

Диагностика и лечение криоглобулинемического васкулита: что важно для реальной клинической практики?

И.Ю. Головач¹, Е.Д. Егудина²

¹Клиническая больница «Феодания» Государственного управления делами, г. Киев

²ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства охраны здоровья Украины», г. Днепр

Криоглобулинемия – это состояние, при котором в сыворотке крови выявляют циркулирующие криопреципитирующие иммунные комплексы. Концентрация криоглобулинов выше 50 мг/л считается диагностически значимой для констатации криоглобулинемии. Продукция криоглобулинов, как правило, является следствием основного заболевания, что требует этиологической оценки. Диагноз криоглобулинемического васкулита (КВ) основан на лабораторном обнаружении сывороточной криоглобулинемии в сочетании с характерными клиническими признаками и симптомами. Основные клинические проявления включают общие симптомы (тяжелая усталость, необъяснимая лихорадка с потерей массы тела или без), поражение кожи (ортостатическая пальпируемая пурпура, некротические язвы), суставов (артриты, артралгии), периферической нервной системы (моноевриты, полиневрит) и почек (мембранопролиферативный гломерулонефрит). Учитывая множество признаков и симптомов, пациент с КВ редко обращается первично к ревматологу. Врачами первого контакта чаще являются семейные врачи или дерматологи, наряду с тем, что информированность врачей других специальностей о данной патологии невелика. В статье изложены современные данные об известных этиологических факторах, типах и вариантах течения и лечения КВ. Приведены классификационные критерии КВ, обладающие высокой информативностью и доступные практически врачам. Лечение КВ остается сложной задачей из-за серьезных специфических поражений органов-мишеней и иногда угрожающих для жизни проявлений. При вторичной криоглобулинемии лечение основного заболевания имеет решающее значение. При КВ на фоне смешанной криоглобулинемии стратегия лечения основана на противовирусной, противовоспалительной и иммунодепрессивной терапии.

Цели терапии для КВ включают снижение уровня иммуноглобулинов и удаление антигена. Первая цель может быть достигнута с помощью иммунодепрессантов, в то время как вторая цель зависит от того, известен антиген или нет. При КВ, ассоциированном с вирусным гепатитом С, противовирусная терапия уменьшает количество антигенов. Однако при аутоиммунных заболеваниях потенциальный антиген обычно не распознается, используются только неспецифические иммунодепрессанты.

Ключевые слова: криоглобулинемия, васкулит, лимфопролиферация, вирус гепатита С, иммуноглобулины, клинические проявления, диагностика, лечение.

Diagnostic and treatment of cryoglobulinemic vasculitis: what is important for real clinical practice?

I.Yu. Golovach, Ye.D. Yehudina

Cryoglobulinemia is a condition in which circulating cryoprecipitate immune complexes are detected in serum. The cryoglobulin concentration above 50 mg/l is considered diagnostically significant for the statement of cryoglobulinemia. The production of cryoglobulins, as a rule, is a consequence of the underlying disease, which requires etiological evaluation. The diagnosis of cryoglobulinemic vasculitis (CV) is based on laboratory detection of serum cryoglobulinemia in combination with characteristic clinical signs and symptoms. The main clinical manifestations include common symptoms (severe fatigue, unexplained fever with or without weight loss), skin lesions (orthostatic palpable purpura, necrotic ulcers), joints (arthritis, arthralgia), peripheral nervous system (mononeuritis, polyneuritis) and kidney (membranoproliferative glomerulonephritis).

Given the many signs and symptoms, a patient with CV rarely turns primarily to a rheumatologist. First contact doctors are often family doctors or dermatologists, along with the fact that the awareness of doctors of other specialties about this pathology is insufficient. The article presents modern data on the etiological factors, CV types and variants of the clinical course and treatment. CV classification criteria are highly informative and available to practitioners.

Treatment of CV remains a challenge due to serious specific target organ damage and sometimes life-threatening manifestations. In secondary cryoglobulinemia, treatment of the underlying disease is crucial. In case of CV on the background of mixed cryoglobulinemia, the treatment strategy is based on antiviral, anti-inflammatory and immunosuppressive therapy.

The therapy goals for CV include reducing the immunoglobulin level and removing the antigen. The first goal can be achieved with immunosuppressants, while the second goal depends on whether the antigen is known or not. With CV associated with HCV, antiviral therapy reduces the number of antigens. However, in autoimmune diseases, the potential antigen is usually not recognized, and only non-specific immunosuppressants are used.

Key words: cryoglobulinemia, vasculitis, lymphoproliferation, hepatitis C virus, immunoglobulins, clinical manifestations, diagnosis, treatment.

Діагностика і лікування криоглобулінемічного васкуліту: що важливо для реальної клінічної практики?

І.Ю. Головач, Е.Д. Єгудіна

Криоглобулінемія – це стан, при якому у сироватці крові виявляють циркулюючі криопреципітувальні імунні комплекси. Концентрація криоглобулінів вище 50 мг/л вважається діагностично значущою для констатації криоглобулінемії. Продукція криоглобулінів, як правило, є наслідком основного захворювання, що вимагає етіологічної оцінки. Діагноз криоглобулінемічного васкуліту (КВ) заснований на лабораторному виявленні сироваткової криоглобулінемії у поєднанні з характерними клінічними ознаками і симптомами. Основні клінічні прояви включають загальні симптоми (важка втома, незрозуміла лихоманка з втратою маси тіла або без), ураження шкіри (ортостатична пурпура, яка пальпується, некротичні виразки), суглобів (артрити, артралгії), периферичної нервової системи (моноеврити, поліневрит) і нирок (мембранопролиферативний гломерулонефрит).

З огляду на безліч ознак і симптомів, пацієнт з КВ рідко звертається первинно до ревматолога. Лікарями першого контакту частіше є сімейні лікарі або дерматологи, разом з тим, що інформованість лікарів інших спеціальностей про дану патологію невелика. У статті викладені сучасні дані про відомі етіологічні фактори, типи і варіанти перебігу і лікування КВ. Наведено класифікаційні критерії КВ, що володіють високою інформативністю і доступні практичним лікарям.

Лікування КВ залишається складним завданням через серйозні специфічні поразки органів-мішеней і іноді загрозливих для життя проявів. При вторинній криоглобулінемії лікування основного захворювання має вирішальне значення. При КВ на тлі змішаної криоглобулінемії стратегія лікування заснована на протівірусній, протизапальній та імунодепресивній терапії.

Цілі терапії для КВ включають зниження рівня імуноглобулінів і видалення антигену. Перша мета може бути досягнута за допомогою імунодепресантів, у той час як друга мета залежить від того, відомий антиген чи ні. При КВ, асоційованою з вірусним гепатитом С, протівірусна терапія зменшує кількість антигенів. Однак при автоімунних захворюваннях потенційний антиген зазвичай не розпізнається, використовуються тільки неспецифічні імунодепресанти.

Ключові слова: криоглобулінемія, васкуліт, лімфопроліферація, вірус гепатиту С, імуноглобуліни, клінічні прояви, діагностика, лікування.

Термин «криоглобулінемія» применяють при обнаружении в сыворотке крови иммуноглобулинов (Ig), которые образуются, образуя гель при температуре ниже 37 °С и растворяются при повышении температуры выше 37 °С [8]. После долгих дебатов было установлено, что концентрация криоглобулинов выше 50 мг/л считается диагностически значимой для констатации факта криоглобулінемії [8].

Описано три подтипа криоглобулінів в зависимости от состава Ig. Криоглобулінемія I типа представляет собой отдельные моноклональные Ig (чаще всего IgM, реже IgG или IgA), тогда как II тип и III тип классифицируются как смешанная криоглобулінемія, поскольку включают два типа Ig – обычно IgG и IgM (табл. 1) [5]. Важно отметить, что криоглобуліны при смешанной криоглобулінемії – это аутоантитела с активностью ревматоидного фактора (то есть антитела со способностью связывать другое антигено), которая позволяет им образовывать иммунные комплексы, и эта способность чрезвычайно важна в патогенезе криоглобулінемического васкулита [33].

Основным механизмом, способствующим криоглобулінемії, является aberrantная продукция аутоантител В-клетками и пролиферация В-клеток [10]. Некоторые заболевания могут способствовать этому, изменяя нормальную функцию В-клеток. Присутствие криоглобулінов I типа всегда ассоциировано с В-клеточными лимфопролиферативными заболеваниями (см. табл. 1). Напротив, смешанные криоглобулінемії II или III типа чаще ассоциированы с системными аутоиммунными заболеваниями, хроническими инфекциями, а вирусный гепатит С (ВГС) приводит к развитию смешанной криоглобулінемії в 80–90% случаев [27]. Среди аутоиммунных заболеваний чаще всего со смешанной криоглобулінемії ассоциированы первичный синдром Шегрена (СШ), системная красная волчанка (СКВ) и ревматоидный артрит (РА). При отсутствии четко определенного основного заболевания, которое могло бы быть этиологическим фактором, и обнаружении смешанной криоглобулінемії синдром обозначается как эссенциальная смешанная криоглобулінемія.

Термин «криоглобулінемія» относится только к наличию криоглобулінов в сыворотке пациента. Тем не менее этот термин часто применяют по отношению к системному

воспалительному синдрому, обусловленному васкулитом сосудов мелкого и среднего калибра, вызванного иммунными комплексами, содержащим криоглобуліны. В статье термин «криоглобулінемія» будет использоваться для определения наличия криоглобулінов в крови (с клиническими симптомами или без них) и «криоглобулінемический васкулит» для клинически манифестного заболевания (пурпура, артралгия и/или артрит, слабость, кожные язвы, периферическая нейропатия, нефрит).

Чаще к криоглобулінемическому васкулиту (КВ) может привести смешанная криоглобулінемія II типа и II–III типа, реже III типа. Из имеющихся классификаций васкулита сегодня наиболее широко используется набор критериев согласно международной консенсусной конференции (Чапел-Хилл, 2012) [16], который базируется на анатомических различиях пораженных доминирующих сосудов. КВ относится к васкулиту сосудов мелкого калибра с иммуннокомплексным патогенезом и в случае ВГС-ассоциированного криоглобулінемического васкулита, с известной этиологией.

Нами собрана обновленная информация об эпидемиологии, этиологии и патогенезе, клинике, диагностике и лечении криоглобулінемії с особым акцентом на смешанную криоглобулінемію и КВ.

Эпидемиология, этиология

Данные о распространенности и заболеваемости криоглобулінеміей среди населения в целом скудны, всего несколько исследований посвящены этой проблеме. Во всем мире КВ считается редким заболеванием (до 5 случаев на 10 000 человек в общей европейской и североамериканской популяции), хотя распространенность его несколько выше в странах Средиземноморского бассейна [23]. В двух крупных проспективных исследованиях смешанная криоглобулінемія была обнаружена у ~40–60% пациентов, инфицированных ВГС, но только у 5% людей с ВГС-инфекцией развился КВ [22]. Основными причинами смешанной криоглобулінемії, не связанной с хронической ВГС-инфекцией, в 10–20% случаях являются другие инфекционные агенты, злокачественные В-клеточные новообразования и аутоиммунные заболевания [42]. Была обнаружена связь криоглобулінемії с хронической инфек-

Таблица 1

Классификация типов криоглобулінемії и ассоциированных заболеваний

Тип криоглобулінемії	Состав криопреципитата	Основные ассоциированные заболевания
Тип I	Моноклональные IgM (редко IgG или IgA)	Лимфопролиферативные заболевания, множественная миелома, макроглобулінемія Вальденстрема, моноклональная гаммопатия, хронический лимфолейкоз, В-клеточная неходжкинская лимфома, волосатоклеточный лейкоз
Тип II	Комбинация моноклональных (чаще IgMκ) и поликлональных Ig (IgGκ и IgGλ)	ВГС (80–90% случаев) и другие инфекции (например, ВГВ)
Тип III	Поликлональные IgM, поликлональные IgG	ВГС и другие инфекции; часто аутоиммунные заболевания
Тип II–III	Олигоклональные IgM, поликлональные IgG	ВГС и другие инфекции, аутоиммунные заболевания и лимфопролиферативные заболевания

Примечание: Ig – иммуноглобуліны, ВГС – вирус гепатита С, ВГВ – вирус гепатита В.

Инфекционные триггеры смешанной криоглобулинемии

<p>Вирусы</p> <ul style="list-style-type: none"> • вирус гепатита С • вирус гепатита В • вирус Эпштейна-Барр • цитомегаловирус • вирус гепатита А <ul style="list-style-type: none"> • ВИЧ • аденовирус • парвовирус В19 	<p>Паразиты</p> <ul style="list-style-type: none"> • виды плазмодия (возбудители малярии) • виды лейшмании (возбудители лейшманиоза) • виды токсоплазм (возбудители токсоплазмоза) • виды шистосом (возбудители шистосомоза) • виды эхинококка (возбудители эхинококкоза)
<p>Бактерии</p> <ul style="list-style-type: none"> • стрептококк • виды бруцелл (возбудители бруцеллеза) • <i>Coxiella burnetii</i> (возбудитель Q-лихорадки) • <i>Mycobacterium leprae</i> (возбудитель проказы) • <i>Borrelia burgdorferi</i> (возбудитель болезни Лайма) • <i>Treponema pallidum</i> (возбудитель сифилиса) 	<p>Грибы</p> <ul style="list-style-type: none"> • виды <i>Candida</i> (возбудители кандидозной инфекции) • виды кокцидиоидов (возбудители кокцидиоидомикоза)

цией вируса гепатита В (ВГВ) только в ~2% случаев [20]. Есть данные о связи КВ с ВИЧ-инфекцией, особенно в случаях коинфекции с ВГС [34]. Инфекционная смешанная криоглобулинемия, не связанная с ВГС, в основном вызывается вирусами, бактериальными патогенами или паразитами (табл. 2).

Пациенты с активными СКВ и РА могут иметь циркулирующие в крови криоглобулины: смешанная криоглобулинемия наблюдалась у ~10% пациентов с СКВ или РА, однако КВ был диагностирован только в 2% случаев [17]. Приблизительно у 5–20% пациентов с первичным СШ может выявляться криоглобулинемия II типа [4].

Наличие криоглобулинемии также ассоциируется с гематологическими заболеваниями. Общий риск неходжкинской лимфомы у пациентов с криоглобулинемией приблизительно в 35 раз выше, чем в общей популяции [8]. У пациентов с ВГС также существует высокий риск развития неходжкинской лимфомы после длительного периода инфекции (более 15 лет) [45]. Французское исследование основного В-клеточного заболевания у пациентов с криоглобулинемией I типа продемонстрировало высокий риск развития незлокачественной моноклональной гаммопатии и злокачественной гематологической опухоли [24].

Патогенез и патофизиологические акценты

Одним из центральных событий в патогенезе криоглобулинемии является взаимодействие между предрасположенностью хозяина и триггерами окружающей среды, приводящих к нарушению функций В-клеток [39]. В этой модели патогенетические криоглобулинемические ответы зависят от нескольких факторов, включая лимфопрлиферацию и/или хроническую иммуностимуляцию. Это приводит к выработке моноклональных, олигоклональных или поликлональных криоглобулинов, осаждению иммунных комплексов после связывания между криоглобулинами и их целевыми антигенами в сочетании с недостаточным и/или дефектным клиренсом криоглобулин-целевых антигенных иммунных комплексов, которые накапливаются в организме и опосредуют заболевание [33]. Экспериментальные модели на животных показали, что криоглобулины могут блокировать сосуды и/или опосредовать воспалительный васкулит после осаждения иммунных комплексов [39].

Пролиферация В-клеток является важным механизмом в патогенезе криоглобулинемии и КВ. Многоступенчатый процесс поддерживает переход от простого серологического изменения (криоглобулинемия) к клиническим проявлениям (КВ) и в конечном итоге к очевидной и безусловной лимфопрлиферации В-клеток (такой, как неходжкинская лимфо-

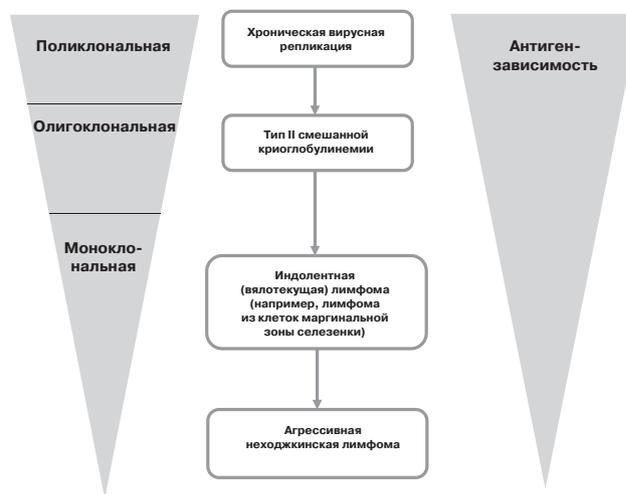


Рис. 1. Гипотетическая модель прогрессирования от смешанной криоглобулинемии к лимфоме. Стимуляция аутореактивных, продуцирующих ревматоидный фактор, и перекрестно-реактивных специфических В-клеток может привести к первому этапу лимфопрлиферативного развития, например, при смешанной криоглобулинемии II типа. Устранение источника антигена на этой стадии приводит к снижению нагрузки на криоглобулин и клональной популяции.

ма) [18]. Открытие средства оболочки ВГС к трансмембранному белку CD81 стало краеугольным камнем в понимании механизмов индуцированной ВГС лимфопрлиферации [19]. В-клетки, наряду с гепатоцитами, являются мишенями для вируса гепатита С (ВГС) вследствие экспрессии на клеточной поверхности рецептора CD81. Индуцированная ВГС пролиферация В-клеток и снижение порога активации В-клеток вызывают значительную продукцию аутоантител [27].

Постоянная стимуляция В-клеток вирусными антигенами и повышенная экспрессия генов, связанных с лимфомагенезом, приводят к поликлональной, а затем моноклональной экспансии В-клеток. Эти взаимодействия, в конечном счете, вызывают лимфопрлиферативное заболевание, которое может фактически перерасти в В-клеточную неходжкинскую лимфому [5]. На рис. 1 представлен гипотетический путь прогрессирования от смешанной криоглобулинемии к лимфоме.

Основные клинические, лабораторные и ассоциированные проявления в соответствии с иммунохимическим типом криоглобулинемии
Адаптировано нами по [18, 37, 40]

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

Примечания. ЦНС – центральная нервная система. а – простая криоглобулинемия, состоящая из моноклонального иммуноглобулина. b – смешанная криоглобулинемия, тип II: моноклональные и поликлональные иммуноглобулины, тип III: только поликлональные иммуноглобулины.



Рис. 2. Клинические, серологические и гистологические признаки криоглобулинемического васкулита
ВГВ – вирусный гепатит В; ВГС – вирусный гепатит С; ИК – иммунные комплексы; РФ – ревматоидный фактор.

Лабораторное обнаружение и характеристика криоглобулинов

Лабораторное выявление циркулирующих сывороточных криоглобулинов – необходимое мероприятие для соответствующей классификации и диагностики криоглобулинемии и КВ. В стандартных серологических тестах для выявления криоглобулинов ложноотрицательные ре-

зультаты обычно вызваны осаждением антител при низкой температуре, поэтому иммуноглобулиновые компоненты криопреципитата должны быть идентифицированы и классифицированы иммуноэлектрофорезом или иммунофиксацией при температуре 37°С во избежание возможного осаждения и/или потери криоглобулинов [7]. Альтернативно, иммуноблоттинг или 2D-электрофорез в полиакри-

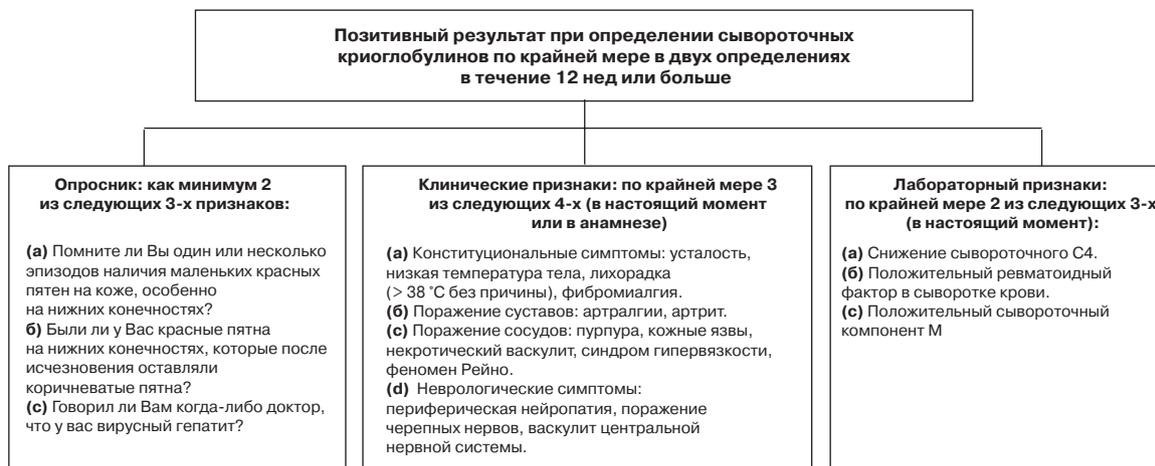


Рис. 3. Классификационные критерии криоглобулинемического васкулита (адаптировано нами по [7, 25])
Пациенты классифицируются как имеющие криоглобулинемический васкулит, если по крайней мере два из трех пунктов (опросник, клинический и лабораторный признаки) были положительными, если пациент имеет положительный результат при определении сывороточных криоглобулинов по крайней мере в двух определениях в течение 12 нед или больше.

ламидном геле также могут использоваться для верификации типов сывороточных криоглобулинов [7].

Важна оценка других лабораторных особенностей, которые предполагают криоглобулинемию. Так, для криоглобулинемии довольно специфичны некоторые комплементарные аномалии: снижение ранних компонентов (C1q, C2 и C4) и CН50 и увеличение уровней компонентов комплемента (C5 и C9) и ингибитора C1; при этом уровень C3 обычно нормальный [7]. Ревматоидный фактор (РФ) часто встречается при смешанной криоглобулинемии, но редко выявляется при криоглобулинемии I типа.

Уровни криоглобулинов в сыворотке обычно не коррелируют с тяжестью и/или активностью КВ [11]. Исключением является классический синдром гипервязкости, который может появляться при наличии очень высоких уровнях криокрита [33]. Синдром гипервязкости обычно сопровождает криоглобулинемию I типа. Важно, что циркулирующие криоглобулины могут влиять на различные лабораторные исследования и ассоциироваться с ложной количественной оценкой белков плазмы, скоростью оседания эритроцитов, псевдолейкоцитозом, псевдотромбоцитозом или псевдомакроцитозом [33].

Диагностика КВ

Криоглобулинемический васкулит (КВ) – это иммунокомплексно-опосредованное поражение мелких сосудов, реже средних и крупных, включающее в себя наличие криоглобулинемии с клиническими проявлениями: триада Мельтцера (криоглобулинемическая пурпура, артралгии, слабость), а также генерализованный васкулит с преимущественным поражением периферической и центральной нервной системы и почек, что определяет прогноз заболевания. Диагноз криоглобулинемического васкулита (КВ) основан на лабораторном обнаружении криоглобулинов в сочетании с характерными клиническими признаками (рис. 2).

Отсутствие четких классификационных критериев КВ способствовало проведению исследования [7] с участием европейских экспертов (рис. 3). Это исследование было разделено на две части, первая из которых посвящена разработке опросника, оценивающего наибольшую чувствительность и специфичность симптомов для КВ, во второй части исследования непосредственно разрабатывались классификационные критерии.

Клиническая картина

КВ чаще всего встречается при смешанной криоглобулинемии. Женщины заболевают чаще, чем мужчины, соотношение женщин и мужчин составляет 2:1 [36]. Симптомы появляются в четвертом или пятом десятилетии жизни без различий по этническим группам [37]. Наиболее характерными общими симптомами являются выраженная немотивированная усталость и необъяснимая лихорадка с потерей массы тела или без нее [24]. В табл. 3 приведены основные клинические проявления и их частота при каждом типе криоглобулинемии.

Поражение кожи и сосудов

Сосудистая пурпура часто является первым проявлением КВ. Кожные проявления встречаются практически у 100% пациентов. Наиболее часто (более 90% случаев) отмечается пальпируемая и ортостатическая (усиление высыпаний в вертикальном положении пациента) пурпура, которая одинаково часто встречается при всех типах криоглобулинемии; сначала поражаются нижние конечности, чаще голени, с дальнейшим распространением на брюшную стенку [33]. Пурпура, как правило, имеет рецидивирующее течение. После разрешения петехий остаются участки гиперпигментации (у 40%), обусловленные отложением гемосидерина [44].

Поражения представляют собой инфильтрированные незаживающие петехии или папулы (рис. 4) с возможным последующим развитием дистального некроза, язв, инфарктов ногтевого ложа, геморрагических булл, особенно у пациентов с криоглобулинемией I типа [29]. Данные клинические проявления обусловлены воспалением интимы и неокклюзирующим стенозом мелких сосудов, что также обуславливает возникновение акроцианоза, феномена Рейно, сетчатого ливедо и артериальных тромбозов [24]. Нередко высыпаниям предшествуют парестезии. Одно из наиболее тяжелых проявлений поражения кожи являются кожные язвы, которые представляют собой длительно незаживающие кожные образования, возможно, осложненные местной инфекцией и гангреной, серьезно влияя на качество жизни пациентов и общий прогноз (рис. 5).

Холод-индуцированные симптомы, такие, как феномен Рейно и холодная крапивница, встречаются у 25% пациентов в целом, причем чаще у пациентов с криоглобулинемией I типа. Холодовая крапивница представляет собой хроническое незаживающее уртикарное высыпание, триггером которых является низкая температура [38]. Сыпь нередко можно ин-



Рис. 4. Пурпура у пациента с криоглобулинемическим васкулитом, ассоциированным с вирусным гепатитом С (собственное клиническое наблюдение)



Рис. 5. Язвенное поражение кожи у пациента с криоглобулинемическим васкулитом, ассоциированным с лимфопролиферативным заболеванием, на фоне криоглобулинемии I типа (собственное клиническое наблюдение)

дуцировать, приложив кубик льда на предплечье пациента.

Поражение опорно-двигательного аппарата

Суставные проявления встречаются у 50–75% пациентов с КВ, представляют собой немигрирующие симметричные артралгии, затрагивающие преимущественно мелкие суставы кистей и коленные, реже поражаются локтевые и голеностопные суставы, боль в суставах и миалгии усиливаются при охлаждении [27]. Характер поражения суставов двусторонний и симметричный без деформаций. Истинные артриты встречаются реже и являются незрозивными [27]. В литературе описано также возможное вовлечение позвоночника и сакроилиальных сочленений, однако данное поражение опорно-двигательного аппарата достаточно казуистичное.

Поражение почек

Поражение почек обычно является поздним проявлением болезни, но одним из наиболее жизнеугрожающих осложнений ВГС-ассоциированного КВ, может непосредственно влиять на клинический исход заболевания. Поражение почек при криоглобулинемии может развиваться в результате тромбоза мелких сосудов (артериол, капилляров, венул) почек при криоглобулинемии I типа или иммунокомплексного гломерулонефрита при смешанной криоглобулинемии [2].

Пациенты с криоглобулинемическим нефритом имеют плохой прогноз, обусловленный быстрой прогрессией заболевания, высокой частотой сопутствующей патологии, такой, как инфекционные заболевания, заболевания печени и сердечно-сосудистая патология [21]. Протеинурия и микроскопическая гематурия являются основными проявлениями криоглобулинемиче-

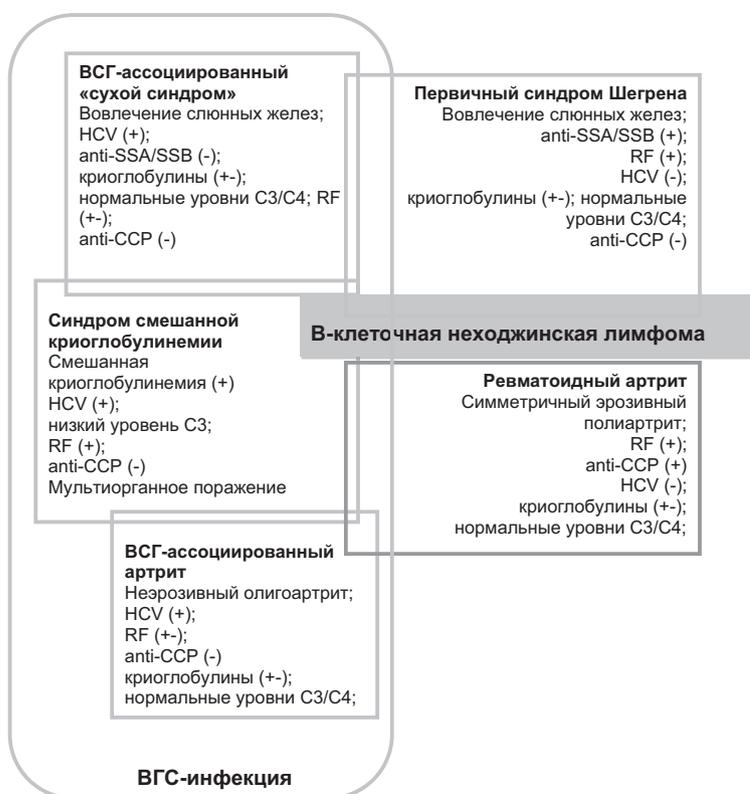


Рис. 6. Клинические перекресты и дифференциальная диагностика среди некоторых возможных ревматических заболеваний, связанных с вирусом гепатита С (HCV). Синдром смешанной криоглобулинемии, первичный синдром Шегрена и ревматоидный артрит демонстрируют клинико-патологическое совпадение, включая возможную связь с инфекцией HCV.

Примечания: ВГС, HCV – вирус гепатита С, RF – ревматоидный фактор, anti-CCP – антитела к циклическому цитруллированному пептиду, C3/C4 – фракции комплемента, anti-Ro/SSA и/или anti-La/SSB – антитела против экстрагируемых ядерных антигенов.

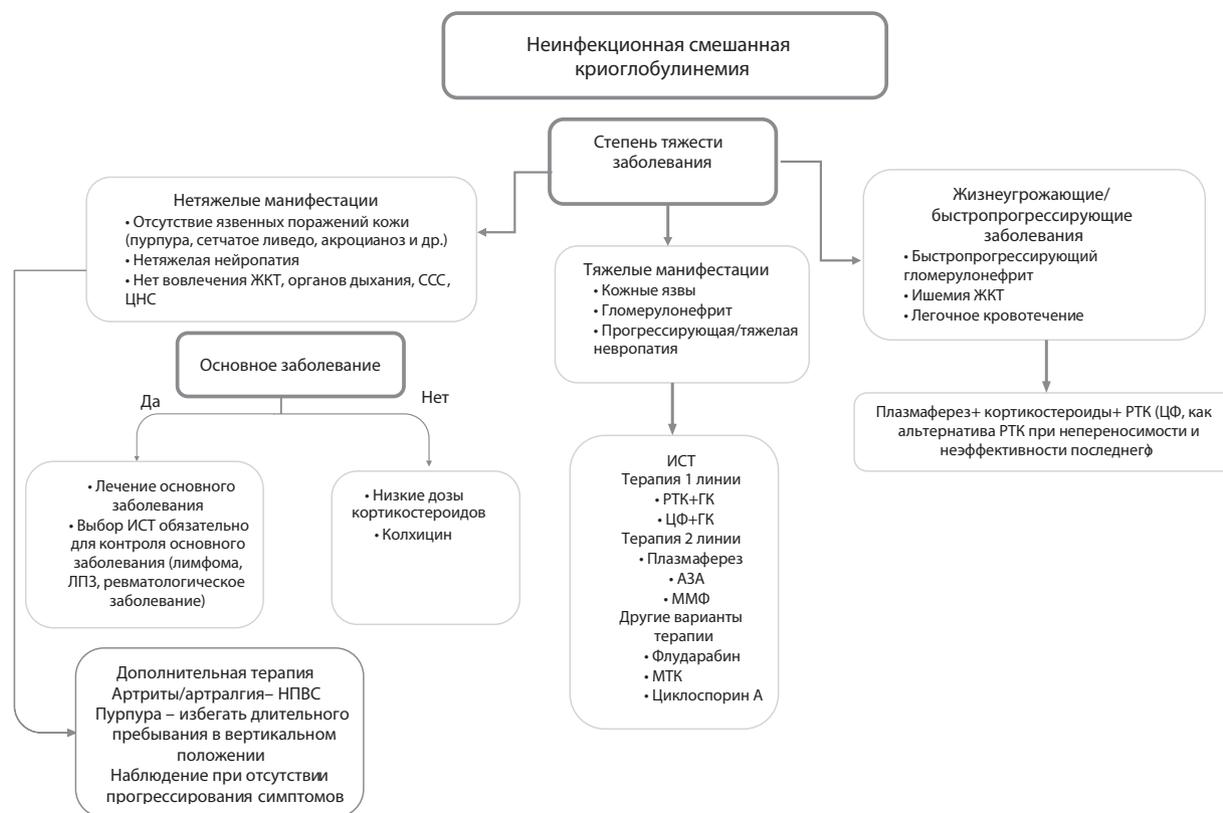


Рис. 7. Лечение неинфекционной смешанной криоглобулинемии в зависимости от степени тяжести поражения органов-мишеней. АЗА – азатиоприн, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ИСТ – иммуносупрессивная терапия, ГК – глюкокортикоиды, ЛПЗ – лимфопролиферативное заболевание, МТК – метотрексат, НПВС – нестероидные противовоспалительные препараты, РТК – ритуксимаб, ЦФ – циклофосфан.

ского поражения почек [43]. Мочевой синдром характеризуется умеренной протеинурией (1–2 г/сут) и микрогематурией, однако возможно развитие макрогематурии и массивной протеинурии с формированием нефротического синдрома [43].

Особенностью всех форм поражения почек при смешанной криоглобулинемии является раннее развитие артериальной гипертензии, нередко трудно контролируемой, с тяжелыми изменениями на глазном дне и сердечно-сосудистыми осложнениями. Артериальная гипертензия является наиболее распространенным симптомом вовлечения почек при КВ, затрагивающим более 50% пациентов [43].

Даже при отсутствии клинических признаков поражения почек у пациентов со смешанной криоглобулинемией могут отмечаться кратковременные периоды анурии. Триггерами в таких случаях являются обезвоживание, воздействие холода, прием лекарств и пр. У большинства пациентов заболевание почек медленно прогрессирует, а почечная недостаточность, требующая хронического диализа, встречается редко (<10%) [1]. Течение криоглобулинемического нефрита может носить волнообразный характер. Периоды обострения (усиление мочевого синдрома, рецидив остроснефритического или нефротического синдромов) обычно совпадают с обострением васкулита.

При подозрении на поражение почек, например, отклонения в анализе мочи с уменьшением или снижением скорости клубочковой фильтрации, требуется проведение нефробиопсии [14]. Типичным гистологическим проявлением является диффузный мембранопролиферативный гломерулонефрит с мезангиальной пролиферацией, которая может иметь узловой вид [14]. Иммунофлуоресценция позволяет верифицировать субэндотелиальные и внутриспросветные депозиты

иммуноглобулинов, организованные в микротрубочки диаметром от 10 до 25 нм, идентичные тем, которые присутствуют в криопреципитате; С3 обнаруживается только в субэндотелиальных депозитах [8].

Поражение нервной системы

Периферическая нервная система является одной из основных органов-мишеней при КВ. Дистальная сенсорная или сенсомоторная полиневропатия, преобладающая на нижних конечностях, встречается у 2/3 пациентов, а множественный мононеврит – у 1/3. Начальные симптомы включают нарушения поверхностной чувствительности, с невропатической болью и парестезией, которая усиливается в ночное время. Двигательные нарушения встречаются реже и появляются позже: от нескольких месяцев до нескольких лет, однако неуклонно прогрессируют [9].

Редкие клинические проявления

К редким клиническим проявлениям КВ относят вовлечение желудочно-кишечного тракта, органов дыхания, центральной нервной системы и сердечно-сосудистой системы (<5%). При поражении желудочно-кишечного тракта пациенты могут испытывать боль в животе, симулирующую клинику острого живота, также могут возникать кровотечения или перфорация полых органов. Эти желудочно-кишечные проявления обусловлены дистальным васкулитом, поражающим брыжеечные артериолы и капилляры. Кроме того, у пациентов с хронической ВГС-инфекцией и криоглобулинемией частота развития цирроза и показатели фиброза печени выше, чем у пациентов без криоглобулинемии [3].

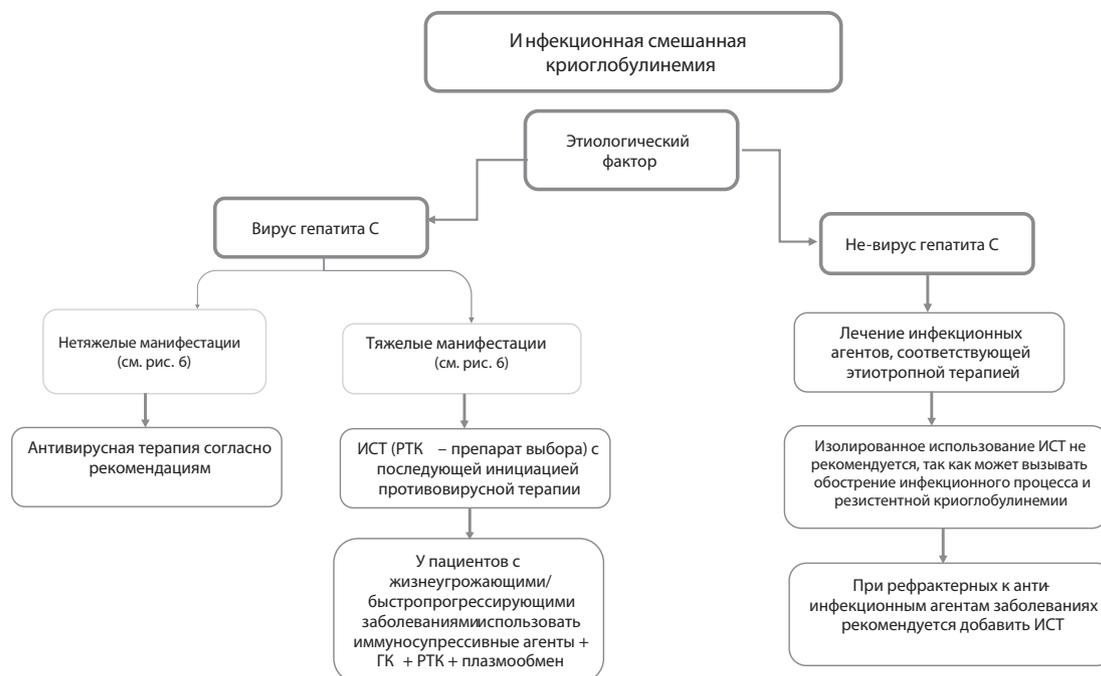


Рис. 8. Лечение инфекционной смешанной криоглобулинемии в зависимости от степени тяжести поражения органов-мишеней. ИСТ – иммуносупрессивная терапия, ГК – глюкокортикоиды, РТК – ритуксимаб.

Васкулит головного мозга – редкое клиническое проявление КВ, включающее в себя острый или подострый неврологический дефицит, головную боль, судороги, поражения черепных нервов и, в некоторых случаях, острые цереброваскулярные события [28].

Вовлечение сердечно-сосудистой системы встречается достаточно редко, однако ассоциируется с высокой смертностью. Развиваются микрососудистые поражения, вызывающие тяжелую сердечную недостаточность, которая является ведущей причиной смерти у пациентов с криоглобулинемией [40]. При проведении посмертного обследования выявляют некротизирующий васкулит коронарных артериол. Также возможен инфаркт миокарда вследствие поражения крупных коронарных артерий. Острый перикардит является более распространенным проявлением и редко вызывает осложнения.

Поражение легких также встречается крайне редко. Облитерирующий бронхит, интерстициальная пневмония и синдромы альвеолярного кровотечения, вероятно, обусловлены васкулитом и лимфоцитарным альвеолитом [41].

Дифференциальная диагностика

Ассоциированные с ВГС и не-ВГС криоглобулинемии часто демонстрируют клиничко-патологические особенности, которые имитируют ряд других аутоиммунных и/или неопластических расстройств, в частности первичный СШ, РА, мембранопролиферативный гломерулонефрит, аутоиммунный тиреоидит и В-клеточные лимфомы [12]. Исходя из этого, необходима тщательная клиничко-серологическая оценка пациентов для правильной верификации и диагностики отдельных клинических проявлений (рис. 6).

В частности, КВ, первичный СШ и РА демонстрируют сходные клиничко-патологические признаки независимо от сопутствующего ВГС. Более того, течение ВГС-инфекции может ассоциироваться с «сухим синдромом» и/или артритом. Для первичного СШ характерен типичный гистопатологический паттерн при биопсии слюнных желез и наличие

специфических аутоантител (анти-Ro/SSA и/или анти-La/SSB), которые редко встречаются у пациентов с КВ. И наоборот, кожный лейкоцитокластический васкулит с поражением внутренних органов (гломерулонефрит и/или гепатит) характеризующийся низким уровнем сывороточного компонента С4 и наличием ВГС-инфекции укладывается в диагноз КВ [12]. Эрозивно-симметричный полиартрит и сывороточные антитела к циклическому цитруллированному пептиду (анти-CCP) классического РА отсутствуют при ВГС-ассоциированной криоглобулинемии, которая обычно характеризуется неэрозивным артритом и отсутствием анти-CCP [12]. Сывороточный ревматоидный фактор (РФ), обнаруживаемый у ВГС-позитивных пациентов и при других аутоиммунных заболеваниях, является менее диагностически значимым маркером. Наконец, В-клеточные новообразования являются частым основным заболеванием при КВ, тем не менее, В-клеточная неходжкинская лимфома (ВКНЛ) также может проявляться КВ.

Лечение

Лечение КВ является сложной задачей из-за серьезных специфических поражений органов-мишеней и иногда угрожающих для жизни проявлений [28]. Исследования, в которых сообщалось о влиянии лечения, показали, что смертность в исходе КВ составляет 8–15% [42]. Наиболее распространенными причинами смерти при КВ являются инфекционные осложнения (чаще сепсис), заболевания печени, ассоциированные с ВГС, сердечно-сосудистые события, реже лимфома и/или новообразование [15].

Стратегия лечения у пациентов с криоглобулинемией зависит от этиологической причины и степени тяжести (рис. 7, рис. 8). Цели терапии для КВ включают снижение уровня иммуноглобулина и удаление антигена. Первая цель может быть достигнута с помощью иммуносупрессантов, достижение второй цели зависит от верификации антигена. При вторичной криоглобулинемии лечение основного заболевания имеет решающее значение. Всем пациентам реко-

мендуется проведение этиотропной терапии, направленной на этиологический фактор смешанной криоглобулинемии. Пациенты с хронической ВГС-инфекцией должны получать противовирусную терапию, пациенты с основным лимфо-пролиферативным или аутоиммунным заболеванием – соответствующую терапию, специфическую для конкретного заболевания.

При КВ, ассоциированном с ВГС, противовирусная терапия существенно уменьшает количество антигенов и, соответственно, улучшает исходы лечения КВ. Продолжительность противовирусной терапии зависит от генотипа ВГС, степени фиброза и функции печени, предшествующего ответа на лечение, вирусной нагрузки (в некоторых случаях) и переносимости лечения [18].

Противовирусную терапию следует отложить на 1–4 мес у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, которым требуется начальная иммуносупрессивная терапия. Тем не менее у пациентов с КВ, ассоциированным с ВИЧ или ВГВ-инфекцией, антивирусная терапия всегда должна начинаться до или одновременно с иммуносупрессивной терапией, поскольку у этих пациентов существует высокий риск усиленной репликации вируса в результате применения ритуксимаба или циклофосфамида [35].

При наличии экстраренальных проявлений терапия зависит не только от этиологического фактора, но и от степени тяжести и выраженности КВ [31]. Пациентам с легким течением ВГС-ассоциированного васкулита необходимо назначать только новые противовирусные препараты, тогда как пациентам с васкулитом от умеренной до тяжелой степени может потребоваться кратковременный курс глюкокортикоидов, иммуносупрессивной терапии, для быстрого ингибирования повреждения, вызванного васкулитом, «мост-терапия» к противовирусному лечению (рис. 8) [27].

Внутривенную пульс-терапию метилпреднизолоном и иммуносупрессантами в сочетании с плазмаферезом следует применять при наличии угрожающих для жизни проявлений, включая множественные и/или обширные кожные язвы, тяжелую нейропатию, поражение центральной нервной системы, альвеолярное кровотечение или желудочно-кишечную ишемию [27].

Наиболее многообещающий подход к лечению ВГС-ассоциированной криоглобулинемии, исключаяющий применение глюкокортикоидов, основан на использовании В-клеточных агентов [26]. Препараты, вызывающие деплецию В-клеток (ритуксимаб), демонстрируют гораздо больше доказательств эффективности по сравнению с другими вариантами лечения, причем не только в отношении количества пролеченных пациентов, но также в отношении превосходящих результатов небольших контролируемых исследований, даже у пациентов с такими осложнениями, как цирроз печени [29]. В целом эффективность ритуксимаба продемонстрирована и подтверждена у 85% пациентов с кожными язвами, у 79% пациентов с артралгией, у 77% пациентов со слабостью и у 67% пациентов с периферической нейропатией [32].

Не-ВГС КВ является довольно редким клиническим состоянием, о котором сообщалось в нескольких международных исследованиях [13, 20]. Пациентам назначают наиболее подходящую специфическую противoinфекционную терапию в качестве первой линии в сочетании с кратковременными курсами глюкокортикоидов, плазмафереза и/или ритуксимаба в случае тяжелых проявлений КВ. Основной инфекционной этиологией не-ВГС КВ является ВГВ [42]. Терапевтической целью в данной клинической ситуации является эрадикация ДНК ВГВ (маркера активной хронической инфекции) с использованием противовирусных агентов [20]. Также сообщалось об успешном применении

ритуксимаба в таких случаях в сочетании с противовирусными препаратами [42]. Тем не менее рецидивы КВ отмечают достаточно часто, а зарегистрированная смертность достигает 25% у пациентов с хронической ВГВ инфекцией и КВ [20].

Криоглобулинемия, которая не связана с гематологическими или инфекционными процессами, должна рассматриваться как независимый первичный (идиопатический) васкулит или как ассоциация с другими системными аутоиммунными заболеваниями, главным образом с первичным СШ [30]. Терапевтический подход в данном случае базируется на использовании обычной иммуносупрессии и/или истощения В-клеток как попытка подавить экспансию клональных В-клеток, ответственных за синтез криоглобулинов. Традиционные подходы к индукции клинической ремиссии основываются на высокодозированной терапии глюкокортикоидами и циклофосфамидом, исходя из терапевтических стратегий, применяемых при других системных васкулитах. Азатиоприн и микофенолат мофетил в основном используют в качестве поддерживающих ремиссию агентов [32]. Однако, согласно последним данным, использование глюкокортикоидов и ритуксимаба (вместо циклофосфамида) может считаться наиболее обоснованной и рациональной терапевтической тактикой у пациентов с тяжелым неинфекционным КВ (см. рис. 7) [42].

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

ВЫВОДЫ

Течение КВ непредсказуемо и во многом определяется ассоциированными заболеваниями, типом криоглобулинемии, развившимися осложнениями и ответом на терапию. Иммуносупрессия традиционно рассматривается как первая линия лечения при тяжелом КВ, особенно при наличии поражения почек. Ритуксимаб является наиболее широко используемым биологическим агентом для лечения КВ. Агент, вызывающий деплецию В-клеток, имеет более безопасный профиль, чем обычные иммунодепрессанты, и его применение существенно изменило клиническое течение ассоциированного с ВГС КВ, вызывая длительную ремиссию. Помимо иммуномодулирующего эффекта, ритуксимаб также играет важную роль, являясь резервуарами ВГС. Долгосрочный результат зависит от возникновения тех или иных осложнений течения КВ. Эти пациенты подвержены хроническим инфекционным заболеваниям печени, вызванным ВГС, например, фиброзу печени, циррозу и гепатоцеллюлярной карциноме. Пациенты с КВ, не ассоциированным с ВГС, имеют повышенный риск смерти, в основном из-за сепсиса, и четырехкратный повышенный риск развития В-клеточной неходжкинской лимфомы.

Сведения об авторах

Головач Ирина Юрьевна – Центр ревматологии, Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, 03143, г. Киев, ул. Академика Заболотного, 21; тел.: (050) 654-21-88. E-mail: golovachirina@gmail.com

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6930-354X>

Егудина Елизавета Давидовна – Кафедра внутренней медицины 3 Государственного учреждения «Днепропетровская медицинская академия Министерства охраны здоровья Украины», 49044, г. Днепр, ул. В.Вернадского, 9; тел.: (099) 059-54-75. E-mail: elizavetaegudina@gmail.com

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8702-5638>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Anis S, Abbas K, Mubarak M, Ahmed E, Bhatti S, Muzaffar R. Vasculitis with renal involvement in essential mixed cryoglobulinemia: Case report and mini-review. *World J Clin Cases.* 2014; 2(5):160–166. doi: 10.12998/wjcc.v2.i5.160
- Artishevskaja NI, Rayeuneva TG, Savtshenko MA, et al. Cryoglobulinemic vasculitis in clinic of internal disease. *Medical journal.* 2018;3:4-9.
- Befort P, Corne P, Filleron T, et al. Prognosis and ICU outcome of systemic vasculitis. *BMC Anesthesiol.* 2013;13:27. doi: 10.1186/1471-2253-13-27
- Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H, et al. Sjögren syndrome. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2016;7(2):16047. doi: 10.1038/nrdp.2016.47
- Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Saveny L, Saadoun D. Cryoglobulinemia Vasculitis. *Am J Med.* 2015;128(9):950–http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.02.017
- De Sanjose S, Benavente Y, Vajdic CM, et al. Hepatitis C and non-Hodgkin lymphoma among 4784 cases and 6269 controls from the International Lymphoma Epidemiology Consortium. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2008;6(4):451–458. doi: 10.1016/j.cgh.2008.02.011
- De Vita S, Soldano F, Isola M, et al. Preliminary classification criteria for the cryoglobulinemic vasculitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2011;70:1183–1190 doi: 10.1136/ard.2011.150755.
- Desbois AC, Cacoub P, Saadoun D. Cryoglobulinemia: An update in 2019. *Joint Bone Spine.* 2019;4:S1297-319X. doi: 10.1016/j.jbspin.2019.01.01
- Feldman L, Dhamne M, Li Y. Neurologic manifestations associated with cryoglobulinemia: A single center experience. *J Neurol Sci.* 2019; 398:121-127. doi: 10.1016/j.jns.2019.01.041.
- Ferri C, Antonelli A, Mascia MT, et al. B cells and mixed cryoglobulinemia. *Autoimmun. Rev.* 2007; 7(2):114–120. DOI:10.1016/j.autrev.2007.02.019
- 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 J. Hepatol.* 2015; 7(3): 327–343 doi: 10.4254/wjh.v7.i3.327.
- Ferri C, Ramos-Casals M, Zignego AL, et al. International diagnostic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic manifestations. A multidisciplinary expert statement. *Autoimmun. Rev.* 2016; 15(12): 1145–1160. doi: 10.1016/j.autrev.2016.09.006.
- Galli M, Oreni L, Saccardo F, et al. HCV-unrelated cryoglobulinemic vasculitis: the results of a prospective observational study by the Italian Group for the Study of Cryoglobulinaemias (GISC). *Clin. Exp. Rheumatol.* 2017; 35 (Suppl. 1):67–76.
- Hiramatsu R, Hoshino J, Suwabe T, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis and circulating cryoglobulins. *Clin Exp Nephrol.* 2014;18(1):88-94. doi: 10.1007/s10157-013-0810-z.
- Ignatova TM, Kozlovskaya LV, Gordovskaya NB, et al. Hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis: A 20-year experience with treatment. *Ter Arkh.* 2017;89(5):46-52. doi: 10.17116/terarkh201789546-52.
- Jennette J, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1–11 doi: 10.1002/art.37715
- Karimifar M, Pourajam S, Tahmasebi A, Mottaghi P. Serum cryoglobulins and disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Res Med Sci.* 2013;18(3): 234–238
- Khaled H, Abu-Taleb F, Haggag R. Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphomas: A minireview. *J Adv Res.* 2017;8(2): 131–137. doi: 10.1016/j.jare.2016.11.005
- Mahale P, Engels EA, Li R. The effect of sustained virological response on the risk of extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Gut.* 2018; 67:553–561. doi: 10.1136/gutjnl-2017-313983
- Mazzaro C, Dal Maso L, Urraro T, et al. Hepatitis B virus related cryoglobulinemic vasculitis: A multicentre open label study from the Gruppo Italiano di Studio delle Crioglobulinemie - GISC. *Dig Liver Dis.* 2016;48(7):780-4. doi: 10.1016/j.dld.2016.03.018
- Mazzaro C, Maso LD, Mauro E, et al. Survival and Prognostic Factors in Mixed Cryoglobulinemia: Data from 246 Cases. *Diseases.* 2018;6(2): 35. doi: 10.3390/diseases6020035.
- Minopetrou M, Hadziyannis E, Deutsch M, et al. Hepatitis C Virus (HCV)-Related Cryoglobulinemia: Cryoglobulin Type and Anti-HCV Profile. *Clin Vaccine Immunol.* 2013;20(5):698–703. doi: 10.1128/CVI.00720-12
- Monti G, Saccardo F, Castelnovo L, et al. Prevalence of mixed cryoglobulinaemia syndrome and circulating cryoglobulins in a population-based survey: the Origgio study. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13(6): 609–614. doi: 10.1016/j.autrev.2013.11.005
- Néel A, Perin F, Decaux O, et al. Long-term outcome of monoclonal (type 1) cryoglobulinemia. *Am. J. Hematol.* 2014;89(2):156–161. doi: 10.1002/ajh.23608
- Quartuccio L, Isola M, Corazza L, et al. Validation of the classification criteria for cryoglobulinemic vasculitis. *Rheumatology.* 2014;53(12):2209–2213. doi: 10.1093/rheumatology/keu271
- Quartuccio L, Zuliani F, Corazza L, et al. Retreatment regimen of rituximab monotherapy given at the relapse of severe HCV-related cryoglobulinemic vasculitis: long-term follow up data of a randomized controlled multicentre study. *J. Autoimmun.* 2015; 63:88–93. doi: 10.1016/j.jaut.2015.07.012.
- Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, et al. The cryoglobulinaemias. *Lancet.* 2012;379(9813):348–360. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60242-0
- Retamozo S, Díaz-Lagares C, Bosch X, et al. Life-Threatening Cryoglobulinemic Patients With Hepatitis C: Clinical Description and Outcome of 279 Patients. *Medicine (Baltimore).* 2013; 92(5):273-284. doi: 10.1097/MD.0b013e3182a5cf71.
- Retamozo S, Brito-Zerón P, Bosch X, Stone JH, Ramos-Casals M. Cryoglobulinemic disease. *Oncology (Williston Park).* 2013; 27:1098–1105, 1110–1116.
- Retamozo S, Gheitsi H, Quartuccio L, et al. Cryoglobulinemic vasculitis at diagnosis predicts mortality in primary Sjögren syndrome: analysis of 515 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2016; 55(8):1443–1451 doi: 10.1093/rheumatology/kew194
- Retamozo S, Brito-Zerón P, Quartuccio L, De Vita S, Ramos-Casals M. Introducing treat-to-target strategies of autoimmune extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2017; 10:1085–1101 doi: 10.1080/17512433.2017.1357466
- Roccatello D, Sciascia S, Rossi D, et al. The challenge of treating hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis in the era of anti-CD20 monoclonal antibodies and direct antiviral agents. *Oncotarget.* 2017; 8 (25): 41764–41777 doi: 10.18632/oncotarget.16986
- Roccatello D, Saadoun D, Ramos-Casals M, et al. Cryoglobulinaemia. *Nature reviews.* 2018; 4(1):11. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0009-4>
- Rogalska-Plorńska M, Lapinski TW, Grzeszczuk A, Parfieniuk-Kowierda A, Fisiak R. Influence of HCV and HIV on development of cryoglobulinemia. *Viral Immunol.* 2015; 28(3):145-52. doi: 10.1089/vim.2014.0114
- Saadoun D, Thibault V, Si Ahmed SN, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemia vasculitis: VASCUALDIC study. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75(10):1777-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208339
- Shi XH, Ma J, Li C, et al. Clinical features of 30 patients with cryoglobulinemia. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2014;36(6):639-44. doi: 10.3881/j.issn.1000-503X.2014.06.015.
- Sidana S, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Clinical presentation and monoclonal cryoglobulinemia. *Am J Hematol.* 2017;92: 668–73. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.24745>.
- Soyyigita S, Sozener ZC, Atilab E, Heparer AO, Kayguzuc G, Sina BA. Cold Urticaria: A Rare Manifestation of Lymphoma. *Journal of Medical Cases.* 2015; 6(1): 40-42. doi: <http://dx.doi.org/10.14740/jmc1803w>
- Strait RT, Posgai MT, Mahler A, et al. IgG1 protects against mouse model of cryoglobulinemia. *Nature.* 2015; 517:501–4. <http://dx.doi.org/10.1038/nature13868>
- Terrier B, Karras A, Cluzel P, et al. Presentation and prognosis of cardiac involvement in hepatitis C virus-related vasculitis. *Am J Cardiol.* 2013; 111(2): 265-72. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.09.028.
- Terrier B, Marie I, Launay D, et al. Predictors of early relapse in patients with non-infectious mixed cryoglobulinemia vasculitis: results from the French nationwide CryoVas survey. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13(6): 630–634. doi: 10.1016/j.autrev.2013.11.006.
- Terrier B, Marie I, Lacraz A, et al. Non-HCV-related infectious cryoglobulinemia vasculitis: results from the French nationwide CryoVas survey and systematic review of the literature. *J. Autoimmun.* 2015; 65: 74–81. doi: 10.1016/j.jaut.2015.08.008
- Toriu N, Sawano M, Oguro M, et al. Renal-limited Cryoglobulinemic Vasculitis: Two Case Reports. *Intern Med.* 2018; 57(13): 1879–1886. doi: 10.2169/internalmedicine.0131-17
- Trejo O, Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, et al. Cryoglobulinemia: study of etiologic factors and clinical and immunologic features in 443 patients from a single center. *Medicine (Baltimore).* 2001; 80: 252–262 DOI: 10.1097/00005792-200107000-00004
- Zhao LJ, Chen F, Li JG, et al. Hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemic endocapillary proliferative glomerulonephritis and B-cell non-Hodgkin lymphoma: A case report and literature review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19: 3050–3055

Статья поступила в редакцию 05.07.2019