

616.36-002.2-085:615.281.8

**ОПЫТ ТЕРАПИИ ПЕГИЛИРОВАННЫМ ИНТЕРФЕРОНОМ АЛЬФА И РИБАВИРИНОМ
ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С, ОСЛОЖНЁННОГО РАЗВИТИЕМ СМЕШАННОЙ
КРИОГЛОБУЛИНЕМИИ**

*Н.В.Дунаева, *М.А.Гезей, *Е.Ю.Колпашчикова, *С.Ю.Романова, **Ю.И.Шевчик, **Ю.В.Дроздова,
***А.В.Мазинг, ***С.В.Лалин, Е.И.Архипова, *Д.А.Гусев, Н.Е.Стуколкина

**THERAPY OF CHRONIC HEPATITIS C COMPLICATED BY MIXED CRYOGLOBULINEMIA
WITH PEGYLATED INTERFERON ALPHA AND RIBAVIRIN**

*N.V.Dunaeva, *M.A.Gezey, *E.Yu.Kolpashchikova, *S.Yu.Romanova, **Yu.I.Shevchik, **Yu.V.Drozdova,
***A.V.Mazing, ***S.V.Lapin, E.I.Arkipova, *D.A.Gusev, N.E.Stukolkina

Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями (Санкт-Петербург), ** Научно-исследовательский институт гриппа (Санкт-Петербург), * Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова, Институт медицинского образования НовГУ, nvch@mail.ru*

Цель исследования — изучить вирусологическую эффективность и безопасность противовирусной терапии (ПВТ) хронического гепатита С (ХГС), осложнённого развитием вторичной смешанной криоглобулинемии (КГМ) с использованием пегилированного интерферона альфа-2 и рибавирина. В исследование включено 59 больных ХГС. Среди всех включённых в исследование пациентов без КГМ устойчивый вирусологический ответ (УВО) отмечался у 71%, а среди пациентов с КГМ только у 34% (р критерия χ^2 0,006). У больных с КГМ частота УВО снижалась с ростом криокрита. При логистическом регрессионном моделировании с обратным условным включением параметров независимыми предикторами достижения УВО в группе пациентов, включённых в исследование (n=59), были (отрицательная связь) наличие и уровень криоглобулинов, возраст пациентов на момент включения в исследование. Константа уравнения регрессии 5,252 (p=0,005). Летальных исходов в ходе терапии и периоде наблюдения не было. Полученные данные указывают на невысокую эффективность и недостаточную безопасность ПВТ пегилированным интерфероном и рибавирином ХГС, осложнённого КГМ, особенно при высоких цифрах криокрита.

Ключевые слова: хронический гепатит С, криоглобулинемия, противовирусная терапия

Research aim was to study virologic efficacy and safety of antiviral therapy (AVT) of the chronic hepatitis C (CHC) complicated by secondary mixed cryoglobulinemia (MC) with pegylated interferon alfa-2 and a ribavirin. We studied 59 cases of CHC (without HIV, hepatitis B virus), among them MC was found in 35 patients. Therapy by a pegylated interferon an alpha 2 and ribavirin 15 mg/kg/days was initiated in all studied patients. After the end of treatment sustained virologic response by the week 24 (SVR 24) was found in 71% of patients without MC and only in 34% with MC (p criterion χ^2 0,006). Among patients with MC the incidence of SVR 24 was significantly higher in cases with low cryocrit. Logistic regression modeling had shown that the level of cryoglobulin and the age of patients at the beginning of treatment were independent predictors of achievement of SVR24 in our patients (n=59). Regression constant was 5,252 (p=0,005). There were no serious adverse events and lethal outcomes during therapy. Our data demonstrated low efficiency and insufficient safety of AVT with pegylated interferon and ribavirin in CHC complicated with MC with high cryocrit levels.

Keywords: chronic hepatitis C, cryoglobulinemia, antiviral therapy

Введение. По данным ВОЗ в мире насчитывается около 71 млн. больных хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита С (HCV) [1]. Частота развития криоглобулинемии (КГМ) — патологического состояния, при котором в крови обнаруживаются иммуноглобулины, способные преципитировать в условиях холода [2] среди больных хроническим гепатитом С (ХГС), варьирует, в среднем составляя 44% [3]. Криоглобулинемия с невысоким уровнем криокрита часто является бессимптомной лабораторной находкой у больных ХГС [4-6]. Рост уровня криокрита в ходе прогрессирования заболевания приводит к формированию ряда опосредованных HCV-ассоциированной криоглобулинемией внепечёночных проявлений, таких как криоглобулинемический васкулит, мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, синдром Шегрена, ревматоидно-подобный артрит, В-клеточная неходжкинская лимфома, которые в свою очередь существенно влияют на продолжительность и качество жизни пациентов [7-11], требуют значимых финансовых затрат на терапию [10, 12]. Этиотропной терапией HCV-ассоциированной криоглобулинемии является противовирусная терапия, в различных режимах: монотерапия интерфероном короткого действия, интерфероном короткого действия в сочетании с рибавирином, пегилированным интерфероном в сочетании с рибавирином, пегилированным интерфероном в сочетании с рибавирином и ингибиторами протеазы, безинтерфероновыми схемами.

Цель исследования. Изучить вирусологическую эффективность и безопасность ПВТ ХГС, осложнённого развитием вторичной КГМ с использованием пегилированного интерферона альфа-2 и рибавирина.

Материалы и методы. В данное исследование включено 59 больных ХГС (без признаков ко-инфекции ВИЧ, вируса гепатита В), обследованных на наличие КГМ, которым была начата/проведена терапия с использованием пегилированного интерферона альфа-2 и рибавирина в период с 2009 по 2015 гг. Все включённые в исследование пациенты прошли обследование через 24 недели после завершения/досрочного прекращения ПВТ. Не завершили по разным причинам курс ПВТ 14 человек (23,7%). Пациенты были распределены на группы: без КГМ (n=24) и с КГМ (n=35). В последующем для более детального анализа группа больных с наличием криоглобулинов была разбита на 3 подгруппы в зависимости от уровня криокрита (соотношения объёма криопреципитата к объёму сыворотки): с криокритом 1—4% (n=10), с криокритом 5—9% (n=12), с криокритом $\geq 10\%$ (n=13).

Методы исследования включали сбор следующих данных:

— анамнестические данные для определения предположительных сроков инфицирования и исключения наркотической и алкогольной зависимостей. В исследование включали лишь пациентов, которые более 6 месяцев не употребляли наркотики и/или алкоголь;

— клинический анализ крови с тромбоцитами;

— биохимический анализ крови;

— расчетную скорость клубочковой фильтрации (по формуле СКД-ЕРІ 2009 [13]);

— общий анализ мочи, в ряде случаев – суточную потерю белка;

— антитела к вирусам гепатитов С (HCV), В, Д;

— генотипирование HCV, выделение рибонуклеиновой кислоты (РНК) вируса из плазмы крови проводили методом качественной полимеразно-цепной реакции (ПЦР) с последующей электрофоретической верификацией 1а, 1в, 2 и 3а 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);

— определение стадии фиброза ткани печени (по Metavir) методом чрезкожной биопсии печени или фиброэластографии на аппарате FibroScan® 502 (Echosens, Франция).

— полуколичественное визуальное определение наличия криоглобулинов в сыворотке крови по методике, оптимизированной нами ранее для условий клинико-диагностических лабораторий [14].

— детекция ревматоидного фактора (РФ) с использованием метода агглютинации частиц латекса (РАО «БИОПРЕПАРАТ», Санкт-Петербург).

— определение антинуклеарного фактора (АНФ), антимиохондриальных антител (АМА), антигладкомышечных антител (АГМА), антител к обкладочным клеткам желудка (АПКЖ), антител к митохондриям печени и почек 1 типа (LKM-1) методом нРИФ. Для выявления АНФ в качестве субстрата использовали клетки перевиваемой клеточной линии аденокарциномы гортани человека HEp-2 (Euroimmun AG, Германия). Для выявления АГМА, АМА, LKM-1 использовали криосрезы комбинации тканей крысы – желудка, почки и печени (Euroimmun AG, Германия).

Оценивали: *отсутствие ответа на 12 неделе* — снижение уровня РНК HCV в сыворотке крови на 12 неделе терапии менее чем в 100 раз по сравнению с исходной; *отсутствие ответа на 24-недельный курс ПВТ* — определяемый уровень РНК HCV в сыворотке крови на 24 неделе ПВТ; *вирусологический прорыв* — повторное появление РНК HCV в сыворотке крови в течение ПВТ после первоначального исчезновения (оценивали у всех прошедших не менее 12 недель терапии); *устойчивый вирусологический ответ (УВО)* — неопределяемый уровень РНК HCV в сыворотке крови через 6 месяцев после прекращения терапии (показатель рассчитывали на всех включённых в исследование (n=59) и на всех, закончивших назначенный курс терапии (n=45)); *рецидив* — повторное появление РНК HCV в плазме крови в течение 6 месяцев после прекращения терапии (показатель рассчитывали на всех включённых в исследование (n=59)).

Таблица 1.

Частота повышенной активности ревматоидного фактора в обследованных группах (n=59)

Показатель	Без криоглобулинов, n=24	Криокрит 1-4%, n=10	Криокрит 5-9%, n=12	Криокрит ≥ 10%, n=13	p-value критерия χ^2
Повышение активности РФ при 37°C, % (абс знач)	21 (5)	40 (4)	83 (10)	100 (13)	<0,001
Повышение активности РФ при 4°C, % (абс знач)	13 (3)	30 (3)	75 (9)	85 (11)	<0,001

Таблица 2.

Основные демографические и лабораторные показатели в группе обследованных (n=59)

Показатель	Без криоглобулинов, n=24	Криокрит 1-4%, n=10	Криокрит 5-9%, n=12	Криокрит ≥ 10%, n=13	p-value
Возраст, годы, медиана (25/75%)	44(37/54)	42(37/54)	48(34/54)	55(38/63)	0,056
Пол, муж, % (абс знач)	42 (10)	40 (4)	33 (4)	31 (3)	0,909
Предположительные сроки инфицирования, годы, медиана (25/75%)	13 (5/24)	10 (4/14)	14 (7/22)	14 (10/19)	0,495
Уровень РНК HCV в плазме крови, МЕ/мл, медиана (25/75%)	857000 (221000/ 2,79 млн)	490000 (199715/ 2,36 млн)	710764 (115410/ 2,71 млн)	203500 (47850/ 1,01 млн)	0,197
Генотипическая структура HCV, % (абс знач)					0,017
1 генотип	58 (14)	40 (4)	33 (4)	100 (13)	
2 генотип	4 (1)	20 (2)	25 (3)	0	
3 генотип	38 (9)	40 (4)	33 (4)	0	
Не типизируемый	0	0	8 (1)	0	
Степень фиброза, % (абс знач)					0,601
0-1 степень	50 (12)	70 (7)	42 (5)	54 (7)	
2-4 степень	50 (12)	30 (3)	58 (7)	46 (6)	
АНФ % (абсолютное значение/количество исследований)	42 (8/19)	22 (2/9)	56 (5/9)	38 (3/8)	0,542
АМА % (абсолютное значение/количество исследований)	0	11(1/9)	0	0	0,252
АГМА % (абсолютное значение/количество исследований)	0	0	0	13 (1/8)	0,193
АПКЖ % (абсолютное значение/количество исследований)	0	0	11 (1/9)	0	0,264

Применяли пегилированный интерферон альфа 2 (Пегасис®, ПегИнtron® или Альгерон®) и рибавирин.

Пегилированный интерферон альфа 2a (Пегасис®, производство F. Hoffmann — La Roche Ltd., Швейцария), регистрационный номер П N 013704/01,

вводили в дозе 180 мкг/нед подкожно с использованием шприц-тюбика.

Пегилированный интерферон альфа 2b (ПегИнtron®, производство Шеринг-Плау Лабо Н.В., Хейст-оп-ден-Берг, Бельгия), регистрационный номер П №012844/02 вводили в дозе 15 мкг/кг/нед подкожно

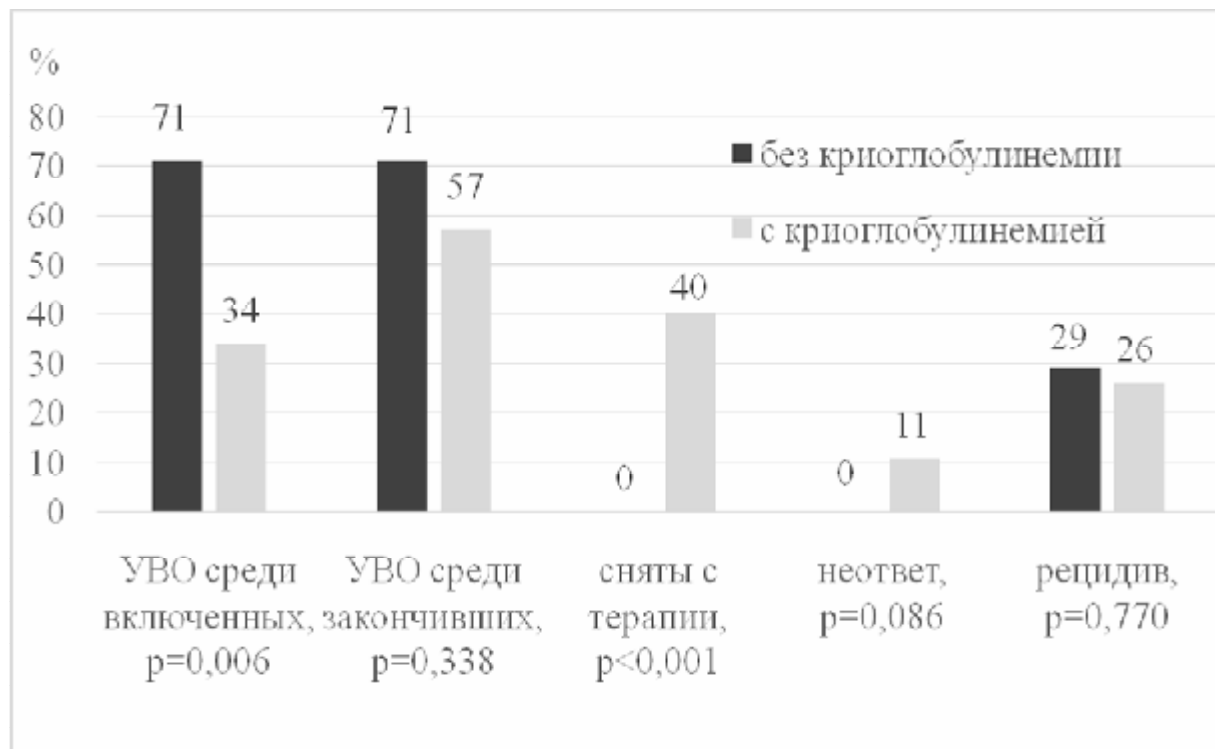


Рис. 1а. Эффективность противовирусной терапии хронического гепатита С у пациентов без криоглобулинемии и с наличием криоглобулинемии; варианты отсутствия ответа. УВО — устойчивый вирусологический ответ. p-value χ^2 - критерия Пирсона.

но с использованием шприц-ручки или шприца (если сам препарат был во флаконе в комплекте с растворителем).

Цепэгинтерферон альфа 2b (Альгерон®, производство ЗАО «Биокад», Россия), регистрационный номер ЛП-002017 вводили в дозе 15 мкг/кг/нед подкожно с использованием шприца.

Рибавирин (Рибавирин, производство Ozon Фармацевтика, Россия), регистрационный номер ЛРС – 002180/07 от 15.08.2007 г., рассчитывали на массу тела у всех пациентов вне зависимости от генотипа (15 мг/кг/сут). В одном случае рибавирин не применялся в связи с терминальным повреждением почек в отсутствии диализа.

Пациентов вели согласно рекомендациям European Association for the Study of the Liver — EASL [15].

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.

При статистическом анализе использовали лицензионный пакет стандартных статистических программ SPSS 17.0. Характеристики выборок представлены в виде медианы и 25/75 перцентилей (%). Для анализа качественных переменных использовали χ^2 -критерий Пирсона. Проверка закона распределения при необходимости анализа количественных переменных проводилась при помощи теста Колмогоро-

ва—Смирнова с поправкой Лиллефорса, а также теста Шапиро—Уилка. В последующем использовали U тест Манна—Уитни (так как хотя бы одна из сравниваемых выборок имела отличное от нормального распределение). Для определения силы связи использовали двухсторонний ранговый корреляционный анализ Спирмена. Для выявления факторов, связанных с достижением УВО, применяли логистический регрессионный анализ с обратным условным включением параметров. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05.

Результаты исследования. *Характеристика групп.* Криокрит в группе пациентов, включённых в исследование, определялся в диапазоне от 1 до 97%, медиана (25/75%): 7,5 (4/23) %. У пациентов с КГМ достоверно чаще, чем у пациентов без КГМ, находили ревматоидный фактор как при 37°C (77% против 21%, $\chi^2=18,188$, $p<0,001$), так и при 4°C (66% против 13%, $\chi^2=16,375$, $p<0,001$), криокрит был положительно связан с количеством РФ (при 37°C: $r=0,634$, $p<0,001$; при 4°C: $r=0,598$, $p<0,001$). В большинстве случаев у пациентов количество РФ значимо снижалось при охлаждении сывороток с 37°C до 4°C (z статистика критерия Уилкоксона для зависимых выборок -4,198, $p<0,001$).

В обследованных группах пациентов с отсутствием КГМ и с различными уровнями криокрита частота встречаемости РФ нарастала по мере нарастания криокрита (табл. 1).

Группы пациентов без КГМ и с различными уровнями криокрита были сопоставимы по возрасту, половому составу, предположительным срокам инфицирования, уровню РНК HCV в плазме крови на старте терапии, стадии фиброза печени и различались

Клинические проявления в группе обследованных (n=59)

Показатель	Без криоглобулинов, n=24	Криокрит 1-4%, n=10	Криокрит 5-9%, n=12	Криокрит $\geq 10\%$, n=13	p-value
Слабость, % (абс знач)	59 (14)	70 (7)	75 (9)	100 (13)	0,058
Нарушение работоспособности, % (абс знач)	30 (7)	50 (5)	67 (8)	100 (13)	<0,001
Артралгии, % (абс знач)	17(4)	40 (4)	67 (4)	85 (11)	<0,001
Кожные проявления васкулита, % (абс знач)	0	20 (2)	25 (3)	85 (11)	0,001
С-м Рейно, % (абс знач)	0	0	0	23 (3)	0,011
Триада Мельтцера, % (абс знач)	0	10 (1)	17 (2)	69 (9)	<0,001
Полинейропатия, % (абс знач)	0	0	17 (2)	46 (6)	0,001
СКФ СКД-ЕРІ, мл/мин, медиана (25/75%)	101 (87/109)	86 (79/105)	91 (71/102)	72 (58/92)	0,012
Протеинурия и/или микрогематурия анализе мочи*, % (абс знач)	17(4)	11 (1)	27 (3)	80 (8)	0,001

*Морфологическая верификация нефрологического диагноза проведена в 7 случаях: 2 — фокально-сегментарный гломерулосклероз, 1 — мезангио-пролиферативный гломерулонефрит, 3 — мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, 1 — тромботическая микроангиопатия.

по встречаемости 1, 2, 3, без типирования генотипов внутри групп HCV (генотипической структуре) (табл. 2). Однако при объединении всех пациентов с криоглобулинами в одну группу связи между наличием/отсутствием криоглобулинов и каким-либо генотипом вируса выявлено не было. Так, среди пациентов без КГМ 1, 2, 3, не типизируемые генотипы встречались с частотой 58%, 4%, 38% и 0% соответственно, а среди пациентов с КГМ с частотой 60%, 14%, 23% и 3% ($\chi^2=3,185$, $p=0,364$)

Частота выявления неорганспецифических аутоантител проведена у 45 человек (табл. 2). В основном выявляли изолированное повышение АНФ (частота встречаемости — 42% у больных ХГС без КГМ и 38% у больных ХГС с КГМ, $p=0,805$), в титрах 1:160-1:320 с мелкогранулярным типом свечения ядра (в ряде случаев в сочетании с цитоплазматическим типом). Корреляции между повышением титра АНФ и достижением УВО как среди всех включённых в исследование ($r=-0,109$, $p=0,476$), так и среди закончивших полный курс ПВТ ($r=-0,031$, $p=0,842$), не было.

Клинические проявления заболевания нарастали по встречаемости (табл. 3) и выраженности проявлений с ростом уровня криокрита

Эффективность ПВТ. Результаты анализа эффективности терапии представлены на рис. 1а и 1б. Пациенты значимо отличались по достижению УВО среди всех включённых в исследование и по количеству лиц, снятых по разным причинам с терапии. Среди всех включённых в исследование пациентов с КГМ наблюдалась тенденция к снижению УВО с ростом криокрита. Так, при криокрите 1—4% УВО со-

ставлял 50%, при 5—9% — 42%, при $\geq 10\%$ — 15% ($\chi^2=3,447$, $p=0,172$).

Характеристика пациентов, достигших УВО. При логистическом регрессионном моделировании с обратным условным включением параметров в группе пациентов, включённых в исследование (n=59) с получением УВО, значимо и независимо были связаны (отрицательная связь) наличие и количество криоглобулинов (нет, 1—4%, 5—9%, 10% и более) ($\text{Exp (B)}=0,468$, 95% ДИ 0,245—0,895, $p=0,022$), возраст пациентов на момент включения в исследование ($\text{Exp (B)}=0,925$, 95% ДИ 0,861—0,993, $p=0,032$), при коррекции модели по полу, предположительному сроку инфицирования, генотипу HCV (1-ый или не 1-ый), наличию / отсутствию цирроза, стадии фиброза (0—1 или 2—4), уровню АЛАТ, уровню СКФ (рассчитанному по СКД-ЕРІ (2009)), предположительному сроку инфицирования. Константа уравнения регрессии 5,252 ($p=0,005$).

Переносимость и безопасность ПВТ ХГС. Большинство пациентов без КГМ завершили запланированный курс и, в целом, переносили терапию удовлетворительно. Отмечались стандартные нежелательные явления в виде астено-вегетативного, гриппоподобного синдромов, повышения ломкости волос, лабораторные отклонения (снижение гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов) лёгкой, реже средне-тяжёлой степени. В группе больных ХГС с КГМ ситуация была хуже, и зависела от уровня криокрита: среди пациентов с криокритом менее 5% все завершили запланированный курс, и, в основном, переносили терапию так же, как и пациенты без КГМ; среди пациентов с криокритом 5—9% 5 из 12 человек (42%)

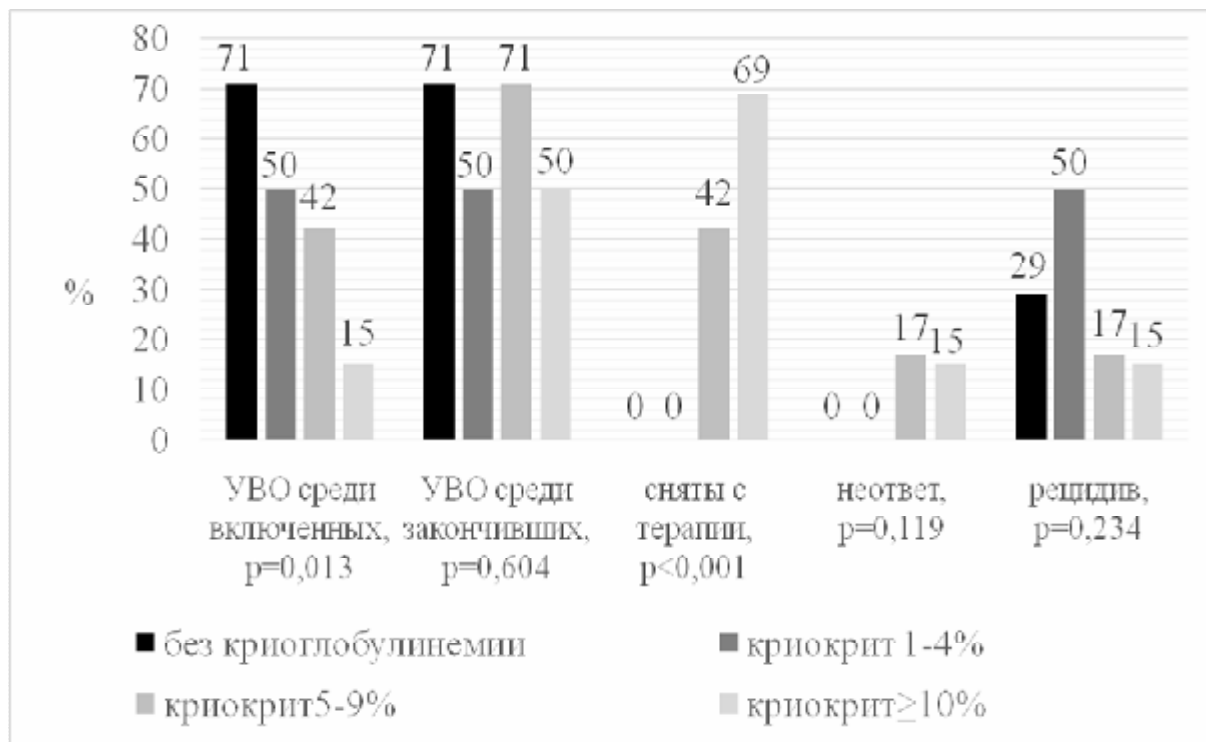


Рис. 16. Эффективность противовирусной терапии хронического гепатита С у пациентов без криоглобулинемии и с различными уровнями криокрита; варианты отсутствия ответа. УВО — устойчивый вирусологический ответ. p-value χ^2 - критерия Пирсона

были сняты с терапии (2 — из-за отсутствия ответа и 3 — из-за нежелательных явлений); среди пациентов с криокритом $\geq 10\%$ 9 из 13 человек (69%) были сняты с терапии (2 — из-за отсутствия ответа и 7 — из-за нежелательных явлений). Общее количество снятых с терапии пациентов составило 14 человек (23,7%). Следует отметить, что некоторые больные были взяты на терапию пегилированным интерфероном и рибавирином в связи с отсутствием доступа к безинтерфероновым схемам и ухудшением течения заболевания (обострения васкулита, ухудшения функции почек и т.д.). Многие имели морфологически верифицированную патологию почек. В биопсии печени частой находкой был васкулит мелких и средних сосудов печени.

Следует отметить, что у всех не ответивших на ПВТ больных были снижения доз пегилированного интерферона и/или рибавирина по причине развития нежелательных явлений, что, возможно, негативно повлияло на эффективность терапии.

Некоторые из пациентов в последующем были перечислены схемой с симепревиrom с достижением УВО или безинтерфероновыми схемами.

Летальных исходов в ходе терапии и периоде наблюдения не было.

Заключение. Таким образом, эффективность противовирусной терапии ХГС с использованием пегилированного интерферона альфа-2а и рибавирина, рассчитанного на массу тела, у пациентов с КГМ зависит от уровня криокрита. Традиционная схема терапии оправдана у пациентов без криоглобулинов и с низкими цифрами криокрита (1—4%), но не имеет достаточной эффективности у пациентов с уровнем криокрита 5 и более %. В группе пациентов с высоким криокритом ($\geq 10\%$) терапия интерферон-содержащими схемами

не безопасна и мало эффективна, хотя в ряде случаев позволяет достигнуть частичной или полной клинической ремиссии васкулита. Таким образом, пациентам с ХГС рекомендуется определять уровень криоглобулинов в сыворотке крови и при их выявлении безотлагательно начинать противовирусную терапию во избежание ухудшения клинической ситуации. При высоком содержании криоглобулинов изначально планировать безинтерфероновые схемы терапии, которые высокоэффективны и значимо менее опасны у данной категории пациентов [16—19].

1. Гепатит С. Информационный бюллетень. Апрель 2017. [Электр. ресурс] URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/ru/> (дата обращения: 01.10.17).
2. D'Amico G., Fornasieri A. Cryoglobulinemia // *Therapy in nephrology and hypertension: a companion to Brenner and Rector's The kidney* / ed. by Brady H.R., Wilcox C.S. USA: W.B.Saunders Company, 1999. Chap. 18. P. 125-129.
3. Kayali Z., Buckwold V.E., Zimmerman B., Schmidt W.N. Hepatitis C, cryoglobulinemia, and cirrhosis: a meta-analysis // *Hepatology*. 2002. Vol. 36. № 4. P. 978-985.
4. Akriavidis E.A., 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. Vol. 25. № 4. P. 612-618.
5. Minopetrou M., Hadziyannis E., Deutsch M., Tampaki M., Georgiadou A., Dimopoulou E., Vassilopoulos D., Koskinas J. Hepatitis C virus (HCV)-related cryoglobulinemia: cryoglobulin type and anti-HCV profile // *Clin Vaccine Immunol*. 2013. Vol. 20. № 5. P. 698-703.
6. Kondili L.A., Monti M., Gaeta G.B., Rizzo V., Borgia G., Zappulo E., Chemello L., Cavalletto L., Vinci M., Palladini S., Andreone P., Margotti M., Puoti M., Danieli E., Persico M., Masarone M., Madonia S., Brunetto M.R., Coco B., Ieluzzi D., Passigato N., Rumi M.G., Sciola V., Massari M., Corsini R., Mazzella G., Lazzarini G., Taliani G., Biliotti E., Andreoni M., Cerva C., Alberti A., Gonzo M., Chessa

- L., Pasetto M.C., Federico A., Dallio M., Quaranta M.G., Weimer L.E., Vella S., Zignego A.L. PITER Collaborating Group (available at www.iss.it/piter) Diagnostic and therapeutic approaches of mixed cryoglobulinemia in PITER (Piattaforma Italiana per lo studio della Terapia delle Epatiti viRali) cohort // *Journal of Hepatology*. 2017. Vol. 66. Issue 1. S. 535.
7. Terrier B., Semoun O., Saadoun D., Sène D., Resche-Rigon M., Cacoub P. Prognostic factors in patients with hepatitis C virus infection and systemic vasculitis // *Arthritis Rheum*. 2011. Vol. 63. № 6. P. 1748-1757.
 8. Lauletta G., Russi S., Contedua V., Sansonno L., Dammacco F., Sansonno D. Impact of cryoglobulinemic syndrome on the outcome of chronic hepatitis C virus infection: a 15-year prospective study // *Medicine (Baltimore)*. 2013. Vol. 92. № 5. P. 245-256.
 9. Retamozo S., Diaz-Lagares C., Bosch X., Bové A., Brito-Zerón P., Gómez M.E., Yagüe J., Forn X., Cid M.C., Ramos-Casals M. Life-threatening cryoglobulinemic patients with hepatitis C: clinical description and outcome of 279 patients // *Medicine (Baltimore)*. 2013. Vol. 92. № 5. P. 273-284.
 10. Cacoub P., Vautier M., Desbois A.C., 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. Version of Record online: 29 may 2017. doi:10.1111/liv.13465.
 11. Игнатова Т.М., Козловская Л.В., Гордовская Н.Б., Чернова О.А., Милованова С.Ю., Новиков П.И., Некрасова Т.П., Бекетова Т.В., Мухин Н.А. Криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита С: 20-летний опыт лечения // *Терапевтический архив*. 2017. № 5. С. 46-52.
 12. Cacoub P., Buggisch P., Beckerman R., Younossi Z. Direct medical costs associated with the extrahepatic manifestations of hepatitis C infection // *Journal of Hepatology*. 2017. Vol. 66. Iss. 1. Suppl. P. 499.
 13. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H., Zhang Y.L., Castro A.F. 3rd, Feldman H.I., Kusek J.W., 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. Vol. 150. № 9. P. 604-612.
 14. Неустроева Ю.А., Тихомирова Т.А., Дунаева Н.В., Лапин С.В., Тотолян А.А. Оптимизация полуколичественного метода выявления криоглобулинов в условиях клинико-диагностической лаборатории // *Клин. лаб. диагностика*. 2007. № 1. С. 37-41.
 15. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection // *Journal of Hepatology*. 2011. Vol. 55. P. 245-264.
 16. Emery J.S., Kuczynski M., La D., Almarzooqi S., Kowgier M., Shah H., Wong D., Janssen H.L.A., Feld J.J. Efficacy and safety of direct acting antivirals for the treatment of mixed cryoglobulinemia // *The American Journal of Gastroenterology*. 2017. Vol. 112. № 8. P. 1298-1308.
 17. Bonacci M., Lens S., Londoño M.C., Marião Z., Cid M.C., Ramos-Casals M., Sánchez-Tapias J.M., Forn 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. Vol. 15. № 4. P. 575-583.
 18. Comarmond C., Garrido M., Pol S., Desbois A.C., Costopoulos M., Le Garff-Tavernier M., Si Ahmed S.N., Alric L., Fontaine H., Bellier B., Maciejewski A., Rosenzweig M., Klatzmann D., Musset L., Poynard T., Cacoub P., Saadoun D. Direct-acting antiviral therapy restores immune tolerance to patients with hepatitis C virus-induced cryoglobulinemia vasculitis // *Gastroenterology*. 2017. Vol. 152. № 8. P. 2052-2062.
 19. Дунаева Н.В., Карев В.Е., Воробьева О.А., Мазинг А.В., Лапин С.В., Смирнов А.В., Гусев Д.А. Противовирусная терапия хронического гепатита С, осложнённого системным криоглобулинемическим васкулитом // *Журнал Инфектологии*. 2016. Т. 8, № 2. С. 40-47.
- References**
1. Hepatit C. Informacionnyj bjulleten'. Aprel' 2017. [Hepatitis C. Fact sheet. Updated October 2017]. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/ru/> (accessed: 01.10.17).
 2. D'Amico G., Fornasieri A. Cryoglobulinemia. Therapy in nephrology and hypertension: a companion to Brenner and Rector's The kidney / ed. by Brady H.R., Wilcox C.S. USA, W.B.Saunders Company, 1999, chap.18, pp.125-129.
 3. Kayali Z., Buckwold V.E., Zimmerman B., Schmidt W.N. Hepatitis C, cryoglobulinemia, and cirrhosis: a meta-analysis. *Hepatology*, 2002, vol.36, no. 4, pp. 978-985.
 4. Akriadiadis E.A., 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, vol. 25, no. 4, pp. 612-618.
 5. Minopetrou M., Hadziyannis E., Deutsch M., Tampaki M., Georgiadou A., Dimopoulou E., Vassilopoulos D., Koskinas J. Hepatitis C virus (HCV)-related cryoglobulinemia: cryoglobulin type and anti-HCV profile. *Clin Vaccine Immunol*, 2013, vol. 20, no. 5, pp. 698-703.
 6. Kondili L.A., Monti M., Gaeta G.B., Rizzo V., Borgia G., Zappulo E., Chemello L., Cavalletto L., Vinci M., Palladini S., Andreone P., Margotti M., Puoti M., Danieli E., Persico M., Masarone M., Madonia S., Brunetto M.R., Coco B., Ieluzzi D., Passigato N., Rumi M.G., Sciola V., Massari M., Corsini R., Mazzella G., Lazzarini G., Taliani G., Biliotti E., Andreoni M., Cerva C., Alberti A., Gonzo M., Chessa L., Pasetto M.C., Federico A., Dallio M., Quaranta M.G., Weimer L.E., Vella S., Zignego A.L. PITER Collaborating Group (available at www.iss.it/piter) Diagnostic and therapeutic approaches of mixed cryoglobulinemia in PITER (Piattaforma Italiana per lo studio della Terapia delle Epatiti viRali) cohort. *Journal of Hepatology*, 2017, vol. 66, iss. 1, s. 535.
 7. Terrier B., Semoun O., Saadoun D., Sène D., Resche-Rigon M., Cacoub P. Prognostic factors in patients with hepatitis C virus infection and systemic vasculitis. *Arthritis Rheum*, 2011, vol. 63, no. 6, pp. 1748-1757.
 8. Lauletta G., Russi S., Contedua V., Sansonno L., Dammacco F., Sansonno D. Impact of cryoglobulinemic syndrome on the outcome of chronic hepatitis C virus infection: a 15-year prospective study. *Medicine (Baltimore)*, 2013, vol. 92, no. 5, pp. 245-256.
 9. Retamozo S., Diaz-Lagares C., Bosch X., Bové A., Brito-Zerón P., Gómez M.E., Yagüe J., Forn X., Cid M.C., Ramos-Casals M. Life-threatening cryoglobulinemic patients with hepatitis C: clinical description and outcome of 279 Patients. *Medicine (Baltimore)*, 2013, vol. 92, no. 5, pp. 273-284.
 10. Cacoub P., Vautier M., Desbois A.C., 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. Version of Record online: 29 may 2017. doi:10.1111/liv.13465.
 11. 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. Криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита С: 20-летний опыт лечения [Cryoglobulinemic vasculitis associated with the hepatitis C virus: 20-year treatment experience]. *Терапевтический архив*, 2017, no. 5, pp. 46-52.
 12. Cacoub P., Buggisch P., Beckerman R., Younossi Z. Direct medical costs associated with the extrahepatic manifestations of hepatitis C infection. *Journal of Hepatology*, 2017, vol. 66, iss. 1. Suppl, p. 499.
 13. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H., Zhang Y.L., Castro A.F. 3rd, Feldman H.I., Kusek J.W., 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, vol.150, no. 9, pp. 604-612.
 14. Neustroeva Ju.A., Tihomirova T.A., Dunaeva N.V., Lapin S.V., Totosjan A.A. Optimizacija polukolichestvennogo metoda vyjavlenija krioglobulinov v uslovijah kliniko-diagnosticheskoj laboratorii [Optimization of a semi-quantitative method for the detection of cryoglobulins in a

- clinical diagnostic laboratory]. *Klin. lab. diagnostika*, 2007, no. 1, pp. 37-41.
15. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*, 2011, vol. 55, pp. 245-264.
 16. Emery J.S., Kuzynski M., La D., Almarzooqi S., Kowgier M., Shah H., Wong D., Janssen H.L.A., Feld J.J. Efficacy and safety of direct acting antivirals for the treatment of mixed cryoglobulinemia. *The American Journal of Gastroenterology*, 2017, vol. 112, no. 8, pp. 1298-1308.
 17. Bonacci M., Lens S., Londoño M.C., Mariño Z., Cid M.C., Ramos-Casals M., Sánchez-Tapias J.M., 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, vol. 15, no. 4, pp. 575-583.
 18. Comarmond C., Garrido M., Pol S., Desbois A.C., Costopoulos M., Le Garff-Tavernier M., Si Ahmed S.N., Alric L., Fontaine H., Bellier B., Maciejewski A., Rosenzweig M., Klatzmann D., Musset L., Poynard T., Cacoub P., Saadoun D. Direct-acting antiviral therapy restores immune tolerance to patients with hepatitis C virus-induced cryoglobulinemia vasculitis. *Gastroenterology*, 2017, vol. 152, no. 8, pp. 2052-2062.
 19. Dunaeva N.V., Karev V.E., Vorobjova O.A., Mazing A.V., Lapin S.V., Smirnov A.V., Gusev D.A. Protivovirusnaja terapija hronicheskogo gepatita S, oslozhnjonnogo sistemnym krioglobulinemicheskim vaskulitom [Antiviral therapy of chronic hepatitis C complicated by systemic cryoglobulinemic vasculitis]. *Zhurnal Infektologii*, 2016, vol. 8, no. 2, pp. 40-47.