

© С.Ферри, 2010
УДК 616.153.962.4-008.61+616.36-002-022

С. Ферри¹

СМЕШАННАЯ КРИОГЛОБУЛИНЕМИЯ

C. Ferri

MIXED CRYOGLOBULINEMIA

¹Кафедра ревматологии университета Модены и области Эмилия, Италия

РЕФЕРАТ

Смешанная криоглобулинемия (СК), тип II и тип III, – это заболевание, при котором в сыворотке крови выявляют циркулирующие криопреципитирующие иммунные комплексы и которое проявляется классической триадой симптомов: пурпурой, слабостью и артралгиями. Считается, что СК – редкое заболевание, однако, истинная заболеваемость остается неизвестной. Заболевание чаще встречается в Южной Европе по сравнению с Северной Европой или с Северной Америкой. Распространенность «эссенциальной» криоглобулинемии составляет приблизительно 1:100 000 (соотношение женщин и мужчин при этом 3:1), однако, этот термин в настоящее время используют только в отношении небольшого числа случаев СК. СК характеризуется вовлечением в процесс различных органов: кожа (ортостатическая пурпура, язвы), хронический гепатит, мембрано-зенопролиферативный гломерулонефрит, периферическая нейропатия, диффузный васкулит и, реже, интерстициальные поражения легких и эндокринные нарушения. Как позднее осложнение, у некоторых пациентов могут развиваться злокачественные поражения лимфатической системы и печени. СК может быть ассоциирована с различными инфекциями и иммунными заболеваниями. При отсутствии подобной ассоциации СК представляет собой самостоятельное заболевание, так называемую «эссенциальную» СК. Этиопатогенез СК окончательно не ясен. Предполагают, что инфицирование вирусным гепатитом С (HCV) играет причинную роль, однако, с вкладом генетических и/или средовых факторов. Более того, СК может быть связана и с другими инфекционными агентами и иммунными расстройствами, такими как вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) или первичный синдром Шегрена. Диагностика основывается на клинических и лабораторных данных. Циркулирующие смешанные криоглобулины, низкий уровень С4 и ортостатическая кожная пурпура являются классическими признаками болезни. Типичной патоморфологической находкой является лейкоцитокластический васкулит с вовлечением сосудов среднего и, более часто, мелкого диаметра, который выявляется при биопсии свежих кожных высыпаний. Дифференциальный диагноз необходимо проводить с широким спектром системных, инфекционных, неопластических процессов, главным образом с аутоиммунным гепатитом, синдромом Шегрена, полиартритом и В-клеточными лимфомами. Терапия СК первой линии должна включать эрадикацию вируса гепатита С путем комбинированного применения интерферона и рибавирина. Патогенетическая терапия (иммуносупрессия, ГКС и/или плазмаферез) должна соответствовать тяжести клинических проявлений и их прогрессирования в каждом конкретном случае. При СК необходимо длительное наблюдение для своевременной диагностики и лечения угрожающих жизни осложнений. Общий прогноз хуже у пациентов с вовлечением почек, печеночной недостаточностью, лимфопролиферативными заболеваниями, злокачественными образованиями.

Ключевые слова: смешанная криоглобулинемия, этиопатогенез, диагноз, лечение.

ABSTRACT

Mixed cryoglobulinemia (MC), type II and type III, refers to the presence of circulating cryoprecipitable immune complexes in the serum and manifests clinically by a classical triad of purpura, weakness and arthralgias. It is considered to be a rare disorder, but its true prevalence remains unknown. The disease is more common in Southern Europe than in Northern Europe or Northern America. The prevalence of 'essential' MC is reported as approximately 1:100,000 (with a female-to-male ratio 3:1), but this term is now used to refer to a minority of MC patients only. MC is characterized by variable organ involvement including skin lesions (orthostatic purpura, ulcers), chronic hepatitis, membranoproliferative glomerulonephritis, peripheral neuropathy, diffuse vasculitis, and, less frequently, interstitial lung involvement and endocrine disorders. Some patients may develop lymphatic and hepatic malignancies, usually as a late complication. MC may be associated with numerous infectious or immunological diseases. When isolated, MC may represent a distinct disease, the so-called 'essential' MC. The etiopathogenesis of MC is not completely understood. Hepatitis C virus (HCV) infection is suggested to play a causative role, with the contribution of genetic and/or environmental factors. Moreover, MC may be associated with other infectious agents or immunological disorders, such as human immunodeficiency virus (HIV) infection or primary Sjögren's syndrome. Diagnosis is based on clinical and laboratory findings. Circulating mixed cryoglobulins, low C4 levels and orthostatic skin purpura are the hallmarks of the disease. Leukocytoclastic vasculitis involving medium- and, more often, small-sized blood vessels is the typical pathological finding, easily detectable by means of skin biopsy of recent vasculitic lesions. Differential diagnoses include a wide range of systemic, infectious and neoplastic disorders, mainly autoimmune hepatitis, Sjögren's syndrome, polyarthritis, and B-cell lymphomas. The first-line treatment of MC should focus on eradication of HCV by combined interferon-ribavirin treatment. Pathogenetic treatments (immunosuppressors, corticosteroids, and/or plasmapheresis) should be tailored to each patient according to the progression and severity of the clinical manifestations. Long-term monitoring is recommended in all MC patients to assure timely diagnosis and treatment of the life-threatening complications. The overall prognosis is poorer in patients with renal disease, liver failure, lymphoproliferative disease and malignancies.

Keywords: mixed cryoglobulinemia, etiopathogenesis, diagnosis, treatment.

Clodoveo Ferri: clferri@at.unimo.it Публикуется с разрешения автора из *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3: 25.

Название заболевания и синонимы

Смешанная криоглобулинемия (тип II или тип III), криоглобулинемический васкулит.

Определение

Термин «криоглобулинемия» употребляют при обнаружении в сыворотке крови одного (моноклональная криоглобулинемия) или более иммуноглобулинов (смешанная криоглобулинемия), которые преципитируют при температуре ниже 37 °C и распадаются при нагревании выше этой температуры [1, 2]. Данный феномен выявляется *in vitro* (рис. 1). Фактические механизмы криопреципитации остаются малопонятными, они могут быть как вторичными, по отношению к внутренним свойствам моно- и поликлональных иммуноглобулинов, так и быть следствием взаимодействия одиночных компонентов криопреципитата [1–14].

Криоглобулинемию обычно подразделяют на три типа [4] в зависимости от состава Ig (табл. 1): тип I – только один изотип или подкласс иммуноглобулина; типы II и III представляют собой варианты СК, при которых в состав иммунных комплексов входят поликлональные иммуноглобулины G, аутоантигены и моно- или поликлональные IgM соответственно. IgM являются аутоантителами с активностью ревматоидного фактора (РФ) [3–6]. При использовании более чувствительных методов, в том числе иммуноблотинга и 2D электрофореза в полиакриламидном геле, при типе II часто обнаруживают микрогетерогенный состав; в част-

ности, олигоклональные IgM или сочетание поликлональных и моноклональных IgM [3]. Эта особенная серологическая субпопуляция, называемая тип II–III криоглобулинемия, представляет собой некое переходное состояние от типа III к типу II СК. Более того, тип II–III СК может объединить последние молекулярные исследования, демонстрирующие наличие олигоклональной пролиферации В-лимфоцитов в биоптатах печени и костного мозга у пациентов со СК [3]. В двух третях случаев СК типа II выявляют WA перекрестный идиотип моноклонального РФ, первоначально выделенного из сыворотки больных макроглобулинемией Вальденстрема [14].

Тип I криоглобулинемии практически всегда сочетается с хорошо известными гематологическими заболеваниями и часто сам по себе бессимптомен; аналогично, циркулирующие смешанные криоглобулины часто выявляют при различных инфекционных и системных заболеваниях [1–14]. Напротив, «эссенциальная» СК представляет собой вполне определенное заболевание [3–6], которое может быть классифицировано как тип системного васкулита [3–10]. При криоглобулинемическом васкулите (рис. 2) происходит отложение циркулирующих иммунных комплексов, главным образом криоглобулинов, и комплемента в сосудах, с вероятным участием как реологических, так и местных факторов [3–6]. Согласно клиническим и гистологическим характеристикам, СК относят в подгруппу системных васкулитов мелких сосудов,

Таблица 1

Классификация и клинико-патологическая характеристика различных типов криоглобулинемии

Типы криоглобулинемий	Состав	Морфологические признаки	Клинически ассоциированные состояния
Криоглобулинемия Тип I	Аутоагрегация моноклональных Ig, в основном IgG или IgM, или IgA, через Fc-фрагменты Ig	Гистологическая альтерация тканей - Лейкокластический васкулит - Экспансия В-лимфоцитов с инфильтрацией тканей	- Лимфопролиферативные заболевания: ММ, МВ, ХЛЛ, В-клеточная неходжкинская лимфома
Смешанная криоглобулинемия Тип II	Моноклональные IgM (или IgG, или IgA) с активностью РФ (часто перекрестный идиотип WA-mRF) и поликлональный Ig (в основном IgG)	- Лейкокластический васкулит - Экспансия В-лимфоцитов с инфильтрацией тканей	- Инфекции (в основном HCV) - Аутоиммунные /лимфопролиферативные заболевания - Редко «эссенциальная»
Смешанная криоглобулинемия Тип II–III	Олигоклональный IgM с активностью РФ или сочетание поли/моноклонального IgM (часто перекрестный идиотип WA-mRF)	- Лейкокластический васкулит - Экспансия В-лимфоцитов с инфильтрацией тканей	- Инфекции (в основном HCV) - Аутоиммунные / лимфопролиферативные заболевания - Редко «эссенциальная»
Смешанная криоглобулинемия Тип III	Поликлональная смесь всех изотипов Ig с активностью ревматоидного фактора одного поликлонального компонента (обычно IgM)	Лейкокластический васкулит Экспансия В-лимфоцитов с инфильтрацией тканей	- Инфекции (HCV) - Более часто аутоиммунные заболевания - Редко «эссенциальная»

Лимфопролиферативные заболевания: ММ – множественная миелома; МВ – макроглобулинемия Вальденстрема; ХЛЛ – хронический лимфолейкоз; РФ – ревматоидный фактор; Ig – иммуноглобулин.

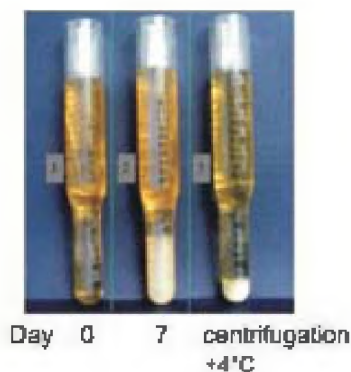


Рис. 1. Определение криокрита у пациента со смешанной криоглобулинемией (СК). Градуированная стеклянная пробирка с образцом сыворотки пациента с криоглобулинемией через различные временные интервалы: 0 – вскоре после отделения сыворотки от цельной крови (необходимо минимум 20 мл крови); 7 – спустя 7 дней при температуре +4 °C и измерение криокрита после центрифугирования сыворотки при температуре +4 °C (модифицировано из: [24], Ferri C et al, Sem arthritis rheum 2004, 33: 355-74).



Рис. 2. Кожные проявления смешанной криоглобулинемии. а – свежие проявления ортостатической пурпуры; на этой стадии гистопатологически (b) обнаруживают некротизирующий лейкоцитарный васкулит, характеризующийся диффузным фибриноидным некрозом, и инфильтрация дезинтегрированными нейтрофилами стенок сосуда; с – симметричная гиперпигментация кожи ног после повторных эпизодов пурпуры; как ортостатическая пурпура, так и подобная стойкая охряная гиперпигментация кожи являются типичными клиническими признаками СК; d – манифестация тяжелого васкулита; e – большая кожная язва, часто резистентная к терапии.

включающего также кожный лейкоцитокластический васкулит и пурпуру Шенляйн–Геноха [3,10].

Лейкоцитокластический васкулит является отличительным гистопатологическим признаком СК (см. рис. 2). В процесс могут вовлекаться сосуды мелко- и среднего диаметра с развитием мультиорганного поражения. Термин «криоглобулинемический васкулит» часто используют как синоним, ориентиру-

ясь на типичные гистопатологические повреждения кожи и внутренних органов [3,10].

Эпидемиология

Распространенность СК значительно различается в разных географических регионах; болезнь чаще встречается в Южной Европе по сравнению с Северной Европой или Северной Америкой [3–13]. СК считают редким заболеванием, однако, адекватных эпидемиологических исследований, касающихся распространенности СК, не проведено до настоящего времени. Принимая во внимание клинический полиморфизм СК, монорганная манифестация (кожный васкулит, гепатит, нефрит, периферическая полинейропатия и т.д.), часто является единственным или преимущественным проявлением, поэтому пациенты, страдающие СК, часто обращаются к различным специалистам (рис. 3). Правильный диагноз может быть поставлен с запозданием или вообще установлен не будет. Это приводит к фактической недооценке заболеваемости СК.

По тем же причинам клинические варианты синдрома СК могут широко различаться среди пациентов, обратившихся за помощью к узким специалистам [3, 6, 8–14] (рис. 3).

Более чем у 50% больных, инфицированных вирусом гепатита С, установлено наличие циркулирующих смешанных криоглобулинов в низком титре, в то время как развернутый криоглобулинемический синдром развивается примерно в 5% слу-



Рис. 3. Обращение больных с СК к различным специалистам. Из-за клинического полиморфизма, присущего СК, она проявляется различными, часто непредсказуемыми симптомами. В результате пациенты с СК обращаются к разным специалистам в соответствии с основным клиническим проявлением, например, мембранозно-пролиферативным гломерулонефритом (МПГН) или кожной пурпурой. Пациенты с достаточно легкими клиническими проявлениями, такими как артралгия и/или наличием в сыворотке РФ, обычно обращаются к ревматологу.

чаев [3, 15, 16]. В результате большой распространенности инфицированности вирусом гепатита С (HCV) можно ожидать увеличение количества случаев СК, ассоциированной с HCV, особенно в развивающихся странах, где эта инфекция встречается достаточно часто [3,17].

Есть основания полагать, что заболеваемость «эссенциальной» СК составляет приблизительно 1:100 000 (с соотношением женщин и мужчин 3:1), однако, этот термин в настоящее время используют только в отношении небольшого числа случаев СК.

Клиническая картина

Согласно первому описанию, синдром СК клинически проявляется триадой: пурпура, слабость, артралгия, а также другими клиническими состояниями, включая хронический гепатит, мембранопролиферативный гломерулонефрит (МПГН), периферическую нейропатию, кожные язвы, диффузный васкулит и, менее часто, неопластические процессы лимфоидной ткани и печени [3–12, 17–23]. Клинические проявления криоглобулинемического васкулита сравнимы у пациентов с типом II и типом III [3]. Частота симптомов СК, представленная в табл. 2, изучена на популяции итальянцев,

Синдром смешанной криоглобулинемии		
Только наличие смешанных криоглобулинов в сыворотке	Смешанные криоглобулины + симптомы синдрома СК	Синдром СК клинически, но без смешанных криоглобулинов в сыворотке
Мониторинг без лечения Возможное предклиническое состояние, связанное с РФ+ и/или низким уровнем комплемента Тщательное клиническое выявление возможных имеющихся инфекционных, аутоиммунных и/или лимфопролиферативных и/или неопластических процессов	Классический синдром СК (криоглобулинемический васкулит), эссенциальный или вторичный, обусловленный инфекционными, аутоиммунными и/или лимфопролиферативными, и/или неопластическими процессами	Отсутствие криопреципитирующих ЦИК Повторные определения криоглобулинов через различные временные промежутки для подтверждения диагноза синдрома СК Исключение иных инфекционных, аутоиммунных и/или лимфопролиферативных и/или неопластических процессов
2	1	3

Рис. 4. Соотношение между выявлением криоглобулинов и развернутым криоглобулинемическим синдромом. (1) Явный СК синдром (или криоглобулинемический васкулит) – комбинация серологических данных (смешанные криоглобулины с активностью ревматоидного фактора и часто низким уровнем С4) и типичных клинико-патологических признаков (пурпура, лейкоцитарный васкулит и часто мультиорганное поражение); см. также табл. 3. Однако в любое время в течении заболевания может наблюдаться неполный СК синдром; (2) изолированные серологические изменения могут определяться на ранних стадиях болезни или при клинической ремиссии; с другой стороны, (3) отсутствие криоглобулинов в сыворотке у пациентов с развернутым СК синдромом может быть преходящим феноменом в результате большой вариативности количества криопреципитирующих иммунных комплексов на протяжении заболевания или, что реже, в результате трансформации доброкачественной В-клеточной пролиферации в злокачественную лимфому.

Таблица 2

Демографические, клинико-серологические и вирусологические характеристики 250 пациентов, страдающих СК на момент окончания наблюдения

Клинический признак	
Возраст в дебюте заболевания, среднее $\pm$ стандартное отклонение, (диапазон)	54 $\pm$ 13 (29-72)
Соотношение женщины/мужчины	3
Продолжительность болезни, среднее $\pm$ стандартное отклонение, (диапазон)	12 $\pm$ 10 (1-40)
Пурпура	98%
Слабость	98%
Артралгии	91%
Артрит (неэрозивный)	8%
Синдром Рейно	32%
«Сухой синдром»	
(«сухой» кератоконъюнктивит)	51%
Периферическая нейропатия	81%
Вовлечение почек (МПГН)	31%
Вовлечение печени	73%
В-клеточная неходжкинская лимфома	11%
Гепатоцеллюлярная карцинома	3%
Криокрит, среднее $\pm$ стандартное отклонение	4,4 $\pm$ 12 %
Тип II/ тип III СК	2/1
С3, среднее $\pm$ стандартное отклонение мг/дл (N=60–130)	93 $\pm$ 30
С4, среднее $\pm$ стандартное отклонение (N=20–55)	10 $\pm$ 12
Антинуклеарный фактор	30%
Антимитохондриальные антитела	9%
Антитела к гладкомышечным клеткам	18%
Анти-ENA (антитела к экстрагируемому ядерному антигену)	8%
Анти-HCV ат $\pm$ HCV РНК	92%
Anti-HBVar	32%
HBsAg	1%

обратившихся в отделение ревматологии нашего университета. Отмеченные в литературе симптомы СК достаточно вариативны, что связано с отбором пациентов из разных специализированных центров и различием в их расовой принадлежности [3–10, 14].

Наличие тех или иных симптомов достаточно различается у пациентов с криоглобулинемией. При начальном обследовании СК встречаются различные клинико-серологические варианты, начиная от изолированного наличия в сыворотке смешанных криоглобулинов и заканчивая развернутым криоглобулинемическим синдромом (рис. 4). Последний является комбинацией серологических данных (смешанные криоглобулины с активностью РФ и часто низкий уровень С4) и клинико-патологических признаков (пурпура, лейкоцитокластический васкулит с множественным органным поражением) [6–10, 14, 24, 25]. Асимптоматическое изолированное наличие в сыворотке смешанных криоглобулинов обнаруживают у некоторых людей, инфицированных вирусом гепатита С [3,15,16], что на несколько лет или десятилетий может предше-

ствовать развитию заболевания. С другой стороны – у некоторых пациентов имеет место типичный криоглобулинемический синдром без наличия криоглобулинов в сыворотке, специфического признака болезни (см. рис. 4). Этот феномен обычно имеет транзиторный характер из-за большой вариабельности содержания криопреципитирующих иммунных комплексов [3, 26]. В таких случаях необходимо повторное определение смешанных криоглобулинов.

Поражение кожи – наиболее частое проявление СК [6–10, 14, 24, 25]. Ортостатическая пурпура характеризуется периодичностью появлений, большим разнообразием распространенности и выраженности высыпаний, начиная от спорадических изолированных петехий и заканчивая тяжелым поражением сосудов кожи, часто осложняющимся язвой ног и лодыжечных областей с торпидным течением (см. рис.2). У значительной части пациентов повторяющиеся эпизоды пурпуры могут приводить к появлению на нижних конечностях постоянных, часто сливающихся между собой очагов коричневатой (охряной) окраски (см. рис.2). Кожные проявления, в частности ортостатическая пурпура и язвы, являются прямым последствием васкулита, с возможным влиянием различных ко-факторов, например, хронической венозной недостаточности, физической нагрузки, в основном длительного стояния и/или повышенной влажности в теплое время года. Также нельзя недооценивать влияние реологических нарушений в результате высокого уровня криокрита [27]. В этой связи высыпания чаще всего появляются в конце дня, когда наблюдается наибольший уровень криокрита в сочетании с длительным вертикальным положением [24].

Пациенты с СК обычно жалуются на артралгии, в то время как клинические признаки артрита (как правило, легкого течения, неэрозивного олигоартрита) встречаются относительно реже [11, 12, 25, 28].

Почти половина пациентов предъявляют жалобы на ксеростомию и ксерофтальмию, однако, только незначительное число случаев соответствует критериям первичного синдрома Шегрена (см. «Дифференциальный диагноз») [11, 12, 25].

Периферическая нейропатия может часто осложнять клиническое течение СК, в большинстве случаев в виде сенсорного неврита легкой степени тяжести [24, 25, 29, 30], классическими симптомами которого являются парестезии с болезненными ощущениями и/или ощущениями жжения в области нижних конечностей с усилением в ночное время. Качество жизни пациентов значительно

ухудшается в результате хронизации этих симптомов в совокупности с их плохим ответом на попытки терапии. В небольшом количестве случаев периферическая нейропатия осложняется тяжелым сенсорно-моторным поражением, обычно появляющимся внезапно в виде асимметричного мононеврита; у некоторых, вероятно, предрасположенных пациентов, это может осложнять терапию альфа-интерфероном [29–33]. Изредка сообщается о вовлечении в процесс нервной системы в виде дизартрии и гемиплегии [25, 34], часто бывает достаточно трудно отличить эти симптомы от типичных проявлений атеросклеротического поражения сосудов головного мозга.

Так как в огромном большинстве случаев причиной СК является инфицирование вирусом гепатита С. В том или ином периоде течения заболевания наблюдают клинически явный хронический гепатит, обычно легкой или средней тяжести [24, 25]. Хронический гепатит был обнаружен у большого числа пациентов (см. табл.2), с развитием цирроза – у 1/4, в то время как гепатоцеллюлярной карциномы – только у 7 больных. В небольшом числе случаев, особенно в сочетании с поражением почек, поражение печени становилось угрожающим жизни осложнением. В целом клиническое течение и прогностическое значение этих проявлений представляются менее тяжелыми в сравнении с хроническим гепатитом С без криоглобулинемии [24, 25], аналогично, гепатоцеллюлярная карцинома реже осложняет течение синдрома СК по сравнению со всей популяцией больных хроническим вирусным гепатитом С [24, 25]. Эти различия достаточно интересны, однако труднообъяснимы. Возможно, что легкое употребление алкоголя и/или относительно низкое преобладание генотипа 1b вируса гепатита С объясняют хотя бы частично более благоприятные течение поражения печени и его небольшую прогностическую значимость при СК.

Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит I типа – другое важное осложнение, которое может серьезно повлиять на прогноз и выживаемость [24, 25, 34–37]. СК-ассоциированная нефропатия – это типичный иммунокомплексно-опосредованный гломерулонефрит, хотя обсуждаются и другие иммунологические механизмы [24, 25, 38, 39].

У небольшого числа пациентов развивается распространенный васкулит, поражающий артерии среднего калибра, капилляры и вены многих органов [3, 6, 10, 24, 25, 40]. Это чрезвычайно тяжелое осложнение может поражать кожу, почки, легкие, центральную нервную систему и желудочно-кишечный тракт. В редких случаях заболевание

может неожиданно осложняться интерстициальным васкулитом, особенно у пациентов с поражением почек и/или печени; при этом характерна боль, имитирующая острый живот. Спасти жизнь пациента в случае этого жизнеугрожающего осложнения могут своевременная диагностика и агрессивная терапия стероидами.

В крайне редких случаях при синдроме СК так же, как и у пациентов с инфекцией вирусного гепатита С, описано интерстициальное поражение легких [3, 25, 41–43]. Почти всегда легочное поражение характеризуется субклиническим альвеолитом, подтвержденный при бронхоальвеолярным лаважем, проведенного у некоторых пациентов [44]; это состояние может способствовать развитию тяжелых инфекционных поражений, в редких случаях может даже привести к клинически значимому легочному фиброзу. Синдром гипервязкости в результате высокого уровня сывороточных криоглобулинов – другое редкое клиническое проявление СК [27]. Как правило, не обнаруживается связи между тяжестью клинических проявлений, таких как гломерулонефрит, кожные язвы или диффузный васкулит, и уровнем криоглобулинов сыворотки и/или уровня гемолитической активности комплемента [3, 24, 25]. Низкая активность комплемента почти всегда встречается при СК, при этом типичен низкий или неопределяемый уровень С4 и нормальный или относительно нормальный уровень С3, независимо от активности болезни (табл. 2). Кроме того, наблюдается потребление комплемента *in vitro* в результате антикомплемментарной активности некоторых криоглобулинов [3]. Интересно, что внезапное повышение уровня С4 до ненормально высоких значений может наблюдаться у пациентов с СК при развитии В-клеточной лимфомы [45]. Отсутствие взаимосвязи между уровнем циркулирующих криоглобулинов и тяжестью/активностью СК процесса может быть объяснено на основании разных гипотез: патогенетическая роль других некриопреципитирующих иммунных комплексов, присущая им способность активировать комплемент и/или формирование иммунных комплексов *in situ* с относительной концентрацией вирионов гепатита С [3, 14, 24, 25].

Некоторые эндокринные расстройства значительно чаще встречаются у больных криоглобулинемией, чем в общей популяции [3, 12, 13, 24, 25, 46–50]. Наиболее частая патология щитовидной железы включает: аутоиммунный тиреоидит, субклинический гипотиреозидизм, рак щитовидной железы, в то время как гипертиреозидизм встречается менее часто, в основном как обратимое осложнение терапии интерфероном [51–54]. Более того,

у больных с положительными маркерами гепатита С с и без СК отмечается статистически значимое повышение частоты встречаемости сахарного диабета по сравнению с общей популяцией [55–57]. Наконец, у HCV-положительных мужчин с или без СК может развиваться эректильная дисфункция, связанная с гормональными и/или нейроваскулярными нарушениями [49].

В-клеточная лимфома – наиболее частое неопластическое осложнение СК, в основном как поздняя манифестация СК-синдрома [58–65]. Это осложнение может быть связано с периферической экспансией В-лимфоцитов и лимфоидной инфильтрацией, наблюдаемой в печени и костном мозге у пациентов с СК [19, 39, 58, 59]. Некоторые авторы рассматривают эти инфильтраты, в частности, как «ранние лимфомы», так как они состоят из лимфоидных компонентов, неотличимых от таковых при В-клеточном хроническом лимфолейкозе/малой лимфоклеточной лимфоме и иммуноцитоме [3, 12, 25, 59]. Однако, в отличие от явных злокачественных лимфом, они имеют тенденцию оставаться неизменными в течение лет и даже десятилетий и трансформируются в типичные лимфоидные опухоли приблизительно в 10% случаев [3]. Эти характеристики позволили предложить термин «монотипичное лимфопротеративное расстройство неопределенного значения» (MLDUS) [3, 12, 25, 59]. Примечателен факт, что MLDUS, ассоциированный с СК типом II, наиболее часто встречается в тех же географических областях, где примерно 30% пациентов с «идиопатической» В-клеточной лимфомой являются HCV-положительными с преимущественным генотипом вируса гепатита С 2a/c, как при лимфоме, так и при СК [3, 12, 25, 59]. MLDUS при типе II СК представлен двумя основными патологическими вариантами, называемыми В-ХЛЛ-подобным и иммуноцитомой-подобным вариантами [3, 12, 25, 59]. В клинической практике нередко, иногда довольно неожиданно, при рутинном обследовании, наблюдают появление злокачественной В-клеточной лимфомы у больных с легким течением СК. При этом возможно внезапное падение или исчезновение криоглобулинов и РФ в сыворотке, иногда в сочетании с ненормально высоким уровнем С4, как проявление В-клеточного озлокачествления [40].

Другие неопластические процессы, как гепатоцеллюлярный рак или папиллярный рак щитовидной железы, встречаются реже [3, 11, 24, 50, 59]. В этом свете СК может рассматриваться как пренеопластический процесс [61], поэтому рекомендуют тщательное клиническое наблюдение, даже в случае легко протекающего СК-синдрома [3, 11].

Этиопатогенез

Со времени первого описания синдрома СК [5] сообщается, что хронический гепатит является частым проявлением заболевания [3–6, 11, 24]; поэтому в патогенезе болезни довольно давно предполагается возможная роль гепатотропных вирусов [3,12]. Сначала была исследована роль вируса гепатита В [66], однако, виремия при этом гепатите регистрируется редко, в то время как анти-HBV-антитела значительно варьировали среди популяции больных с СК [3]. Можно утверждать, что вирус гепатита В является причинным фактором СК менее чем в 5% случаев (рис. 5).

Вскоре после открытия HCV, как главного этиологического агента ни-А-ни-В хронического гепатита [67], два независимых автора предположили возможную роль HCV [68, 69], показав значительное преобладание в сыворотке больных с СК анти-HCV-антител по сравнению с основной популяцией. Эта гипотеза была окончательно подтверждена в 1991 году, когда с помощью ПЦР в крови 86% итальянских больных с СК выявили РНК вируса гепатита С [70]. Затем огромное число исследований, включая клинико-эпидемиологические наблюдения, так же как и гистопатологические и вирусологические исследования (определение РНК HCV и/или *in situ* гибридизация), убедительно подтвердили главенствующую роль HCV в патогенезе СК [8–14, 21, 25, 59, 71–76]. Распространенность в сыворотке пациентов с СК анти-HCV-антител и/или РНК варьировало от 70 до почти 100% в различных популяциях пациентов [3, 11–13, 25]. Учитывая жесткую связь между СК и вирусом гепатита С, термин «эссенциальная» СК теперь применяется лишь для незначительного числа пациентов с СК (в Италии менее 5%, см. рис.5) [3, 11–13, 25].

Смешанная криоглобулинемия				
1	2	3	4	5
Эссенциальная смешанная криоглобулинемия	И АЛС		Смешанная криоглобулинемия	Смешанная криоглобулинемия
?			Вирус гепатита С	Вирус гепатита В и другие вирусы
Пусковые факторы				

Рис. 5. Схематичное представление различных клинических и вирусологических причин СК. 1) «эссенциальная» СК; 2) и 3) «эссенциальная» СК и СК-синдром, ассоциированный с HCV при установленных аутоиммунно-лимфопрлиферативных расстройствах (АЛР), таких как аутоиммунный гепатит, синдром Шегрена и В-клеточная лимфома; 4) наиболее часто встречающийся HCV- ассоциированный СК-синдром; 5) СК, связанная с другими инфекционными агентами, например, вирусом гепатита В (модифицировано из [12,13]; Ferri C et al, B-cells and mixed cryoglobulinemia. Autoimm Rev 2007, 7: 114–20; Mascia MT et al, Non HCV-related mixed cryoglobulinemia. Dig Liver Dis 2007, 39: S61–4).

В связи с частой ассоциацией между СК и HCV, течение СК тесно связано с естественным течением хронической HCV-инфекции [3, 11–13, 24, 25]. Однако СК также может быть результатом одновременного воздействия генетических и/или экологических факторов, остающихся пока в основном неизвестными (рис. 6). Вирус гепатита С является гепато- и лимфотропным, о чем свидетельствует наличие активной или латентной вирусной репликации в периферических лимфоцитах у больных с гепатитом С или СК [3, 73, 77]. HCV – РНК-содержащий вирус без активности обратной транскриптазы, вот почему геном вируса не может встроиться в геном хозяина [63]. Вероятно, HCV хронически стимулирует иммунную систему посредством различных протеинов, таких как ядерные белки [9, 22, 63]. Идея о хронической стимуляции лимфатической системы через эпитопы вируса, аутоантигенную продукцию и/или механизмы молекулярной мимикрии была высказана на основании наличия у HCV-позитивных больных анти-GOR-антител, которые перекрестно реагируют как с HCV core-антигенами, так и с ядерным антигеном, называемым GOR [3, 59, 63]. Другие авторы предполагают, что HCV в ассоциации с липопротеинами очень низкой плотности (ЛПОНП) могут индуцировать Т-независимую первичную популяцию В-лимфоцитов, продуцирующих моноклональные иммуноглобулины с WA идиотипом [14]. В свою очередь, комплекс HCV–ЛПОНП может запускать продукцию РФ в результате соматической мутаций WA клонов; возможная эволюция В-клеточной лимфомы может быть последствием накопления случайных генетических aberrаций [59]. Хроническая стимуляция В-клеток эпитопами HCV может вызывать экспансию какой-либо субпопуляции В-клеток с благоприятными и/или доминантными генетическими характеристиками. Эта гипотеза перекликается с патогенетической ролью *Helicobacter pylori* в развитии MALT-лимфомы желудка, для которой характерны различные фазы развития [59].

Другим важным патогенетическим фактором является взаимодействие между белком E2 HCV и CD81, широко представленным на поверхности В-клеток тетраспаннином [78]; в результате чего может возникать достаточно сильная поликлональная стимуляция В-клеток (рис. 6). Следующим шагом в патогенезе HCV-опосредованного аутоиммунного лимфопрлиферативного заболевания может быть t [14,18]-транслокация, обнаруживаемая в В-клетках людей, инфицированных HCV [63,79]. Даже убедительно не подтвержденная транслокация [14,18] может приводить к ненор-

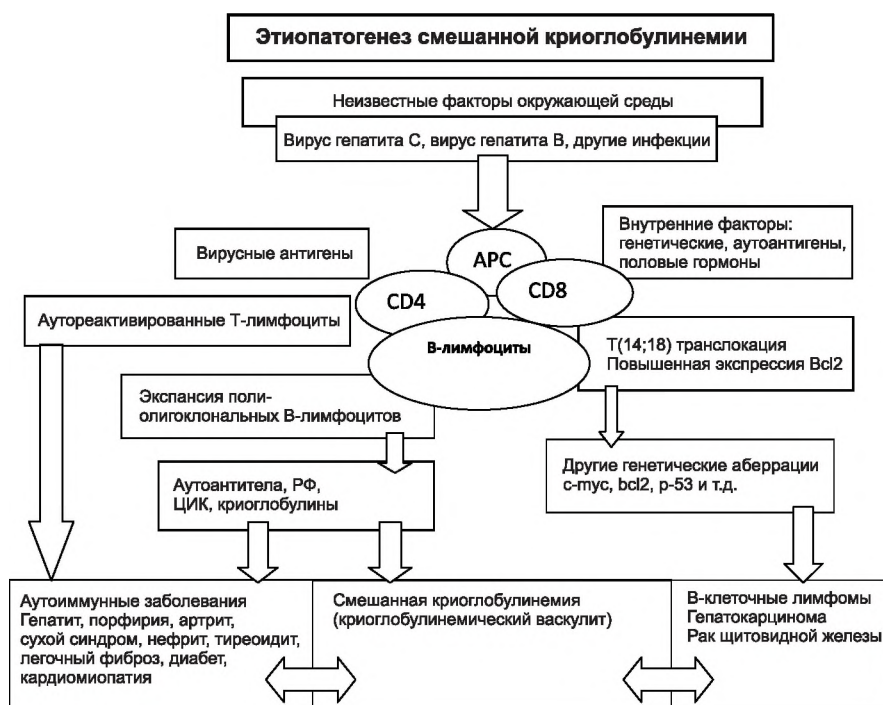


Рис. 6. Этиопатогенез синдрома СК. Схема суммирует этиопатогенетический каскад СК и других расстройств, ассоциированных с вирусом гепатита С. Вероятно, это многофакторный и многоэтапный процесс: отдаленными факторами являются некие инфекционные агенты, в основном HCV, предрасполагающие факторы организма хозяина и возможные неизвестные экологические/токсические пусковые факторы. Вирусные антигены (например, HCV core, E2, NS3, NS4, NS5a белки оболочки) вызывают постоянный стимул иммунной системы организма хозяина посредством специфических рецепторов к лимфоцитам, таких как CD81, который может взаимодействовать с вирусным белком E2. Предрасполагающие внутренние факторы могут включать вариант HLA-аллеля, метаболические и гормональные особенности. Основное последствие — «доброкачественная» пролиферация В-клеток с продукцией разнообразных аутоантител, среди которых РФ, крио- и некриопреципитирующие иммунные комплексы. Эти серологические нарушения могут быть связаны с различными аутоиммунными органо- и неоргано-специфическими расстройствами, включая СК (криоглобулинемический васкулит). Более того, активация Bcl2 протоонкогена, ответственного за продолжительность жизни В-лимфоцита, может спровоцировать последующие генетические аберрации, которые приводят к истинной В-клеточной лимфоме и другим злокачественным новообразованиям. Неопластические процессы наблюдаются у небольшой, но значительной части пациентов, как правило, как позднее осложнение. Как иммунологические, так и неопластические расстройства имеют клинико-серологические и патологические совпадения. Часто аутоиммунная органоспецифическая манифестация может переходить в системный процесс и, реже, в злокачественное новообразование. Наоборот, нередко у пациентов со злокачественными новообразованиями развиваются аутоиммунные расстройства. В этом случае СК является перекрестком аутоиммунных и неопластических процессов (модифицировано из [11,12]: Ferri C et al, HCV-related autoimmune and neoplastic disorders: the HCV syndrome. Dig Liver Dis 2007, 39: S13–21; Ferri C et al, B-cells and mixed cryoglobulinemia. Autoimm Rev 2007, 7: 114–20).

мально высокой экспрессии Bcl-2 белка, с последующим подавлением апоптоза и ненормально долгой жизнью В-клеток. Интересно, что распространенность t [14,18]-транслокации у пациентов только с гепатитом С (примерно 37–38%) становится особенно высокой у пациентов с HCV-опосредованной криоглобулинемией, достигая 85% при II типе СК [63]. Можно предположить, что при хронической HCV-инфекции несколько факторов (включая взаимодействие между белком E2 HCV и молекулой CD81, высокую вариабельность вируса, персистенцию инфекции в гепатоцитах и

лимфоцитах) способствуют поддержанию стойкой активации В-клеток (см. рис.6). Это, в свою очередь, вызывает появление t [14,18]-транслокации и чрезмерную экспрессию Bcl-24; последующая экспансия В-лимфоцитов ответственна за продукцию аутоантител, включая криоглобулины [3, 11, 12, 63, 77–79]. Кроме того, удлинение жизни В-клеток может стать предрасполагающим фактором для дальнейших генетических аберраций, которые приводят к истинной В-клеточной малигнизации, как позднему осложнению СК-синдрома [11, 20, 24, 82].

Интересно, что HCV-индуцированная лимфопрлиферация может объяснить патогенетическую роль HCV также в развитии «идиопатической» В-клеточной лимфомы [11, 59, 64, 65, 80]. Эта взаимосвязь была впервые описана у итальянских пациентов с «идиопатической» В-клеточной лимфомой [64] и успешно подтверждена различными эпидемиологическими и лабораторными исследованиями, в основном в тех же географических регионах, где распространена HCV-ассоциированная СК [65].

Благодаря своим биологическим характеристикам, HCV может быть вовлечен в большее число аутоиммунных и лимфопрлиферативных заболеваний [3, 11, 12, 63, 77–79].

Рис. 6 суммирует основные причинные факторы: инфекционные, токсические, генетические и/или экологические факторы, которые потенциально участвуют в патогенезе СК [11, 12, 79, 82–82]. Эти факторы, самостоятельно или в комбинации, могут запускать два многоэтапных, не исключаящих друг друга процесса, ответственных за развитие СК или других HCV-ассоциированных расстройств. Результатом первого процесса является «доброкачественная» поли-олигоклональная В-лимфоцитарная пролиферация, ответственная за органо- и не органоспецифические аутоиммунные поврежде-



Рис. 7. Дифференциальный диагноз между смешанной криоглобулинемией и другими аутоиммунными и лимфопролиферативными заболеваниями при инфекции вируса гепатита С. Смешанная криоглобулинемия (MC), первичный синдром Шегрена (pSS), ревматоидный артрит (RA) имеют клинко-патологический перекрест, включая возможную связь с HCV-инфекцией. Следующие параметры могут быть успешно применены для правильной дифференциальной диагностики: для первичного синдрома Шегрена типичны гистопатологические изменения в слюнных железах и специфические аутоантитела (anti-RoSSA/LaSSB), которые редко встречаются у больных с СК; напротив, кожный лейкокластический васкулит, поражающий многие органы (гломерулонефрит, гепатит), низкий С4, инфекция HCV типичны для СК. Эрозивный симметричный полиартрит и специфические антитела сыворотки (anti-CCP - антитела к антициклическому цитруллинированному пептиду) характеризуют классический ревматоидный артрит. Наконец, В-клеточная неходжкинская лимфома может осложнять эти заболевания и наиболее часто СК и синдром Шегрена. Появление В-неходжкинской лимфомы может быть своевременно заподозрено при тщательном клинко-серологическом мониторинге и диагностировано при биопсии лимфатического узла или стеральной пункции, а также при компьютерной томографии всего тела (модифицировано из [25]. Ferri C and Mascia MT, Curr Opin Rheumatol 2006;18: 54–63, with permission from Lippincott Williams & Wilkins).

ния, включая иммунокомплексный криоглобулинемический васкулит; второй процесс характеризуется различным онкогенетическим нарушением, что неизбежно может завершиться озлокачиванием [11, 82]. В случае смешанной криоглобулинемии без HCV можно предположить сходные патогенетические механизмы, связанные с другими инфекционными агентами или с некоторыми хорошо известными аутоиммунными/ревматическими или лимфопролиферативными расстройствами (см. рис. 5, 6) [13]. Повреждение ткани, вызванное Th1, вероятно вызывает ряд эндокринных расстройств, например, сахарный диабет тип 2 и дисфункцию щитовидной железы, особенно у пациентов с HCV-ассоциированной СК [57]. Наши предыдущие исследования предполагают, что HCV-инфекция тиреоцитов и β -клеток нарушает регуляцию экспрессии и секреции гена CXCL10 (как это показано в гепатоцитах человека); последующий приток Th1-

лимфоцитов, которые секретируют ИФ- γ и ФНО- α , в свою очередь вызывать секрецию CXCL10 инфицированными клетками, и таким образом развивается иммунный каскад, заканчивающийся указанными эндокринными нарушениями. Все перечисленные патогенетические механизмы могут быть предложены и для больных с HCV-негативной СК. В этом случае могут иметь значение различные инфекционные агенты и/или хорошо известные аутоиммунные/ревматические или лимфопролиферативные заболевания (см. рис. 6) [13].

СК с развернутой клинической картиной или без нее чрезвычайно редко отмечают у пациентов с различными инфекциями [9]. Довольно большая распространенность СК отмечается у больных с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) с или без HCV-коинфекции [85]. ВИЧ сам может вызывать постоянную антигенную стимуляцию В-лимфоцитов, в результате чего может разви-

ваться СК тип III на ранних этапах ВИЧ-инфекции. У некоторых больных В-клеточные расстройства могут приводить к типичному клиническому синдрому моноклональной СК. При HCV-инфекции распространенность других вирус-опосредованных СК оказывается различной среди групп пациентов разных географических зон [86]. Более того, ряд клинко-эпидемиологических исследований выявили гетерогенность встречаемости различных HCV-обусловленных экстрапеченочных манифестаций, включая некоторые аутоиммунные расстройства, такие как первичный синдром Шегрена [87–98].

Криоглобулинемический синдром может включать ряд этиопатогенетических и клинических характеристик, наблюдаемых как при аутоиммунных заболеваниях (таких как аутоиммунный гепатит, синдром Шегрена, полиартрит), так и при В-клеточной лимфоме [3, 11, 12, 25, 28, 85–100]. Вот почему у всех больных с СК необходима тщатель-

Критерии, предлагаемые для классификации смешанной криоглобулинемии (СК)

Критерии	Серологический	Патоморфологический	Клинический
Большие	Смешанные криоглобулины, низкий уровень С4	Лейоцитокластический васкулит	Пурпура
Малые	Ревматоидный фактор +HCV+HBV+	Клональные В-клеточные инфильтраты (печень и/или костный мозг)	Хронический гепатит МПГН, периферическая нейропатия, кожные язвы

Определенный синдром СК: а) смешанные криоглобулины в сыворотке ($\pm$ низкий уровень С4) + пурпура + лейкоцитарный васкулит; в) смешанные криоглобулины в сыворотке ($\pm$ низкий уровень С4) + 2 малых клинических симптома + 2 малых серологических/патоморфологических критерия. Эссенциальная или вторичная криоглобулинемия: отсутствие или присутствие какого-либо процесса (инфекционного, аутоиммунного, неопластического) (HCV+ или HBV+: маркеры инфекции гепатита С или гепатита В (анти HCV $\pm$ HCV-РНК; HBV ДНК или HBsAg); МПГН – мембранопролиферативный гломерулонефрит).

ная дифференциальная диагностика (рис. 7, также см. «Дифференциальный диагноз»); правильная классификация болезни может решительно повлиять на клинко-терапевтический подход и прогноз.

Диагностические методы

Четких критериев диагностики СК не существует; в 1989 г. итальянская группа по изучению криоглобулинемии предложила предварительные критерии классификации СК [101]. Успешно была предложена пересмотренная версия этих критериев (табл. 3), включающая клинко-патологические и вирусологические данные [3]. Циркулирующие смешанные криоглобулины, низкий уровень С4 и ортостатическая пурпура – основные черты заболевания; кроме того, типичным патологическим проявлением поражения тканей является лейкоцитокластический васкулит, поражающий сосуды среднего и более часто мелкого калибра (артериолы, капилляры, вены). Он легко диагностируется при биопсии кожи в месте свежих высыпаний (в пределах первых 24–48 ч) [3, 11, 12, 25].

Для правильной классификации синдрома СК необходимо определение смешанных криоглобулинов сыворотки (IgG–IgM) (см. табл.3, рис.1). К сожалению, не существует общепринятого метода измерения криоглобулинов, но простого стандартизированного определения часто достаточно для определения криоглобулинемии [3, 9, 23]. Так как криоглобулины обладают высокой температурной нестабильностью, исследование криопреципитата иммуноглобулинов нужно проводить немедленно, в месте забора крови. Для точного выявления криоглобулинов сыворотки необходимо избегать ложноотрицательного результата в результате холодовой преципитации иммуноглобулинов даже при комнатной температуре. В этих целях первый этап

Таблица 3 (забор крови, образование сгустка и центрифугирование сыворотки) всегда проводят при температуре 37°C, а определение криокрита и состав криоглобулинов при температуре 4°C (спустя 7 дней). Сыворотка с криоглобулинами должна быть проверена на обратимость преципитата при нагревании до 37°C в течение 24 ч. Кроме того, определение криокрита (процент криоглобулинов от общей сыворотки после центрифугирования при +4°C; см. рис.1) выполняют без антикоагулянтов для избежания ложноположительного результата при образовании

криофибриногена или гепарин-преципитирующих белков. Без вышеописанных предосторожностей может быть неверным не только количественное, но и качественное определение криоглобулинов.

После отделения и отмывания криопреципитата состав криоглобулинов определяют с помощью иммуноэлектрофореза или иммунофиксации. Эти исследования необходимо выполнять при температуре 37°C, чтобы избежать преципитации и тем самым потери криоглобулинов во время процедуры. Для лабораторных исследований могут быть использованы также такие более сложные методы, как иммуноблоттинг и электрофорез в полиакриламидном геле [102–104]. Несмотря на то, что для диагностики смешанной криоглобулинемии необходимо наличие криоглобулинов в сыворотке, их уровень, как правило, не коррелирует с тяжестью течения заболевания и прогнозом [3, 11, 12, 24, 25]. Уровень криокрита настолько низкий, что его трудно определить, может быть при тяжелом и/или активном криоглобулинемическом синдроме; в то же время высокий криокрит может характеризовать легкое или асимптоматическое течение болезни. В редких случаях очень высокий уровень криокрита, вероятно связанный с криогель-феноменом, может быть ассоциирован с классическим синдромом гипервязкости [24, 25, 27]. Напротив, внезапное снижение или исчезновение криоглобулинов из сыворотки при ненормально высоком уровне С4 или без него может рассматриваться как предупреждающий сигнал развития малигнизации В-клеток [45].

В табл. 4 суммированы клинко-серологические данные для первичной оценки впервые выявленных случаев заболевания, которые позволяют верно классифицировать СК-синдром и выявить возможные перекрестные состояния и/или сопутствующие

Таблица 4

Клинико-диагностическая оценка синдрома смешанной криоглобулинемии**Клинические и серологические данные для первичной оценки**

Анамнез, физикальный осмотр
Рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости. Биохимический анализ крови, общий анализ мочи
Определение и характеристика криоглобулинов (см. табл.1)
РФ, С3, С4, АНФ, анти-ENA (антитела к экстрагируемому ядерному антигену), ANCA (антинейтрофильные цитоплазматические антитела), ASMA (антитела к гладким мышцам), AMA (антимитохондриальные антитела), anti-LKM1 (антитела к микросомам печени и почек типа I), другие аутоантитела
Вирусологические маркеры: HCV (генотип), HBV, другие
Сопутствующие состояния (сердечно-сосудистые, эндокринные, метаболические расстройства и т.д.)
Классификация СК (наличие синдрома СС, эссенциальная, вторичная; см. табл.3)

Диагностика и мониторинг основных осложнений СК

Хронический гепатит, цирроз, гепатоцеллюлярная карцинома: мониторинг каждые 6–12 мес. АЛТ, ЩФ, УЗИ печени (биопсия, компьютерная томография (КТ))
Гломерулонефрит: контроль общего анализа мочи и креатинина сыворотки (УЗИ, биопсия)
Периферическая нейропатия: клиническое наблюдение, электромиография
Кожные язвы: исключение язв сосудистого генеза (доплерография артерий и вен)
Сухой синдром: дифференциальный диагноз с первичным синдромом Шегрена (см. рис. 7)
Артрит: дифференциальный диагноз с ревматоидным артритом (см. рис. 7)
Поражение щитовидной железы: гормоны, аутоантитела, УЗИ шеи, аспирационная диагностическая пункция
В-клеточная лимфома: клинический мониторинг биопсии лимфатического узла или костного мозга, тотальная КТ

ющие процессы (см. следующий раздел). Распространенность последних, в частности атеросклероза, может коррелировать как с течением заболевания, так и кумулятивными побочными эффектами длительного лечения. Диагностика и мониторинг основных проявлений смешанной криоглобулинемии необходимы для своевременного лечения, особенно в случае развития жизнеугрожающих осложнений со стороны печени, почек и/или неопластического процесса [3, 11, 12, 24, 25].

Дифференциальный диагноз

Первоначально термин «эссенциальная» криоглобулинемия относили к самостоятельному заболеванию, когда другие известные системные, инфекционные и неопластические процессы были исключены по итогам обширного клинико-серологического исследования [5]. Однако у некоторых пациентов точная диагностика может быть затруднена из-за клинического полиморфизма заболевания. Кроме того, ассоциация СК с хроническим гепатитом С в дальнейшем может осложнять дифференциальную диагностику с другими иммунологическими расстройствами, связанными с HCV, которые зачастую сочетаются в клинической картине за-

болевания. Криоглобулинемический синдром может представлять перекресток ряда аутоиммунных заболеваний (аутоиммунный гепатит, синдром Шегрена, полиартрит, гломерулонефрит, тиреоидит, сахарный диабет II типа и т.д.) и неопластических процессов (В-клеточная лимфома, гепатоцеллюлярная карцинома) [3, 11, 12, 25, 28, 87–98]. У одного пациента возможно медленное прогрессирование от легко текущего HCV-ассоциированного гепатита до различных внепеченочных проявлений (артралгия, сухой синдром, феномен Рейно, положительный РФ и т.д.), с развитием в конечном счете синдрома смешанной криоглобулинемии с типичными клинико-серологическими характеристиками. Только у незначительного числа пациентов развивается злокачественное новообразование после длительного периода наблюдения [3, 11, 12, 24, 25]. Вот почему для верной диагностики синдрома СК необходима тщательная оценка статуса пациента, особенно при наличии системных ревматических заболеваниями с положительным РФ (ревматоидный артрит, первичный синдром Шегрена; рис. 7).

Хотя артралгия является наиболее частым симптомом, признаки синовита встречаются довольно редко. Обычно у пациентов имеет место легкий неэрозивный олигоартрит [28, 90], который часто можно купировать небольшими дозами кортикостероидов с возможным сочетанием с гидроксихлорином. Напротив, ревматоидно-подобный полиартрит чаще встречается у пациентов с гепатитом С без синдрома СК [28]. У пациентов с СК, ассоциированной с гепатитом С и симметричным эрозивным полиартритом, возможно сочетание СК и РА. В этих случаях в качестве диагностического подхода может оказаться полезным определение антител к антициклическому цитруллинированному пептиду, который является маркером классического РА [91, 92].

Почти у половины больных имеются признаки сухого синдрома, однако только у немногих может быть диагностирован первичный синдром Шегрена (ПСШ) согласно принятым критериям. При СК, как и при ПСШ, могут наблюдаться такие симптомы, как ксеростомия и/или ксерофтальмия, артралгия, пурпура, РФ и сывороточные криоглобулины; возможное осложнение – развитие В-клеточной лимфомы [3, 11, 12, 25, 87, 93–98]. Однако в огромном большинстве случаев для точного диагноза достаточны тщательный клинический анализ данных и гистопатоморфология слюнных желез. Специфические аутоантитела (анти-RoSSA/LaSSB), наблюдаемые при ПСШ, редко находят при СК; в то время как HCV-инфекция, кожный лей-



Рис. 8. Лечение синдрома смешанной криоглобулинемии согласно этиопатогенезу заболевания. Смешанная криоглобулинемия является результатом многоэтапного процесса, включающего три основных клинко-патологических уровня: 1) хроническая вирусная инфекция гепатита С; 2) В-клеточная пролиферация; 3) иммунокомплексно-опосредованный васкулит (криоглобулинемический васкулит). Следуя поэтапно от инфекции HCV до развернутого СК-синдрома, лечение может быть различно на разных уровнях и включать этиологические, патогенетические, симптоматические средства.

коклатический васкулит и вовлечение внутренних органов (печень, почки) редко встречаются при первичном синдроме Шегрена (см. рис.7). Основываясь на вышесказанном, недавно было предложено считать наличие хронической вирусной инфекции гепатита С критерием исключения при диагностике первичного синдрома Шегрена [99, 100]. В тех редких случаях, когда дифференциальный диагноз представляет большие трудности, в частности у HCV-негативных пациентов, корректно будет классифицировать заболевание как перекрестный синдром. Однако у пациентов с перекрестным синдромом СК/ПСШ часто отмечаются более тяжелое течение и худший прогноз; у них выявляется низкий уровень анти- RoSSA/LaSSB наряду с высокой распространенностью СК, гипокомплементемией, системной манифестацией аутоиммунного процесса и осложнением в виде лимфомы [94, 97, 98]. В клинической практике подобное состояние целесообразно рассматривать как васкулит с соответствующим ведением больного в плане терапии и мониторинга [11, 24, 25].

Наконец, аутоиммунный гепатит, ранее называвшийся «люпоидным» гепатитом, может сочетаться с HCV-инфекцией, в основном в тех странах, где наиболее распространена HCV-ассоциированная СК [88]. Кроме того, при нем могут наблюдаться те же, что и при MC, внепеченочные симптомы, включая сывороточные смешанные криоглобулины [89]. Дифференциальный диагноз в

этом случае может быть проблематичен: необходимо принимать во внимание типичные признаки смешанной криоглобулинемии (лейкоцитокластический васкулит, гипокомплементемия, гломерулонефрит), так же как и наличие в сыворотке антител, часто выявляемых при аутоиммунном гепатите (антитела к гладким мышцам).

Терапия

Учитывая комплексный этиопатогенез и клинический полиморфизм смешанной криоглобулинемии, лечение этого заболевания представляет сложную задачу. Для правильного терапевтического подхода необходимо учитывать три важных фактора (см. рис.6): наличие HCV-инфекции, наличие аутоиммунного заболевания, возможные неопластические осложнения [3, 25]. Соответственно трем основным ступеням этиопатогенеза – от HCV инфекции к В-клеточной пролиферации и, в конце концов, к криоглобулинемическому васкулиту (рис.8), лечение заболевания должно проводиться на разных уровнях, включая этиологическую, патогенетическую и симптоматическую терапию. Так как наличие HCV-инфекции рассматривается как основной этиологический фактор, вызывающий хроническую стимуляцию иммунной системы [3, 8–12, 14, 24], во всех случаях HCV-ассоциированной СК должна быть предпринята попытка эрадикационной терапии альфа-интерфероном [3, 11, 12, 24, 105–109]. Однако положительный эффект этого препарата часто является временным и нередко сопровождается развитием таких иммуноопосредованных побочных эффектов, как сенсорно-моторная нейропатия, тиреоидит, ревматоидноподобный полиартрит [51–54]. Возможно, что у предрасположенных пациентов альфа-интерферон, являющийся как противовирусным, так и иммуномодулирующим агентом, может вызвать или усугубить некоторые предсуществующие симптомы, часто субклинические. К сожалению, предсказать эти грозные осложнения невозможно; поэтому терапия интерфероном не должна назначаться, по крайней мере, пациентам с клинически явной периферической нейропатией. В целом, применение терапии альфа-интерфероном у больных со смешанной криоглобулинемией ограничено её невысокой эффективностью и частыми побочными эффектами. Сочетание альфа-интерферона и рибавирина позволяет добиться эрадикации вируса гепатита С у большинства пациентов, хотя долгосрочный эффект непостоянен и часто непредсказуем [3, 11, 12, 24, 105–114]. После тщательной оценки противопоказаний и/или возможных побочных эффектов у пациентов с преобладанием в клинической карти-

Подходы к терапии смешанной криоглобулинемии	
Асимптоматическое течение	Наблюдение
Легкое течение Пурпура Слабость Артралгии, сенсорная нейропатия легкой степени	Низкие дозы стероидов +/- диета с малой антигенной нагрузкой +/- другая симптоматическая терапия (интерферон+рибавирин?)
Среднетяжелое течение Активный гепатит Гломерулонефрит Кожный васкулит	Интерферон+рибавирин, низкие или средние дозы кортикостероидов
Тяжелое или быстро прогрессирующее течение Гломерулонефрит Распространенный васкулит Сенсорно-моторная нейропатия	Плазмаферез + кортикостероиды+ циклофосфан (или ритуксимаб)
Вторичное или комбинированное лечение	
Тяжелое течение с высокой активностью Гломерулонефрит Кожные язвы Сенсорно-моторная нейропатия Распространенный васкулит	Ритуксимаб → интерферон+рибавирин
Активный хронический гепатит Минимальные проявления синдрома СК	Интерферон+рибавирин → ритуксимаб

Рис. 9. Терапевтическая стратегия согласно активности/тяжести криоглобулинемического синдрома. Терапевтическая стратегия в лечении синдрома смешанной криоглобулинемии (или криоглобулинемического васкулита) должна основываться на активности/тяжести клинических симптомов и быть подобрана индивидуально для каждого пациента: при асимптомном течении часто достаточен тщательный мониторинг; при заболевании средней и тяжелой тяжести, как правило, при наличии активного хронического гепатита С, необходимо предпринять попытку эрадикации вируса; при особенно тяжелом течении, быстро прогрессирующих осложнениях необходимо лечение более агрессивными средствами, применяемыми при других системных васкулитах. Схемы последующего лечения применяют в случае особенно тяжелого течения и/или частичного ответа (клинического, патологического, вирусологического). См. также рис.8 и 10.

не признаков хронического гепатита должна быть применена стандартная схема лечения рибавирином и интерфероном [111] (рис. 9, 10). Контролируемые клинические исследования должны установить действительную пользу противовирусной терапии СК, ассоциированной с HCV, и лучше оценить прогностическое значение маркеров ответа на терапию (HCV-генотип, HLA-генотип?). Есть надежда, что, в связи с развитием молекулярной биологии, скоро станет доступной вакцина против вируса гепатита С. Применение вакцины [115] в сочетании с рекомбинантным белком HCV возможно сможет позволить предотвратить прогрессирование вирусной инфекции у HCV-инфицированных пациентов и, возможно, прервать самовозобновляющийся аутоиммунный механизм, приводящий к развитию синдрома СК.

Для пациентов, страдающих «эссенциальной» СК, иммуносупрессивная терапия в виде циклофосфида или ритуксимаба до сих пор является терапией первой линии (см. рис. 9, 10). В случае HCV-ассоциированной СК необходимо решить вопрос о применении иммуномодулирующей/ иммуносупрессивной терапии, особенно у пациентов с тяжелыми осложнениями. Эта терапия включает стероиды, диету с малой антигенной нагрузкой, плазмаферез и иммуносупрессанты [3, 11, 12, 24, 116–122]. В частности, как с помощью традиционного плазмафереза, так и плазмафереза с двойной фильтрацией, можно значительно сократить уро-

вень циркулирующих иммунных комплексов, особенно криоглобулинов [24, 121, 122]. Применение циклофосфида *per os* (50-100 мг/сут в течение 2–6 нед) в сочетании с постепенным сокращением частоты плазмафереза может усилить положительный эффект последнего; более того, это может предотвратить феномен рикошета после прекращения плазмафереза [24]. Плазмаферез особенно эффективен в случае развития таких тяжелых осложнений, как, например, активный мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит (см. рис. 8, 9, 10).

Малоантигенная диета является лечебным питанием, которая может улучшить клиренс циркулирующих иммунных комплексов путем восстановления активности ретикулоэндотелиальной системы, перегруженной большим количеством циркулирующих криоглобулинов [122, 123]. Диета с малой антигенной нагрузкой направлена на сокращение употребления пищевых макромолекул, проникающих через слизистую ЖКТ; некоторые продукты питания, в частности молочные продукты и яйца, обладают потенциальной антигенной активностью, а значит, могут быть вовлечены в патогенез некоторых заболеваний человека. Сокращение приема пищевых макромолекул может улучшить функцию мононуклеарных фагоцитов в условиях ненормальной эндогенной продукции иммунных комплексов, ответственных за повреждение органов, т.е. при криоглобулинемии и других им-



Рис. 10. Полная схема терапевтического подхода согласно тяжести/активности смешанной криоглобулинемии. У HCV-положительных пациентов со средней тяжести/тяжелым течением, особенно при наличии активного гепатита, может быть назначена противовирусная терапия пегилированным интерфероном (peg-IFN) и рибавирином (RIBA), при оценке возможных противопоказаний. При отсутствии ответа на терапию или при частичном ответе (вирусологическом) можно продолжить терапию ритуксимабом (RTX) (а). И наоборот, у пациентов с HCV (+) СК после удачного лечения ритуксимабом или другим противовоспалительным/иммуносупрессивным агентом, должна быть выполнена попытка эрадикации HCV (б). Наконец, комбинированная терапия высокими дозами кортикостероидов, плазмоферезом и циклофосфамидом является терапией выбора в случае жизнеугрожающих быстропрогрессирующих осложнений как при HCV, так и HCV+ криоглобулинемическом васкулитах. (см также Рис. 8 и 9).

мунокомплексных заболеваниях. Нарушение функции мононуклеарных фагоцитов также имеет место при IgA-нефропатии [123]. Исходя из вышеупомянутых механизмов патогенеза, диеты с малой антигенной нагрузкой успешно применялись у пациентов с легкой степенью тяжести СК и IgA-нефропатией (снижение суточной протеинурии). Как правило, малоантигенная диета и/или низкие дозы стероидов (6-метилпреднизолон 2–4 мг/сут) могут оказаться достаточны для лечения нетяжелых клинических проявлений СК (артралгии, спорадическая пурпура и т.д.) (см. рис. 8, 9, 10); пациенты с легкой/средней степенью тяжести заболевания, например, пальпируемая пурпура, особенно чувствительны к небольшим вариациям дневной дозы гормонов (1–2 мг).

В клинической практике терапия СК должна подбираться индивидуально согласно тяжести клинических симптомов (см. рис. 9, 10). Вот почему пациентов с тяжелым васкулитом необходимо срочно начинать лечить высокими дозами преднизолона и/или плазмаферезом, и/или циклофосфамидом, или ритуксимабом. В некоторых недавних

клинических исследованиях утверждают, что непрерывная или комбинированная противовирусная/иммуносупрессивная терапия является эффективной терапевтической стратегией [124, 125]. Подобная агрессивная терапия особенно показана в случаях тяжелого клинического течения и частичного/временного ответа на стандартную терапию [25, 124, 125]. И напротив, асимптотические случаи не требуют какого-либо лечения даже при наличии высокого уровня криокрита. Во всех случаях обязателен тщательный клинический мониторинг течения болезни с особенной настороженностью в плане развития неопластических процессов. Предварительные исследования предполагают синергичное действие некоторых терапевтических подходов в сочетании с противовирусной терапией, например, циклоспорин А и ингибиторы фактора некроза опухоли при хроническом гепатите С [126–128]. Эти вещества могут способствовать снижению виремии и/или улучшению иммуопосредованных печеночных и внепеченочных воспалительных проявлений; дальнейшие клинические исследования смогут оценить их потенциальную эффективность при СК.

Прогноз

Естественное течение СК непредсказуемо и жестко зависит от сопутствующих заболеваний, осложнений и ответа на лечение. Заболеваемость, связанная непосредственно с криоглобулинемией, может быть очень значительной (инфекции, сердечно-сосудистые заболевания, прогрессирующая потеря почечной функции, прогрессирующая нейропатия). Общий прогноз хуже у пациентов с вовлечением почек, печеночной недостаточностью, лимфопролиферативным заболеванием, злокачественными процессами. Средняя 10-летняя выживаемость после установления диагноза составляет приблизительно 50–60% [24]. Тщательный мониторинг угрожающих жизни осложнений СК (в

основном нефропатии, распространенного васкулита, В-клеточной лимфомы и других осложнений) должен проводиться у всех больных с СК.

Нерешенные вопросы

СК впервые была описана как отдельное заболевание в 1966 г. [5]; произошедшее 25 лет спустя открытие тесной связи между СК и ВГС [3, 11, 12, 25, 70] позволило лучше понять этиопатогенетические механизмы заболевания, что открыло новые подходы к лечению.

Однако некоторые моменты до сих пор не ясны:

1. Так как этиопатогенез СК, ассоциированной с HCV, является мультифакторным многоэтапным процессом, необходимо далее изучать два аспекта: а) является ли HCV только лишь пусковым фактором или же он может также принимать участие в самовозобновляющемся механизме заболевания; б) природа и роль других этиологических факторов.

2. Этиопатогенез «эссенциальной» смешанной криоглобулинемии.

3. Действительная роль эрадикации вируса гепатита С в естественном течении СК, ассоциированной с HCV.

4. Эффективность повторного курса терапии или комбинированной противовирусной/иммуносупрессивной терапии по сравнению с традиционными терапевтическими подходами.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие конкурирующих интересов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Wintrobe M, Buell M. Hyperproteinemia associated with multiple myeloma. With report of a case in which an extraordinary hyperproteinemia was associated with thrombosis of the retinal veins and symptoms suggesting Raynaud's disease. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1933; 52: 156–165
2. Lospalluto J, Dorward B, Miller W, Jr, Ziff M. Cryoglobulinemia based on interaction between a gamma macroglobulin and 7S gamma globulin. *Am J Med* 1962; 32: 142–145
3. Ferri C, Zignego AL, Pileri SA. Cryoglobulins (review). *J Clin Pathol* 2002; 55: 4–13
4. Brouet JC, Clouvet JP, Danon F, Klein M, Seligmann M. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. *Am J Med* 1974; 57: 775–788
5. Meltzer M, Franklin EC, Elias K, McCluskey RT, Cooper N. Cryoglobulinemia. A clinical and laboratory study. II. Cryoglobulins with rheumatoid factor activity. *Am J Med* 1966; 40: 837–856
6. Gorevic PD, Kassab HJ, Levo Y, Kohn R, Meltzer M, Prose P, Franklin E. Mixed Cryoglobulinemia: clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients. *Am J Med* 1980; 69: 287–308
7. Invernizzi F, Galli M, Serino G, Monti G, Meroni PL, Granatieri C, Zanussi C. Secondary and essential cryoglobulinemias. Frequency, nosological classification, and long-term follow-up. *Acta Haematol* 1983; 70: 73–82
8. Monti G, Galli M, Invernizzi F, Pioltelli P, Saccardo F, Monteverde A, Pietrogrande M, Renoldi P, Bombardieri S, Bordin G, Candela M, Ferri C, Gabrielli A, Mazzaro C, Migliaresi S, Mussini C, Ossi E, Quintiliani L, Tirri G, Vacca A., GISC. Italian Group for the Study of Cryoglobulinaemias. Cryoglobulinaemias: a multi-centre study of the early clinical and laboratory manifestations of primary and secondary disease. *QJM* 1995; 88: 115–126
9. Dammacco F, Sansonno D. Mixed cryoglobulinemia as a model of systemic vasculitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 1997; 15: 97–119
10. Lamprecht P, Gause A, Gross WL. Cryoglobulinemic vasculitis (review). *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2507–2516
11. Ferri C, Antonelli A, Mascia MT, Sebastiani M, Fallahi P, Ferrari D, Pileri SA, Zignego AL. HCV-related autoimmune and neoplastic disorders: the HCV syndrome. *Dig Liver Dis* 2007; 39: S13–21
12. Ferri C, Antonelli A, Mascia MT, Sebastiani S, Fallahi P, Ferrari D, Giunti M, Pileri SA, Zignego AL. B-cells and mixed cryoglobulinemia. *Autoimmun Rev* 2007; 7: 114–120
13. Mascia MT, Ferrari D, Campioli D, Sandri G, Mussini C, Ferri C. Non HCV-related mixed cryoglobulinemia. *Dig Liver Dis* 2007; 39: S61–64
14. Abel G, Zhang QX, Agnello V. Hepatitis C virus infection in type II mixed cryoglobulinemia (review). *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1341–1349
15. Pawlotsky J, Mustapha B, Andre C, Voisin M-C, Intrator L, Roudot-Thoraval F, Deforges L, Duvoux C, Zairani E-S, Duval J. Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study. *Hepatology* 1994; 19: 841–848
16. Lunel F, Musset L, Cacoub P, Frangeul L, Cresta P, Perrin M, Grippon P, Hoang C, Valla D, Piette JC. Cryoglobulinemia in chronic liver diseases: role of hepatitis C virus and liver damage. *Gastroenterology* 1994; 106: 1291–1300
17. Herrine SK. Approach to the patient with chronic hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med* 2002; 136: 7477–7457
18. Ferri C, Bertozzi MA, Zignego AL. Erectile dysfunction and hepatitis C virus infection. *JAMA* 2002; 288: 698–699
19. Monteverde A, Ballari M, Pileri S. Hepatic lymphoid aggregates in chronic hepatitis C and mixed cryoglobulinemia. *Springer Semin Immunopathol* 1997; 19: 99–110
20. Pozzato G, Mazzaro C, Crovatto M, Modolo ML, Ceselli S, Mazzi G, Sulfaro S, Franzin F, Tulissi P, Moretti M, Santini GF. Low-grade malignant lymphoma, hepatitis C virus infection, and mixed cryoglobulinemia. *Blood* 1994; 84: 3047–3053.
21. Sansonno D, De Vita S, Cornacchiolo V, Carbone A, Baiocchi M, Dammacco F. Detection and distribution of hepatitis C-related proteins in lymph nodes of patients with type II cryoglobulinemia and neoplastic or non-neoplastic lymphoproliferation. *Blood* 1996; 88: 4638–4645.
22. Dammacco F, Sansonno D, Piccoli C, Racanelli V, D'Amore FP, Lauletta G. The lymphoid system in hepatitis C virus infection: autoimmunity, mixed cryoglobulinemia, and Overt B-cell malignancy. *Semin Liver Dis* 2000; 20: 143–157
23. Kallemuchikkal U, Gorevic PD. Evaluation of cryoglobulins. *Arch Pathol Lab Med*. 1999; 123: 119–125
24. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, Cazzato M, Longombardo G, Antonelli A, Puccini R, Michelassi C, Zignego AL. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serological features, and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33: 355–374
25. Ferri C, Mascia MT. Cryoglobulinemic vasculitis: Review. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 54–63
26. Bombardieri S, Ferri C, Migliorini P, Pontrandolfo A, Puccetti A, Vitali C, Pasero G. Cryoglobulins and immune complexes in essential mixed cryoglobulinemia. *Ric Clin Lab* 1986; 16: 281–288
27. Ferri C, Mannini L, Bartoli V, Gremignai G, Genovesi-Ebert F, Cristofani R, Albanese B, Pasero G, Bombardieri S. Blood viscosity and filtration abnormalities in mixed cryoglobulinemia patients. *Clin Exp Rheumatol* 1990; 8: 271–281
28. Fadda P, La Civita L, Zignego AL, Ferri C. Hepatitis C virus infection and arthritis. A clinico-serological investigation

of arthritis in patients with or without cryoglobulinemic syndrome. *Reumatismo* 2002; 54: 316–323

29. Ferri C, La Civita L, Cirafisi C, Siciliano G, Longombardo G, Bombardieri S, Rossi B. Peripheral neuropathy in mixed cryoglobulinemia: clinical and electrophysiological investigations. *J Rheumatol* 1992; 19: 889–895

30. Ammendola A, Sampaolo S, Ambrosone L, Ammendola E, Ciccone G, Migliaresi S, Di Iorio G. Peripheral neuropathy in hepatitis-related mixed cryoglobulinemia: electrophysiologic follow-up study. *Muscle Nerve* 2005; 31: 382–385

31. Di Lullo L, De Rosa FG, Coviello R, Sorgi ML, Coen G, Zorzin LR, Casato M. Interferon toxicity in hepatitis C virus-associated type II cryoglobulinemia. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16: 506

32. La Civita L, Zignego AL, Lombardini F, Monti M, Longombardo G, Pasero G, Ferri C. Exacerbation of peripheral neuropathy during alpha-interferon therapy in a patient with mixed cryoglobulinemia and hepatitis B virus infection. *J Rheumatol* 1996; 23: 1641–1643

33. Lidove O, Cacoub P, Hausfater P, Wechsler B, Frances C, Leger JM, Piette JC. Cryoglobulinemia and hepatitis C: worsening of peripheral neuropathy after interferon alpha treatment. *Gastroenterol Clin Biol* 1999; 23: 403–406

34. Casato M, Saadoun D, Marchetti A, Limal N, Picq C, Pantano P, Galanaud D, Cianci R, Duhaut P, Piette JC, Fiorilli M, Cacoub P. Central nervous system involvement in hepatitis C virus cryoglobulinemia vasculitis: a multicenter case-control study using magnetic resonance imaging and neuropsychological tests. *J Rheumatol* 2005; 32: 484–488

35. Druet P, Letonturier P, Contet A, Mandet C. Cryoglobulinaemia in human renal diseases. A study of seventy-six cases. *Clin Exp Immunol* 1973; 15: 483–496

36. Longombardo G, Ferri C, Marchi S, Costa F, Lombardini F, Vacri L, Bombardieri S, Migliorini P. Immune response to an epitope of the NS4 protein of hepatitis C virus in HCV-related disorders. *Clin Immunol Immunopathol* 1998; 87: 124–129

37. Uchiyama-Tanaka Y, Mori Y, Kishimoto N, Nose A, Kijima Y, Nagata T, Umeda Y, Masaki H, Matsubara H, Iwasaka T. Membranous glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection: case report and literature review. *Clin Nephrol* 2004; 61: 144–150

38. Sabbatini A, Dolcher MP, Marchini B, Chimenti D, Moscato S, Pratesi F, Bombardieri S, Migliorini P. Alpha-enolase is a renal-specific antigen associated with kidney involvement in mixed cryoglobulinemia. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15: 655–658

39. Quartuccio L, Fabris M, Salvin S, Isola M, Soldano F, Falletti E, Beltrami CA, De Re V, De Vita S. Bone marrow B-cell clonal expansion in type II mixed cryoglobulinaemia: association with nephritis. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 1657–1661

40. Kaplanski G, Maisonneuve T, Marin V, Grus S, Robitail S, Farnarier C, Harl   JR, Piette JC, Cacoub P. Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) plays a central role in the pathogenesis of severe forms of vasculitis due to hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemia. *J Hepatol* 2005; 42: 334–340

41. Bombardieri S, Paoletti P, Ferri C, Di Munno O, Fornai E, Giuntini C. Lung involvement in essential mixed cryoglobulinemia. *Am J Med* 1979; 66: 748–756

42. Salaffi F, Manganelli P, Carotti M, Subiaco S, Cervini C. Mixed cryoglobulinemia: effect of alpha-interferon on subclinical lymphocytes alveolitis. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: 219–220

43. Ferri C, La Civita L, Fazzi P, Solfanelli S, Lombardini F, Begliomini N, Monti M, Longombardo G, Pasero G, Zignego AL. Interstitial lung fibrosis and rheumatic disorders in patients with hepatitis C virus infection. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 360–365

44. Manganelli P, Salaffi F, Subiaco S, Carotti M, Cervini C, Consigli G, Majori M, Pesci A. Bronchoalveolar lavage in mixed cryoglobulinaemia associated with hepatitis C virus. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 978–982

45. Vitali C, Ferri C, Nasti P, La Civita L, Mazzantini M, Longombardo G, Bombardieri S. Hypercomplementaemia as a marker of the evolution from benign to malignant B-cell

proliferation in patients with type II mixed cryoglobulinaemia. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 791–792

46. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, Giuggioli D, Nesti C, Longombardo G, Fadda P, Pampana A, Maccheroni M, Ferrannini E. Thyroid involvement in patients with overt HCV-related mixed cryoglobulinaemia. *QJM* 2004; 97: 499–506

47. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, Sebastiani M, Nesti C, Barani L, Barale R, Ferrannini E. Type 2 diabetes in hepatitis C-related mixed cryoglobulinaemia patients. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 238–240

48. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, Nesti C, Zignego AL, Maccheroni M. Thyroid cancer in HCV-related mixed cryoglobulinemia patients. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 693–696

49. Ferri C, Bertozzi MA, Zignego AL. Erectile dysfunction and hepatitis C virus infection. *JAMA* 2002; 288: 698–699

50. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P. Thyroid cancer in patients with hepatitis C infection. *JAMA* 1999; 281: 1588

51. Ferri C, Marzo E, Longombardo G, Lombardini F, La Civita L, Vanacore R, Liberati AM, Gerli R, Greco F, Moretti A, Monti M, Gentilini P, Bombardieri S, Zignego AL. Alpha-Interferon in Mixed Cryoglobulinemia patients: a randomized crossover controlled trial. *Blood* 1993; 81: 1132–1136

52. Di Lullo L, De Rosa FG, Coviello R, Sorgi ML, Coen G, Zorzin LR, Casato M. Interferon toxicity in hepatitis C virus-associated type II cryoglobulinemia. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16: 506

53. La Civita L, Zignego AL, Lombardini F, Monti M, Longombardo G, Pasero G, Ferri C. Exacerbation of peripheral neuropathy during alpha-interferon therapy in a patient with mixed cryoglobulinemia and hepatitis B virus infection. *J Rheumatol* 1996; 23: 1641–1643

54. Lidove O, Cacoub P, Hausfater P, Wechsler B, Frances C, Leger JM, Piette JC. Cryoglobulinemia and hepatitis C: worsening of peripheral neuropathy after interferon alpha treatment. *Gastroenterol Clin Biol* 1999; 23: 403–406

55. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, Sebastiani M, Nesti C, Barani L, Barale R, Ferrannini E. Type 2 diabetes in hepatitis C-related mixed cryoglobulinaemia patients. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 238–240

56. Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, Strathdee SA, Szklo M, Thomas DL. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med* 2000; 133: 592–599

57. Antonelli A, Ferri C, Galeazzi M, Giannitti C, Manno D, Mieli-Vergani G, Menegatti E, Olivieri I, Puoti M, Palazzi C, Roccatoello D, Vergani D, Sarzi-Puttini P, Atzeni F. HCV infection: pathogenesis, clinical manifestations and therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26: S39–S47

58. Monteverde A, Rivano MT, Allegra GC, Monteverde AI, Ziggrossi P, Baglioni P, Gobbi M, Falini B, Bordin G, Pileri S. mixed cryoglobulinemia, type II: a manifestation of low malignant lymphoma? Clinical-morphological study of 12 cases with special reference to immunohistochemical findings in liver frozen sections. *Acta Haematol* 1988; 79: 20–25

59. Ferri C, Pileri S, Zignego AL. Hepatitis C virus, B-cell disorders, and non-Hodgkin's lymphoma. In: Goedert JJ, editor. Infectious causes of cancer: targets for intervention National Cancer Institute (NIH). Totowa, NJ: The Humana Press Inc, 2000; 349–368

60. Pozzato G, Mazzaro C, Crovatto , Modolo ML, Ceselli S, Mazzi G, Sulfaro S, Franzin F, Tulissi P, Moretti M, Santini GF. Low-grade malignant lymphoma, hepatitis C virus infection, and mixed cryoglobulinemia. *Blood* 1994; 84: 3047–3053

61. La Civita L, Zignego AL, Monti M, Longombardo G, Pasero G, Ferri C. Mixed cryoglobulinemia as a possible preneoplastic disorder. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1859–1860

62. Monti G, Pioltelli P, Saccardo F, Campanini M, Candela M, Cavallero G, De Vita S, Ferri C, Mazzaro C, Migliaresi S, Ossi E, Pietrogrande M, Gabrielli A, Galli M, Invernizzi F. Incidence and characteristics of non-Hodgkin lymphomas in a multicenter case file of patients with hepatitis C virus-related symptomatic mixed cryoglobulinemias. *Arch Intern Med* 2005; 165: 101–105

63. Zignego AL, Ferri C, Giannelli F, Giannini C, Caini P,

- Monti M, Marrocchi EM, Di Pietro E, La Villa G, Laffi G, Gentilini P. Prevalence of BCL-2 rearrangement in hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia with or without complicating B-cell lymphoma. *Ann Intern Med* 2002; 137: 571–580
64. Ferri C, Caracciolo F, Zignego AL, La Civita L, Monti M, Longombardo G, Lombardini F, Greco F, Capochiani E, Mazzoni A, Mazzaro C, Pasero G. Hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 1994; 88: 392–394
65. Matsuo K, Kusano A, Sugumar A, Nakamura S, Tajima K, Mueller NE. Effect of hepatitis C virus infection on the risk of non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Sci*. 2004; 95: 745–752
66. Levo Y, Gorevic PD, Kassab HJ, Zucker-Franklin D, Franklin EC. Association between hepatitis B virus and essential mixed cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1977; 296: 1501–1504
67. Choo GL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359–361
68. Pascual M, Perrin L, Giostra E, Schifer JA. Hepatitis C virus in patients with Cryoglobulinemia type II. *J Infect Dis* 1990; 162: 569–570
69. Ferri C, Marzo E, Longombardo G, Lombardini F, Greco F, Bombardieri S. Alpha-interferon in the treatment of mixed cryoglobulinemia patients. International Cancer Update. Focus on Interferon Alfa 2b. Cannes, France. November 1–4, 1990. Proceedings. *Eur J Cancer* 1991; 27: 81–82
70. Ferri C, Greco F, Longombardo G, Palla P, Marzo E, Moretti A, Mazzoni A, Pasero G, Bombardieri S, Highfield P, Corbishley T. Association between hepatitis C virus and mixed cryoglobulinemia. *Clin Exp Rheumatol*. 1991; 9: 621–624
71. Misiani R, Bellavita P, Fenili D, Borelli G, Marchesi D, Massazza M, Vendramin G, Comotti B, Tanzi E, Scudeller G. Hepatitis C virus infection in patients with essential mixed cryoglobulinemia. *Ann Intern Med* 1992; 117: 573–577
72. Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1992; 327: 1490–1495
73. Ferri C, Monti M, La Civita L, Longombardo G, Greco F, Pasero G, Gentilini P, Bombardieri S, Zignego AL. Infection of peripheral blood mononuclear cells by hepatitis C virus in mixed cryoglobulinemia. *Blood* 1993; 82: 3701–3704
74. Gumber S, Chopra S. Hepatitis C: a multifaceted disease. Review of extrahepatic manifestations (review). *Ann Intern Med* 1995; 123: 615–620
75. De Vita S, Sansonno D, Dolcetti R, Ferraccioli G, Carbone A, Cornacchiolo V, Santini G, Crovatto M, Gloghini A, Dammacco F, Boiocchi M. Hepatitis C virus within a malignant lymphoma lesion in the course of type II mixed cryoglobulinemia. *Blood* 1995; 86: 1887–1892
76. Agnello V, Abel G. Localization of hepatitis C virus in cutaneous vasculitic lesions in patients with type II cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 2007–2015
77. Zignego AL, Macchia D, Monti M, Thiers V, Mazzetti M, Foschi M, Maggi E, Romagnani S, Gentilini P, Br  chot C. Infection of peripheral mononuclear blood cells by hepatitis C virus. *J Hepatol* 1992; 15: 382–386
78. Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S, Galli G, Falugi F, Petracca R, Weiner AJ, Houghton M, Rosa D, Grandi G, Abrignani S. Binding of hepatitis C virus to CD81. *Science* 1998; 282: 938–941
79. Zignego AL, Ferri C, Pileri SA, Caini P, Bianchi FB., for the Italian Association of the Study of Liver Commission on Extrahepatic Manifestations of HCV infection. Extrahepatic manifestations of Hepatitis C Virus infection: a general overview and guidelines for a clinical approach: Review. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 2–17
80. Sansonno D, Tucci FA, De Re V, Lauletta G, Montrone M, Libra M, Dammacco F. HCV-associated B cell clonalities in the liver do not carry the t(14;18) chromosomal translocation. *Hepatology* 2005; 42: 1019–1027.
81. Giannini C, Giannelli F, Zignego AL. Association between mixed cryoglobulinemia, translocation (14;18), and persistence of occult HCV lymphoid infection after treatment. *Hepatology* 2005; 42: 1019–1027
82. Machida K, Cheng KT, Sung VM, Shimodaira S, Lindsay KL, Levine AM, Lai MY, Lai MM. Hepatitis C virus induces a mutator phenotype: enhanced mutations of immunoglobulin and protooncogenes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 4262–4267
83. Migliaresi S, Bresciani A, Ambrosone L, Spera M, Barbarulo D, Lombardi V, Pirozzi G, Borgia G, Lombardi ML, Tirri G, Manzo C. Increased serum concentrations of soluble HLA-class I antigens in hepatitis C virus related mixed cryoglobulinemia. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 20–25
84. De Re V, Caggiari L, Simula MP, De Vita S, Mazzaro C, Lenzi M, Massimo GM, Monti G, Ferri C, Zignego AL, Gabrielli A, Sansonno D, Dammacco F, Libra M, Sacchi N, Talamini R, Spina M, Tirelli U, Cannizzaro R, Dolcetti R. Role of the HLA class II: HCV-related disorders. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1107: 308–318
85. Dimitrakopoulos AN, Kordossis T, Hatzakis A, Moutsopoulos HM. Mixed cryoglobulinemia in HIV-1 infection: the role of HIV-1. *Ann Intern Med* 1999; 130: 226–230
86. Scotto G, Cibelli DC, Saracino A, Prato R, Palumbo E, Fazio V, Scarabaggio T, Monno L, Angarano G. Cryoglobulinemia in subjects with HCV infection alone, HIV infection and HCV/HIV coinfection. *J Infect* 2006; 52: 294–299
87. Tzioufas AG, Boumba DS, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Mixed monoclonal cryoglobulinemia and monoclonal rheumatoid factor cross-reactive idiotypes as predictive factors for the development of lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 767–772
88. Lenzi M, Johnson PJ, McFarlane IG, Ballardini G, Smith HM, McFarlane BM, Bridger C, Vergani D, Bianchi FB, Williams R. Antibodies to hepatitis C virus in autoimmune liver disease: evidence for geographical heterogeneity. *Lancet* 1991; 338: 277–280
89. Ferri C, Longombardo G, La Civita L, Greco F, Lombardini F, Cecchetti R, Cagianelli MA, Marchi S, Monti M, Zignego AL, Manns MP. Hepatitis C virus as common cause of mixed cryoglobulinemia and chronic liver disease. *J Intern Med* 1994; 236: 31–36
90. Buskila D. Hepatitis C-associated arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12: 295–299
91. Wener MH, Hutchinson K, Morishima C, Gretch DR. Absence of antibodies to cyclic citrullinated peptide in sera of patients with hepatitis C virus infection and cryoglobulinemia. *Arthritis-Rheum* 2004; 50: 2305–2308
92. Bombardieri M, Alessandri C, Labbadia G, Iannuccelli C, Carlucci F, Ricciari V, Paoletti V, Valesini G. Role of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in discriminating patients with rheumatoid arthritis from patients with chronic hepatitis C infection-associated polyarticular involvement. *Arthritis Res Ther* 2004; 6: 137–141
93. Ramos-Casals M, Garcha-Carrasco M, Cervera R, Rosas J, Trejo O, de la Red G, Sánchez-Tapias JM, Font J, Ingelmo M. Hepatitis c virus infection mimicking primary Sjögren's syndrome: a clinical and immunologic description of 35 cases. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 1–8
94. Vasil'ev VI, Probatova NA, Varlamova Elu, Tupitsin NN, Simonova MV, Safonova TN, Bozh'eva LA, Shornikova NS, Logvinenko OA, Belenin Glu. Prognostic implications of mixed monoclonal cryoglobulinemia in Sjögren's disease. *Ter Arkh* 2004; 76: 61–68
95. Ramos-Casals M, De Vita S, Tzioufas A. Hepatitis C virus, Sjögren's syndrome and B-cell lymphoma: linking infection, autoimmunity and cancer. *Autoimmun Rev* 2005; 4: 8–15
96. Ramos-Casals M, Loustaud-Ratti V, De Vita S, Zeher M, Bosch JA, Toussiot E, Medina F, Rosas J, Anaya JM, Font J., SS-HCV Study Group. Sjögren syndrome associated with hepatitis C virus: a multicenter analysis of 137 cases. *Medicine* 2005; 84: 81–89
97. Ramos-Casals M, Brito-Zeryn P, Yag  e J, Akasbi M, Bautista R, Ruano M, Claver G, Gil V, Font J. Hypocomplementaemia as an immunological marker of

morbidity and mortality in patients with primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 89–94

98. Ioannidis JPA, Vassiliou VA, Moutsopoulos HM. Long term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjogren's syndrome. *Arth Rheum* 2002; 46: 741–747

99. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, Daniels TE, Fox PC, Fox RI, Kassan SS, Pillemer SR, Talal N, Weisman MH., European Study Group on Classification Criteria for Sjogren's Syndrome. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 554–558

100. Pillemer SR, Smith J, Fox P, Bowman SJ. Outcome measures for Sjogren's syndrome, april 10–11, 2003, Bethesda, Maryland, USA. *J Rheumatol* 2005; 31: 143–149

101. Italian Group for the Study of Cryoglobulinemias (GISC). Ferri C., Ed. Metodologie di studio e protocolli diagnostici. S Margherita di Pula, Cagliari. 1989.

102. Tissot JD, Schifferli JA, Hochstrasser DF, Pasquali C, Spertini F, Clement F, Frutiger S, Paquet N, Hughes GJ, Schneider P. Two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis analysis of cryoglobulins and identification of an IgM-associated peptide. *J Immunol Methods* 1994; 173: 63–75

103. Andre M, Mahammedi H, Aumaitre O, Tridon A, Tissot JD, Piette JC. A «missed» cryoglobulin: the importance of in vitro calcium concentration. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 490–492

104. Mondelli MU, Zorzoli I, Cerino A, Cividini A, Bissolati M, Segagni L, Perfetti V, Anesi E, Garini P, Merlini G. Clonality and specificity of cryoglobulins associated with HCV: pathophysiological implications. *J Hepatol* 1998; 29: 879–886

105. Landau D, Saadoun D, Halfon F, Martinot-Peignoux M, Marcellin P, Fois E, Cacoub P. Relapse of Hepatitis C Virus-Associated Mixed Cryoglobulinemia Vasculitis in Patients With Sustained Viral Response. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 604–611

106. Casato M, Lagana B, Antonelli G, Dianzani F, Bonomo L. Long-term results of therapy with interferon-alpha for type II essential mixed cryoglobulinemia. *Blood* 1991; 78: 3142–3785

107. Misiani R, Bellavita P, Fenili D, Vicari O, Marchesi D, Sironi PL, Zilio P, Vernocchi A, Massazza M, Vendramin G. Interferon alfa-2a therapy in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. *N Engl J Med* 1994; 330: 751–756

108. Vassilopoulos D, Calabrese LH. Hepatitis C virus infection and vasculitis: implications of antiviral and immunosuppressive therapies. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 585–597

109. Mazzaro C, Franzin F, Tulissi P, Pussini E, Crovatto M, Carniello GS. Regression of monoclonal B-cell expansion in patients affected by mixed cryoglobulinemia responsive to a-interferon therapy. *Cancer* 1996; 77: 2604–2613

110. Misiani R, Bellavita P, Baio P, Caldara R, Ferruzzi S, Rossi P, Tengattini F. Successful treatment of HCV-associated cryoglobulinaemic glomerulonephritis with a combination of interferon-alpha and ribavirin. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1558–1560

111. Zuckerman E, Keren D, Slobodin G, Rosner I, Rozenbaum M, Toubi E, Sabo E, Tsykounov I, Naschitz JE, Yeshurun D. Treatment of refractory, symptomatic, hepatitis C virus related mixed cryoglobulinemia with ribavirin and interferon-alpha. *J Rheumatol* 2000; 27: 2172–2178

112. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485–1492

113. Mazzaro C, Zora F, Caizzi M, Donada C, Di Gennaro G, Dal Maso K, Carniello G, Virgolini L, Tirelli U, Pozzato G. Treatment with peg-interferon alfa-2b and ribavirin of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia: a pilot study. *J Hepatol* 2005; 42: 632–638

114. Saadoun D, Resche-Rigon M, Thibault V, Piette JC, Cacoub P. Antiviral therapy for hepatitis C virus – associated mixed cryoglobulinemia vasculitis: a long-term followup study. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3696–3706

115. Barth H, Schnober EK, Neumann-Haefelin C, Thumann C, Zeisel MB, Diepolder HM, Hu Z, Liang TJ, Blum HE, Thimme R, Lambotin M, Baumert TF. Scavenger Receptor Class B is Required for Hepatitis C Virus Uptake and Cross-presentation by Human Dendritic Cells. *J Virol* 2008; 82: 3466–3479

116. Zaja F, De Vita S, Mazzaro C, Sacco S, Damiani D, De Marchi G, Michelutti A, Baccarani M, Fanin R, Ferraccioli G. Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia. *Blood* 2003; 101: 3827–3834

117. Sansonno D, De Re V, Lauletta G, Tucci FA, Boiocchi M, Dammacco F. Monoclonal antibody treatment of mixed cryoglobulinemia resistant to interferon alpha with an anti-CD20. *Blood* 2003; 101: 3818–3126

118. Roccatello D, Baldovino S, Rossi D, Mansouri M, Naretto C, Gennaro M, Cavallo R, Alpa M, Costanzo P, Giachino O, Mazzucco G, Sena LM. Long-term effects of anti-CD20 monoclonal antibody treatment of cryoglobulinaemic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 3054–3061

119. Cacoub P, Delluc A, Saadoun D, Landau DA, Sene D. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) treatment for cryoglobulinemia vasculitis: where do we stand? *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 283–287

120. Ferri C, Moriconi L, Gremignai G, Migliorini P, Paleologo G, Fosella PV, Bombardieri S. Treatment of renal involvement in essential mixed cryoglobulinemia with prolonged plasma exchange. *Nephron* 1986; 43:246–251

121. Moriconi L, Ferri C, Puccini R, Casto G, Baronti R, Cecchetti R, Gremignai G, Cioni L, Bombardieri S. Double filtration plasmapheresis in the treatment of cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Int J Art Org* 1989; 12: 83–86

122. Ferri C, Pietrogrande M, Cecchetti C, Tavoni A, Cefalo A, Buzzetti G, Vitali C, Bombardieri S. Low-antigen-content diet in the treatment of mixed cryoglobulinemia patients. *Am J Med* 1989; 87: 519–524

123. Ferri C, Puccini R, Longombardo G, Paleologo G, Migliorini P, Moriconi L, Pasero G, Cioni L. Low-antigen-content diet in the treatment of patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 1193–1198

124. Lamprecht P, Lerin-Lozano C, Merz H, Dennin RH, Gause A, Voswinkel J, Peters SO, Gutzeit O, Arlt AC, Solbach W, Gross WL. Rituximab induces remission in refractory HCV associated cryoglobulinaemic vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1230–1233

125. Saadoun D, Resche-Rigon M, Sene D, Perard L, Piette JC, Cacoub P. Rituximab combined with Peg-Interferon-Ribavirin in refractory HCV-associated cryoglobulinemia vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2008 Jan 4.

126. Galeazzi M, Bellisai F, Manganelli S, Morozzi G, Sebastiani GD. Cyclosporine A for the treatment of autoimmune disorders in HCV infected patients. *Autoimmun Rev* 2006; 5: 493–498

127. Zein NN, for the Etanercept Study Group. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2005; 42: 315–322

128. Vassilopoulos D, Calabrese LH. Risks of immunosuppressive therapies including biologic agents in patients with rheumatic diseases and co-existing chronic viral infections. Review. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 619–625

Перевод с английского: М.С. Храброва

Поступила в редакцию 20.11.2009 г.

Принята в печать 02.03.2010 г.