https://doi.org/10.26442/00403660.2025.11.203464

BY-NC-SA 4.0

Криоглобулинемия и хроническая HCV-инфекция: этапы изучения

С.Ю. Милованова✉, Л.В. Лысенко (Козловская), Л.Ю. Милованова, Д.Т. Абдурахманов, А.В. Волков, С.В. Моисеев

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация
В статье представлены основные этапы изучения криоглобулинемии и связанного с ней клинического симптомокомплекса как проявления криоглобулинемического васкулита. Показаны достижения в изучении криоглобулинемического васкулита: этиологической роли вируса гепатита С, патогенеза, диагностики. Рассмотрены варианты течения, приведены современные критерии дифференциального диагноза, прогноза, выбора тактики и методов лечения.

Ключевые слова: криоглобулинемический васкулит, инфекция, вызванная вирусом гепатита С, препараты прямого противовирусного действия
Для цитирования: Милованова С.Ю., Лысенко (Козловская) Л.В., Милованова Л.Ю., Абдурахманов Д.Т., Волков А.В., Моисеев С.В. Криоглобулинемия и хроническая HCV-инфекция: этапы изучения. Терапевтический архив. 2025;97(11):955–959. DOI: 10.26442/00403660.2025.11.203464
© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Cryoglobulinemia and HCV-infection: stages of study

Svetlana Yu. Milovanova✉, Lidia V. Lysenko (Kozlovskaya), Ludmila Yu. Milovanova, Dzhamal T. Abdurakhmanov, Alexey V. Volkov, Sergey V. Moiseev

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract
The article presents the main stages of studying cryoglobulinemia and the associated clinical symptom complex as a manifestation of cryoglobulinemic vasculitis. Achievements in the study of hepatitis C virus are shown: the etiological role of the hepatitis C virus, pathogenesis, diagnosis. Variants of the course are considered, modern criteria for differential diagnosis, prognosis, choice of tactics and treatment methods are given.

Keywords: cryoglobulinemic vasculitis, hepatitis C virus infection, direct-acting antiviral
For citation: Milovanova SYu, Lysenko (Kozlovskaya) LV, Milovanova LYu, Abdurakhmanov DT, Volkov AV, Moiseev SV. Cryoglobulinemia and HCV-infection: stages of study. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(11):955–959. DOI: 10.26442/00403660.2025.11.203464

Введение

С современных позиций криоглобулинемией (КГ) обозначают состояние, характеризующееся наличием в сыворотке крови одного (моноклональная КГ) или более (смешанная КГ) иммуноглобулинов (Ig), которые обратимо преципитируют при температуре ниже 37°С.

Изучение преципитации белков при низкой температуре началось достаточно давно. В 1929 г. M. Heidelberger и соавт. наблюдали преципитацию иммунных комплексов при температуре 0°С как проявление специфического иммунного ответа к *Pneumococcal polysaccharide* [1]. В 1933 г. M. Wintrobe, выдающийся ученый, заложивший основы современной гематологии, в соавторстве с M. Buell описал этот феномен у 56-летней пациентки с множественной миеломой, ранее диагностируемой как болезнь Рейно из-за повышенной чувствительности к холоду, побледнения кожи

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Милованова Светлана Юрьевна** – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. E-mail: s.y.milovanova@gmail.com

Лысенко (Козловская) Лидия Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии

Милованова Людмила Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии

Абдурахманов Джамал Тинович – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии

Волков Алексей Владимирович – ординатор каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии

Моисеев Сергей Валентинович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, зав. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, дир. клиники им. Е.М. Тареева

✉**Svetlana Yu. Milovanova.** E-mail: s.y.milovanova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2687-6161

Lidia V. Lysenko (Kozlovskaya). ORCID: 0000-0002-1166-7308

Ludmila Yu. Milovanova. ORCID: 0000-0002-5599-0350

Dzhamal T. Abdurakhmanov. ORCID: 0000-0002-3160-2771

Alexey V. Volkov. ORCID: 0000-0002-1873-0189

Sergey V. Moiseev. ORCID: 0000-0002-7232-4640

и особой пигментации в области конечностей. У больной отмечались гепатомегалия и тромбоз сетчатки глаз, а белки сыворотки крови обладали свойством выпадать в осадок после ее помещения в холодильник и полностью растворяться при последующем подогревании до 37°С [2].

В 1942 г. L. Stein и соавт. назвали сывороточный белок, дающий преципитат при охлаждении, «холодной фракцией» или «чувствительной к холоду фракцией» [3].

В 1947 г. A. Lerner и соавт. доказали решающее значение для феномена преципитации при низкой температуре глобулинов [4]. Авторы, исследовав сыворотки крови от 121 пациента с различной патологией, в 31 случае обнаружили, что патологические белки крови, выпадающие в осадок в виде кристаллов или желеобразной массы при охлаждении, имели молекулярную массу около 200 тыс Да.

Важное значение для понимания природы криоглобулинов имело сделанное в 1962 г. сообщение J. Lospalluto и соавт. о том, что криоглобулины могут состоять не из одного типа белков, как предполагалось ранее, а из двух субъединиц – 19S и 7S (IgM и IgG согласно настоящему представлению). Макроглобулин 19S (IgM) обладал свойствами ревматоидного фактора (РФ) и способностью к криопреципитации только в присутствии 7S субъединицы (IgG), поэтому назван «неполным криоглобулином», в то время как обе субъединицы – «смешанными» криоглобулинами [5].

Четырьмя годами позже, в 1966 г., M. Meltzer и соавт. отметили связь КГ с определенным клиническим симптомокомплексом, названным триадой Мельтцера [6]. Среди 20 наблюдаемых ими пациентов с КГ с РФ у 9 в дебюте болезни имелись геморрагические высыпания на коже голеней, артралгии и выраженная слабость. Позднее к ним присоединилось поражение почек – диффузный гломерулонефрит с острой почечной недостаточностью, причем у 3 пациентов отмечено прогрессирование в терминальную стадию. Эти авторы предоставили первые доказательства роли смешанных криоглобулинов в патогенезе почечного повреждения. При иммунофлюоресцентном исследовании оба Ig – и IgG, и IgM – обнаружены в составе внутрипросветных внутрикапиллярных депозитов, располагающихся вдоль гломерулярной базальной мембраны. Авторы предположили, что в основе ассоциированных с КГ клинических проявлений, том числе поражения почек, лежит криоглобулинемический васкулит (КВ) с вовлечением сосудов малого калибра. Именно M. Meltzer и соавт. сделали окончательный вывод о том, что криоглобулины представляют собой смешанные Ig, один из которых обладает активностью РФ. Ими предложен термин «эссенциальная смешанная КГ» на основании отсутствия сходства клинической и морфологической картины этого состояния с какими-либо известными в то время заболеваниями.

В 1974 г. J. Brouet и соавт. [7] представили классификацию КГ по компонентам криопреципитата, которой придерживаются до настоящего времени: при I типе криоглобулины состоят из моноклональных Ig (парапротеины) только одного класса – наиболее часто моноклональных IgM, редко IgG и еще реже IgA; при смешанных II и III типах криоглобулины образуются обычно из поликлонального IgG и моноклонального IgMк (II тип) или поликлонального IgM (III тип), причем поликлональный IgG в обоих типах является антигеном, а IgM (как моно-, так и поликлональный) – антителом, направленным к Fc-фрагменту IgG, т.е. представляет собой РФ.

Накопленный клинический опыт показал, что I тип КГ обнаруживают при лимфопролиферативных заболеваниях – множественной миеломе, макроглобулинемиии Вальденстрема, хроническом лимфолейкозе, неходжкинской лимфоме; III тип КГ выявляют при многих вирусных (включая вирус гепатита С – HCV), бактериальных или паразитарных инфекциях, а также при аутоиммунных и опухолевых заболеваниях, II тип – почти исключительно при HCV-инфекции.

Полученные результаты исследования структурных и иммунологических свойств криоглобулинов при различных заболеваниях позволили утвердиться в понимании роли криоглобулинов как части циркулирующих комплексов, а связанного с ними сосудистого поражения – как иммунокомплексного васкулита. В пользу этого свидетельствует обнаружение у этих больных наряду с КГ высокого сывороточного уровня РФ, низкого уровня комплемента, а также депозитов IgG, IgM и компонентов комплемента в местах повреждения. Однако фактор, провоцирующий начало образования иммунных комплексов, долгое время оставался неизвестным, пока не обнаружилась связь с вирусами гепатитов. Одними из первых значение гепатотропных вирусов в развитии КГ предположили в 1977 г. Y. Levo и соавт. после того, как обнаружили поверхностный антиген вируса гепатита В (HBV) и антитела к поверхностному антигену HBV в сыворотке и криопреципитате у 13 (25%) среди 53 пациентов с КГ [8]. Предпосылкой к исследованию явилось наблюдение частого поражения печени у пациентов с эссенциальной КГ. Выявленная ими высокая частота (в 74% случаев) обнаружения поверхностного антигена HBV и антител к нему в сыворотке крови и криопреципитате пациентов с КГ позволила сделать вывод о роли HBV в развитии смешанной КГ. Однако помимо нахождения в криопреципитатах сферических, тубулярных структур и частиц Дейна, характеризующих HBV, авторы указали на возможность наличия других, неидентифицированных частиц вирусов. Учитывая полученные данные, исследователи предложили заменить термин «эссенциальная смешанная КГ» на «смешанная КГ, вторичная к HBV или другой вирусной инфекции» [8]. Развитие и внедрение в диагностику вирусных гепатитов методом полимеразной цепной реакции позволило выявить в криопреципитатах и вирусную HBV DNA. Однако в последующем установлено, что HBV-инфекция диагностируется только в 5,4% случаев КГ.

В начале 1990-х годов вскоре после открытия HCV появилось большое количество работ об ассоциации этого вируса с развитием КВ. Так, M. Pascual и соавт. в 1990 г. впервые описали присутствие антител к HCV в сыворотке крови 3 пациентов с КГ, пурпурой и гломерулонефритом [9]. С усовершенствованием систем детекции антител к HCV и определения РНК HCV стало очевидно, что около 90% пациентов с КГ являются носителями вируса; у большинства из них выявляется маркер репликации – HCV RNA в сыворотке крови (71–86%) и в криопреципитатах (93–99% случаев), причем у больных со II типом КГ концентрация HCV RNA в криопреципитатах в десятки тысяч раз превосходит ее концентрацию в сыворотке.

В России первые публикации такого рода относятся к 1998 г. Отечественными авторами из Клиники им. Е.М. Тареева ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) представлены совпадающие с международными данные о роли HCV как этиологического фактора смешанной КГ и КВ [10]. В последующие годы этой же группой и исследователями из других центров опубликован ряд работ, касающихся вопросов частоты, патогенетических особенностей и спектра клинических проявлений КВ [11]. Особое внимание уделялось криоглобулинемическому поражению почек как одному из наиболее прогностически значимому проявлению КВ [12, 13].

Появление новых лабораторных методов гель-электрофореза дало возможность J. Tissot и соавт. выявить ранее неизвестный тип смешанных криоглобулинов из поликлональных IgG и олигоклональных IgM, который получил название II-III переходного типа [14]. В 1997 г. у пациента с синдромом Шегрена выделен еще один иммунохимический подтип смешанных криоглобулинов, который характеризуется наличием двух моноклональных (биклональных) IgMк и поликлонального IgG. В соответствии с иммунохимическим составом авторы предложили дополнительное разделение II типа криоглобулинов на две подгруппы в зависимости от количества моноклональных компонентов – тип IIa (один моноклональный компонент) и тип IIb (несколько моноклональных компонентов) [15].

Механизм криопреципитации *in vitro* не до конца ясен. Но установлено, что растворимость криобелков зависит от ряда факторов, таких как концентрация, температура, pH, ионный состав раствора, изменения первичной структуры тяжелых и легких цепей Ig.

Y. Levo предложил гипотезу, согласно которой хроническая стимуляция В-лимфоцитов может привести к синтезу дефектных Ig с дефицитом сиаловой кислоты в Fc-фрагменте и, как следствие, – образованию иммунного комплекса, способного к холодовой преципитации [16] и развитию КВ.

Вариабельность данных о частоте КВ в различных исследованиях обусловлена как истинными различиями в частоте заболевания в регионах мира, так и отсутствием до последнего времени четких критериев диагностики КВ. Первые диагностические и классификационные критерии КВ предложены еще в 1989 г., дополнены в 2002 г. итальянской группой по изучению КГ под руководством C. Ferri [17]. Критерии разделены на клинические, лабораторные и морфологические, а также основные (большие) и дополнительные (малые). Положительный результат на наличие криоглобулинов сыворотки определен экспертами как необходимое условие для диагностики КВ. В 2012 г. эта группа авторов представила пересмотренные диагностические критерии КВ [18], в которые включены три категории оценки: опросник, клинические и лабораторные показатели. Согласно этим критериям диагноз пациента соответствует КВ, если хотя бы два из трех пунктов (ответы на опросник, клинические признаки и лабораторные показатели) положительные, причем у пациента должны быть обнаружены криоглобулины в сыворотке крови при двух исследованиях с интервалом ≥12 нед [18]. Эти классификационные критерии КВ валидизированы в многоцентровом исследовании, проведенном в разных странах Европы и за ее пределами – более 600 пациентов из 23 центров. Чувствительность и специфичность этих классификационных критериев составили 89,9 и 93,5% соответственно.

Большое количество работ в начале 1990-х годов посвящено наряду с гепатотропными также и лимфотропным свойствам HCV. Наблюдения В-клеточной экспансии у больных с КГ и развитие у некоторых из них В-клеточных злокачественных лимфом относятся еще к 1988 г. [19], а в 1994 г. G. Pozzato и соавт. [20], а в последующие годы – другие исследователи, в том числе и в России, подтвердили сильную ассоциацию HCV-инфекции с различными формами В-клеточной неходжкинской лимфомы (лимфома маргинальной зоны, диффузная крупноклеточная лимфома, лимфоплазмацитома) [21, 22].

С эволюцией представлений об этиологии и патогенезе КВ тесно связаны изменения тактики лечения больных, произошедшие в последние два десятилетия. До признания HCV как этиологического фактора смешанной КГ глюкокортикостероиды с присоединением или без добавления Циклофосфана, внутривенное введение Ig, проведение плазмафереза оставались стандартной терапией КВ. Эффективность такого лечения хотя и являлась удовлетворительной, но редко приводила к длительной ремиссии.

Современное представление о связи HCV-инфекции и КГ изменило подход к лечению КВ и его осложнений – первостепенное значение отводится противовирусной терапии (ПВТ).

Однако сложность патогенеза КВ, представляющего собой одновременно и хроническую прогрессирующую вирусную инфекцию, и индуцированную HCV(+) В-клеточную лимфопролиферацию, и аутоиммунный процесс, обусловливает необходимость применения средств, действующих на все эти звенья. Американская и Европейская ассоциации по изучению заболеваний печени и Итальянское медицинское агентство в 2008 г. разработали рекомендации по лечению пациентов с HCV(+) КВ с учетом тяжести клинических проявлений и активности васкулита [23]. Изолированное применение ПВТ рекомендуется при низкой активности васкулита и его начальных проявлениях. Современный подход к лечению тяжелых форм HCV-КВ представляет собой применение активной патогенетической терапии (моноклональных антител к CD20 В-лимфоцитов – ритуксимаба), иммуносупрессивных препаратов (глюкокортикоидов и цитостатиков), плазмообмена с последующим курсом ПВТ.

До 2011 г. для лечения больных с HCV-инфекцией применяли препараты интерферона α (ИФН-α) в сочетании с рибавирином, что приводило к эрадикации HCV в среднем в 40–60% случаев. При циррозе печени эффективность лечения оказалась еще ниже. При этом ИФН-α мог приводить к серьезным нежелательным явлениям и даже обострять течение КВ либо индуцировать развитие других аутоиммунных болезней. Следующим шагом в лечении HCV-инфекции стало использование новой лекарственной формы ИФН-α – пегилированного ИФН-α, в котором молекула ИФН соединена с молекулой полиэтиленгликоля, что обеспечивает препарату более длительный период полувыведения и, соответственно, стабильную концентрацию в плазме. В 2011 г. произошел прорыв в лечении HCV-инфекции: одобрена принципиально новая группа препаратов: лекарственные средства прямого противовирусного действия (ППРД) для лечения КВ значительно повысили частоту достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) и в результате привели к улучшению прогноза.

В 2015 г. учрежден комитет Международной группы исследования внепеченочных проявлений HCV-инфекции во главе с P. Cacoub. В 2017 г. членами этой группы опубликованы клинические рекомендации по лечению пациентов с клинически значимыми внепеченочными проявлениями хронической HCV-инфекции, в том числе с HCV-ассоциированным КВ [24].

В 2022 г. итальянская группа по изучению криоглобулинемии выпустила рекомендации по использованию ритуксимаба у пациентов со смешанной КГ, согласно которым ритуксимаб эффективен и безопасен у пациентов с тяжелыми, но не угрожающими жизни проявлениями КВ при уровне доказательности, различающемся в зависимости от локализации поражения [25].

Препараты ИФН-α, пегилированного ИФН-α, рибавирина, а затем ППРД в лечении HCV-ассоциированного КВ стали применяться одними из первых в России в Клинике им. Е.М. Тареева. Накоплен большой научный и практиче-

ский опыт их использования. Разработаны и внедрены в клиническую практику принципы индивидуализации лечения больных, выделены прогностически неблагоприятные факторы ответа на лечение. Клинике принадлежит и приоритет внедрения в практику лечения этих больных моноклональных антител к CD20 В-лимфоцитов (ритуксимаба).

К настоящему времени показана высокая эффективность ритуксимаба у больных тяжелыми формами HCV(+) КВ, резистентными к предшествующей иммуносупрессивной терапии: ПВТ–клиническое улучшение достигается у 80–90%, полная ремиссия – почти у 1/2 больных [25].

Увеличение длительности наблюдения за больными после ПВТ показало, что у части больных, несмотря на достижение УВО, сохраняются признаки иммунологической активности (выявление КГ, повышение активности РФ, снижение комплемента) и наблюдаются поздние (в сроки 6 мес и более после ПВТ) рецидивы васкулита и даже развитие В-клеточной неходжкинской лимфомы при сохранении авиремии. Опыт лечения ПППД показал: несмотря на то, что указанные маркеры иммунологической активности имеют тенденцию к снижению, со временем они полностью не регрессируют. Это свидетельствует о возможности пролонгирования иммунологического ответа на HCV-инфекцию, когда пролиферация В-лимфоцитов с продукцией КГ становится независимой от стимуляции вирусом и может продолжаться в условиях авиремии.

Важным условием считают оптимизацию сроков начала лечения ПППД с целью ранней элиминации вируса, пока индуцированная В-клеточная лимфопролиферация не становится независимой от вирусной репликации. Необходимо длительное наблюдение за больными с HCV-КВ после достижения УВО – наличие персистенции КГ и связанных с ней остаточных клинических проявлений HCV-КВ указывает на необходимость назначения патогенетических иммуносупрессивных средств [26].

Заключение

Смешанная КГ впервые описана как отдельное заболевание в 1966 г., установление тесной связи с HCV-инфекцией позволило лучше понять патогенез заболевания и значительно изменило подход к лечению. Однако проведенные за последние годы исследования указывают на то, что терапия ППППД, вызывая у большинства больных с HCV-ассоциированным КВ вирусологический ответ, в то же время дает неполный клинический и иммунологический ответ.

Требуют уточнения частота и причины недостижения полной ремиссии, возможность рецидива иммунологических и клинических проявлений КВ после достижения УВО, отдаленный прогноз. Все это диктует необходимость продолжения наблюдения за больными с проведением иммунологических контрольных исследований, как считают, в течение не менее 2 лет после достижения УВО, для своевременной диагностики и обоснования лечения в случае возможного рецидива.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

ИФН-α – интерферон α
КВ – криоглобулинемический васкулит
КГ – криоглобулинемия
ПВТ – противовирусная терапия
ППППД – прямое противовирусное действие
РФ – ревматоидный фактор
УВО – устойчивый вирусологический ответ
HBV – вирус гепатита В
HCV – вирус гепатита С
Ig – иммуноглобулины

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Heidelberger M, Kendal FE. Quantitative study o f the precipitin reaction between Type III pneumococcus polysaccharide and purified homologous antibody. *J Exp Med.* 1929;50:809-23. DOI:10.1084/jem.50.6.809
2. Wintrobe MM, Buell MV. Hyperproteinemia associated with multiple myeloma, with report of a case in which an extraordinary hyperproteinemia was associated with thrombosis ofthe retinal veins and symptoms suggesting Raynaud's disease. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1933;52:156-65.
3. Stein L, Wertheimer E. A new fraction of cold susceptible protein in blood of dogs infected with kala-azar. *Ann Trop Med*. 1942;36:17. DOI:10.1080/00034983.1942.11685134
4. Lerner AB, Barnum CP, Watson CJ. Studies of cryoglobulins; spontaneous precipitation of protein from serum at 5 °C in various disease states. *Am J Med Sci*. 1947;214:416-21. DOI:10.1097/00000441-194710000-00010
5. Lospalluto J, Dorward B, Miller W, Ziff M. Cryoglobulinemia based on interaction between a gamma macroglobulin and 7S gamma globulin. *Am J Med*. 1962;32:142-7. DOI:10.1016/0002-9343(62)90191-2
6. Meltzer M, Franklin EC, Elisa K, et al. Cryoglobulinemia – a clinical and laboratory study. II. Cryoglobulins with rheumatoid factor activity. *Am J Med*. 1966;40:837-56. DOI:10.1016/0002-9343(66)90200-2
7. Brouet JC, Clouvel JP, Danon F, et al. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. *Am J Med*. 1974;57:775-88. DOI:10.1016/0002-9343(74)90852-3
8. Levo Y, D Gorevic PD, Kassab H, et al. Mixed cryoglobulinemia-an immune complex disease often associated with hepatitis B virus infection. *Trans Assoc Am Physicians*. 1977;90:167-73.

9. Pascual M, Perrin L, Giostra E, Schifferli JA. Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinemia type II. *J Infect Dis*. 1990;162(2):569-70. DOI:10.1093/infdis/162.2.569
10. Мухин Н.А., Козловская Л.В., Малышко Е.Ю. Криоглобулинемический нефрит, ассоциированный с хронической инфекцией вируса гепатита С. *Терапевтический архив*. 2000;72(6):1-5 [Mukhin NA, Kozlovskaya LV, Malichko EYu. Cryoglobulinemic nephritis, associated with chronic viral hepatitis C. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2000;72(6):1-5 (in Russian)].
11. Милованова С.Ю., Игнатова Т.М., Козловская Л.В. Особенности течения хронического гепатита С с криоглобулинемией. *Клиническая гепатология*. 2006;2(1):15-8 [Milovanova SY, Ignatova TM, Kozlovskaya LV. Chronic hepatits C with cryoglobulinemia. *Clinical hepatology*. 2006;2(1):15-8 (in Russian)].
12. Гордовская Н.Б., Козловская Л.В., Милованова С.Ю., и др. Криоглобулинемический васкулит с поражением почек, ассоциированный с вирусом гепатита С: современные возможности лечения. *Терапевтический архив*. 2013;85(6):78-84 [Gordovskaia NB, Kozlovskaia LV, Milovanova SI, et al. Hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis with renal involvement: current possibilities of treatment. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2013;85(6):78-84 (in Russian)].
13. Васильев В.И., Пальшина С.Г., Логвиненко О.А., и др. Криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита С. *Терапевтический архив*. 2012;84(5):35-42 [Vasiliev VI, Palshina SG, Logvinenko OA, et al. HCV-associated cryoglobulinemic vasculitis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2012;84(5):35-42 (in Russian)].
14. Tissot JD, Schifferli JA, Hochstrasser DF, et al. Two-dimension alpolyacrylamide gel electrophoresis analysis of cryoglobulins and identification of an IgM-associated peptide. *J Immunol Methods*. 1994;173:63-75. DOI:10.1016/0022-1759(94)90284-4
15. Pontet F, Halimi C, Brocarde A, Delacour T. Biclonal immunoglobulin M dysglobulinaemia: evolving aspects in a case of primary Sjogren syndrome. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1997;35:287-90. DOI:10.1515/cclm.1997.35.4.287
16. Levo Y. Nature of cryoglobulinemia. *Lancet*. 1980;1(8163):285-7. DOI:10.1016/S0140-6736(80)90781-3
17. Ferri C, Zignego AL, Pileri SA. Cryoglobulins (review). *J Clin Pathol*. 2002;55:4-13. DOI:10.1136/jcp.55.1.4
18. Quartuccio L, Isola M, Corazza L, et al. Performance of the preliminary classification criteria for cryoglobulinaemic vasculitis and clinical manifestations in hepatitis C virus-unrelated cryoglobulinaemic vasculitis. *Clin Exper Rheumatol*. 2012;30(70):48-52.
19. Monteverde A, Rivano MT, Allegra GC, et al. Essential mixed cryoglobulinemia, type II: a manifestation of a low grade malignant lymphoma? Clinical morphological study of 12 cases with special reference to immunohistoclinical findings in liver frozen section. *Acta Haematol*. 1988;79:20-5. DOI:10.1159/000205684
20. Pozzato G, Mazzaro C, Crovatto M, et al. Low-grade malignant lymphoma, hepatitis C virus infection, and mixed cryoglobulinemia. *Blood*. 1994;84:3047-53. DOI:10.1182/blood.V84.9.3047.3047
21. Лепков В., Сторожаков Г.И., Косюра С.Д., и др. Хронический вирусный гепатит С и лимфопролиферативные заболевания. *Современная Онкология*. 2006;(2):57-60 [Lepkov V, Storozhakov GI, Kosyura SD, et al. Chronic viral hepatitis C and lymphoproliferative diseases. *Journal of Modern Oncology*. 2006;(2):57-60 (in Russian)].
22. 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;6:451-8. DOI:0.1016/j.cgh.2008.02.011
23. Ramos-Casals M, Zignego AL, Ferri C. Evidence-based recommendations on the management of extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2017;66(6):1282-99. DOI:10.1016/j.jhep.2017.02.010
24. Zignego AL, Ramos-Casals M, Ferri C, Saadoun D. et al. International therapeutic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic disorders. A multidisciplinary expert statement. *Autoimmun Rev*. 2017;16(5):523-41. DOI:10.1016/j.autrev 2017.03.004
25. De Vita S, Quartuccio L, Isola M, Mazzaro C. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:843-96. DOI:10.1002/art.34331
26. Zubkin ML, Abdurakhmanov DT, Sagalova OI, et al. Persistent mixed cryoglobulinemia after successful antiviral treatment of chronic hepatitis C virus infection: What's the next? *Scand J Gastroenterol*. 2018;53(7):883-4. DOI:10.1080/00365521.2018. 1477988

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.01.2024

OMNIDOCTOR.RU