

DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.10.2.028>
УДК 616.36-002.2-008.61:615.281.8

Лукашик С.П.¹, Карпов И.А.¹, Красько О.В.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

Lukashik S.¹, Karpov I.¹, Krasko O.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Joint Institute of Information Science at the National Academy of Science of Belarus, Minsk, Belarus

Безопасность и исходы лечения препаратами прямого противовирусного действия пациентов с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита С, криоглобулинемией и васкулитом

Safety and Outcomes of Direct-Acting Antiviral Drugs in the Management of Chronic HCV-Infection, Cryoglobulinemia and Vasculitis

Резюме

Цель. Изучение характеристик групп хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С, с криоглобулинемией и васкулитом (ВГС-КГЕ-В) и криоглобулинемией без васкулита (ВГС-КГЕ), а также изучение безопасности и эффективности лечения лекарственными препаратами прямого противовирусного действия (ЛП ППД) у них на 12-й неделе после завершения лечения.

Дизайн: открытое нерандомизированное наблюдательное исследование.

Материалы и методы. В исследование включен 151 пациент: 41 – с ВГС-КГЕ-В и 110 – с ВГС-КГЕ. У пациентов определяли наличие антител к ВГС, уровень РНК ВГС и генотип вируса; устанавливали наличие в крови криоглобулинов; собирали демографические и эпидемиологические данные, изучали ответы на противовирусное лечение: вирусологический, иммунологический, клинический.

Результаты. В группе ВГС-КГЕ-В по сравнению с ВГС-КГЕ без васкулита достоверно чаще встречались пациенты более молодого возраста и пациенты, у которых значения ревмофактора (РФ) превышают пределы нормы ($p < 0,05$), большими значениями медианы РФ и криокрита (КК) ($p < 0,05$). Разницы в достижении УВО12 между группами не обнаружено ($p > 0,05$): УВО12 при ВГС-КГЕ-В – 97%, при ВГС-КГЕ без васкулита – 96%. Установлено, что в группе ВГС-КГЕ статистически значимо чаще достигался ИО12 (91%) по сравнению с группой ВГС-КГЕ-В (71%) ($p < 0,05$). Доля пациентов в группе ВГС-КГЕ-В, достигших КО12, составила 58%. Общий полный ответ на лечение ЛП ППД был достигнут у 88% в группе ВГС-КГЕ и у 53% в группе ВГС-КГЕ-В.

Заключение. ВГС-КГЕ-В характеризуется большей долей пациентов более молодого возраста и пациентов, у которых значения РФ превышают пределы верхней границы нормы ($p < 0,05$),

большими значениями медианы РФ и КК ($p < 0,05$). Проведенный анализ установил хороший профиль безопасности ЛП ППД. Исходы лечения ЛП ППД характеризовались высокой частотой достижения УВО12 в обеих группах, более низкой частотой достижения ИО12 (71%) ($p < 0,05$) и отсутствием КО12 в 42% в группе ВГС-КГЕ-В.

Ключевые слова: хронический гепатит С, цирроз печени, криоглобулинемия, васкулит, противовирусное лечение.

Abstract

The aim of this study was to investigate the characteristics of hepatitis C virus-mixed cryoglobulinemia vasculitis (HCV-MC-V) and hepatitis C virus-mixed cryoglobulinemia without vasculitis (HCV-MC) groups, the safety and effectiveness of treatment with direct-acting antiviral drugs (DAAD) at 12 weeks after completion of the treatment.

Design: open-label non-randomized observational study.

Materials and methods. The study included 151 patients: 41 – HCV-MC-V and 110 – HCV-MC. The following was done: the presence of antibodies to HCV, the level of HCV RNA and the genotype of HCV were determined; the presence of cryoglobulins in the blood was observed; demographic and epidemiological data were collected; responses to antiviral therapy were studied, such as: virologic (SVR12), immunological (IR12), clinical (CR12).

Results. The HCV-MC-V group (in comparison with the HCV-MC) was characterized by a greater proportion of patients of a younger age; the rheumatoid factor (RF) values exceed the maximum normal limit ($p < 0,05$), large values of the median RF and Criocrit (CC) ($p < 0,05$) were observed. There was no difference in the achievement of SVR12 between the groups ($p > 0,05$): SVR12 reached 97% with HCV-MC-V and 96% of HCV-MC. It was found that in the HCV-MC group, IR12 was achieved more often (91%) compared with the HCV-MC-V group (71%) ($p < 0,05$). The proportion of patients in the HCV-MC-V group who reached CR12 was 58%. The overall complete response to treatment with DAAD was achieved in 88% in the HCV-MC group and in 53% in the HCV-MC-V group.

Conclusion. HCV-MC-V with a greater proportion of younger age, in which RF exceeds the normal limits ($p < 0,05$), large values of the median RF and CC ($p < 0,05$). The analysis carried out a good safety profile for the DAAD. Outcomes of DAAD treatment were characterized by high SVR12 achievements, no difference in HCV-MC-V (97%) and HCV-MC groups without vasculitis (96%) ($p > 0,05$), low achievement of IR12 (71%) ($p < 0,05$), and the absence of CR12 in 42% in the HCV-MC-V group.

Keywords: chronic hepatitis C, liver cirrhosis, cryoglobulinemia, vasculitis, antiviral treatment.

■ ВВЕДЕНИЕ

Хроническая инфекция, вызванная вирусом гепатита С (ВГС-инфекция), характеризуется широким распространением (в мире инфицировано около 180 млн), прогрессирующим течением с формированием цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, а также развивающимися у части пациентов внепеченочными проявлениями – криоглобулинемией (ВГС-КГЕ) и криоглобулинемическим васкулитом (ВГС-КГЕ-В). У 40–60% пациентов с хронической ВГС-инфекцией выявляются циркулирующие криоглобулинемические комплексы, обычно состоящие из поликлонального IgG и моноклонального IgM с активностью ревматоидного фактора, однако васкулит наблюдается примерно только у 10% из них [1]. Со временем было установлено, что 90%

случаев КГЕ-В обычно ассоциировано с ВГС [1–3], в связи с чем КГЕ-В был определен как вторичный васкулит, ассоциированный с данным возбудителем [4]. Основными клиническими проявлениями КГЕ-В являются поражение кожи (чаще в виде возникающей пурпуры), артралгии, слабость, миалгии, полинейропатия, которые протекают относительно доброкачественно [5]. При вовлечении в патологический процесс желудочно-кишечного тракта, почек, сердечно-сосудистой и центральной нервной системы прогноз пациентов резко ухудшается [6].

Поскольку активность ВГС-КГЕ-В обычно коррелирует с вирусемией, лечение его должно быть сосредоточено на элиминации возбудителя [1]. Целями противовирусного лечения (ПВЛ) являются достижение устойчивого вирусологического и клинического ответов, а также снижение необходимости назначения пациентам с ВГС-КГЕ-В иммуносупрессивных препаратов. В ранних исследованиях было показано, что назначение противовирусных схем с включением ИФН сопровождалось высоким процентом нежелательных явлений (НЯ), вероятность вирусологического и клинического ответов была низкой, а при их достижении обычно наблюдалась высокая частота рецидивов [7]. В последнее время появление лекарственных препаратов прямого противовирусного действия (ЛП ППД) обеспечило более высокие показатели устойчивого вирусологического ответа на 12-й неделе после завершения лечения (УВО12) и более низкую частоту появления НЯ, в том числе у пациентов с ВГС-КГЕ-В. Однако данные о клинических и иммунологических исходах ВГС-инфекции, о возможных НЯ при назначении современных противовирусных препаратов у пациентов с ВГС-КГЕ-В немногочисленны. Это объясняется ограниченным количеством пациентов, включенных в более ранние исследования, и иногда использованием субоптимальных противовирусных схем [8–12]. В Республике Беларусь подобного рода исследования ранее не проводились.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение характеристик групп ВГС-КГЕ-В и ВГС-КГЕ без васкулита, а также безопасности и эффективности лечения ЛП ППД у них на 12-й неделе после завершения лечения.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено открытое нерандомизированное наблюдательное исследование. Набор пациентов в исследование проводился на базе городской инфекционной клинической больницы и городского центра инфекционной гепатологии г. Минска с 01.11.2015 г. (дата включения первого пациента) по 30.07.2020 г. (дата включения последнего пациента). В исследование включались пациенты, обратившиеся за медицинской помощью, женского и мужского пола в возрасте от 19 до 88 лет с хроническим гепатитом С (ХГС) и циррозом печени (ВГС-ЦП), в крови у которых были выявлены антитела к ВГС (анти-ВГС) и РНК ВГС (независимо от генотипа вируса). Все пациенты должны были пройти тестирование крови на наличие в ней криоглобулинов (КГ) и получить положительный результат.

Критериями невключения были следующие: сопутствующие ВИЧ-инфекция, вирусный гепатит В, аутоиммунный гепатит. В исследование

не включались пациенты после трансплантации печени и почек, пациенты, не проходившие тестирование на наличие КГ до назначения ЛП ППД, а также пациенты, у которых после предшествующего лечения схемами с включением препаратов ИФН прошло менее 12 месяцев.

Пациенты в исследовании были классифицированы следующим образом: пациенты с ВГС-КГЕ-В, если они соответствовали определению, описанному в обновленном консенсусе Chapel Hill 2012 года по номенклатуре васкулитов [4], и пациенты с ВГС-КГЕ.

Процедуры исследования

Включение в исследование было последовательным, на визитах пациентов.

У всех проводилось определение наличия анти-ВГС с использованием набора «Бест антиВГС» (комплект 3) («Вектор Бест», Россия) и уровня РНК ВГС с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с использованием набора «РеалБест РНК ВГС», чувствительность 15 МЕ/мл («Вектор Бест», Россия). Генотип ВГС определялся с помощью ПЦР с генотип-специфическими праймерами с использованием набора «РеалБест РНК ВГС – 1/2/3», чувствительность не менее 400 МЕ/мл («Вектор Бест», Россия). Собирались демографические и эпидемиологические данные: возраст, пол, способ заражения.

Диагностические тесты включали биохимический анализ крови (анализировались уровни общего билирубина, аспартатаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), общего белка, альбумина, креатинина, мочевины); выполнялся общий анализ крови и мочи.

У всех пациентов проводились рентгенография органов грудной клетки и ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек. Стадия фиброза печени устанавливалась с помощью ультразвуковой эластографии. Диагноз цирроза устанавливали на основании результатов комплексного клинического, лабораторного и инструментального исследований: количество тромбоцитов <140 000/мкл, наличие признаков портальной гипертензии (асцита, варикозного расширения вен пищевода при ЭГДС), с помощью ультразвуковой эластографии (фиброз 4-й стадии по Metavir) [13–15].

Для оценки степени тяжести заболевания рассчитывались баллы по шкале MELD-Na (model for end-stage liver disease) [16] и Чайлд – Пью [17, 18].

Амбулаторные карты пациентов анализировались для оценки наличия у них КГЕ-В [19]. Если при осмотре пациентов КГЕ-В у них был выявлен впервые, в последующем проводились консультации и дополнительные обследования пациентов у профильных узких специалистов с целью установления окончательного клинического диагноза.

Клиническая оценка КГЕ-В включала общие симптомы (снижение веса ≥ 2 кг за последние 6 месяцев, наличие лихорадки, миалгий, артралгий), неврологические нарушения (периферической и/или центральной нервной системы), поражение кожи (феномен Рейно, пурпура, дистальные язвы), поражение почек (криоглобулинемический мембранопролиферативный гломерулонефрит был подтвержден при биопсии почки, наличие микрогематурии, протеинурии). Исходная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась на основании значений

креатинина в крови до начала лечения с использованием формулы [20]. Протеинурия регистрировалась по данным общего анализа мочи.

Активность КГЕ-В также оценивали с помощью Бирмингемской шкалы активности васкулита (BVAS), версия 3 [21], которая, как было показано ранее, имеет хорошую корреляцию с исходной тяжестью заболевания и ответом на лечение у пациентов с ВГС-КГЕ-В [22].

Исходная клиническая оценка включала использование глюкокортикоидов или других иммуносупрессантов (до, во время и после противовирусного лечения): 3 пациента с КГЕ-В после консультации с врачом-ревматологом получали преднизолон в дозе 5 мг/день на протяжении всего противовирусного лечения в связи с обострением васкулита и его тяжелым течением. Ни один из пациентов на момент включения в лечение и на всем его протяжении не получал ритукисмаб и не проходил сеансы плазмафереза.

Иммунологические маркеры включали циркулирующие в крови КГ, которые определяли количественно в образцах крови. Определяли сывороточные уровни ревмофактора (РФ).

Для исследования КГ натощак забиралась кровь в объеме 10 мл в вакутайнеры без антикоагулянтов. Полученный материал доставлялся в лабораторию при температуре 37 °С. Для исключения температурных погрешностей на преаналитическом этапе пробирку с кровью помещали в термостат на 1 час, затем центрифугировали при 2000 об/мин 15 мин. После центрифугирования в отдельные градуированные пробирки отбирали сыворотку в объеме 2 мл и помещали в холодильник на 5 сут. при температурном режиме 2–8 °С. Спустя 5 дней сыворотку центрифугировали повторно в аналогичном режиме и определяли наличие криоглобулинов, а также процент криокрита, используя градуировку пробирки. В случае выпадения криоглобулинов для контроля исследования пробирки с криопреципитатом помещались повторно в термостат (37 °С) с экспозицией 1 час (криоглобулины растворялись). Кроме того, определяли сывороточные уровни РФ.

В исследование включались пациенты, которые прошли весь объем запланированных процедур.

До назначения противовирусного лечения (ПВЛ) все пациенты опрашивались на предмет регулярного приема препаратов, используемых для лечения сопутствующей патологии. В случае обнаружения потенциальных лекарственных взаимодействий проводилась коррекция лечения сопутствующего заболевания.

Затем назначалось лечение ЛП ППД: софосбувир 400 мг / ледипасвир 90 мг, софосбувир 400 мг / велпатасвир 100 мг, софосбувир 400 мг в комбинации с даклатасвиром 60 мг, софосбувир 400 мг / ледипасвир 90 мг в комбинации с рибавирином, софосбувир 400 мг в комбинации с даклатасвиром 60 мг и рибавирином. Суточная доза рибавирина использовалась в зависимости от массы тела пациента: при массе тела пациента <75 кг назначалось 1000 мг рибавирина, при массе тела пациента ≥75 кг назначалось 1200 мг рибавирина. Поскольку исследование не было рандомизированным, выбор комбинации препаратов и продолжительности лечения (12 или 24 недели) осуществлялся врачами в соответствии с современными рекомендациями и характеристиками пациентов.

Лечение проводилось в амбулаторных условиях.

После назначения ЛП ППД пациенты должны были посещать клинику каждые 2 недели в течение первого месяца, каждые 4 недели до завершения лечения, а также через 12 недель после окончания лечения. В контрольных точках выполнялись ПЦР, клинический и биохимический анализы крови. Сведения регистрировались при систематических контрольных визитах.

Анализируемая популяция пациентов

Пациенты с хронической ВГС-инфекцией с ВГС-КГЕ-В или ВГС-КГЕ без васкулита, которые прошли тестирование на наличие КГ и которым было назначено лечение ЛП ППД.

Оценка эффективности

В анализ эффективности включали пациентов, полностью прошедших назначенный курс лечения, которые после завершения противовирусного лечения наблюдались не менее 12 недель. Ответ на лечение анализировали путем сравнения вирусологических, клинических и иммунологических параметров до лечения и на 12-й неделе после завершения лечения.

Первичные конечные точки исследования были следующими:

- 1) частота устойчивого вирусологического ответа на 12-й неделе после окончания лечения (УВО12) у всех пациентов;
- 2) частота иммунологического ответа на 12-й неделе после окончания лечения (ИО12) у всех пациентов;
- 3) частота клинического ответа на 12-й неделе после окончания лечения (КО12) у пациентов с КГЕ-В.

Полный ответ (ПО12) на лечение определялся как достижение всех основных конечных точек. Отсутствие ответа (ОО12) на лечение определялось как отсутствие ответа во всех конечных точках.

Излечение от ВГС-инфекции определялось как достижение УВО12 [23]. Супрессией вируса считалась неопределяемая РНК ВГС в сыворотке крови. Ответом в конце лечения (непосредственный вирусологический ответ – НВО) считали неопределяемую РНК ВГС в сыворотке крови на момент завершения лечения. Рецидивом считали, когда РНК ВГС была неопределяемой в конце лечения, но стала определяться в период между завершением лечения и 12-й неделей наблюдения; прорывом – когда уровень РНК ВГС вновь становился определяемым после супрессии во время лечения; отсутствием ответа – когда уровень РНК ВГС в период лечения увеличивался после первоначального снижения.

Иммунологические параметры для оценки ответа включали определение в крови КГ. Иммунологический ответ был определен как полный в случае исчезновения КГ, все остальные пациенты были классифицированы как неответившие – отсутствие ответа.

Клинический ответ ВГС-КГЕ-В оценивали двумя разными методами. С помощью Бирмингемской шкалы активности васкулита (BVAS), версия 3 [21], анализировали следующие основные клинические признаки: поражение кожи (отсутствие пурпуры и/или язв), периферическая невропатия (клиническое улучшение при двух последовательных исследованиях), поражение почек (нормализация уровня креатинина в сыворотке

и исчезновение протеинурии и/или гематурии), отсутствие артралгий и миалгий.

Клинический ответ был полным, когда количество баллов по BVAS было равно 0, а также если наблюдалось улучшение со стороны всех пораженных органов [10, 24].

Функцию почек оценивали по креатинину сыворотки, СКФ, протеинурии и микрогематурии. Полный ответ определялся снижением (исчезновением) протеинурии, улучшением СКФ не менее чем на 20% при исходном значении менее 60 мл/мин/1,73м² и разрешением гематурии. Отсутствие ответа было определено как ухудшение функции почек, не связанное с другими причинами, и/или увеличение протеинурии. Улучшение невропатии (парестезии и двигательного дефицита) оценивали клинически.

Все остальные пациенты были классифицированы как неотвечившие – отсутствие ответа.

Оценка безопасности

Безопасность оценивали у всех пациентов, получивших хотя бы одну дозу ЛП ППД. Оценка безопасности включала оценку НЯ с момента назначения ЛП ППД и до приема последней дозы или завершения участия в исследовании, изменение показателей жизненно важных функций, результаты клинических лабораторных анализов. При анализе безопасности во время лечения из указанных контрольных точек выбиралось максимальное значение показателей и соотносилось с уровнем до начала лечения согласно классификации СТСАЕ v5.0.

Соблюдение этических норм

Исследование было одобрено комиссией по этике научных исследований у человека городской инфекционной клинической больницы г. Минска и проведено в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, а также с принципами Надлежащей клинической практики Международного совета по гармонизации. Перед включением в исследование пациенту предоставляли информацию о целях и методах исследования, а также о связанных с участием рисках. У каждого пациента получали письменное информированное согласие на участие. Обработка данных, собранных в ходе исследования, осуществлялась в соответствии с принципами конфиденциальности информации о пациентах.

Статистический анализ

Количественные показатели исследования представлены медианой и квартилями в виде Ме [Q25; Q75]. Сравнение количественных показателей между группами проводилось с помощью критерия Манна – Уитни. Сравнение двух повторяющихся измерений (до и после лечения) количественных показателей проводилось по критерию Уилкоксона для связанных выборок.

Качественные показатели представлены частотами и процентами в группе. При исследовании таблиц сопряженности двух групп использовался критерий хи-квадрат, в случае нарушения предположений, лежащих в основе критерия хи-квадрат, использовался точный критерий Фишера.

Сравнение двух повторяющихся измерений качественных показателей проводилось по критерию МакНемара.

Уровень статистической значимости в исследовании принимался $p < 0,05$.

Все расчеты проводились в статистическом пакете R, версия 3.6.1.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение пациентов, включенных в исследование

В исследование был включен 151 пациент с хронической ВГС-инфекцией и КГЕ. По признаку наличия или отсутствия ВГС-КГЕ-В пациенты были разделены на 2 группы: пациенты с ВГС-КГЕ-В ($n=41$) и пациенты с ВГС-КГЕ без васкулита ($n=110$) (см. рисунок).

Характеристика пациентов на момент включения в исследование

Обе группы не различались по полу, лабораторным показателям, характеризующим вовлечение в патологический процесс печени (билирубин, АлАТ, АсАТ, ГГТП, ЩФ, общему белку и альбумину) и почек (мочевина, креатинин), данным общего анализа крови ($p > 0,05$).

В то же время группа ВГС-КГЕ-В статистически значимо отличалась по возрасту (медиана – 53 года (43; 58)) от группы ВГС-КГЕ без васкулита (медиана – 58 лет (49; 67)), $p < 0,05$. В ней чаще встречались пациенты с повышенным значением РФ (92,7%), $p < 0,05$. Медиана значений РФ при наличии у пациентов васкулита составила 80,2 ЕД/л и была статистически значимо выше по сравнению с пациентами с ВГС-КГЕ без васкулита ($p = 0,001$). Кроме того, у пациентов с ВГС-КГЕ-В наблюдалась более высокая медиана уровней КК ($p = 0,053$).

В обеих группах чаще встречались пациенты, имеющие 1-й и 3-й генотипы ВГС, реже – 2-й генотип вируса. Статистически значимых различий по генотипам ВГС и медиане вирусной нагрузки не наблюдалось ($p > 0,05$). Данные представлены в табл. 1.



Распределение пациентов, включенных в исследование

Distribution of patients included in the study

Таблица 1
Исходные демографические, клинические и лабораторные данные пациентов с хронической ВГС-инфекцией, включенных в исследование

Показатели	ВГС-КГЕ-В, n=41	ВГС-КГЕ, n=110	p
Возраст, лет, медиана (Q25; Q75)	53 (43; 58)	58 (49; 67)	0,018
Пол, n (%):			>0,99
– Женщины	24 (58,5)	66 (60)	
– Мужчины	17 (41,5)	44 (40)	
ИМТ, кг/м ² , медиана (Q25; Q75)	27,51 (23,3; 34,0)	27,4 (24,4; 31,3)	0,911
Клинический диагноз, n (%):			0,308
– ХГС	16 (39)	55 (50)	
– Цирроз печени	25 (61)	55 (50)	
Стадия фиброза ХГС, n (%):			0,948
– F0–1	8 (50)	30 (54,5)	
– F2	2 (12,5)	6 (10,9)	
– F3	6 (37,5)	19 (34,5)	
Тяжесть цирроза по шкале Чайлд – Пью, n (%):			0,583
– Класс А	16 (39)	30 (54,5)	
– Класс В и С	9 (36)	25 (45,5)	
Генотип ВГС, n (%):			
– Генотип 1	30 (73,2)	78 (70,9)	0,943
– Генотип 2	2 (4,9)	7 (6,4)	>0,99
– Генотип 3	9 (22)	25 (23,6)	>0,99
Вирусная нагрузка, МЕ/мл, медиана (Q25; Q75)	690000 (150000; 3300000)	543292 (172500; 1410575)	0,499
Лечение в анамнезе схемами с включением ИФН, n (%)	7 (17,1)	12 (10,9)	0,459
Гемоглобин, г/л, медиана (Q25; Q75)	132 (126; 151)	139 (130,5; 152)	0,106
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л, медиана (Q25; Q75)	135 (91; 179)	145 (108; 187)	0,591
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л, медиана (Q25; Q75)	4,6 (3,8; 5,9)	5,1 (4,1; 5,9)	0,295
СОЭ, мм/ч, медиана (Q25; Q75)	13 (7; 25)	11 (5; 20)	0,167
Билирубин, мкмоль/л, медиана (Q25; Q75)	16,9 (12,9; 22,3)	16,58 (12,2; 22,5)	0,774
АлАТ, ЕД/л, медиана (Q25; Q75)	66,9 (30,3; 103)	69,8 (41,6; 111,6)	0,502
АсАТ, ЕД/л, медиана (Q25; Q75)	58,7 (35; 101,4)	65,2 (40,2; 114,9)	0,450
ЩФ, ЕД/л, медиана (Q25; Q75)	99 (73,8; 161)	98,56 (72,7; 147,8)	0,886
ГГТП, ЕД/л, медиана (Q25; Q75)	52,9 (30; 134,6)	49,3 (28,5; 83,4)	0,262
Мочевина, ммоль/л, медиана (Q25; Q75)	4,5 (3,7; 5,7)	5,0 (4,2; 5,7)	0,227
Креатинин, мкмоль, медиана (Q25; Q75)	80 (69; 95,1)	83,1 (72,1; 97,6)	0,464
СКФ, мл/мин/1,73м ² , n (%):			0,978
– СКФ >60	27 (65,9)	73 (66,4)	
– СКФ 45–60	11 (26,8)	30 (27,3)	
– СКФ 30–45	3 (7,3)	7 (6,4)	
СРБ, мг/л, медиана (Q25; Q75)	0,35 (0,1; 1,4)	0,5 (0,1; 1,8)	0,972
Общий белок, г/л, медиана (Q25; Q75)	71,6 (66; 75)	71,4 (67,1; 76,3)	0,487
Альбумины, г/л, медиана (Q25; Q75)	41 (35; 44,2)	39,8 (35,5; 43,2)	0,730
РФ, МЕ/мл, (n=41/69), медиана (Q25; Q75)	80,2 (54,7; 133,4)	56,7 (36,2; 75,6)	<0,001
Криокрит, %, (n=36/99), медиана (Q25; Q75)	3 (1; 5)	2 (1; 5)	0,053
Назначенные схемы лечения, n (%):			0,961
– Софосбувир/Велпатасвир	1 (2,4)	2 (1,8)	
– Софосбувир + Даклатасвир	21 (51,2)	50 (45,5)	
– Софосбувир/Ледипасвир	13 (31,7)	39 (35,5)	
– Софосбувир/Ледипасвир + Рибавирин	2 (4,9)	5 (4,5)	
– Софосбувир + Даклатасвир + Рибавирин	4 (9,8)	14 (12,7)	

Table 1
Baseline demographic, clinical and laboratory data of patients with chronic HCV-infection included in the study

Indicators	HCV-MC-V, n=41	HCV-MC, n=110	p
Age, years, Me (Q25; Q75)	53 (43; 58)	58 (49; 67)	0,018
Gender, n (%)			>0,99
Female	24 (58,5)	66 (60)	
Male	17 (41,5)	44 (40)	
BMI, kg/m ² , Me (Q25; Q75)	27,51 (23,3; 34,0)	27,4 (24,4; 31,3)	0,911
Clinical diagnosis, n (%)			0,308
Chronic hepatitis C	16 (39)	55 (50)	
Hepatic cirrhosis	25 (61)	55 (50)	
Stage of fibrosis chronic hepatitis C, n (%)			0,948
F0-1	8 (50)	30 (54,5)	
F2	2 (12,5)	6 (10,9)	
F3	6 (37,5)	19 (34,5)	
Child-Pugh severity of cirrhosis, n (%):			0,583
Grade A	16 (39)	30 (54,5)	
Grade B and C	9 (36)	25 (45,5)	
Genotype HCV, n(%):			
G1	30 (73,2)	78 (70,9)	0,943
G2	2 (4,9)	7 (6,4)	>0,99
G3	9 (22)	25 (23,6)	>0,99
Viral load, ME/ml, Me (Q25; Q75)	690000 (150000; 3300000)	543292 (172500; 1410575)	0,499
History of treatment with regimens with the inclusion of IFN, n (%)	7 (17,1)	12 (10,9)	0,459
Hemoglobin, g/l, Me (Q25; Q75)	132 (126; 151)	139 (130,5; 152)	0,106
Platelets, ×10 ⁹ /L, Me (Q25; Q75)	135 (91; 179)	145 (108; 187)	0,591
WBC, ×10 ⁹ /L, Me (Q25; Q75)	4,6 (3,8; 5,9)	5,1 (4,1; 5,9)	0,295
ESD, mm/h, Me (Q25; Q75)	13 (7; 25)	11 (5; 20)	0,167
Bilirubin, μmol/L, Me (Q25; Q75)	16,9 (12,9; 22,3)	16,58 (12,2; 22,5)	0,774
ALT, U/L, Me (Q25; Q75)	66,9 (30,3; 103)	69,8 (41,6; 111,6)	0,502
AST, U/L, Me (Q25; Q75)	58,7 (35; 101,4)	65,2 (40,2; 114,9)	0,450
Alkaline phosphatase, U/L, Me (Q25; Q75)	99 (73,8; 161)	98,56 (72,7; 147,8)	0,886
GGT, U/L, Me (Q25; Q75)	52,9 (30; 134,6)	49,3 (28,5; 83,4)	0,262
Urea, mmol/l, Me (Q25; Q75)	4,5 (3,7; 5,7)	5,0 (4,2; 5,7)	0,227
Creatinine, μmol, Me (Q25; Q75)	80 (69; 95,1)	83,1 (72,1; 97,6)	0,464
GFR, ml/min/1.73m ² , n (%):			0,978
GFR >60	27 (65,9)	73 (66,4)	
GFR 45-60	11 (26,8)	30 (27,3)	
GFR 30-45	3 (7,3)	7 (6,4)	
CRP, mg/l, Me (Q25; Q75)	0,35 (0,1; 1,4)	0,5 (0,1; 1,8)	0,972
Total protein, g/l, Me (Q25; Q75)	71,6 (66; 75)	71,4 (67,1; 76,3)	0,487
Albumin, g/l, Me (Q25; Q75)	41 (35; 44,2)	39,8 (35,5; 43,2)	0,730
RF, ME/ml, n=41/69, Me (Q25; Q75)	80,2 (54,7; 133,4)	56,7 (36,2; 75,6)	<0,001
Cryocrit, %, n=36/99, Me (Q25; Q75)	3 (1; 5)	2 (1; 5)	0,053
Treatment regimens, n(%)			0,961
Sofosbuvir / Velpatasvir	1 (2,4)	2 (1,8)	
Sofosbuvir + Daclatasvir	21 (51,2)	50 (45,5)	
Sofosbuvir / Ledipasvir	13 (31,7)	39 (35,5)	
Sofosbuvir / Ledipasvir + Ribavirin	2 (4,9)	5 (4,5)	
Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirin	4 (9,8)	14 (12,7)	

Основные клинические проявления у пациентов с ВГС-КГЕ-В включали пурпуру (100%), локализирующуюся на нижних конечностях, слабость (100%), артралгии (95%), дистальную симметричную полинейропатию (31,7%), миалгии (48,8%), поражение почек (43,9%). Среди 18 пациентов с поражением почек у 12 ранее был установлен мембранопролиферативный гломерулонефрит. Медиана баллов по BVAS равнялась 12 (6; 19).

Эффективность лечения

На момент оценки результатов 9 пациентов были из наблюдения к 12-й неделе лечения: 3 – с ВГС-КГЕ-В (одному пациенту на 8-й неделе во время лечения проведена трансплантация печени – до момента включения в исследование состоял в листе ожидания), один пациент выбыл из исследования на 8-й неделе из-за развития тяжелого НЯ, один пациент после достижения ВО не явился для проведения обследования в контрольной точке УВО12 и 6 пациентов с ВГС-КГЕ без васкулита (все не явились для проведения обследования в контрольной точке УВО12).

Вирусологический ответ. Пациенты с хронической ВГС-инфекцией имели высокий процент достижения УВО12. Доля пациентов с ВГС-КГЕ-В, достигших УВО12, составила 97% (37 из 38 пациентов), доля пациентов с ВГС-КГЕ без васкулита – 96% (100 из 104 пациентов). Статистически значимых различий между группами не наблюдалось ($p > 0,05$) (табл. 2).

Следует отметить, что у одной пациентки с ВГС-КГЕ-В, не достигшей УВО12, был достигнут ИО12 и КО12. У 4 пациентов с ВГС-КГЕ, не достигших УВО12, был достигнут ИО12.

В обеих группах наблюдалось улучшение лабораторных показателей, характеризующих функцию печени: снижение медианы уровней билирубина ($p < 0,05$), АлАТ ($p < 0,05$), АсАТ ($p < 0,05$), ГГТП ($p < 0,05$); увеличение альбумина ($p < 0,05$). Данные представлены в табл. 3.

Иммунологический ответ был отмечен у большинства пациентов обеих групп. На 12-й неделе после окончания ПВЛ циркулирующие КГ стали неопределяемыми (ИО12) у 71% в группе ВГС-КГЕ-В и у 91% в группе ВГС-КГЕ без васкулита. В группах получены статистически значимые различия ($p = 0,005$).

При анализе динамики значений КК в группах наблюдалась общая неоднородность данных (табл. 4). В группе ВГС-КГЕ-В была меньше доля пациентов, которые достигли полного исчезновения КГ (69%), большая доля пациентов, которые только частично достигли иммунологического

Таблица 2
УВО12 у пациентов с ВГС-КГЕ-В и ВГС-КГЕ без васкулита

Показатель	ВГС-КГЕ-В		ВГС-КГЕ		p
	n	n (%), после лечения	n	n (%), после лечения	
УВО12	38	37 (97)	104	100 (96)	>0,99

Table 2
SVR12 in patients with HCV-MC-V and HCV-MC without vasculitis

Indicators	HCV-MC-V		HCV-MC		p
	n	n (%), after treatment	n	n (%), after treatment	
SVR12	38	37 (97)	104	100 (96)	>0,99

Таблица 3
Лабораторные показатели у пациентов с ВГС-КГЕ-В и ВГС-КГЕ без васкулита до лечения и на 12-й неделе после окончания лечения

Показатели	ВГС-КГЕ-В				ВГС-КГЕ			
	n	До лечения	УВО12	p	n	До лечения	УВО12	p
Билирубин, мкмоль/л, медиана (Q25; Q75)	33	16,2 (12,9; 21,2)	14,4 (11,2; 18,2)	0,014	98	16,4 (11,9; 21,9)	13,2 (10,6; 19,6)	0,003
АлАТ, ЕД/л, медиана (Q25; Q75)	35	66,9 (29,8; 126,8)	23,4 (18; 35)	<0,001	97	6,5 (40,5; 107,6)	21 (15,5; 27,1)	<0,001
АсАТ, ЕД/л, медиана (Q25; Q75)	26	60,7 (35,3; 114,3)	31,3 (20; 43)	<0,001	69	60,9 (40; 95,1)	26,6 (21,6; 32,9)	<0,001
ЩФ, ЕД/л, медиана (Q25; Q75)	28	99 (74,4; 136)	98,7 (71,5; 133,3)	0,779	81	95 (70,6; 141)	91 (75,5; 119)	0,148
ГГТП, ЕД/л, медиана (Q25; Q75)	32	69,9 (30,1; 135,7)	39,5 (20,7; 77,7)	<0,001	86	45,1 (26,9; 77,2)	26,1 (18,3; 44,1)	<0,001
Креатинин, мкмоль/л, медиана (Q25; Q75)	35	80 (70; 93,8)	85,3 (76,2; 96,2)	0,120	103	83 (71,8; 98)	85,9 (75,2; 96,2)	0,900
Альбумин, г/л, медиана (Q25; Q75)	8	37,5 (34,8; 41,8)	43,5 (40,7; 46)	0,039	14	38,9 (35; 42,8)	43,9 (39,8; 47,3)	0,021

Table 3
Laboratory parameters in patients with HCV-MC-V and HCV-MC without vasculitis before treatment and 12 weeks after the end of treatment

Indicators	HCV-MC-V				HCV-MC			
	n	Before treatment	SVR12	p	n	Before treatment	SVR12	p
Bilirubin, μmol/L, Me (Q25; Q75)	33	16,2 (12,9; 21,2)	14,4 (11,2; 18,2)	0,014	98	16,4 (11,9; 21,9)	13,2 (10,6; 19,6)	0,003
ALT, U/L, Me (Q25; Q75)	35	66,9 (29,8; 126,8)	23,4 (18; 35)	<0,001	97	6,5 (40,5; 107,6)	21 (15,5; 27,1)	<0,001
AST, U/L, Me (Q25; Q75)	26	60,7 (35,3; 114,3)	31,3 (20; 43)	<0,001	69	60,9 (40; 95,1)	26,6 (21,6; 32,9)	<0,001
Alkaline phosphatase, U/L, Me (Q25; Q75)	28	99 (74,4; 136)	98,7 (71,5; 133,3)	0,779	81	95 (70,6; 141)	91 (75,5; 119)	0,148
GGT, U/L, Me (Q25; Q75)	32	69,9 (30,1; 135,7)	39,5 (20,7; 77,7)	<0,001	86	45,1 (26,9; 77,2)	26,1 (18,3; 44,1)	<0,001
Creatinine, μmol, Me (Q25; Q75) медиана (Q25; Q75)	35	80 (70; 93,8)	85,3 (76,2; 96,2)	0,120	103	83 (71,8; 98)	85,9 (75,2; 96,2)	0,900
Albumin, g/L, Me (Q25; Q75)	8	37,5 (34,8; 41,8)	43,5 (40,7; 46)	0,039	14	38,9 (35; 42,8)	43,9 (39,8; 47,3)	0,021

ответа (20%) и не ответили на ПВЛ вообще (9%), по сравнению с группой ВГС-КГЕ без васкулита, в которой доля пациентов, полностью избавившихся от КГ, была высокой (90%) (p=0,005).

Таблица 4
Криокрит у пациентов с ВГС-КГЕ-В и ВГС-КГЕ без васкулита

Криокрит	ВГС-КГЕ-В, n=35*	ВГС-КГЕ, n=99*	p
	n (%)	n (%)	
КГ отсутствовали (полный ответ)	24 (69)	89 (90)	0,005
КК снизился на 50% и больше (частичный ответ)	7 (20)	5 (5)	
КК увеличился на 25% и более (отсутствие ответа)	3 (9)	1 (1)	

Примечание: * у 11 пациентов в группах КК не измерялся.

Table 4
Cryocrit in patients with HCV-MC-V and HCV-MC without vasculitis

Cryocrit	HCV-MC-V, n=35*	HCV-MC, n=99*	p
	n (%)	n (%)	
Cryoglobulins were missing (complete answer)	24 (69)	89 (90)	0,005
Cryocrit decreased by 50% or more (partial answer)	7 (20)	5 (5)	
Cryocrit increased by 25% or more (no response)	3 (9)	1 (1)	

Note: * in 11 patients in the groups cryocrit was not measured.

У всех пациентов с частичным ИО12 или с отсутствием ИО12 наблюдалось сохранение кожных проявлений васкулита.

Клинический ответ у пациентов с ВГС-КГЕ-В. Доля пациентов с ВГС-КГЕ-В, достигших полного КО12, составила 58% (у 22 из 38 пациентов).

Общая слабость и миалгии исчезли у 100% пациентов ($p < 0,001$). Доля пациентов, имеющих клинические кожные проявления и артралгии, уменьшилась до 42% ($p < 0,001$). У 76% пациентов с поражением почек наблюдалось улучшение их функции или исчезновение проявлений заболевания ($p = 0,035$). Уменьшилась доля пациентов с полинейропатией до 18% ($p > 0,05$) (табл. 5).

Таблица 5
КО12 у пациентов с ВГС-КГЕ-В

Признаки	До лечения	После лечения	p
Пурпура, n (%)	41/41 (100)	16/38 (42)	<0,001
Полинейропатия, n (%)	13/41 (32)	7/38 (18)	0,175
Артралгии, n (%)	39/41 (95)	16/38 (42)	<0,001
Миалгии, n (%)	20/41 (48,8)	0/38 (0)	<0,001
Общая слабость, n (%)	41 (100)	0/38 (0)	<0,001
Поражение почек, n (%)	18/41 (44)	9/38 (24)	0,035
Гематурия	8 (21)	2 (5)	0,041
Креатинин	80 (70; 93,8)	85,3 (76,2; 96,2)	0,120
BVAS, баллы, медиана (Q25; Q75)	12 (5,2; 19)	8 (0; 12)	<0,001
КО12, n (%)	–	22/38 (58)	N/A

Table 5
Clinical response at 12 weeks after discontinuation of treatment (CR12) in patients with HCV-MC-V

Indicators	Before treatment	After treatment	p
Purpura, n (%)	41/41 (100)	16/38 (42)	<0,001
Polyneuropathy, n (%)	13/41 (32)	7/38 (18)	0,175
Arthralgia, n (%)	39/41 (95)	16/38 (42)	<0,001
Myalgia, n (%)	20/41 (48,8)	0/38 (0)	<0,001
General weakness, n (%)	41 (100)	0/38 (0)	<0,001
Kidney damage, n (%)	18/41 (44)	9/38 (24)	0,035
Hematuria	8 (21)	2 (5)	0,041
Creatinine	80 (70; 93,8)	85,3 (76,2; 96,2)	0,120
BVAS, points, Me (Q25; Q75)	12 (5,2; 19)	8 (0; 12)	<0,001
CR12, n (%)	–	22/38 (58)	N/A

При оценке клинического улучшения с помощью BVAS наблюдалось значительное снижение медианы с 12 до 8 баллов ($p < 0,001$) (табл. 5). Снижение BVAS до 0 отмечено у 36,8% ($n=14$), снижение на 50% и больше (частичный ответ) – у 15,8% ($n=6$), у 47,4% ($n=18$) при некоторой положительной динамике показателей общее количество баллов сохранилось на прежнем уровне.

Таблица 6
Ответы на противовирусное лечение у пациентов с ВГС-КГЕ-В и ВГС-КГЕ без васкулита

Ответ на ПВТ	ВГС-КГЕ-В, n=38	ВГС-КГЕ, n=104	p
	Достигнут	Достигнут	
SVR12	37 (97)	100 (96)	>0,99
ИО12	27(71)	95(91)	0,005
КО12	22 (58)	–	
Общий полный ответ	20 (53)	91 (88)	

Table 6
Responses to antiviral treatment in patients with HCV-MC-V and HCV-MC without vasculitis

Response to antiviral therapy	HCV-MC-V, n=38	HCV-MC, n=104	p
	Response achieved	Response achieved	
SVR12, n (%)	37 (97)	100 (96)	>0,99
IR12, n (%)	27(71)	95(91)	0,005
CR12, n (%)	22 (58)	–	
General complete answer, n (%)	20 (53)	91 (88)	

Таблица 7
Нежелательные явления в динамике лечения

НЯ	Количество случаев n(%)
Нарушения со стороны ЖКТ:	
1-я степень	10 (6,6)
3-я степень	1 (0,7)
Полиорганные нарушения:	
1-я степень	14 (9,3)
Инфекционные заболевания:	
1-я степень	2 (1,3)
Нарушения со стороны нервной системы:	
1-я степень	2 (1,3)
Психические нарушения:	
1-я степень	2 (1,3)
Нарушения со стороны дыхательной системы:	
1-я степень	1 (0,7)
Нарушения со стороны кожи:	
1-я степень	1 (0,7)
Нарушения со стороны сердца:	
1-я степень	2 (1,3)
2-я степень	1 (0,7)
3-я степень	1 (0,7)

Table 7
Adverse events (AE) in the dynamics of treatment

AE	n(%)
Gastrointestinal disorders:	
Grade 1	10 (6,6)
Grade 3	1 (0,7)
General disorders:	
Grade 1	14 (9,3)
Infections disorders:	
Grade 1	2 (1,3)
Nervous system disorders:	
Grade 1	2 (1,3)
Psychiatric disorders:	
Grade 1	2 (1,3)
Respiratory disorders:	
Grade 1	1 (0,7)
Skin tissue disorders:	
Grade 1	1 (0,7)
Cardiac disorders:	
Grade 1	2 (1,3)
Grade 2	1 (0,7)
Grade 3	1 (0,7)

Общий полный ответ у пациентов с ВГС-КГЕ-В и ВГС-КГЕ без васкулита. Доля пациентов с ВГС-КГЕ-В, достигших полного ответа (УВО12, КО12, ИО12) на 12-й неделе после отмены ЛП ППД, составила 53% (у 20 из 38 пациентов). Доля пациентов с ВГС-КГЕ без васкулита, достигших полного ответа (УВО12, ИО12), составила 88% (табл. 6).

Безопасность. В исследуемой популяции пациентов НЯ наблюдались в 24,5% случаев. В обеих группах преобладали НЯ 1-й степени (92%). У 2 пациентов с ВГС-КГЕ-В развились НЯ 2-й степени и у одного пациента – 3-й степени (8%) (табл. 7). Во всех случаях НЯ 1-й степени разрешались самостоятельно на фоне проводимого лечения и не требовали отмены ЛП ППД. У одного пациента с ВГС-КГЕ-В развилось кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, которое было купировано в стационаре; у одной пациентки с ВГС-КГЕ без васкулита развился гипертонический криз, купированный назначением антигипертензивного лечения, в обоих случаях отмены ПВЛ не потребовалось. У одной пациентки с ВГС-КГЕ-В развилось острое нарушение мозгового кровообращения (выбыла из наблюдения на 8-й неделе лечения).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования продемонстрировали, что группа ВГС-КГЕ-В по сравнению с группой ВГС-КГЕ без васкулита характеризуется большей долей пациентов более молодого возраста ($p < 0,05$) и пациентов, у которых значения РФ превышают пределы верхней границы нормы ($p < 0,05$), с большими значениями медианы РФ и КК ($p < 0,05$), что свидетельствует о высокой иммунологической активности процесса у пациентов с васкулитом и не расходится с данными, приводимыми в литературе.

Наиболее частыми проявлениями ВГС-КГЕ-В были поражение кожи (100%), суставов (95,1%), мышц (48,8%), почек (43,9%), периферической нервной системы (31,7%), повышение РФ (92,7%). Медиана BVAS составила 12 баллов.

ЛП ППД у пациентов с ВГС-КГЕ-В и ВГС-КГЕ без васкулита обладают хорошим профилем безопасности: НЯ развились у 24,5% и у 97% из них не требовали отмены ПВЛ.

Проведенный анализ эффективности противовирусного лечения ЛП ППД в группах показал:

- высокую частоту достижения УВО12 как в группе ВГС-КГЕ-В (97%), так и в группе ВГС-КГЕ без васкулита (96%) (статистически значимые различия между группами отсутствовали, $p > 0,05$), что свидетельствует о высокой противовирусной активности ЛП ППД в исследуемой популяции пациентов;
- более низкую частоту достижения ИО12 в группе ВГС-КГЕ-В по сравнению с группой ВГС-КГЕ без васкулита (71% и 91% соответственно, $p = 0,005$) и низкую частоту достижения КО12 у пациентов с ВГС-КГЕ-В (58%), что может косвенно указывать на сохранение активности определенного клона В-лимфоцитов, поддерживающих иммунологическую и клиническую активность патологического внепеченочного процесса, несмотря на элиминацию вируса;
- общий полный ответ в группе ВГС-КГЕ-В составил 53%, в группе ВГС-КГЕ без васкулита – 88%.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста – С.П. Лукашик; концепция и дизайн исследования, редактирование – И.А. Карпов; обработка материала, редактирование – О.В. Красько.

Authors' contribution: research concept and design, material collection, processing, writing text – Lukashik S.; research concept and design, editing – Karpov I.; processing, editing – Krasko O.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bonacci M., Lens S., Londoño M-C. (2017) Virologic, Clinical, and Immune Response Outcomes of Patients with Hepatitis C Virus-Associated Cryoglobulinemia Treated with Direct-Acting Antivirals. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 15, no 4, pp. 575–583.e1.
2. Ramos-Casals M., Stone J.H., Cid M.C. (2012) The cryoglobulinaemias. *Lancet*, vol. 379, no 9813, pp. 348–360.
3. Retamozo S., Brito-Zerón P., Bosch X. (2013) Cryoglobulinemic disease. *Oncology (Williston Park)*, vol. 27, no 1, pp. 1098–1105, 1110–1116.
4. Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A. (2013) 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis & Rheumatism*, vol. 65, no 1, pp. 1–11.
5. Cacoub P., Comarmond C., Domont F. (2015) Cryoglobulinemia Vasculitis. *The American Journal of Medicine*, vol. 128, no 9, pp. 950–955.
6. Ferri C., Sebastiani M., Giuggioli D. (2004) Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin. Arthritis Rheum*, vol. 33, no 6, pp. 355–374.
7. Saadoun D., Resche-Rigon M., Thibault V. (2006) Antiviral therapy for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis: a long-term followup study. *Arthritis Rheum*, vol. 54, no 11, pp. 3696–3706.

8. Sise M.E., Bloom A. K., Wisocky J. (2016) Treatment of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia with direct-acting antiviral agents. *Hepatology*, vol. 63, no 2, pp. 408–417.
9. Makara M., Sulyok M., Csacsovszki O. (2015) Successful treatment of HCV-associated cryoglobulinemia with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir and ribavirin: A case report. *J Clin Virol*, no 72, pp. 66–68.
10. Saadoun D., Thibault V., Si S.N. (2016) Ahmed Sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemia vasculitis: VASCUVALDIC study. *Ann Rheum Dis*, vol. 75, no 10, pp. 1777–1782.
11. Cornella S.L., Stine J.G., Kelly V. (2015) Persistence of mixed cryoglobulinemia despite cure of hepatitis C with new oral antiviral therapy including direct-acting antiviral sofosbuvir: A case series. *Postgrad Med*, vol. 127, no 4, pp. 413–417.
12. Gagnani L., Visentini M., Fognani E. (2016) Prospective study of guideline-tailored therapy with direct-acting antivirals for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia. *Hepatology*, vol. 64, no 5, pp. 1473–1482.
13. Ishak K., A Baptista, Bianchi L. (1995) Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*, vol. 22, no 6, pp. 696–699.
14. Sandrin L., Fourquet B., Hasquenoph J.-M. (2003) Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound in Medicine and Biology*, vol. 29, no 12, pp. 1705–1713.
15. Kennedy P., Bane O., Hectors S.J. (2020) Noninvasive imaging assessment of portal hypertension. *Abdom Radiol (NY)*, vol. 45, no 11, pp. 3473–3495.
16. Kamath P.S., Kim W.R. (2007) The model for end-stage liver disease (MELD) / P.S. Kamath, Advanced Liver Disease Study Group. *Hepatology*, vol. 45, no 3, pp. 797–805.
17. Pugh R.N., Murray-Lyon I. M., Dawson J. L. et al. (1973) Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*, vol. 60, no 8, pp. 646–649.
18. Child C. (1964) The liver and portal hypertension. *BJS*, vol. 51, no 11, pp. 879–879.
19. Milovanova S.Ju., Kozlovskaja L.V., Gordovskaja N.B. (2016) Polimorfizm klinicheskikh projavlenij krioglobulinemicheskogo vaskulita, associirovannogo s hronicheskim gepatitom C. *Al m. klin. med.*, no 30, pp. 46–51.
20. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid Ch.H. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med*, vol. 150, no 9, pp. 604–612.
21. Mukhtyar C., Lee R., Brown D. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis*, vol. 68, no 12, pp. 1827–1832.
22. Saadoun D., Pol S., Ferfar Y. (2017) Efficacy and Safety of Sofosbuvir Plus Daclatasvir for Treatment of HCV-Associated Cryoglobulinemia Vasculitis. *Gastroenterology*, vol. 153, no 1, pp. 49–52.e5.
23. Yoshida E.M., Sulkowski M.S., Gane E.J. (2015) Concordance of sustained virological response 4-, 12-, and 24-weeks post-treatment with sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C virus. *Hepatology*, vol. 61, no 1, pp. 41–45.
24. Gagnani L., Fognani E., Piluso A. (2015) Long-term effect of HCV eradication in patients with mixed cryoglobulinemia: a prospective, controlled, open-label, cohort study. *Hepatology*, vol. 61, no 4, pp. 1145–1153.

Подана/Submitted: 16.06.2021

Принята/Accepted: 22.06.2021

Контакты/Contacts: svetlanalukashik@mail.ru