Однако этот метод лечения не предотвращает образование новых криоглобулинов и должен проводиться наряду с терапией ритуксимабом для элиминации клонов В-клеток, которые продуцируют криоглобулины [38].

Всем пациентам рекомендуется проведение этиотропной терапии, направленной на этиологический фактор смешанной криоглобулинемии. Пациенты с хронической ВГС-инфекцией должны получать противовирусную терапию (табл. 2), пациенты с основным лимфопролиферативным или аутоиммунным заболеванием — соответствующую терапию, специфическую для конкретного заболевания. У пациентов с ВГС выбор определенных противовирусных препаратов зависит от степени нарушения функции почек. Прямое действие противовирусных, безинтерфероновых схем в настоящее время является предпочтительной терапией на основе улучшенных профилей безопасности и эффективности этих препаратов, а также высокого уровня клинического ответа. Продолжительность противовирусной терапии зависит от генотипа ВГС, степени фиброза и функции печени, предшествующего ответа на лечение, вирусной нагрузки (в некоторых случаях) и переносимости лечения.

Противовирусная терапия на основе интерферона показала положительный эффект при некоторых внепеченочных проявлениях ВГС [39]. Однако эти препараты имеют токсические побочные эффекты и ограниченную эффективность. Открытие прямых противовирусных агентов (DAA), которые непосредственно нацелены на неструктурные вирусные белки, участвующие в репликации ВГС, привели к прорыву в терапевтическом подходе к ВГС-инфекции. Текущая терапия основана на различных комбинациях DAA без интерферона с короткой продолжительностью терапии (обычно 8-24 недели) и минимальными побочными эффектами, а также высокой противовирусной эффективностью, приближающейся к 100% [40]. Использование противовирусных препаратов (особенно терапии на основе софосбувира) связано с улучшением прогноза у пациентов с ВГС-ассоциированным КВ [41]. Частота полной ремиссии при ВГС-КВ с поражением почек с применением противовирусной терапии софосбувиром плюс даклатасвир через 3, 6 и 12 месяцев составила 85, 90 и 90% соответственно [40]. Во всех случаях был достигнут устойчивый вирусологический ответ на 12-й неделе после лечения. Исчезновение криоглобулинемии было отмечено в 50% случаев, предполагая, что криоглобулин-продуцирующие клоны В-клеток могут сохраняться даже после подавления ВГС [41].

Противовирусную терапию следует отложить на 1-4 месяца у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, которым требуется начальная иммуносупрессивная терапия. Тем не менее у пациентов с КВ, ассоциированным с ВИЧ или ВГВ-инфекцией, антивирусная терапия всегда должна начинаться до или одновременно с иммуносупрессивной терапией, поскольку у этих пациентов существует высокий риск усиленной репликации вируса в результате применения ритуксимаба или циклофосамида [42]. В частности, ритуксимаб не следует применять у пациентов с активными обострениями гепатита: есть данные о фатальном молниеносном гепатите на фоне лечения ритуксимабом [43]. У некоторых пациентов с инфекцией ВГС в анамнезе, которая успешно была пролечена антивирусной терапией, могут наблюдаться клинические проявления криоглобулинемии, что является результатом экспансии клонов В-клеток или лимфомы, которая развилась в результате ВГС-инфекции. Эти пациенты также должны получать терапию ритуксимабом.

Частота клинического и лабораторного мониторинга пациентов зависит от активности заболевания, связанного с криоглобулинемией, режима лечения, сопутствующих заболеваний и переносимости терапии. Контроль показателей общего анализа крови, электролитов, сывороточного креатинина, тестирование функции печени и уровень глюкозы в крови должны проводиться еженедельно в течение первых 2 недель противовирусной терапии и ежемесячно после нее. Однако пациентам с циррозом печени и портальной гипертензией или нарушенной функцией почек потребуется более частое наблюдение из-за более высокого риска побочных эффектов. Все пациенты с КВ, которым проводится иммуносупрессивная терапия, должны также получать профилактику оппортунистических инфекций, таких как пневмоцистная пневмония, а также соответствующую возрастным нормам иммунизацию прививками, в идеале за несколько недель до начала иммуносупрессивной терапии.

При наличии экстраренальных проявлений терапия разнится не только от этиологического фактора, но и от степени тяжести и выраженности КВ [43]. Пациентам с легким течением

**Таблица 2. Прямые противовирусные агенты**

Ингибиторы NS3-NS4A (ингибиторы протеаз)	Ингибиторы NSSA	Ингибиторы NSSB
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Паритапревир — ритонавир               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Гразопревир</li> <li>• Глекапревир</li> </ul> </li> <li>• Воксилапревир               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Телапревир</li> <li>• Боцепревир</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Велпатасвир</li> <li>• Омбитасвир</li> <li>• Эльбасвир</li> <li>• Пибрентасвир</li> <li>• Даклатасвир</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Софосбувир</li> <li>• Дасабувир</li> </ul>

ВГС-ассоциированного васкулита необходимо назначать только новые противовирусные препараты (табл. 2), тогда как пациентам с васкулитом от умеренной до тяжелой степени может потребоваться кратковременный курс глюкокортикоидов для быстрого ингибирования повреждения, вызванного васкулитом, как «мост-терапия» к противовирусному лечению (рис. 4) [16, 44]. Внутривенную пульс-терапию метилпреднизолоном и иммуносупрессантами в сочетании с плазмаферезом следует использовать при наличии угрожающих для жизни проявлений, включая множественные и/или обширные кожные язвы, тяжелую нейропатию, поражение центральной нервной системы, альвеолярное кровотечение или желудочно-кишечную ишемию [16, 44]. Наиболее многообещающий подход к лечению ВГС-ассоциированной криоглобулинемии, исключающий применение глюкокортикоидов, основан на использовании В-клеточных агентов [30]. Препараты, вызывающие деплецию В-клеток, демонстрируют гораздо больше доказательств эффективности по сравнению с другими вариантами лечения (глюкокортикоиды и химиотерапевтические агенты), причем не только в отношении числа пролеченных пациентов, но также в отношении превосходящих результатов небольших контролируемых исследований, даже у пациентов с такими осложнениями, как цирроз печени [23]. В целом эффективность ритуксимаба продемонстрирована и подтверждена у 85% пациентов с кожными язвами, у 79% пациентов с артралгией, у 77% пациентов со слабостью и у 67% пациентов с периферической нейропатией [45].

Не-ВГС КВ является довольно редким клиническим состоянием, о котором сообщалось в нескольких международных исследованиях [46, 47]. Пациентам назначают наиболее подходящую специфическую противoinфекционную терапию в качестве первой линии в сочетании с кратковременными курсами глюкокортикоидов, плазмафереза и/или ритуксимаба при наиболее тяжелых проявлениях КВ. Основной инфекционной этиологией не-ВГС КВ является ВГВ [33]. Терапевтической целью является эрадикация ДНК ВГВ (маркера активной хронической инфекции) с использованием противовирусных агентов (энтекавир, агенты на основе интерферона, адефовир или ламивудин) [47]. Также сообщалось об успешном применении ритуксимаба в таких случаях в сочетании с противовирусными препаратами [33]. Тем не менее рецидивы КВ регистрируются достаточно часто, а зарегистрированная смертность достигает 25% у пациентов с хронической ВГВ-инфекцией и КВ [47].

Криоглобулинемия, которая не связана с гематологическими или инфекционными про-

цессами, должна рассматриваться как независимый первичный (идиопатический) васкулит или как ассоциация с другими системными аутоиммунными заболеваниями, главным образом с первичным синдромом Шегрена [48]. Терапевтический подход в данном случае базируется на использовании обычной иммуносупрессии и/или истощения В-клеток в попытке подавить экспансию клональных В-клеток, ответственных за синтез криоглобулинов. Традиционные подходы к индукции клинической ремиссии основываются на высокодозированной терапии глюкокортикоидами и циклофосфамидом, исходя из терапевтических стратегий, применяемых для других системных васкулитов. Азатиоприн и микофенолат мофетил в основном используются в качестве поддерживающих ремиссию агентов [7]. Однако, согласно последним данным, использование глюкокортикоидов и ритуксимаба (вместо циклофосфамида) может считаться наиболее обоснованным и рациональным терапевтическим подходом первой линии у пациентов с тяжелым неинфекционным КВ [49].

При криоглобулинемии, ассоциированной с гематологической патологией, основной терапевтической целью является воздействие на основное гематологическое заболевание, которое представляет собой преимущественно В-клеточные новообразования. Наиболее распространенными ассоциированными с КВ новообразованиями являются множественная миелома (преимущественно связанная с криоглобулинемией I типа и синдромом повышенной вязкости крови) и В-клеточная лимфома (чаще ассоциированная со смешанной криоглобулинемией II или III типа и КВ). Лечение основного моноклонального В-клеточного пролиферативного заболевания ассоциируется с улучшением и/или стабилизацией криоглобулинемических симптомов у большинства пациентов с криоглобулинемией I типа [12], хотя снижение уровня сывороточных криоглобулинов было достигнуто только у половины пациентов. Алкилирующие агенты, такие как циклофосфамид, бортезомиб (ингибитор протеасомы) и схемы на основе ритуксимаба, являются основными терапевтическими вариантами в данной клинической ситуации [50].

### Выводы

Течение КВ непредсказуемо и во многом определяется ассоциированными заболеваниями, типом криоглобулинемии, развившимися осложнениями и ответом на терапию. Иммуносупрессия традиционно рассматривается как первая линия лечения при тяжелом КВ, особенно при наличии поражения почек. Ритуксимаб является наиболее широко используемым биологическим

агентом для лечения КВ. Средство, вызывающее деплецию В-клеток, имеет более безопасный профиль, чем обычные иммунодепрессанты, и его применение существенно изменило клиническое течение ассоциированного с ВГС КВ, вызывая длительную ремиссию. Помимо иммуномодулирующего эффекта, ритуксимаб также играет важную роль, истощая CD19-позитивные В-клетки, которые, как известно, являются резервуарами ВГС. Долгосрочный результат зависит от возникновения тех или иных осложнений течения КВ. Эти пациенты подвержены хроническим инфекционным заболеваниям печени, вызванным ВГС, например фиброзу печени, циррозу и гепатоцеллюлярной карциноме. Пациенты с КВ, не ассоциированным с ВГС, имеют повышенный риск смерти, в основном из-за сепсиса, и четырехкратный повышенный риск развития В-клеточной неходжкинской лимфомы.

Необходимы дальнейшие исследования для определения методов лечения для тех немногих пациентов с КВ, которые являются ритуксимаб-рефрактерными и/или имеющие непереносимость к препарату. Рефрактерное течение КВ может быть определено как клиническая картина, которая не улучшается в течение 4-6 недель

после первоначального лечения, или улучшение <50% через 12 недель, или хронические стойкие проявления после >12 недель лечения [51]. В такой ситуации следует исключить другие заболевания, имитирующие КВ, сопутствующую инфекцию или рак, и критически учитывать соблюдение пациентом медицинских предписаний и адекватность назначаемой терапии. Были предложены альтернативные подходы для лечения рефрактерного КВ, включая абатацепт или тоцилизумаб. Среди прочих перспективными являются также новые биологические агенты, такие как В-клеточный фактор (активирующий В-клетки фактор (BAFF), член 13В суперсемейства лигандов фактора некроза опухоли) и агонисты интерлейкина-21. Роль плазмообмена и каскада двойной фильтрации для удаления криоглобулинов из сыворотки все еще можно принимать во внимание в наиболее тяжелых или рефрактерных случаях, особенно в присутствии высоких концентраций криоглобулина перед введением ритуксимаба. Опять же, сочетание этих новых агентов с противовирусными средствами прямого действия может способствовать контролю над васкулитным процессом и элиминацией вирусного триггера.

### Список использованной литературы

1. Cryoglobulinemia Vasculitis / P. Cacoub, C. Comarmond, F. Domont, et al. // *D. Am. J. Med.* — 2015. — Vol. 28, № 9. — P. 950-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.02.017>
2. Validation of the classification criteria for cryoglobulinaemic vasculitis / L. Quartuccio, M. Isola, L. Corazza, et al. // *Rheumatology*. — 2014. — Vol. 53, № 12. — P. 2209-2213; doi: 10.1093/rheumatology/keu271.
3. Desbois A.C. Cryoglobulinemia: An update in 2019 / A.C. Desbois, P. Cacoub, D. Saadoun // *Joint Bone Spine*. — 2019. — Vol. 4. — P. 1297-319X(19)30014-4; doi: 10.1016/j.jbspin.2019.01.01.
4. Preliminary classification criteria for the cryoglobulinaemic vasculitis / S. De Vita, F. Soldano, M. Isola, et al. // *Ann. Rheum. Dis.* — 2011. — Vol. 70. — P. 1183-1190; doi: 10.1136/ard.2011.150755.
5. Recommendations for the management of mixed cryoglobulinemia syndrome in hepatitis C virus- infected patients / M. Pietrogrande, S. De Vita, A.L. Zignego, et al. // *Autoimmun. Rev.* — 2011. — Vol. 10. — P. 444-454; doi: 10.1016/j.autrev.2011.01.008.
6. Hepatitis C virus syndrome: a constellation of organ- and non-organ specific autoimmune disorders, B cell non-Hodgkin's lymphoma, and cancer / C. Ferri, M. Sebastiani, D. Giuggioli, et al. // *World J. Hepatol.* — 2015. — Vol. 7, № 3. — P. 327-343; doi: 10.4254/wjh.v7.i3.327.
7. Cryoglobulinaemia / D. Roccatello, D. Saadoun, M. Ramos-Casals, et al. // *Nature reviews*. — 2018. — Vol. 4, № 1. — P. 11. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0009-4>
8. Presentation and prognosis of cardiac involvement in hepatitis C virus-related vasculitis / B. Terrier, A. Karras, P. Cluzel, et al. // *Am. J. Cardiol.* — 2013. — Vol. 111, № 2. — P. 265-72; doi: 10.1016/j.amjcard.2012.09.028.
9. The spectrum of type I cryoglobulinemia vasculitis: new insights based on 64 cases. / B. Terrier, A. Karras, J.E. Kahn, et al. // *Medicine (Baltimore)*. — 2013. — Vol. 92. — P. 61-68; doi: 10.1097/MD.0b013e318288925c.
10. Cryoglobulinemia: study of etiologic factors and clinical and immunologic features in 443 patients from a single center / O. Trejo, M. Ramos-Casals, M. Garcia-Carrasco, et al. // *Medicine (Baltimore)*. — 2001. — Vol. 80. — P. 252-262; doi: 10.1097/00005792-200107000-00004.
11. Cold Urticaria: A Rare Manifestation of Lymphoma / S. Soyigita, Z.C. Sozenera, E. Atillab, et al. // *Journal of Medical Cases*. — 2015. — Vol. 6, № 1. — P. 40-42; doi: <http://dx.doi.org/10.14740/jmc1803w>.
12. 2016 American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome / C.H. Shiboski, S.C. Shiboski, R. Seror, et al. // *Ann. Rheum. Dis.* — 2017. — Vol. 76. — P. 9-16; doi: 10.1002/art.39859.
13. Long-term outcome of monoclonal (type 1) cryoglobulinemia / A. Neel, F. Perrin, O. Decaux, et al. // *Am. J. Hematol.* — 2014. — Vol. 89, № 2. — P. 156-161; doi: 10.1002/ajh.23608.
14. Khaled H. Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphomas: A minireview / H. Khaled, F. Abu-Taleb, R. Haggag // *J. Adv. Res.* — 2017. — Vol. 8, № 2. — P. 131-137; doi: 10.1016/j.jare.2016.11.005.
15. Clinical presentation and monoclonal cryoglobulinemia / S. Sidana, S.V. Rajkumar, A. Dispenzieri, et al. // *Am. J. Hematol.* — 2017. — Vol. 92. — P. 668-73. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.24745>
16. The cryoglobulinaemias / M. Ramos-Casals, J.H. Stone, M.C. Cid, et al. // *Lancet*. — 2012. — Vol. 379, № 9813. — P. 348-360; doi: 10.1016/S0140-6736(11)60242-0.
17. Survival and Prognostic Factors in Mixed Cryoglobulinemia: Data from 246 Cases / C. Mazzaro, L.D. Maso, E. Mauro, et al. // *Diseases*. — 2018. — Vol. 6, № 2. — P. 35; doi: 10.3390/diseases6020035.

18. Renal-limited Cryoglobulinemic Vasculitis: Two Case Reports / N. Toriu, N. Sawa, M. Oguro, et al. // *Intern. Med.* — 2018. — Vol. 57, № 13. — P. 1879-1886; doi: 10.2169/internalmedicine.0131-17.
19. Vasculitis with renal involvement in essential mixed cryoglobulinemia: Case report and mini-review / S. Anis, K. Abbas, M. Mubarak, et al. // *World J. Clin. Cases.* — 2014. — Vol. 2, № 5. — P. 160-166; doi: 10.12998/wjcc.v2.i5.160.
20. Membranoproliferative glomerulonephritis and circulating cryoglobulins / R. Hiramatsu, J. Hoshino, T. Suwabe, et al. // *Clin. Exp. Nephrol.* — 2014. — Vol. 18, № 1. — P. 88-94; doi: 10.1007/s10157-013-0810-z.
21. Feldman L. Neurologic manifestations associated with cryoglobulinemia: A single center experience / L. Feldman, M. Dhamne, Y. Li // *J. Neurol. Sci.* — 2019. — Vol. 15. — P. 398:121-127; doi: 10.1016/j.jns.2019.01.041.
22. Association between cryoglobulinemia and liver fibrosis in chronic hepatitis C patients / B. Batsaikhan, C.I. Huang, M.L. Yeh, et al. // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2018. — Vol. 33, № 11. — P. 1897-1903; doi: 10.1111/jgh.14275.
23. Life-Threatening Cryoglobulinemic Patients With Hepatitis C: Clinical Description and Outcome of 279 Patients / S. Retamozo, C. Díaz-Lagares, X. Bosch, et al. // *Medicine (Baltimore).* — 2013. — Vol. 92, № 5. — P. 273-284; doi: 10.1097/MD.0b013e3182a5cf71.
24. Mixed cryoglobulinemia: a diagnostic and therapeutic challenge / M. Túlio, L. Carvalho, T. Bana e Costa, C. Chagas // *BMJ Case Rep.* — 2017. — Vol. 2017. — P. 2017219768; doi: 10.1136/bcr-2017-219768.
25. Cryoglobulinemic disease / S. Retamozo, P. Brito-Zerón, X. Bosch, et al. // *Oncology (Williston Park).* — 2013. — Vol. 27. — P. 1098-1105.
26. International diagnostic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic manifestations. A multidisciplinary expert statement / C. Ferri, M. Ramos-Casals, A.L. Zignego, et al. // *Autoimmun. Rev.* 2016. — Vol. 15, № 12. — P. 1145-1160; doi: 10.1016/j.autrev.2016.09.006.
27. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients / C. Ferri, M. Sebastiani, D. Giuggioli, et al. // *Semin. Arthritis Rheum.* — 2004. — Vol. 33. — P. 355-374.
28. Clinical features of 30 patients with cryoglobulinemia / X.H. Shi, J. Ma, C. Li, et al. // *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* — 2014. — Vol. 36, № 6. — P. 639-44; doi: 10.3881/j.issn.1000-503X.2014.06.015.
29. B cells and mixed cryoglobulinemia / C. Ferri, A. Antonelli, M.T. Mascia, et al. // *Autoimmun. Rev.* — 2007. — Vol. 7, № 2. — P. 114-120; doi:10.1016/j.autrev.2007.02.019.
30. 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 / L. Quartuccio, F. Zuliani, L. Corazza, et al. // *J. Autoimmun.* — 2015. — Vol. 63. — P. 88-93; doi: 10.1016/j.jaut.2015.07.012.
31. Improved (4 plus 2) Rituximab protocol for severe cases of mixed cryoglobulinemia: a 6-year observational study / D. Roccatello, S. Sciascia, S. Baldovino, et al. // *Am. J. Nephrol.* — 2016. — Vol. 43. — P. 251-260; doi: 10.1159/000445841.
32. Efficacy of low-dose rituximab for the treatment of mixed cryoglobulinemia vasculitis: phase II clinical trial and systematic review / M. Visentini, C. Tinelli, S. Colantuono, et al. // *Autoimmun. Rev.* — 2015. — Vol. 14, № 10. — P. 889-896; doi: 10.1016/j.autrev.2015.05.013.
33. Non HCV-related infectious cryoglobulinemia vasculitis: results from the French nationwide CryoVas survey and systematic review of the literature / B. Terrier, I. Marie, A. Lacraz, et al. // *J. Autoimmun.* — 2015. — Vol. 65. — P. 74-81; doi: 10.1016/j.jaut.2015.08.008.
34. Prognosis and ICU outcome of systemic vasculitis / P. Befort, P. Corne, T. Filleron, et al. // *BMC Anesthesiol.* — 2013. — Vol. 13. — P. 27; doi: 10.1186/1471-2253-13-27.
35. Hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis: A 20-year experience with treatment / T.M. Ignatova, L.V. Kozlovskaya, N.B. Gordovskaya, et al. // *Ter. Arkh.* — 2017. — Vol. 89, № 5. — P. 46-52; doi: 10.17116/terarkh201789546-52.
36. Goglin S. Current Treatment of Cryoglobulinemic Vasculitis / S. Goglin, S.A. Chung // *Curr. Treat. Options in Rheum.* — 2016. — Vol. 2. — P. 213. <https://doi.org/10.1007/s40674-016-0048-5>
37. Treatment of hepatitis C-related kidney disease / F. Fabrizi, P. Martin, P. Cacoub, et al. // *Expert Opin Pharmacother.* — 2015. — Vol. 16, № 12. — P. 1815-27; doi: 10.1517/14656566.2015.1066333.
38. Ostojic P. Managing refractory cryoglobulinemic vasculitis: challenges and solutions / P. Ostojic, I.R. Jeremic // *J. Inflamm. Res.* — 2017. — Vol. 10. — P. 49-54; doi: 10.2147/JIR.S114067.
39. International therapeutic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic disorders. A multidisciplinary expert statement / A.L. Zignego, M. Ramos-Casals, C. Ferri, et al. // *Autoimmun. Rev.* — 2017. — Vol. 16, № 5. — P. 523-541; doi: 10.1016/j.autrev.2017.03.004.
40. Banerjee D. Review article: safety and tolerability of directacting antiviral agents in the new era of hepatitis C therapy / D. Banerjee, K.R. Reddy // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2016. — Vol. 43. — P. 674-696; doi: 10.1111/apt.13514.
41. Efficacy and safety of sofosbuvir plus daclatasvir for treatment of HCV-associated cryoglobulinemia vasculitis / D. Saadoun, S. Pol, Y. Ferfar, et al. // *Gastroenterology.* — 2017. — Vol. 153, № 1. — P. 49-52; doi: 10.1053/j.gastro.2017.03.006.
42. Sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemia vasculitis: VASCUVALDIC study / D. Saadoun, V. Thibault, S.N. Si Ahmed, et al. // *Ann. Rheum. Dis.* — 2016. — Vol. 75, № 10. — P. 1777-82; doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208339.
43. HCV-positive status and hepatitis flares in patients with B cell non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab-containing regimens / M. Marignani, M. Mangone, M.C. Cox et al. // *Dig. Liver Dis.* 2011. — Vol. 43. — P. 139-142; doi: 10.1016/j.dld.2010.05.010.
44. Introducing treat-to-target strategies of autoimmune extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. Expert Rev / S. Retamozo, P. Brito-Zerón, L. Quartuccio, et al. // *Clin. Pharmacol.* — 2017. — Vol. 10. — P. 1085-1101; doi: 10.1080/17512433.2017.1357466.
45. The challenge of treating hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis in the era of anti-CD20 monoclonal antibodies and direct antiviral agents / D. Roccatello, S. Sciascia, D. Rossi, et al. // *Oncotarget.* — 2017. — Vol. 8, № 25. — P. 41764-41777; doi: 10.18632/oncotarget.16986.
46. HCV-unrelated cryoglobulinaemic vasculitis: the results of a prospective observational study by the Italian Group for the Study of Cryoglobulinaemias (GISC) / M. Galli, L. Oreni, F. Saccardo, et al. // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2017. — Vol. 35, № 1. — P. 67-76.
47. Hepatitis B virus related cryoglobulinemic vasculitis: A multicentre open label study from the Gruppo Italiano di Studio delle Crioglobulinemie — GISC / C. Mazzaro, L. Dal Maso, T. Urraro, et al. // *Dig. Liver Dis.* — 2016. — Vol. 48, № 7. — P. 780-4; doi: 10.1016/j.dld.2016.03.018.
48. Cryoglobulinaemic vasculitis at diagnosis predicts mortality in primary Sjögren syndrome: analysis of 515 patients / S. Retamozo, H. Gheitas, L. Quartuccio, et al. // *Rheumatology (Oxford).* — 2016. — Vol. 55, № 8. — P. 1443-1451; doi: 10.1093/rheumatology/kew194.
49. Predictors of early relapse in patients with non-infectious mixed cryoglobulinemia vasculitis: results from the French nationwide CryoVas survey / B. Terrier, I. Marie, D. Launay, et al. // *Autoimmun. Rev.* — 2014. — Vol. 13, № 6. — P. 630-634; doi: 10.1016/j.autrev.2013.11.006.
50. Clinico-biological characteristics and treatment of type I monoclonal cryoglobulinaemia: a study of 64 cases / S. Harel, M. Mohr, I. Jahn, et al. // *Br. J. Haematol.* 2015. — Vol. 168. — P. 671-678; doi: 10.1111/bjh.13196.
51. Cryoglobulinemia vasculitis: how to handle / A.C. Desbois, C. Comarmond, D. Saadoun, P. Cacoub // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2017. — Vol. 29, № 4. — P. 343-347; doi: 10.1097/BOR. 0000000000000390.

Надійшла до редакції 18.11.2019 р.