

16. Clausen P., Jensen J.S., Jensent G., Feldt-Rasmussen B. Plasma concentrations of endothelial vasoactive substances in clinically healthy subjects associations with urinary albumin excretion and ambulatory blood pressure. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2000; 60(2): 133—40.
17. *Natsional'nye rekomendatsii. National recommendations. Arterial*

- hypertension diagnosis, treatment, prevention / Mrochek A.G., Sidorenko G.I., Podpalov V.P. et al. Minsk; 2010. (in Russian)*
18. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension 2013. *Eur. Heart J.* doi: 10.1093/enrheartj/eh151
19. Holick M.F. Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 266—81.

Поступила (received) 04.09.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015
УДК 616.16-002-022:578.891]-036.1

КРИОГЛОБУЛИНЕМИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ИНФЕКЦИЕЙ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С

Дюйшеева Г.М., Гурская С.В., Каневская М.З.

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России, 119991, г. Москва

Для корреспонденции: Каневская Марина Зиновьевна — д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии № 1; e-mail: kanevskaya.m@mail.ru

Описан случай тяжелого рецидивирующего криоглобулинемического васкулита с поражением почек и распространенным некротическим поражением кожи. Обсуждаются данные литературы и подходы к лечению вариантов заболевания.

Ключевые слова: васкулит; криоглобулинемия; вирус гепатита С.

Для цитирования: Клини. мед. 2015; 93 (6): 56—61.

SEVERE HCV-ASSOCIATED CRYOGLOBULINEMIC VASCULITIS

Dyuishheeva G.M., Gurskaya S.V., Kanevskaya M.Z.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Correspondence to: Marina Z. Kanevskaya — MD, PhD, DSc, prof.; e-mail : kanevskaya.m@mail.ru

A case of severe recurrent cryoglobulinemic vasculitis with hepatic lesions and diffuse skin necrosis is described. The relevant literature data and approaches to the treatment of different forms of the disease are discussed.

Key words: vasculitis; cryoglobulinemia; hepatitis C virus.

Citation: Klin. med. 2015; 93 (6): 56—61. (in Russian)

Вирус гепатита С (HCV) часто выявляется у больных с криоглобулинемией. Криоглобулинемия при хроническом вирусном гепатите С (ВГС) может выявляться с частотой до 34—54%, а обнаружение маркеров HCV при криоглобулинемии достигает 75—90% [1, 2]. HCV может быть ассоциирован не только с криоглобулинемией и васкулитом, но и с антифосфолипидным синдромом, и, возможно, у больных с ревматоидным артритом, системной красной волчанкой (СКВ) и заболеваниями щитовидной железы [3]. Поражаются кожа (криоглобулинемическая пурпура; в более тяжелых случаях возникают язвы с преимущественной локализацией на верхних и нижних конечностях), суставы (артралгии), а также развивается генерализованный васкулит с поражением внутренних органов, периферической и центральной нервной системы. Поражение почек чаще всего проявляется в виде мезангиокапиллярного, реже — мезангиопротеративного гломерулонефрита [4, 5].

Мы наблюдали за больной 43 лет, которая поступила в отделение ревматологии ГКБ № 20 10.08.13 с жалобами на язвы в области голеней и стоп, сопровождающиеся нестерпимой болью, нарушением сна, а также на артралгии, общую слабость, повышение температуры тела, невозможность ходить из-за поражения кожи стоп и гиперестезии кожи.

Из анамнеза известно, что в 2005 г. на фоне полного благополучия появились отеки (до степени анасарки), которые нарастали в течение 3 мес, артериальное давление (АД) повышалось до 200/120 мм рт. ст. Лечилась в нефрологическом отделении; при обследовании выявлены криоглобулинемия и HCV-инфекция. Уровень креатинина составлял 105—200—120 от 105 до 120 мкмоль/л, суточная протеинурия достигала максимумом 1,5 г, значимых изменений осадка мочи не отмечено. Проводилось лечение преднизолоном в максимальной дозе 60 мг/сут. Обсуждался диагноз СКВ, эпизодически отмечалось повышение концентрации мочевой кислоты до 650 ммоль/л. Сформулирован диагноз: хронический гломерулонефрит с криоглобулинемией в рамках ВГС. Генотип, вирусную нагрузку не определяли. Таким образом, заболевание дебютировало тяжелым поражением почек в виде острого нефритического синдрома; несмотря на известный нам уровень протеинурии, возможно развитие в этот период нефротического синдрома. Длительность терапии преднизолоном точно не известна, но составляла около года с улучшением состояния больной, однако лабораторного контроля в этот период не было — больная не наблюдалась. В 2007 г. впервые появились язвы нижних конечностей. Вновь был назначен преднизолон в

дозе 30 мг/сут, что обеспечило клиническую ремиссию. В этой дозе больная принимала препарат постоянно, но в 2011 г. доза была увеличена до 80 мг/сут в связи с рецидивом нефритического синдрома и нарастанием язвенно-некротического васкулита. Дважды в год пациентка проходила стационарное обследование и лечение в нефрологическом или ревматологическом отделениях, однако характер терапии нам не известен. Обострений в течение нескольких лет не отмечалось, и, по-видимому, была достигнута ремиссия. Тем не менее за 1,5 года доза преднизолона не изменялась до мая 2012 г., когда у больной развился острый психоз. Наблюдалась у психиатра, преднизолон был полностью отменен в течение недели. Развитие психоза связали с длительной терапией большой дозой преднизолона. Более полугода сохранялась ремиссия заболевания без применения преднизолона или какой-либо иной иммуносупрессивной терапии. В январе 2013 г. при контрольном обследовании в ГКБ № 24 уровень креатинина составлял 103 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации — 58 мл/мин/1,73 м². Выявлялся нефритический синдром (протеинурия составляла 0,21—0,62 г/л, эритроцитурия — до 20—25 в поле зрения), нормохромная анемия легкой степени (гемоглобин 101—104 г/л, эритроциты $3,05—2,92 \cdot 10^{12}/л$), СОЭ 39—59 мм/ч. Повышен уровень мочевины до 13,1 ммоль/л и гамма-глутамилтранспептидазы до 118 Ед/л. Выполнена пункционная биопсия почки (06.02.13). Выявлен мезангиокапиллярный гломерулонефрит с крупными субэндотелиальными депозитами, внутрикапиллярными тромбами, утолщением базальной мембраны клубочков. При иммунофлюоресценции выявлены иммуноглобулины классов G и M в проекции гиалиновых тромбов и по периферии капиллярных петель (3+). В стационаре проведена терапия артериальной гипертензии и анемии. Эти же препараты рекомендованы для амбулаторного лечения. Иммуносупрессивная терапия не применялась. С апреля 2013 г. развилось ухудшение в виде прогрессирующего обострения язвенно-некротического васкулита. Больная консультирована в клинике профессиональных болезней им. Е.М. Тареева, где было рекомендовано проведение генно-инженерной биологической терапии ритуксимабом. Тем не менее на протяжении последующих нескольких месяцев терапия не менялась, больная наблюдалась амбулаторно. Язвы голени и стоп прогрессировали, увеличивались в размере, нарастал болевой синдром, из-за которого больная перестала ходить. Летом 2013 г. она возобновила прием преднизолона (по 25 мг/сут).

При поступлении состояние тяжелое; больная кричит из-за боли в ногах, не спит ночью. Активна только в пределах постели, не может наступать на стопы, пятки и передвигаться. Температура тела 37,6—38,5°C. Кожные покровы и слизистые оболочки бледные, голени отечны, отмечается припухлость тыла стоп, подошв и пяток. В области обеих голени, стоп и подошв множественные глубокие некротизированные участки кожи, склонные к абсцедированию, с гнойным отделяемым, резко болезненные, с гиперемией, синюшно-чер-

ной окраской и припухлостью неповрежденной кожи. Очаги диаметром до 12 см на фоне гиперпигментации на месте имевшихся ранее язв занимали максимальную поверхность голени. Выраженная гиперестезия неповрежденных участков кожи. Лимфатические узлы не увеличены. Молочные железы без особенностей. Питание нормальное, масса тела 52 кг, рост 160 см, индекс массы тела 22 кг/м². Умеренная припухлость и болезненность голеностопных суставов. Ограничение подвижности в плечевых суставах, преимущественно слева, неполное разгибание левого коленного сустава. Внутренние органы без видимой патологии. Частота сердечных сокращений 70 в минуту, артериальное давление 160/80 мм рт. ст. Печень и селезенка не увеличены. Мочеиспускание свободное, безболезненное, никтурия.

При обследовании была выявлена криоглобулинемия 4+ (количественное определение и типирование криобелков не проводили). Анализ крови (13.08.13): Hb 98 г/л, эр. $3,06 \cdot 10^{12}/л$, тр. $422 \cdot 10^{12}/л$, л. $9,85 \cdot 10^9/л$; СОЭ 60 мм/ч. С-реактивный белок 163 мг/л, креатинин 117—121—98 мкмоль/л, мочевины 28 ммоль/л, аланинаминотрансфераза 25 МЕ/л, аспартатаминотрансфераза 42 МЕ/л, билирубин 9 мкмоль/л, общий белок 57 г/л, сывороточное железо 12,3 мкмоль/л, гиперхолестеринемия и дислипидемия (холестерин 6,5, ммоль/л триглицериды 1,77 ммоль/л, липопротеины высокой плотности 2,11 ммоль/л, липопротеины низкой плотности 3,93 ммоль/л). Ревматоидный фактор 1,0. Суточная протеинурия (21.08.13) 0,26 г/сут. Антитела к ВИЧ, вирусу гепатита В не обнаружены. Антитела к HCV обнаружены. Генотип, вирусную нагрузку не определяют.

Инструментальные исследования выраженной патологии внутренних органов не выявили. По данным ультразвукового исследования, размер правой почки составляет 108 × 46 мм, левой — 106 × 48 мм, контуры ровные, четкие, толщина паренхимы 16 мм, эхогенность средняя. Чашечно-лоханочная система не расширена.

Сформулирован диагноз: криоглобулинемический васкулит (криоглобулинемия 4+), ассоциированный с HCV-инфекцией, с системными проявлениями: множественным рецидивирующим симметричным поражением кожи в виде некроза в области нижних конечностей, периферической полиневропатией с выраженным болевым синдромом, поражением почек по типу мезангиокапиллярного гломерулонефрита (нефробиопсия справа от 06.02.13), артериальная гипертензия III степени, хроническая болезнь почек IIIa, суставным синдромом (артралгии, артрит), высокой клинико-лабораторной активностью. Гиперурикемия. Анемия (нормохромная) средней степени смешанного генеза. Астено-тревожный компонент, соматогенно обусловленный.

Проведены трехкратная пульс-терапия метилпреднизолоном (по 500 мг), дважды — пульс-терапия циклофосфаном (по 600 мг), курс криофереза (6 процедур). Поддерживающая доза преднизолона 25 мг/сут. С обе-

зболивающей целью назначен трамадол (2 мл внутримышечно), при уменьшении болевого синдрома — диклофенак (100 мг/сут). Дополнительно психиатром были назначены карбамазепин, хлорпротексен, неуплептил. В качестве антибактериальной терапии назначали цефтриаксон (2 мл внутривенно), проводили обработку язв растворами антисептиков; использовали актовегин (10 мл внутривенно капельно), в качестве антигипертензивной терапии — нифедид XL (30 мг/сут), эналаприл (10 мг/сут), бисопролол (5 мг/сут), индапамид (2,5 мг/сут).

По завершении сеансов плазмафереза и пульс-терапии отмечалась положительная динамика, болевой синдром уменьшился, не было потребности в дополнительной обезболивающей терапии в виде трамадола внутримышечно; восстановился ночной сон, язвенные дефекты начали регрессировать, покрылись сухими струпами, уменьшились в размере, появились свежие грануляции. Больная могла вставать с постели, была активна в пределах палаты, выходила в коридор. В этот период возникла и нарастала гипопротеинемия, в связи с чем было назначено дополнительное белковое питание. Уровень криоглобулинов изменился незначительно (3+). АД нормализовалось. К 04.09.13 состояние больной на фоне терапии стабилизировалось, уровень гемоглобина возрос до 94 г/л, а общего белка — до 52 г/л. Обсуждался вопрос о выписке домой для продолжения терапии под наблюдением врачей поликлиники по месту жительства. С 05.09.13 на фоне ОРВИ болевой синдром рецидивировал, вновь возникла потребность в дополнительной обезболивающей терапии (трамадол по 2 мл), появилась синюшность, отечность, резкая болезненность в области дистальной фаланги V пальца левой кисти. Криоглобулины 3+, высокая лабораторная активность, лихорадка до 38°C. Проведена повторная пульс-терапия циклофосфаном в дозе 600 мг и трехкратно метилпреднизолоном (по 500 мг) с некоторым положительным эффектом; продолжена ангиопротекторная терапия. Для предупреждения тромбозов проводилась антикоагулянтная, антиагрегантная терапия. С 09.09.13 в области язв появилось гнойное отделяемое, температура тела повысилась до 38,5°C, в общем анализе крови — лейкоцитоз (до $13,6 \cdot 10^9/\text{л}$). В условиях хирургического отделения 13.09.13 произведена некрэктомия: под внутривенным наркозом частично иссечены участки некроза на задней поверхности левой голени, выделено около 2 мл гноя. Гемостаз достигнут тампонированием. В этот период вновь усилились проявления гломерулонефрита в виде проявлений нефритического синдрома с умеренной протеинурией (около 1 г/с), эритроцитурией (до 30 в поле зрения); уровень креатинина 112 мкмоль/л. АД удавалось поддерживать на уровне 150—160/95 мм рт. ст.

На фоне болевого синдрома повторялись ощущения тревоги, страха перед болью. К терапии добавлен грандаксин. С седативной целью при возбуждении, выраженном болевом синдроме больная получала сибазон (2 мл внутримышечно). Повторная пульс-терапия циклофосфаном (по 600 мг) проведена 20.09. и 27.09.13

(суммарная доза 3000 мг). Для стимуляции эритропоэза 26.09.13 однократно подкожно введен препарат мирцепа (100 мкг/0,3 мл). Дополнительно для коррекции гипопротеинемии внутривенно вводили 500 мл раствора аминоплазмы гепа

Самочувствие больной улучшилось, болевой синдром купирован, обезболивающей терапии не требовалось. Язвенные дефекты начали регрессировать, на месте участков некротизированной ткани определялась грануляционная ткань. Температура тела нормализовалась. Лабораторная динамика положительная: СОЭ снизилась с 65 до 47 мм/ч, С-реактивный белок уменьшился со 163 до 8 мг/л.

Больная была выписана 14.09.13. Рекомендовано продолжить регулярный прием преднизолона (30 мг/сут), вводить внутримышечно циклофосфан (по 200 мг 2—3 раза в неделю) под наблюдением ревматолога и строгим лабораторным контролем. При сохранении активности болезни, ее проявлений в виде поражения почек, язвенно-некротического поражения кожи на фоне продолженной иммуносупрессивной терапии больной была рекомендована анти-В-клеточная терапия ритуксимабом (мабтера) по 500 мг внутривенно капельно (4 инфузии с недельным интервалом); курсовая доза 2000 мг.

После выписки лечебные рекомендации выполнены не были, что определило рецидивирование болевого и язвенного процесса и вновь — обездвиженность больной. Дальнейшее лечение проводилось ритуксимабом (по 500 мг внутривенно капельно в течение 4 нед) в условиях ревматологического отделения ГКБ № 1 с положительным эффектом в виде уменьшения болевого синдрома, полного очищения язвенных дефектов и восстановления кожного покрова. Известно, что планируется проведение второго курса анти-В-клеточной терапии, но до настоящего времени он не проведен. По завершении этой терапии проявления нефритического синдрома купированы, но АД сохранялось не ниже 150/95 мм рт. ст., уровень азотистых шлаков — около 100 мкмоль/л.

Таким образом, приведенное наблюдение демонстрирует тяжелый вариант заболевания с рецидивирующим поражением почек (остронефритический/нефритический синдром), язвенным кожным васкулитом, сенсорной периферической невропатией. К сожалению, за годы болезни пациентка не имела постоянно наблюдавших ее врачей, меняла клиники, что в значительной степени объясняет запоздалое начало иммуносупрессивной терапии. Противовирусную терапию для этой больной мы не обсуждали. Наличие тяжелого поражения почек, проводимая иммуносупрессивная терапия определяли противопоказания к назначению противовирусной терапии у нашей пациентки. Вместе с тем представленное наблюдение показывает возможности современной терапии для улучшения состояния тяжелых больных даже в случае длительного и персистирующего течения системного криоглобулинемического поражения, ассоциированного с HCV.

Известно, что криоглобулинемический васкулит — иммуно-комплексное поражение сосудов мелкого и среднего калибров, включающее криоглобулинемию с клиническими проявлениями в виде криоглобулинемической пурпуры, артралгий, слабости (триада Мельтцера), а также генерализованный васкулит с преимущественным поражением периферической и центральной нервной системы, почек обычно определяют прогноз болезни [5, 6]. Пурпура у пациентов со смешанной криоглобулинемией описана в 80—100% случаев. Причиной развития пурпуры является преципитация иммунных комплексов в мелких сосудах кожи и реже подкожной клетчатки. Кожные изменения полиморфны, имеют инфильтративный характер, волнообразное течение и локализуются преимущественно на нижних конечностях, хотя могут располагаться и на туловище [4]. Часто встречаются язвы кожи, что указывает на активность заболевания. Язвы обычно располагаются в области лодыжек, а также на пальцах рук и ног [7], что и было у наблюдаемой больной.

Поражение суставов (артралгии) — один из самых частых симптомов заболевания (более 70% пациентов). Как правило, боль возникает в области пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых, бедренных, коленных и голеностопных суставов. Охлаждение нередко усиливает артралгии [5, 6].

Поражение нервной системы развивается у 2—69% больных [8]. Хроническая или рецидивирующая периферическая полиневропатия может наблюдаться как в дебюте заболевания, так и на любой стадии его течения; часто отмечаются проявления сенсорной или сенсомоторной невропатии. Могут возникать интенсивные двигательные расстройства и боль, что также является показанием к применению плазмафереза [6]. Мононевропатия встречается редко — как следствие ишемии из-за поражения эпинеуральных сосудов [8].

Вовлечение почек имеет огромное клиническое значение при любой форме иммунокомплексного васкулита [9]. При криоглобулинемии процент пациентов с поражением почек на момент установления диагноза колеблется от 8 до 54%, что, возможно, зависит от критериев отбора больных [10]. Основной морфологической формой поражения почек (почти у 80% больных), возникающей в рамках криоглобулинемического васкулита, ассоциированного с HCV-инфекцией, является криоглобулинемический мезангиокапиллярный гломерулонефрит (МКГН) (МКГН II типа) [10, 12]. Его особенностями является наличие внутрикапиллярных («внутрипросветных») тромбов, состоящих из преципитатов криоглобулинов и при электронной микроскопии имеющих вид фибриллярных или кристаллоидных структур; гиперклеточность клубочков из-за массивной инфильтрации лейкоцитами, главным образом моноцитами, выраженное утолщение и удвоение базальной мембраны клубочков, васкулит артерий мелкого и среднего калибра с участками фибриноидного некроза и моноцитарной инфильтрации стенки [15]. По данным С.В. Тэгай и соавт. [14],

у больных с HCV-инфекцией и поражением почек морфологическая картина криоглобулинемического МКГН выявлена у 75%, значительно реже отмечались криоглобулинемический и некриоглобулинемический гломерулонефрит. Клинически криоглобулинемический МКГН при ВГС примерно у половины больных проявляется умеренной протеинурией и/или микрогематурией с признаками нарушения функции почек и без них [11, 12]. В 20—25% случаев поражение почек начинается с нефротического и/или остроснефритического синдрома. Особенностью различных форм гломерулонефрита при смешанной криоглобулинемии является раннее развитие тяжелой артериальной гипертензии (до 90%), нередко трудноконтролируемой и с изменениями на глазном дне [13, 14]. Течение гломерулонефрита чаще волнообразное; периоды обострения совпадают с обострением системного васкулита [11—15].

У наблюдаемой больной выявлен МКГН с преобладанием иммуноглобулинов классов G и M в проекции гиалиновых тромбов, по периферии капиллярных петель и депозитов и, судя по результатам морфологического исследования почечного биоптата, имеется криоглобулинемия типа II [13—15]. Клинические проявления и характер течения почечного поражения демонстрируют тяжелый вариант поражения почек при КГЕ, ассоциированной с ВГС.

Диагностика криоглобулинемического васкулита основывается на оценке клинической картины болезни и подтверждается определением содержания криоглобулинов в сыворотке крови и результатами морфологического исследования биопсийных материалов [15].

Наиболее сложным вопросом является терапия. Еще до открытия HCV и определения его роли в патогенезе криоглобулинемического васкулита в терапии широко использовались глюкокортикоиды, цитостатики, методы афереза у больных с аутоиммунными проявлениями [16, 17].

Подход к медикаментозной терапии криоглобулинемического васкулита, ассоциированного с HCV-инфекцией, зависит от активности заболевания и наличия у больного угрожающих жизни или значительно ухудшающих ее качество осложнений [15, 17—19]. Противовирусная терапия больных с криоглобулинемическим синдромом, ассоциированным с хроническим ВГС, является важной составляющей лечения [20-22]. Помимо современных противовирусных препаратов, применяют средства, направленные на устранение В-клеточной пролиферации (ритуксимаб) [23, 24], на подавление иммунного воспаления, продукцию аутоантител и образование иммунных комплексов (традиционные иммуносупрессивные препараты) [16, 17], плазмаферез. Механизм иммуносупрессивного действия ритуксимаба связан с его способностью связываться с CD20-антигеном В-лимфоцитов, экспрессируемым ими на разных стадиях дифференцировки. В результате происходит разрушение В-клеток, участвующих в индукции аутоиммунного ответа. Показа-

но, что ответ на терапию ритуксимабом при антинейтрофильных цитоплазматических антителах (АНЦА)-ассоциированных системных васкулитах и смешанной криоглобулинемии наблюдался у 75—90% пациентов [23, 25, 26]. С накоплением клинического опыта, в том числе результатов применения ритуксимаба, по данным национальных регистров [23, 26] и в результате проведенных контролируемых клинических исследований [25, 26] подтверждена эффективность анти-В-клеточной терапии у больных с тяжелыми, резистентными к стандартной терапии АНЦА-ассоциированными и криоглобулинемическими васкулитами, в том числе у больных с тяжелым васкулитом на фоне ВГС [28—30], а также возможность его использования в сочетании с противовирусной терапией [26]. Выбор терапии основывается на оценке тяжести заболевания.

При ведении больных с системными васкулитами, в том числе с криоглобулинемическим васкулитом, хирургическое вмешательство необходимо при развитии осложнений васкулита (периферическая гангрена, тяжелые язвенные поражения и др.).

Таким образом, хронический гепатит С (до 34—54%) может быть ассоциирован с криоглобулинемией, которая приводит к развитию криоглобулинемического васкулита с обширным спектром внепеченочных поражений (язвенно-некротических изменений кожи, поражения суставов с развитием артритов, тяжелых форм поражения почек с артериальной гипертензией и почечной недостаточностью, полиневропатии, легочного васкулита, поражения сердечно-сосудистой системы. Сочетание некротизирующего кожного васкулита, гломерулонефрита с нарушением функции почек свидетельствует о тяжелом варианте заболевания, что и наблюдалось у наблюдаемой больной. Комплексная активная терапия кортикостероидами и цитостатиками должна начинаться при верификации диагноза, а ее объем зависит от проявлений и тяжести заболевания. Персистирующая криоглобулинемия у больных с HCV-инфекцией служит показанием для проведения противовирусной терапии с целью профилактики возникающих в ее рамках тяжелых органных поражений и развития лимфом.

Результаты практического применения моноклональных антител к CD20-рецепторам (препарат ритуксимаб) подтверждают эффективность препарата при устойчивом к стандартному лечению тяжелом васкулите на фоне вирусного гепатита С.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferri C., Sebastiani D., Giuggioli D. et al. Mixed cryoglobulinemia: Demographic, clinical, and serologic features and survival 231 patients. *Semin. Arthr. Rheum.* 2004; 33 (6): 355—77.
2. Ferri C., Mascia M.N. Cryoglobulinemic vasculitis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2006; 18: 54—63.
3. Насонов Е.Л. Перспективы применения ритуксимаба при аутоиммунных заболеваниях человека. *Русский медицинский журнал.* 2007; 15 (26): 1958—63.
4. Sanz I. Indications of rituximab in autoimmune diseases. *Drug Discov. Today Ther. Strateg.* 2009; 6 (1): 13—9.
5. McMurray R.W. Hepatitis C-associated autoimmune disorders. *Rheum. Dis. Clin. N. Am.* 1998; 24 (2): 353—74.

6. Monti G., Saccardo F., Pioltelli P. et al. The natural history of cryoglobulinemia: symptoms at onset and during follow-up. A report by the Italian Group for the Study of Cryoglobulinemias. *Clin. Exp. Rheum.* 1995; 13 (Suppl. 13): 129—33.
7. Galli M., Lavernizzi F., Monteverde A. et al. Cryoglobulinemic vasculitis. In: *Vasculitis*. New York: Oxford University Press; 2002: 500—3.
8. Pioltelli P., Maldifassi P., Vacca A. et al. GISC protocol experience in the treatment of essential mixed cryoglobulinemia. *Clin. Exp. Rheum.* 1995; 13 (Suppl. 13): 187—90.
9. Ferri C., La Civita L., Cirafissi C. et al. Peripheral neuropathy in mixed cryoglobulinemia: clinical and electrophysiologic investigations. *J. Rheum.* 1992; 19: 889—95.
10. Fornasieri A., D'Amico G. Type II mixed cryoglobulinemia, hepatitis C virus infection and glomerulonephritis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996; 11 (Suppl. 4): 25—30.
11. Гордовская Н.Б., Козловская Л.В. Поражение почек при смешанной криоглобулинемии. В кн.: *Нефрология* / Под ред. И.Е. Таревой. М.: Медицина; 2000: 304—7.
12. Козловская Л.В., Мухин Н.А., Гордовская Н.Б. и др. Факторы риска прогрессирования криоглобулинемического гломерулонефрита, связанного с вирусом гепатита С. *Клиническая медицина.* 2001; 4: 32—5.
13. Козловская Л.В., Гордовская Н.Б., Малышко Е.Ю. и др. Криоглобулинемическое поражение почек — особенности течения и лечение. *Нефрология и диализ.* 2002; 4 (1): 4—8.
14. Тэгай С.В., Лопаткина Т.Н., Косминкова Е.Н., Козловская Л.В. Поражение почек, ассоциированное с вирусом гепатитов В и С. *Consilium Medicum.* 2002; 7: 337—41.
15. Гордовская Н.Б., Козловская Л.В., Милованова С.Ю., и др. Криоглобулинемический васкулит с поражением почек, ассоциированный с вирусом гепатита С: современные возможности лечения. *Терапевтический архив.* 2013; 6: 78—84.
16. Thiel J., Peters T., Mas M.A. et al. Kinetics of hepatitis C (HCV) viraemia and quasispecies during treatment of HCV associated cryoglobulinemia with pulse cyclophosphamide. *Ann. Rheum. Dis.* 2002; 61: 838—41.
17. Васильев В.И., Симонова М.В., Сафонова Т.Н. и др. Современные подходы к использованию глюкокортикостероидных и цитотоксических препаратов в терапии болезни Шегрена. *Современная ревматология.* 2008; 2: 39—59.
18. Мухин Н.А., Козловская Л.В. Криоглобулинемический нефрит, ассоциированный с хронической инфекцией вируса гепатита С. *Терапевтический архив.* 2000; 6: 1—5.
19. Пальшина С.Г., Васильев В.И. Криоглобулинемический васкулит. *Научно-практическая ревматология.* 2010; 4: 59—66.
20. McHutchinson J., Gordon S.C., Schiff E.R. et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339 (21): 1485—92.
21. Лопаткина Т.Н. Опыт лечения хронического гепатита С высокими дозами интерферона альфа 2b. *Вирусные гепатиты.* 1999; 3 (7): 16—9.
22. Scagnolari C., Casato M., Bellomi F. et al. Serum Interferon (IFN)-neutralising antibodies and bioactivities of IFNs in patients with severe type II essential mixed cryoglobulinemia. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2003; 10 (1): 70—7.
23. Насонов Е.Л. Перспективы применения ритуксимаба при аутоиммунных заболеваниях человека. *Российский медицинский журнал.* 2007; 15 (26): 1958—63.
24. Levesque M.C., St Clair E.W. B cell-directed therapies for autoimmune disease and correlates of disease response and relapse. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121 (1): 13—21.
25. De Vita S., Quartuccio L. Rituximab as possible first-line therapy for glomerulonephritis in HCV-related mixed cryoglobulinemia. *Rheumatology.* 2006; 45: 784—5.
26. Saadoun D., Resche-Rigon M., Sene D. Rituximab combined with peg-interferon-ribavirin in refractory HCV-associated cryoglobulinemia vasculitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67: 1431—6.
27. Милованова С.Ю., Козловская Л.В., Гордовская Н.Б. HCV-ассоциированный криоглобулинемический васкулит с тяжелым поражением почек и развитием В-клеточной лимфомы. Современные возможности изменения прогноза с помощью моноклональных антител к CD20 и противовирусной терапии. *Клиническая нефрология.* 2011; 2: 61—9.
28. Levesque M.C., St Clair E.W. B cell-directed therapies for autoimmune disease and correlates of disease response and relapse. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121 (1): 13—21.

29. Furst D.E., Keystone E.C., Fleischmann R. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69: i2—29.
30. Игнатова Т.М., Мухин Н.А. Современные возможности лечения криоглобулинемического васкулита и В-клеточной лимфомы, обусловленных вирусом гепатита С. *Терапевтический архив.* 2012; 11: 81—8.

REFERENCES

- Ferri C., Sebastiani D., Giuggioli D. et al. Mixed cryoglobulinemia: Demographic, clinical, and serologic features and survival 231 patients. *Semin. Arthr. Rheum.* 2004; 33 (6): 355—77.
- Ferri C., Mascia M.N. Cryoglobulinemic vasculitis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2006; 18: 54—63.
- Nasonov E.L. Prospects of application of a rituximab at autoimmune diseases of the person. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal.* 2007; 15 (26): 1958—63. (in Russian)
- Sanz I. Indications of rituximab in autoimmune diseases. *Drug Discov. Today Ther. Strateg.* 2009; 6 (1): 13—9.
- McMurray R.W. Hepatitis C-associated autoimmune disorders. *Rheum. Dis. Clin. N. Am.* 1998; 24 (2): 353—74.
- Monti G., Saccardo F., Pioltelli P. et al. The natural history of cryoglobulinemia: symptoms at onset and during follow-up. A report by the Italian Group for the Study of Cryoglobulinemias. *Clin. Exp. Rheum.* 1995; 13 (Suppl. 13): 129—33.
- Galli M., Lavernizzi F., Monteverde A. et al. Cryoglobulinemic vasculitis. In: *Vasculitis*. New York: Oxford University Press; 2002: 500—3.
- Pioltelli P., Maldifassi P., Vacca A. et al. GISC protocol experience in the treatment of essential mixed cryoglobulinemia. *Clin. Exp. Rheum.* 1995; 13 (Suppl. 13): 187—90.
- Ferri C., La Civita L., Cirafissi C. et al. Peripheral neuropathy in mixed cryoglobulinemia: clinical and electrophysiologic investigations. *J. Rheum.* 1992; 19: 889—95.
- Fornasieri A., D'Amico G. Type II mixed cryoglobulinemia, hepatitis C virus infection and glomerulonephritis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996; 11 (Suppl. 4): 25—30.
- Gordovskaya N.B., Kozlovskaya L.V. Damage of kidneys at the mixed cryoglobulinemia. In: *Nefrologiya*. Moscow: Meditsina; 2000: 304—7. (in Russian)
- Kozlovskaya L.V., Mukhin N.A., Gordovskaya N.B. et al. Risk factors of progressing of the cryoglobulinemic glomerulonephritis connected with a hepatitis C virus, *Klinicheskaya meditsina.* 2001; 4: 32—5. (in Russian)
- Kozlovskaya L.V., Gordovskaya N.B., Malyshko E.Yu. et al. Cryoglobulinemic damage of kidneys — features of a current and treatment. *Nefrologiya i dializ.* 2002; 4 (1): 4—8. (in Russian)
- Tegai S.V., Lopatkina T.N., Kosminkova E.N., Kozlovskaya L.V. The damage of kidneys associated with a virus of hepatitis B and C. *Consilium Medicum.* 2002; 7: 337—41. (in Russian)
- Gordovskaya N.B., Kozlovskaya L.V., Milovanova S.Yu. et al. Cryoglobulinemic vasculitis with damage of kidneys associated with a hepatitis C virus: modern opportunities of treatment. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2013; 6: 78—84. (in Russian)
- Thiel J., Peters T., Mas M.A. et al. Kinetics of hepatitis C (HCV) viraemia and quasispecies during treatment of HCV associated cryoglobulinemia with pulse cyclophosphamide. *Ann. Rheum. Dis.* 2002; 61: 838—41.
- Vasil'ev V.I., Simonova M.V., Safonova T.N. et al. Modern approaches to application of the glyukokortikosteroid and cytotoxic medicines in therapy of Shegren disease. *Sovremennaya Revmatologiya.* 2008; 2: 39—59. (in Russian)
- Mukhin N.A., Kozlovskaya L.V. The cryoglobulinemic nephrite associated with a chronic infection of a virus of hepatitis C. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2000; 6: 1—5. (in Russian)
- Pal'shina S.G., Vasil'ev V.I. Cryoglobulinemic Vasculitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2010; 4: 59—66. (in Russian)
- McHutchinson J., Gordon S.C., Schiff E.R. et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339 (21): 1485—92.
- Lopatkina T.N. Experience of treatment of chronic hepatitis C with high doses of interferon alfa-2b, *Virusnye gepatity.* 1999; 3 (7): 16—9. (in Russian)
- Scagnolari C., Casato M., Bellomi F. et al. Serum Interferon (IFN)-neutralising antibodies and bioactivities of IFNs in patients with severe type II essential mixed cryoglobulinemia. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2003; 10 (1): 70—7.
- Nasonov E.L. Prospects of application of a rituximab at autoimmune diseases of the person. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal.* 2007; 15 (26): 1958—63. (in Russian)
- Levesque M.C., St Clair E.W. B cell-directed therapies for autoimmune disease and correlates of disease response and relapse. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121 (1): 13—21.
- De Vita S., Quartuccio L. Rituximab as possible first-line therapy for glomerulonephritis in HCV-related mixed cryoglobulinemia. *Rheumatology.* 2006; 45: 784—5.
- Saadoun D., Resche-Rigon M., Sene D. Rituximab combined with peg-interferon-ribavirin in refractory HCV-associated cryoglobulinemia vasculitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67: 1431—6.
- Milovanova S.Yu., Kozlovskaya L.V., Gordovskaya N.B. HCV-associated cryoglobulinemic vasculitis with a severe damage of kidneys and development of the B-cellular lymphoma. Modern opportunities of change of the forecast with monoclonal antibodies to CD20 and antiviral therapy. *Klinicheskaya nefrologiya.* 2011; 2: 61—9. (in Russian)
- Levesque M.C., St Clair E.W. B cell-directed therapies for autoimmune disease and correlates of disease response and relapse. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121 (1): 13—21.
- Furst D.E., Keystone E.C., Fleischmann R. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69: i2—29.
- Ignatova T.M., Mukhin N.A. Modern opportunities of treatment of a cryoglobulinemic vasculitis and the B-cellular lymphoma caused by a hepatitis C virus. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2012; 11: 81—8. (in Russian)

Поступила (received) 26.10.14