

# Успешное лечение и длительный мониторинг пациента с криоглобулинемическим васкулитом, ассоциированным с хронической HCV-инфекцией

Клиническое наблюдение

**И.Г. Ким<sup>1,2</sup>, Н.Ф. Фролова<sup>2</sup>, Е.В. Володина<sup>1</sup>, Е.С. Столяревич<sup>2,3</sup>, О.Л. Подкорытова<sup>2</sup>,  
О.М. Русейкина<sup>1</sup>, А.А. Чумиков<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> ФБУН Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, 125212, ул. Адмирала Макарова 10, Москва, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ "ГКБ №52 Департамента здравоохранения г. Москвы", 123182, ул. Пехотная, д. 3/2, Москва, Россия

<sup>3</sup> ФПДО ФГБУ ФГОУ "Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова", 127473, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, Россия

## Successful treatment and long-term monitoring of patient with cryoglobulinemic vasculitis, associated with chronic HCV infection

Clinical observation

**I.G. Kim<sup>1,2</sup>, N.F. Frolova<sup>2</sup>, E.V. Volodina<sup>1</sup>, E.S. Stolyarevich<sup>2,3</sup>, O.L. Podkorytova<sup>2</sup>,  
O.M. Ruseikina<sup>1</sup>, A.A. Chumikov<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> G. N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov Str., Moscow, 125212, Russian Federation

<sup>2</sup> Moscow City Nephrology Center, Moscow City Hospital 52, 2/3 Pekhotnaya Str, Moscow, 123182, Russian Federation

<sup>3</sup> A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20/1 Delegatskaya Str., Moscow, 127473, Russian Federation

**Ключевые слова:** хроническая HCV-инфекция, смешанная криоглобулинемия, криоглобулинемический васкулит

### Резюме

Хроническая инфекция, вызываемая вирусом гепатита С (HCV), характеризуется не только развитием гепатита с тяжелыми печеночными осложнениями в виде цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, но и не менее серьезными внепеченочными проявлениями, среди которых наиболее частой признается смешанная криоглобулинемия (СКГ). Клинической манифестацией СКГ является криоглобулинемический васкулит (КГВ), нередко протекающий с развитием мембранопролиферативного гломерулонефрита. Одним из важных компонентов современного подхода к лечению КГВ остается противовирусная терапия. Однако элиминация HCV не всегда сопровождается клинической и иммунологической ремиссией васкулита.

В настоящей публикации демонстрируется клинический случай длительного течения HCV-ассоциированного КГВ, дебютировавшего в 2004 г. поражением кожи с последующим присоединением в 2009 г. криоглобулинемического гломерулонефрита, а в 2014 г. – патологии легких, нервной системы и суставов. Проведение терапии кортикостероидами в 2009 г. и 2013 г. вызывало лишь кратковременную клиническую ремиссию заболевания. Течение гепатита С (генотип 1) характе-

*Адрес для переписки: Ким Ирина Геннадьевна  
e-mail: kig21@rambler.ru*

*Corresponding author: Irina Kim  
e-mail: kig21@rambler.ru*

ризовалось низкой клинической активностью при высокой вирусной нагрузке и в динамике сопровождалось нарастанием выраженности фиброза печени. Этиотропное лечение интерфероном и рибавирином, применявшееся в неадекватных дозах противовирусных препаратов из-за развития нежелательных явлений, было неэффективным. И только применение комбинации патогенетической терапии с использованием моноклональных антител к CD20 и противовирусного лечения современными препаратами прямого действия (асунапревир 200 мг/сут и даклатасвир 60 мг/сут) позволило добиться к 2015 г. устойчивого вирусологического ответа и клинической ремиссии заболевания. Однако, несмотря на элиминацию криоглобулинов, которая была впервые констатирована лишь спустя 12 недель после завершения ПВТ, не удалось достигнуть полной нормализации иммунологических показателей: в течение более 4 последующих лет наблюдения сохраняется высокий уровень ревматоидного фактора (РФ) в крови и низкая концентрация С4 компонента комплемента. Прогностическое значение персистирования этих нарушений с учетом возможного риска прогрессирования процесса лимфопролиферации до настоящего времени остается не ясным и требует дальнейшего наблюдения и анализа.

### *Abstract*

Chronic HCV infection is characterized not only by severe hepatic complications, such as liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma but also by equally serious extrahepatic manifestations. Mixed cryoglobulinemia (MC) is the most common extrahepatic complication of chronic HCV infection. Clinical manifestation of MC is cryoglobulinemic vasculitis (CV), often occurring with the development of membranoproliferative glomerulonephritis. Antiviral therapy remains an important component of the modern approach to the treatment of CV. However, the elimination of the virus is not always accompanied by clinical and immunological remission of vasculitis.

This publication demonstrates a clinical case of severe CV associated with HCV infection, which debuted in 2004 with skin lesions, followed by the addition in 2009 cryoglobulinemic glomerulonephritis, and in 2014 lesions of the lungs, nervous system and joints. Corticosteroid therapy in 2009 and 2013 caused only short-term clinical remission of the disease. Hepatitis C (genotype 1) was characterized by low clinical activity with high viral load and was accompanied by an increase in the severity of liver fibrosis in dynamics. Antiviral treatment with interferon and ribavirin, used in inadequate doses of drugs due to the development of adverse events, was ineffective.

Only the use of a combination of pathogenetic therapy using monoclonal antibodies to CD20 and antiviral treatment with modern direct-acting drugs (asunaprevir 200 mg/day and daclatasvir 60 mg/day) made it possible to achieve a sustained virological response and clinical remission of the disease by 2015. However, despite the elimination of cryoglobulins, which was first detected only 12 weeks after the completion of antiviral therapy, it was not possible to achieve full normalization of immunological parameters: for more than 4 years of follow-up, a high blood level of rheumatoid factor (RF) and a low concentration of the C4 component of the complement remained.

The prognostic value of these disorders taking into account the possible risk of progression of the lymphoproliferation process remains unclear to date and requires further observation and analysis.

**Key words:** *chronic HCV infection, mixed cryoglobulinemia, cryoglobulinemic vasculitis*

Хроническое инфицирование вирусом гепатита С (HCV) характеризуется не только тяжелыми печеночными осложнениями в виде цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, но и не менее серьезными внепеченочными проявлениями, такими как смешанная криоглобулинемия, В-клеточная неходжкинская лимфома, мембранопротрофирующий гломерулонефрит, заболевания щитовидной железы (тиреоидит и папиллярный рак), сахарный диабет II типа, сердечно-сосудистые заболевания и др. [1, 2, 3, 4]. Известно, что HCV, обладая гепато- и лимфотропностью, вызывает как инфекционно-воспалительные, так и аутоиммунные процессы, а при длительном воздействии стимулирует онкогенез, в частности, лимфопролиферативные заболевания [1, 3, 5].

Смешанная криоглобулинемия (СКГ) является одним из частых внепеченочных проявлений хронической HCV-инфекции, а ее клиническая манифестация в виде криоглобулинемического васкулита (КГВ) представляет собой наиболее яркую иллюстрацию сочетания вышеперечисленных воспалительных, лимфопролиферативных и иммунокомплексных реакций. Отличительной особенностью криоглобулинемии является продукция специфических анормальных белков (криоглобулинов), подвергающихся преципитации в условиях охлаждения и обладающих способностью к растворению при последующем нагревании до уровня температуры тела.

Клинические проявления КГВ зависят от локализации криоглобулинемических комплексов, которые чаще всего откладываются в сосудах мел-

Таблица 1 | Table 1

## Данные лабораторного обследования (август 2009 г.)

## Laboratory data (August 2009)

Параметры	Рсг, мкмоль/л	СКФ мл/мин/м <sup>2</sup> (СКД-ЕРІ)	Рур, ммоль/л	Общ. белок/ альбумин, г/л	Холестерин, ммоль/л	АЛТ/АСТ, Ед/л	ГГТ/ЩФ Ед/л	С4 (N 10-40)	Криогло- булины
Значения	131,0	41	15,7	56,0/28,9	6,4	26,6/41,0	101,3/233,0	9,0	4+

кого и среднего калибра с возможным вовлечением в патологический процесс кожи, почек, периферической нервной системы, суставов и реже – легких, сердца и желудочно-кишечного тракта. Патология почек при КГВ наблюдается почти у 30% больных. Развитие гломерулонефрита (ГН) обусловлено субэндотелиальным и мезангиальным отложением криоглобулинов в клубочке. Клиническая картина проявляется нефритическим синдромом с протеинурией различной степени выраженности [1, 6, 7, 8], вплоть до развития нефротического синдрома [9]. Криоглобулинемический ГН может протекать как относительно доброкачественно, так и в виде быстропрогрессирующего процесса с развитием почечной недостаточности [10, 11]. Прогноз при HCV-ассоциированном КГВ достаточно серьезный: выживаемость больных через 5 и 10 лет после диагностики заболевания снижается соответственно до 75% и 63% [6, 12].

Учитывая накопленный к настоящему времени опыт лечения КГВ, наиболее эффективным признается комплексный подход, включающий этиотропную (противовирусную) и патогенетическую терапию [13, 14, 15, 16]. Современная противовирусная терапия (ПВТ) с применением препаратов прямого действия позволяет добиться элиминации HCV у 95-100% больных [17, 18]. Однако достижение устойчивого вирусологического ответа (авиремия, сохраняющаяся через 12 недель после завершения лечения) при КГВ, как оказалось, далеко не всегда сопровождается развитием иммунологического (исчезновение криоглобулинов) и клинического ответов [18, 19].

В настоящей публикации демонстрируется клиническое наблюдение тяжелого течения и успешного лечения КГВ с поражением почек, ассоциированного с хронической HCV-инфекцией.

Больная С., 1965 г.р., поступила в клинику в августе 2009 г. с жалобами на уменьшение количества мочи, массивные отеки и слабость.

Известно, что с 2004 года периодически отмечала появление мелкоточечных геморрагических высыпаний на коже голеней и стоп, оставлявших следы в виде пигментации. С того же времени беспокоили онемение, боль и ощущение холода в пальцах, транзиторные отеки ног. АД не измеряли, анализы мочи не производились.

В 2006 году впервые зарегистрировано повышение АД до 170/80 мм рт.ст. Анализы крови и мочи были нормальными. Креатинин плазмы крови 73 мкмоль/л, мочевины 4,9 ммоль/л. Диагноз оста-

вался неясным. Получала гипотензивную терапию блокаторами кальциевых каналов. В июле 2009 года на фоне сливных геморрагических высыпаний появились выраженные отеки ног; АД повысилось до 200/120 мм рт.ст. Через месяц отеки выросли до уровня анасарки, и больная была госпитализирована в нефрологическое отделение ГКБ №52. Протеинурия достигала уровня 5,0 г/сут, эритроциты покрывали все п/зрения, Hb 81 г/л, СОЭ 52 мм/час. Прочие лабораторные показатели представлены в Таблице 1.

Тогда же были впервые выявлены антитела к HCV и РНК-HCV (+++). HbSAg и антитела к ВИЧ не обнаружены.

По данным УЗИ: печень повышенной экзогенности, не увеличена в размерах, поверхность ровная, ткань однородная. Желчный пузырь грушевидной формы, стенки тонкие, протоки не расширены. Поджелудочная железа уплотнена. Селезенка не увеличена. Левая почка 116×43 мм, правая почка 115×44 мм. Паренхима с обеих сторон 16 мм. ЧЛС не расширена.

С диагностической целью была выполнена биопсия почки. В нефробиптате 37 клубочков; среди них склерозированных нет. Клубочки увеличены в размерах, выглядят гиперклеточными за счет выраженной эндокапиллярной пролиферации. В большинстве клубочков капиллярные петли неравномерно утолщены, много двойных контуров. В просвете отдельных капиллярных петель определяются интралюминальные фуксинофильные депозиты по типу "гиалиновых тромбов". Синехии с капсулой Боумена. Минимальный очаговый фиброз интерстиция и атрофия канальцев. Имеются интерстициальные "пенистые клетки". Очаговая лимфогистиоцитарная инфильтрация интерстиция. Артерии и артериолы – без особенностей. Иммунофлюоресценция: IgM – гранулярно в мезангии и по периферии капиллярных петель ++; IgG – то же, что IgM +, C3 – то же, что IgM ++, IgA – нет, c1q – не обнаружен, фибрин – нет, кашпа и лямбда – то же, что IgM ++.

Заключение: криоглобулинемический гломерулонефрит.

**Клинический диагноз:** Криоглобулинемический васкулит с поражением кожи и почек (криоглобулинемический гломерулонефрит; комбинация нефритического и нефротического синдромов. ХБП СЗБ), ассоциированный с хроническим гепатитом С с репликацией вируса и низкой клинической активностью. Синдром Рейно.

Таблица 2 | Table 2

## Данные лабораторного обследования (март 2013 г.)

## Laboratory data (March 2013)

Параметры	Рсг, мкмоль/л	СКФ мл/мин/м <sup>2</sup> (СКД-EPI)	Рур, ммоль/л	Общ. белок/ альбумин, г/л	Холестерин, ммоль/л	АЛТ/АСТ, Ед/л	ГГТ/ЩФ Ед/л	РФ, Ед/мл	С4 (N 10-40)	Криогло- булины
Значения	80,0	75,0	7,0	48,0/20,0	6,1	93,7/65,2	133,4/207,0	97	7,4	4+

Таблица 3 | Table 3

## Данные лабораторного обследования (январь 2014 г.)

## Laboratory data (January 2014)

Параметры	Рсг, мкмоль/л	СКФ мл/мин/м <sup>2</sup> (СКД-EPI)	Рур, ммоль/л	Общ. белок/ альбумин, г/л	Холестерин, ммоль/л	АЛТ/АСТ, Ед/л	ГГТ/ЩФ Ед/л	РФ, Ед/мл	С4 (N 10-40)	Криогло- булины
Значения	165,0	31,0	11,2	48,0/26,0	6,8	28,5/25,0	133,4/207,0	190,1	4,0	4+

В октябре 2009 г. была начата патогенетическая терапия преднизолоном в дозе 60 мг/сут с однократным введением эндоксана в дозе 800 мг в/в. Цитостатик в последующем не применялся из-за вызванного им транзиторного повышения активности печеночных энзимов.

На фоне проведенного лечения наблюдалось обратное развитие нефротического синдрома со снижением протеинурии до 1,7-0,9 г/сут, выраженности гематурии – до 40-50 в п/з, а также нормализация показателей креатинина, мочевины, уровня гемоглобина и СОЭ. К сентябрю 2010 г. доза преднизолона в результате постепенного снижения составила 15 мг ч/д. К январю 2011 г. была достигнута полная ремиссия гломерулонефрита (анализы мочи нормализовались), преднизолон был отменен. Однако сохранялась криоглобулинемия (4+) и эпизодически рецидивировали геморрагические высыпания на голенях.

В марте 2011 г. пациентка обследована по поводу хронической HCV-инфекции: вирусная нагрузка составила  $1,3 \times 10^7$  МЕ/мл, генотип HCV 1b, АЛТ и АСТ оставались в пределах нормы. По данным УЗИ впервые была выявлена гепатоспленомегалия. Выполнена пункционная биопсия печени: картина ХГС, 10 баллов по Knodell, A3F2 по шкале METAVIR.

С июня по 2011 г. по март 2012 г. проводилась ПВТ ХГС с применением комбинации пегинтерферона альфа-2а (пегасис) 180 мг/нед и рибавирина 1200 мг/сут. На фоне лечения развилась панцитопения, потребовавшая сначала коррекции дозы противовирусных препаратов, а затем – их досрочной отмены. Как следствие, лечение оказалось неэффективным.

В марте 2013 г. развилось обострение КГВ с рецидивом кожных высыпаний, нефритического и нефротического синдромов. Суточная протеинурия составляла 6 г, эритроциты в моче покрывали все п/з. Нб снизился до 100 г/л, СОЭ 40 мм/ч, АД повышалось до 180/100 мм рт.ст. Другие данные обследования представлены в Таблице 2.

По результатам эластографии печени констатировано нарастание выраженности фиброза – F3 (11,4 кПа) по шкале METAVIR.

Была возобновлена терапия преднизолоном в дозе 40 мг/сут, на фоне которой отмечалась положительная динамика в виде нормализации АД, регрессирования отёков и кожных высыпаний. Протеинурия снизилась до 0,3 г/сут, уменьшилась выраженность гематурии. Спустя 2 месяца было начато снижение дозы преднизолона, а еще через месяц (в июле 2013 г.) пациентка самостоятельно прекратила прием препарата.

Очередное обострение васкулита в январе 2014 г. проявилось повышением температуры тела до 38 °С, геморрагическими высыпаниями, артралгиями, нарушением походки и парезом правой руки. Отмечались отеки ног и повышение до АД 200/100 мм рт.ст. Протеинурия достигала 7,0 г/сут, микрогематурия 116 кл/мкл. Нб 77 г/л, лейкоциты 3,4 тыс, лимфоциты 28%, СОЭ 56 мм/час. Прочие лабораторные данные представлены в Таблице 3.

КТ легких: двусторонний гидроторакс. Легочный интерстиций уплотнен, невыраженный фиброз верхушки правого легкого. Гидроперикард минимальный. Данных о лимфоаденопатии нет.

КТ органов брюшной полости: жировой гепатоз печени. Некалькулезный холецистит. Жировая дистрофия поджелудочной железы. Асцит. Гепатоспленомегалия.

**Клинический диагноз:** криоглобулинемический васкулит с поражением кожи, суставов, легких, нервной системы и почек (криоглобулинемический гломерулонефрит, комбинация нефритического и нефротического синдромов, ХБП СЗБ), ассоциированный с хроническим гепатитом С с высокой вирусной нагрузкой (генотип 1b) в стадии фиброза 3 по шкале METAVIR. Анемия. Синдром Рейно.

В связи с активностью КГВ была назначена патогенетическая терапия преднизолоном в дозе 30 мг/сут и ритуксимабом по 375 мг/м<sup>2</sup> в нед. (№4). Проведено 5 сеансов плазмообмена с объемом замещения 2,0 л и введением 125 мг метипреда в/в.

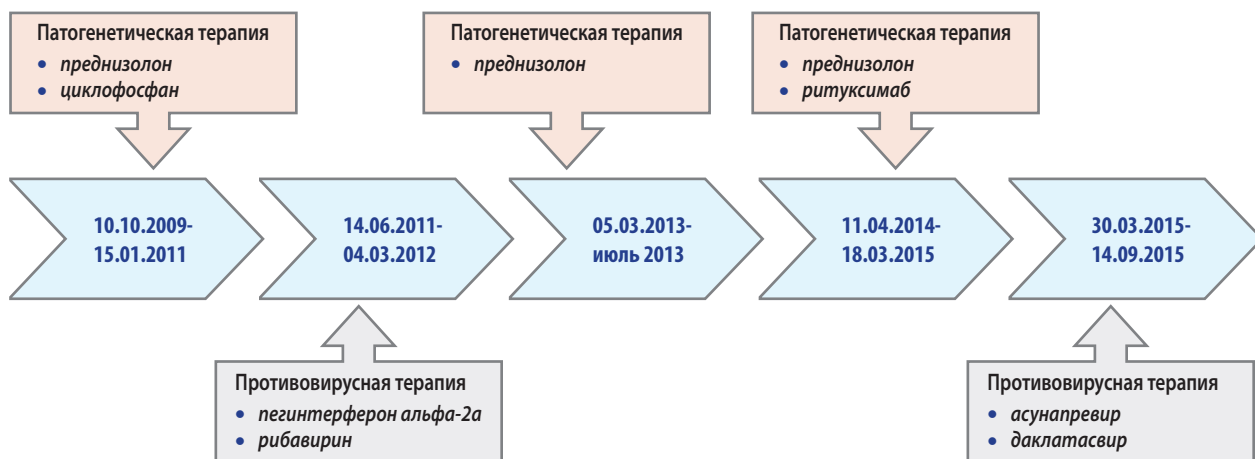


Рис. 1. Этапы лечения

Fig. 1. The stages of the treatment

На фоне проведенного лечения наблюдалось значительное улучшение общего состояния, регресс симптомов полинейропатии, кожных высыпаний, нормализация температуры тела, а также – рентгенологической картины в легких. Исчезли отеки и артралгии, АД 130 и 80 мм рт.ст. Протеинурия снизилась до 1,86, а в последующем до 0,36 г/сут; уменьшилась выраженность микрогематурии. СКФ повысилась до 81 мл/мин (концентрация креатинина 75,8 мкмоль/л, мочевины 8,4 ммоль/л). Нв 121 г/л (на фоне применения препаратов эритропоэтина и железа), лейкоциты  $7,3 \times 10^9$ /л, лимфоциты 16%, тромбоциты  $298 \times 10^9$ /л, СОЭ 10 мм/ч. Билирубин общ. 7,9 мкмоль/л, АЛТ 28,5, АСТ 37,0 Ед/л.

На момент окончания патогенетической терапии: вирусная нагрузка составляла  $2,2 \times 10^6$  МЕ/мл, криоглобулины 4+, РФ 219 Ед/мл, С4 компонент комплемента 1 мг/дл.

С 30 марта 2015 г. в течение 24 недель в рамках программы "раннего индивидуального доступа" был проведен курс ПВТ ХГС комбинацией асунапревира 200 мг/сут и даклатасвира 60 мг/сут. Переносимость препаратов была удовлетворительная (эпизод тошноты и рвоты на 2-й неделе был купирован приемом церукала).

Через 4 недели лечения достигнута авиремия, сохранявшаяся через 12 и 24 недели после окончания ПВТ. Констатирован устойчивый вирусологический ответ, а также незначительное уменьшение плотно-

сти паренхимы печени по данным эластографии (10,2 кПа). В анализе мочи – белка нет, мочевоы осадок в норме. Суточная протеинурия – 0,2 г. Этапы лечения представлены на Рисунке 1.

Несмотря на достигнутую вирусологическую и клиническую ремиссии, у пациентки выявлялись криоглобулинемия (2+), высокие значения ревматоидного фактора и низкие концентрации С4 компонента комплемента. Исчезновение криоглобулинов было впервые констатировано только спустя 12 нед. после завершения ПВТ (Табл. 4).

При контрольном обследовании в апреле 2019 г., по-прежнему, сохранялись авиремия и полная клиническая ремиссия КГВ (Табл. 4). Анализ мочи в норме. Суточная протеинурия – 0,1 г. Нв 127 г/л, лейкоц. – 3,3 тыс, тромб. – 187 тыс, СОЭ – 9 мм/час.

По данным эластографии печени определялось дальнейшее улучшение показателей ее эластичности (9,8 кПа), что соответствовало стадии фиброза (F) 2-3 по шкале METAVIR.

Таким образом, у пациентки с длительным анамнезом КГВ, ассоциированного с хронической HCV-инфекцией, на фоне иммуносупрессивной терапии с применением кортикостероидов и ритуксимаба была достигнута полная клиническая ремиссия васкулита и гломерулонефрита, а после курса ПВТ произошла элиминация вируса и криоглобулинов. Однако сохраняется высокий уровень РФ и низкая концентрация С4 компонента комплемента.

Таблица 4 | Table 4

Данные лабораторного обследования (декабрь 2015 г. и апрель 2019 г.)

Laboratory data (December 2015 and April 2019)

Параметры	Rcg, мкмоль/л	СКФ мл/мин/м <sup>2</sup> (СКD-EPI)	Rur, ммоль/л	Общ. белок/альбумин, г/л	АЛТ/АСТ, Ед/л	ГГТ/ЩФ, Ед/л	РФ, Ед/мл	С4 (N 10-40)	Криоглобулины
11.12.2015 (УВО 12 нед.)	75,4	87	7,2	67,0/43,3	29,0/33	22,5/103,0	142,0	0,2	отр.
17.04.2019	51,8	100	4,9	68,1/44,0	16/26	14,0/150,0	87,0	0,8	отр.

## Обсуждение

Смешанная криоглобулинемия, как уже отмечалось выше, является наиболее частым внепеченочным осложнением хронической HCV-инфекции, которое диагностируется у 50-70% пациентов с ХГС [20]. В подавляющем большинстве случаев СКГ протекает бессимптомно и только у 5-15% больных проявляется в виде КГВ [2, 20, 21, 22]. В свою очередь, маркеры HCV у больных с КГВ выявляются в 80%-90% случаев [22, 23, 24].

При хронической HCV инфекции в соответствии с классификацией, предложенной J. Brouet и соавт. 1974 [25], как правило, выявляются II и реже III типы СКГ. II тип обычно представлен моноклональными IgM с активностью ревматоидного фактора и поликлональными IgG, тогда как III тип – поликлональными IgM также с активностью РФ и поликлональными IgG.

Вопрос о патогенетических механизмах развития КГВ до конца не ясен. Общеизвестно, что заболевание инициируется активацией В-лимфоцитов вирусными частицами как прямо, так и опосредованно. В первом случае стимуляция В-лимфоцита вызывается вирусом или его белками, которые связываются с клеткой через специфические рецепторы, такие как CD81, scavenger-рецепторы, C1q-R глобулярные домены, В-клеточные рецепторы (BCR) и гликозаминогликаны [1, 22]. Опосредованное влияние осуществляется через цитокины, продуцируемые антиген-представляющими клетками после их контакта с вирусными частицами или вирусным белком "core". Результатом такой стимуляции оказывается клональная экспансия В-лимфоцитов, запрограммированных на синтез IgM с активностью РФ. Последние, соединяясь с IgG и вирусной частицей или "core"-белком вируса формируют иммунные комплексы и активируют через C1q компонент систему комплемента, а также хемотаксис лейкоцитов и моноцитов, вызывая повреждение эндотелиоцитов сосудов мелкого и реже среднего калибров [26].

Связь клинического ответа васкулита с развитием авиремии вследствие ПВТ, признается большинством исследователей еще со времени применения интерфероновых режимов [19, 27]. Вместе с тем, несмотря на возросшую частоту элиминации HCV после внедрения в клиническую практику противовирусных препаратов прямого действия (ПППД), заметного увеличения случаев клинического и иммунологического ответов не произошло [28, 29, 30]. Было показано, что клинический и, в особенности, иммунологический ответы, как правило, отстают от вирусологического ответа [17, 18, 19, 31, 32]. В частности, отмечалось, что при устойчивом вирусологическом ответе (УВО), достигающем 96%, частота клинического и иммунологического ответов составляла лишь 67% и 29%, соответственно, и была сопоставима с результатами лечения интер-

фероном и рибавирином [18, 19]. Данное обстоятельство, по мнению некоторых авторов, может свидетельствовать о продолжающейся продукции антител с активностью РФ, формирующих криоглобулинемический комплекс, даже после прекращения вирусной стимуляции В-лимфоцитов. Таким образом, не исключается вероятность преодоления в процессе лимфопролиферации некой "точки невозврата", после которой теряется ее антиген-зависимость [2, 22].

В настоящее время остается неясной возможность развития рецидивов васкулита или В-клеточной неходжкинской лимфомы при сохраняющейся криоглобулинемии после успешной ПВТ. Информация об обострениях КГВ в ранние сроки после ПВТ представлена в единичных сообщениях, причем рецидивы заболевания наблюдались как после интерферонотерапии [33, 34], так и в случае лечения ПППД [35]. Важно отметить, что у одного из больных с обострением васкулита в условиях достигнутой авиремии, РНК HCV определялась в криопреципитате. Это согласуется с имеющимися данными о более высокой концентрации вируса в криопреципитате по сравнению с сывороткой крови [23, 35, 36, 37]. Таким образом, нельзя исключить, что причиной резидуальной криоглобулинемии после элиминации HCV из крови является его персистенция во внепеченочных очагах (криопреципитат, периферические мононуклеары), определяемое некоторыми авторами как "окультированная" HCV-инфекция. В связи с этим для выявления подобных внепеченочных очагов локализации вируса представляются целесообразными дополнительные исследования, результаты которых могут стать основанием для изменения режимов ПВТ у таких пациентов.

В нашем наблюдении представлен случай длительного течения HCV-ассоциированного КГВ, который дебютировал поражением кожи с последующим присоединением криоглобулинемического гломерулонефрита и патологии других органов. На фоне проводимой патогенетической терапии кортикостероидами удавалось добиться лишь кратковременной клинической ремиссии заболевания. Этиотропная терапия интерфероном и рибавирином оказалась неэффективной в связи с применением неадекватных доз противовирусных препаратов вследствие развития нежелательных явлений. В отличие от большинства исследователей, наблюдавших развитие клинического ответа после назначения сочетанной иммуносупрессивной и ПВТ, у нашей пациентки последнее тяжелое обострение КГВ удалось купировать с помощью патогенетической терапии. В результате была достигнута полная клиническая ремиссия васкулита, в том числе и гломерулонефрита, который при этом заболевании в наименьшей степени подвержен обратному развитию.

Последующее лечение ХГС современными ПППД позволило добиться УВО, который в насто-

ящее время признается критерием клинического выздоровления у пациентов без выраженного фиброза печени и внепеченочных проявлений заболевания. В нашем случае авиремия сохранялась более 3,5 лет и сопровождалась улучшением показателей эластографии печени.

Особенностью клинического течения заболевания стало длительное персистирование высокого уровня РФ и низкой концентрации С4 компонента комплемента в условиях УВО и раннего исчезновения криоглобулинов. Трактовка этого феномена представляется затруднительной, поскольку такого рода наблюдения в литературе практически отсутствуют, а при определении иммунологического ответа обычно ориентируются на результаты выявления криоглобулинов, игнорируя такие важные параметры оценки состояния иммунитета, как РФ и комплемент.

В связи с этим остается открытым вопрос об отдаленном прогнозе у таких пациентов с учетом возможного риска прогрессирования процесса лимфолипролиферации. Для ответа на него требуются дальнейшие наблюдения и анализ клинического опыта.

*Авторы не имеют конфликта интересов*

*The authors declare no conflict of interest*

### Список литературы

1. Ferri C., Sebastiani M., Giuggioli D., et al. Hepatitis C virus syndrome: A constellation of organ- and non-organ specific autoimmune disorders, B-cell non-Hodgkin's lymphoma, and cancer. *World Journal of Hepatology*. 2015;7(3):327-343. doi: 10.4254/wjh.v7.i3.327.
2. Negro F, Forton D, Craxi A, et al. Reviews in basic and clinical gastroenterology and hepatology. *Gastroenterology*. 2015;49(6):1345-1360. doi: 10.1053/j.gastro.2015.08.035.
3. Зубкин М.А., Червинко В.И., Овчинников Ю.В. и соавт. Хроническая HCV-инфекция; взгляд интерниста (I Часть). *Терапевтический архив*. 2016; 88(10): С. 105-113.  
Zubkin M.L., Chervinko V.I., Ovchinnikov YU.V. i soavt. Hronicheskaya HCV-infekciya; vzglyad internista (I Chast'). *Terapevticheskij arhiv*. 2016; 88(10): S. 105-113.
4. Зубкин М.А., Червинко В.И., Овчинников Ю.В. и соавт. Хроническая HCV-инфекция; взгляд интерниста (II Часть). *Терапевтический архив*. 2016, №11, С.141-151.  
Zubkin M.L., Chervinko V.I., Ovchinnikov YU.V. i soavt. Hronicheskaya HCV-infekciya; vzglyad internista (II Chast'). *Terapevticheskij arhiv*. 2016; №11 С.141-151.
5. Zignego A., Gragnani L., Piluso A., et al. Virus-driven autoimmunity and lymphoproliferation: the example of HCV infection. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2015;11(1):15-31 doi: 10.1586/1744666X.2015.997214.
6. Sacoub P, Comarmond C, Domont F, et al. Cryoglobulinemia Vasculitis. *The American Journal of Medicine*. 2015;128(9):950-955. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.02.017.
7. Мухин Н.А., Козловская А.В., Мальшико Е.Ю. Криоглобулинемический нефрит, ассоциированный с хронической инфекцией вируса гепатита С. *Терапевтический архив*. 2000;6:1-5.  
Mukhin N.A., Kozlovskaya L.V., Malysheko E.Yu. Cryoglobulinemic nephritis associated with chronic hepatitis C virus infection. *Therapeutic Archives*. 2000; 6:1-5. (In Russ.).
8. Tampaki M, Koskinas J. Extrahepatic immune related manifestations in chronic hepatitis C virus infection. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(35): 12372-12380. doi: 10.3748/wjg.v20.i35.12372.
9. Козловская А.В., Тэгай С.В., Мальшико Е.Ю. и соавт. Поражение почек, ассоциированное с вирусами гепатитов В и С. *ConsiliumMed*. 2002; 4. № 7:337-341  
Kozlovskaya L.V., Tegai S.V., Malysheko E.Yu., et al. HBV- and HCV-associated renal impairment. *ConsiliumMed*. 2002;T. 4. № 7:337-341. (In Russ.).
10. Лысенко А.В., Гордовская Н.Б., Коротчаева Ю.В. Диагностика и лечение нефрита при HBV и HCV инфекции, включая нефрит при криоглобулинемическом васкулите. Национальные клинические рекомендации по лечению гломерулонефритов./ Под редакцией Шилова Е.М. сборник клинических рекомендаций. – М.: "Белый ветер", 2015; 229-247.  
Lysenko L.V., Gordovskaya N.B., Korotchaeva Yu.V. Diagnosis and treatment of HBV- and HCV-associated nephritis, incl. nephritis with cryoglobulinvasculitis. National Clinical Recommendations for Treatment of Glomerulonephritis./ ed.by E.Shilov clin.recommendations collection. – M. "Bely veter", 2015; 229-247. (In Russ.).
11. Fabrizi F, Martin P, Cacoub P, et al. Treatment of hepatitis C-related kidney disease. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2015; 16(12): 1815-1827. doi: 10.1517/14656566.2015.1066333.
12. Terrier B, Semoun O, Saadoun D, et al. Prognostic factors in patients with hepatitis C virus infection and systemic vasculitis. *Arthritis and Rheumatism*. 2011;63(6):1748-1757. doi: 10.1002/art.30319.
13. Dammaco F, Tucci FA, Lauletta G, et al. Pegylated interferon-alpha, ribavirin, and rituximab combined therapy of hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia: a long-term study. *Blood*. 2010;116(3):343-353. doi: 10.1182/blood-2009-10-245878.
14. Мухин Н.А., Козловская А.В., Милованова А.Ю. и соавт. 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;2:61-69.  
Mukhin N.A., Kozlovskaya L.V., Milovanova L.Yu., et al. HCV-associated cryoglobulinvasculitis with severe renal impairment and development of B-cell lymphoma. Modern possibilities of changing forecast by using CD20 monoclonal antibodies and anti-viral therapy. *Clinical nephrology*. 2011;2:61-69. (In Russ.).
15. Ignatova T, Chernova O, Novikov P, Moiseev S. HCV-associated cryoglobulinaemic vasculitis: triple/dual antiviral treatment and/or rituximab? *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014;73(9):e58. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205997.
16. Saadoun D, Resche Rigon M, Sene D, et al. Rituximab plus Peg-interferon-alpha/ribavirin compared with Peg-interferon-alpha/ribavirin in hepatitis C-related mixed cryoglobulinemia.

Blood. 2010;116(3):326-334. doi: 10.1182/blood-2009-10-248518

17. *Gragani L., Visentini M., Fognani E., et al.* Prospective study of guideline-tailored therapy with direct-acting antivirals for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia. *Hepatology*. 2016; 64(5): 1473-82. doi: 10.1002/hep.28753

18. *Zubkin M. L., Abdurakhmanov D. T., Sagalova O. L., et al.* Persistent mixed cryoglobulinemia after successful antiviral treatment of chronic hepatitis C virus infection: What's the next? (Персигирование смешанной криоглобулинемии после успешной противовирусной терапии хронической HCV-инфекции: что дальше?). // SCANDINAVIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY. *Scand J Gastroenterol*. 2018; 53(7): 883-884.

19. *Ивашкин В.Т., Абдурахманов Д.Т., Бакулин И.Г. и соавт.* Режимы противовирусной терапии, содержащие даклатовир, при смешанной криоглобулинемии, ассоциированной с хронической инфекцией вирусом гепатита С (мультицентровое исследование в рамках программы индивидуального доступа). *Клиническая медицина*. 2018;96(9):820-826.

*Ivashkin V.T., Abdurakhmanov D.T., Bakulin I.G., et al.* Modes of antiviral therapy, containing gaclatasvir, when mixed cryoglobulinemia associated with chronic infection with hepatitis C virus (multicenter study in the framework of individual access). *Clinical Medicine*. 2018;96(9):820-826. (In Russ.).

20. *Ferri, C., Ramos-Casals, M., Zignego, A., et al.* International diagnostic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic manifestations. A multidisciplinary expert statement. *Autoimmunity Reviews*, 2016,15(12), 1145-1160. doi:10.1016/j.autrev.2016.09.006

21. *Saadoun D, Thibault V, Si Ahmed SN, et al.* Sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C virus-associated cryoglobulinemia-vasculitis: VASCUVALDIC study. *Annals of Rheumatic Diseases*. 2015;0:1-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208339.

22. *Dammacco F, Racanelli V, Russi S, Sansonno D.* The expanding spectrum of HCV-related cryoglobulinemic vasculitis: a narrative review. *Clinical and Experimental Medicine*. 2016; 1-10. doi: 10.1007/s10238-016-0410-9.

23. *Agnello V, Chung RT, Kaplan LM.* A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med*. 1992 Nov 19; 327(21):1490-5.

24. *Misiani R, Bellavita P, Fenili D, et al.* Hepatitis C virus infection in patients with essential mixed cryoglobulinemia. *Ann Intern Med*. 1992 Oct 1;117(7):573-7.

25. *Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, et al.* Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *American Journal of Medicine*. 1974; 57(5): 775-788. doi: 10.1016/0002-9343(74)90852-3.

26. *Sansonno D, Gesualdo L, Manno C, et al.* Hepatitis C virus-related proteins in kidney tissue from hepatitis C virus-infected patients with cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis. *Hepatology*. 1997; 25(5):1237-44. doi: 10.1002/hep.510250529.

27. *Gragani L., Fognani E., Piluso A., et al.* Long-term effect of HCV eradication in patients with mixed cryoglobulinemia: a prospective, controlled, open-label, cohort study. *Hepatology*. 2015; 61(4): 1145-53. doi: 10.1002/hep.27623.

28. *Degasperi E., Aghemo A., Colombo M.* Treatment of Ex-

trahepatic Manifestations of Hepatitis C Virus. *Clin Liver Dis*. 2017; 21(3): 631-43. doi: 10.1016/j.cld.2017.03.015.

29. *Emery JS, Kaczynski M, La D, Almarazooqi S, et al.* Efficacy and Safety of Direct Acting Antivirals for the Treatment of Mixed Cryoglobulinemia. *Am J Gastroenterol*. 2017 Aug;112(8):1298-1308. doi: 10.1038/ajg.2017.49.

30. *Boglione L., Cusato J., Pinna SM, et al.* Role of ribavirin in the treatment of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia with interferon-free regimens. *Arch Virol*. 2018 Jan 9. doi: 10.1007/s00705-017-3684-7.

31. *Bonnaci M., Lens S., Londono M.C, et al.* Virologic, Clinical, and Immune Response Outcomes of Patients With Hepatitis C Virus-Associated Cryoglobulinemia Treated With Direct-Acting Antivirals. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 575-83. doi: 10.1016/j.cgh.2016.09.158.2017

32. *Червинко В.И., Овчинников Ю.В., Крюков Е.В. и соавт.* Возможности современной противовирусной терапии при лимфопролиферативных заболеваниях, ассоциированных с хронической HCV-инфекцией // Военно-медицинский журнал. 2017; 9: 20-25.

*Chervinko V.I., Ovchinnikov YU.V., Kryukov E.V. i soavt.* Vozmozhnosti sovremennoy protivovirusnoy terapii pri limfoproliferativnykh zabolevaniyakh, associirovannykh s hronicheskoy HCV-infekciyey // Voенно-medicinskij zhurnal. 2017; 9: 20-25.

33. *Levine J.W., Gota C., Fessler B.J., et al.* Persistent cryoglobulinemic vasculitis following successful treatment of hepatitis C virus. *J Rheumatol* 2005; 32: 1164-7;

34. *Landau D-A., Saadoun D., Halfon P., et al.* Relapse of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis in patients with sustained viral response. *Arthritis Rheum*. 2008; 58(2): 604-11. doi: 10.1002/art.23305.

35. *Chowdhury and Tsen A.* Recurrent Mixed Cryoglobulinemia Despite Sustained Virologic Response to Treatment: A Case Report. *Am J Kidney Dis*. 2017;70(2):301-304. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.01.041.

36. *Richard P, Ounanian A, Girard M, et al.* High prevalence of hepatitis C virus RNA in the supernatant and the cryoprecipitate of patients with essential and secondary type II mixed cryoglobulinemia. *J Hepatol*. 1994;21(1):58-63.

37. *Cacoub P, Fabiani FL, Musset L, et al.* Mixed cryoglobulinemia and hepatitis C virus. *Am J Med*. 1994;96(2):124-132. doi: 10.1016/0002-9343(94)90132-5.

Дата получения статьи: 10.10.2019

Дата принятия к печати: 15.11.2019

Submitted: 10.10.2019

Accepted: 15.11.2019