

БЫСТРОПРОГРЕССИРУЮЩИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ С РАЗВИТИЕМ СИСТЕМНОГО КРИОГЛОБУЛИНЕМИЧЕСКОГО ВАСКУЛИТА, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С

Сагынбаева В. Э.¹, Лазебник Л. Б.², Голованова Е. В.²

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 15 им. О. М. Филатова» Департамент здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия)

² ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» (Москва, Россия)

RAPIDLY PROGRESSING GLOMERULONEPHRITIS WITH THE DEVELOPMENT OF SYSTEMIC CRYOGLOBULINEMIC VASCULITIS ASSOCIATED WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS C

Sagynbaeva V. E.¹, Lazebnik L. B.², Golovanova E. V.²

¹ State funded medical institution "City clinical hospital № 15 named after O. M. Filatov" Department of healthcare of Moscow. (Moscow, Russia)

² State funded institution of higher professional education "Moscow State Medical and Dental University of A. I. Evdokimov" (Moscow, Russia)

Для цитирования: Сагынбаева В. Э., Лазебник Л. Б., Голованова Е. В. Быстропроgressирующий гломерулонефрит с развитием системного криоглобулинемического васкулита, ассоциированный с хроническим вирусным гепатитом С. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;154(6): 164–169.

For citation: Sagynbaeva V. E., Lazebnik L. B., Golovanova E. V. Rapidly progressing glomerulonephritis with the development of systemic cryoglobulinemic vasculitis associated with chronic viral hepatitis C. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;154(6): 164–169.

Резюме

**Сагынбаева
Венера Эсенбаевна**
Sagynbaeva Venera E.
venera_32@rambler.ru

Приведенное наблюдение демонстрирует тяжелое течение гломерулонефрита на фоне нефротического и остро-нефритического синдрома с быстропроgressирующей почечной недостаточностью и поражением кожи, ассоциированными с хроническим вирусным гепатитом-С. К сожалению, не смотря на проводимую комбинированную иммуносупрессивную терапию, у больного сохранялась азотемия, прогрессировал нефротический синдром. Противовирусную терапию не удалось провести из-за тяжелого поражения почек, так как клиренс пегилированного интерферона снижается при почечной недостаточности. Терапия моноклональными антителами к CD20 не обсуждалась. Поражение почек остается главной причиной смертности у больных смешанной криоглобулинемией. Представленный клинический случай подчеркивает актуальность проблемы внепеченочного проявления хронического вирусного гепатита-С и доказывают роль лимфотропного хронического вируса гепатита-С в механизме развития быстропроgressирующего гломерулонефрита, что требует разработки схемы современной противовирусной терапии и профилактики рецидива заболевания.

Ключевые слова: быстропроgressирующий гломерулонефрит, смешанная криоглобулинемия, нефротический и нефритический синдром, системный васкулит, хронический вирусный гепатит-С, пульс-терапия, иммуносупрессивная терапия

Summary

The present study demonstrates severe course of glomerulonephritis with underlying nephrotic and acute nephritic syndrome with rapidly progressing kidney failure and skin lesion associated with chronic viral hepatitis C. Unfortunately despite the combined immunosuppressive therapy the patient still had azotemia and the nephrotic syndrome was progressing. It was impossible to conduct antiviral therapy because of acute kidney damage, as the clearance of the pegylated interferon decreases under kidney failure. The therapy by monoclonal antibodies to CD20 was not discussed. Kidney damage remains the main cause of death of patients with mixed cryoglobulinemia. The presented clinical case emphasizes the urgency of the problem of extrahepatic aspect of chronic viral hepatitis C and proves the role of lymphotropic chronic viral hepatitis C in the mechanism of the development of rapidly progressing glomerulonephritis. The development of the scheme of modern antiviral therapy and relapse prevention is needed.

Key words: rapidly progressing glomerulonephritis, mixed cryoglobulinemia, nephrotic and nephritic syndrome, systemic vasculitis, chronic viral hepatitis C, pulse-therapy, immunosuppressive therapy

Вирус гепатита С (HCV) приводит к хроническому заболеванию печени, но имеет и внепеченочные проявления. Они включают в себя смешанную криоглобулинемию с поражением почек и лимфо-пролиферативные заболевания [1].

Доказано, что репликация вируса гепатита С происходит не только в гепатоцитах, но и в периферических моноклеарных клетках, макрофагах, лимфатических узлах, клетках костного мозга, преимущественно В-лимфоцитах, в миокарде, коже, эпителии протоков экзокринных желез, эндотелии сосудов [2]. При криоглобулинемическом гломерулонефрите РНК-HCV и антигены вируса, а также IgM и IgG выявляют в местах повреждения почечных канальцев, антигены HCV находят в мезангиальных клетках, а также сосудах интерстициальной ткани почек [3].

В патогенезе HCV-ассоциированного криоглобулинемического гломерулонефрита решающее значение имеет лимфотропность вируса хронического гепатита-С с преимущественным вовлечением В-лимфоцитов. Поверхностный белок E2 вируса гепатита С связывается с белком CD81, экспрессируемым большим количеством клеток, включая гепатоциты, В- и Т-лимфоциты, гранулоциты. Рецептор вызывает опосредованное проникновение вируса в эти клетки и их заражение. В результате происходит активация и пролиферация В-лимфоцитов, что приводит к повышенной продукции иммуноглобулинов и образованию иммунных комплексов, в том числе к продукции поли- и моноклональных IgM с активностью ревматоидного фактора и образованию криоглобулинов II и III типа. Вирусный гепатит С в организме человека подавляет апоптоз. Следует отметить, что запуск процессов апоптоза при проникновении в гепатоцит вируса рассматривается как защитный механизм, поскольку в мертвой клетке репликация вируса становится невозможной. Поэтому в интересах вируса – подавить апоптоз и сохранить клетки жизнеспособными. Кроме того, кодируемые вирусами белки подавляют функции проапоптогенных и противоопухолевых белков, в том числе p53, вызывают их мутации, что приводит к тому, что индуцированная HCV доброкачественная лимфолиферация у части больных хроническим гепатитом С трансформируется в злокачественную – В-клеточную неходжкинскую лимфому, особенно при наличии смешанных криоглобулинов II-типа [4, 5, 6].

Под влиянием антигенной стимуляции вирусом В-лимфоциты CD5+ в печени и костном мозге вырабатывают ревматоидный фактор (РФ) – поликлональные IgM или моноклональные IgMk, которые при определенных условиях соединяются *in situ* с anti-HCV IgG, образуя смешанные криоглобулины III или II типа. Смешанная криоглобулинемия II типа выявляется исключительно в ассоциации с хронической HCV инфекцией. Отложения иммунных комплексов, содержащих преципитаты криоглобулинов, в стенках сосудов мелкого и среднего калибра сопровождаются потреблением комплемента, приводя к развитию иммунокомплексного васкулита и поражению почек [7, 8]. К развитию мезангиокапиллярного криоглобулинемического гломерулонефрита (МКГН) приводит отложение

иммунных комплексов, состоящих из IgMk РФ и anti-HCV IgG в субэндотелиальном пространстве и мезангии клубочков почек.

По данным клиники им Е. М. Тареева, у больных ХГС с криоглобулинемией частота и выраженность сосудистой пурпуры, тяжелых форм гломерулонефрита с нефротическим или остонефритическим синдромами и быстро прогрессирующей почечной недостаточностью, развитием сенсорно-моторной полинейропатии, степень повышения РФ IgM прямо коррелирует с величиной криоглобулина [7, 8].

Хронический вирусный гепатит С является основным этиологическим фактором криоглобулинемического гломерулонефрита и васкулита, что подтверждается следующим образом: 1. частота ХГС при смешанной криоглобулинемии (СКГ) составляет 80–95%; 2. частота СКГ у больных хроническим гепатитом С в среднем достигает 4%; 3. концентрация РНК-HCV в криопреципитатах в 100–1000 раз больше, чем в супернатантах; 4. ХГС участвует в образовании иммунных комплексов IgMk-РФ и anti-HCV IgG; 5. вирусные белки и РНК-HCV обнаруживаются в пораженных органах (почках и коже) [9, 10].

Клиническая картина характеризуется развитием нефротического или остонефритического синдромов при обострении васкулита. Тяжесть поражения почек зависит от типа и степени смешанной КГ. По данным клиники им. Е. М. Тареева среди 50 больных, у которых были типированы криоглобулины, все тяжелые формы гломерулонефрита, проявляющиеся нефротическим и остонефритическим синдромами (у части больных – с олигурической острой почечной недостаточностью), относились ко II типу с высоким уровнем смешанной КГ (более 800 мкг/мл, криокрит – более 5–10%) [11, 12].

К клиническим критериям неблагоприятного прогноза криоглобулинемического гломерулонефрита в рамках ХГС-инфекции относят старший возраст (более 50 лет), рецидивирующую кожную пурпуру, повышение в дебюте заболевания уровня креатинина в сыворотке крови, низкий уровень комплемента С3, высокий уровень криокрита (более 10%) [13, 14, 15].

Морфологическим критерием неблагоприятного прогноза служит наличие массивных внутрикапиллярных (внутрипросветных) тромбозов, острый васкулит почечных артерий с полями фибриноидного некроза и моноцитарной инфильтрацией стенки [12].

Основная цель лечения – устранить этиологический фактор, уменьшить выраженность системных проявлений криоглобулинемического гломерулонефрита, стабилизировать функцию почек. Лечение хронического вирусного гепатита С со смешанной криоглобулинемией (СКГ) направлено на подавление вирусной репликации и угнетение В-клеточной пролиферации [14, 15].

В острую стадию болезни при наличии у больного остонефритического или нефротического синдрома с высоким морфологическим индексом активности и быстрым развитием почечной недостаточности сохраняет свое значение иммуносупрессивная терапия. Лечение начинают с проведения плазмафереза с удалением 3 литров

плазмы через день в течение 2 недель с целью удаления циркулирующих криоглобулинов из плазмы и уменьшения отложения иммунных комплексов в почках. Одновременно проводят терапию глюкокортикостероидами в дозе 0,75–1 г (1000 мг) метилпреднизалона внутривенно 3 дня подряд, затем переходят на прием препарата внутрь в сочетании с циклофосфаном в дозе 2–3 г на 1 кг массы тела в течение 3–4 мес. Также назначается анти-CD20 моноклональные антитела (Ритуксимаб) для угнетения В-клеточной пролиферации. Ритуксимаб вводится по схеме: по 375–500 мг в/в капельно один раз в неделю (в течение 4-х недель). При достижении клинического улучшения, стабильного снижения креатинина в сыворотке крови, протеинурии, эритроцитурии, иммунодепрессанты отменяются и проводится противовирусная терапия с целью эрадикации HCV [15, 16].

Эрадикация хронического вирусного гепатита С приводит к исчезновению криоглобулинов и регрессу клинических проявлений. Однако применение кортикостероидов при хроническом вирусном гепатите С может приводить к увеличению вирусной нагрузки. В последние годы зарегистрированы схемы противовирусной терапии без интерферона, основанные на использовании препаратов с прямым противовирусным действием, обладающих высокой эффективностью и безопасностью. В апреле 2015 г. крупнейшая международная группа по изучению заболеваний печени EASL (European Association for the Study of the Liver) [17] в клинических рекомендациях для больных клинически значимыми внепеченочными проявлениями HCV-инфекции, в том числе с клиническими признаками криоглобулинемического гломерулонефрита и васкулита, ассоциированных с HCV, нефропатией, ассоциированной с содержащими

HCV иммунными комплексами, рекомендовала проводить противовирусную терапию вне зависимости от уровня вирусной нагрузки и степени фиброза (уровень доказательности – А1). Схема, содержащая Дасабувир; Омбитасвир+ Паритапревир+ Ритонавир, называемая «3D-режим» (3 Direct Acting Antivirals), поскольку содержит три препарата с прямым противовирусным действием, является одной из предпочтительных комбинаций для больных с 1 генотипом HCV. Данные препараты выводятся через печень, поэтому могут применяться для лечения больных с тяжелыми поражениями почек (уровень доказательности – А1) [17]. В отечественной литературе пока нет описаний применения «3D-режима» для лечения ХГС, осложненного криоглобулинемическим мембранопротрофиеративным гломерулонефритом. По данным Дунаевой Н. В. и соавт. показана хорошая эффективность «3D-режима» при смешанном криоглобулинемическом васкулите с поражением почек, ассоциированным с HCV-инфекцией. В результате терапии «3D-режима» отмечалось снижение уровня криокрита с 27% до 8%, прекращение продукции парапротеина IgMκ, уменьшение кожных высыпаний и значительное улучшение функции почек: скорость клубочковой фильтрации (СКФ) увеличивалась с 66 до 126 мл/мин, протеинурия исчезала, эритроцитурия снижалась [18].

Генез криоглобулинемического гломерулонефрита и хронического вирусного гепатита-С тесно связаны между собой. Элиминация криоглобулинов зависит от функции ретикулоэндотелиальной системы печени, за счет которой происходит удаление из организма циркулирующих иммунных комплексов, в том числе криоглобулинов; напротив, при нарушении функции почек снижается клиренс клубочковой фильтрации [19].

Клинический случай

Приводим клинический случай: история болезни больного А., 45 лет, находившегося на стадии лечения в отделении нефрологии ГКБ 15 им О. М. Филатова.

Пациент А., 45 лет, в анамнезе в течение многих лет хронический вирусный гепатит С. Считает себя больным с 1999 г., когда впервые появились множественные высыпания на коже тыла стоп, иногда отмечал повышение АД до 160/100 мм рт ст, постоянную гипотензивную терапию не получал и не обследовался. В 2013 г. перенес инфаркт миокарда, и тогда же была проведена коронарография, ТЛАП и стентирование ПМЖВ, постоянно стал принимать конкор 2,5 мг утром, престариум 5 мг х 2 р/сутки, кардиомагнил 75 мг и торвакард 10 мг вечером.

Ухудшение самочувствия с конца ноября 2015 г.: после переохлаждения появились отеки на лице, ногах и гидроторакс. В общем анализе мочи (ОАМ) протеинурия до 1 г/л. В декабре 2015 г. госпитализирован в отделение нефрологии ГКБ15 в тяжелом состоянии с картиной быстропрогрессирующего гломерулонефрита и левосторонней пневмонией на фоне нефротического синдрома. При поступлении:

Общее состояние тяжелое. На передней поверхности голеней отмечается петихиальная сыпь разной степени давности. В легких дыхание жесткое, ослабленное в нижних отделах, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца приглушены, ритмичные. АД 180/100 мм рт ст, ЧСС – 85 в мин. Печень по краю реберной дуги. Отеки голеней и стоп.

Проводились обследования: В общем анализе крови (ОАК) – лейкоцитоз до 19,3 тыс., ускорение СОЭ до 48 мм/ч. В биохимическом анализе крови (Б/х) снижение уровня общего белка до 43,7 г/л, альбумина до 25,4 г/л, повышение уровня мочевины до 14 мкмоль/л, креатинина до 261 мкмоль/л, мочевой кислоты до 492 мкмоль/л, АЛТ, АСТ, общий и прямой билирубин в пределах нормы. В сыворотке крови обнаружены anti-HCV. ПЦР РНК не проводилась. В ОАМ протеинурия больше 10 г/л, эритроцитурия до 40–50 в п/з. Суточная протеинурия (СПУ) – объем мочи 1350 мл/сут, общий белок в моче суточный 6,84 г/сутки. Проба Реберга – креатинин разведенный в моче суточный 119,0 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – 61,0 мл/мин, минутный диурез 0,94 мл/мин, канальцевая реабсорбция 98,5%.

Иммунологические исследования: антитела (АТ) к кардиолипину IgG и IgM, АТ к b2 гликопротеину IgG, АТ к гликопротеину IgM, АТ к двухспиральной ДНК, антигнуклеарные антитела (ANA), волчаночный антикоагулянт – не обнаружены; общие IgM, IgG, IgA, С3- и С4-комplement компоненты в пределах нормы, общие IgE повышены до 256 МЕ/мл (норма 0,0–100,0). УЗИ почек – ЧЛС не расширена, конкременты в чашечках правой почки единичные мелкие до 0,4 см. При рентгене грудной клетки – двусторонний гидроторакс, больше слева. При ЭГДС – рефлюкс – эзофагит, эрозивный гастрит. При УЗИ ОБП – диффузные изменения печени.

Больному проводилась АБ-терапия и комбинированная иммуносупрессивная «пульс-терапия» с метилпреднизолоном (МП) в дозе 1000 мг в/в капельно и циклофосфаном (ЦФА) в дозе 400 мг в/в капельно, метипред 48 мг/сут (12 таб.). В результате проведенной терапии отмечалась положительная динамика: состояние улучшилось, отеки уменьшились, АД стабилизировалась на уровне 140/80 мм рт. ст., выписался в удовлетворительном состоянии.

При выписке диагноз: Быстро прогрессирующий гломерулонефрит в рамках системного васкулита с поражением кожи (петехиальная сыпь на стопах, н/3 голени), ассоциированный с хроническим вирусным гепатитом С. Положительная динамика на фоне комбинированной иммуносупрессивной «пульс-терапии» метилпреднизолоном (МП) в суммарной дозе 2500 мг, циклофосфаном (ЦФА) 400 мг и медролом 48 мг (12 таб.). Артериальная гипертензия 3 ст, риск 4. Нефротический синдром. Пневмония нижней доли справа. Гиперурикемия. ИБС: Постинфарктный кардиосклероз (2013). ТЛАП и стентирование ПМЖВ.

В январе 2016 г. больной госпитализирован повторно в отделение нефрологии ГКБ15 для уточнения морфологической картины гломерулонефрита. При поступлении: Общее состояние средней тяжести. Кожные покровы обычной окраски, на передней поверхности голени отмечается пигментация. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. ЧД-18 в мин. Тоны сердца приглушены, ритмичные. АД-130/70 мм рт ст., ЧСС-70 в мин. Печень по краю реберной дуги. Отеки голени и стоп.

Обследование: ОАК – лейкоцитоз до 16,6 тыс., СОЭ-10 мм/ч. Б/х – снижение уровня общего белка до 37,8 г/л (норма 60–82), альбумина до 26 г/л (норма 34–50), повышение уровня мочевины до 16,30 ммоль/л (норма 3,0–9,2), креатинина до 155,0 ммоль/л (норма 80–115). АЛТ, АСТ, общий и прямой билирубин в норме. ОАМ – протеинурия до 3 г/л, гематурия до 45–50 г/л. СПУ – объем мочи 2000–3000 мл/сут., общий белок в моче суточный 8,26 г/сутки (норма 0,03–0,14). Проба Реберга – креатинин в развернутой моче суточный – 91,0 ммоль/л, клубочковая фильтрация 100,6 (норма 60,0–160,0), минутный диурез 1,38 мл/мин, канальцевая реабсорбция 98,6% (норма 0,0–97,0%). Анализ мочи по Нечипоренко – лейкоциты 21250 в 1 мл (норма 0–2000), эритроциты – 106250 в 1 мл (норма 0,0–1000). В сыворотке крови обнаружены anti-HCV. Иммунологическое исследование: АТ к цитоплазме нейтрофилов (сANCA и рANCA) – 0,5 (норма

0–1,0), к базальной мембране клубочков почки – 1,8 (норма 0–19,9). Проведена нефробиопсия – данные иммунофлюоресценции характерны для иммунокомплексного мембранопротеративного гломерулонефрита. УЗИ почек: диффузные изменения паренхимы обеих почек с ее утолщением. Генотип, вирусную и вирусную нагрузку не определяли.

Проводился 2-й курс комбинированной иммуносупрессивной «пульс-терапии» с солу-медролом (СМ) в суммарной дозе 3000 мг в/в капельно и циклофосфаном (ЦФА) в суммарной дозе 800 мг в/в капельно, метилпреднизолон 48 мг/сут (12 таб.) с положительным эффектом. В дальнейшем каждый месяц проводилась «пульс-терапия» до достижения ремиссии. Учитывая тяжелое поражение почек, противовирусная терапия не проводилась.

Однако, не смотря на проводимую терапию, в июле 2016 г. вновь ухудшилось общее состояние, появились выраженные отеки на нижних конечностях и нарастала слабость, в связи с чем госпитализирован в отделение нефрологии ГКБ15 для обследования и проведения очередного сеанса «пульс-терапии». При поступлении: Общее состояние тяжелое. Гиперемия лица, на передней поверхности голени отмечается светло-коричневая пигментация. АД 150/90 мм рт. ст., ЧСС – 72 в мин. Массивные отеки голени и стоп. Проведены исследования: В ОАК – лейкоцитоз до 12,3 тыс., ускорение СОЭ до 82 мм/ч. В Б/х ан. крови – снижение уровня общего белка до 46,30 г/л, альбумина до 29,9 г/л, повышение уровня мочевины до 10,60 ммоль/л, креатинина до 152 ммоль/л, трансаминазы (АЛТ, АСТ) и билирубин в норме, повышение уровня щелочной фосфатазы до 192 Ед/л (норма 45,0–129,0). В ОАМ – протеинурия больше 10 г/л, гематурия до 70–80 вп/з. СПУ – в 900 мл мочи 4,72 г белка. Больному проводился 7-й сеанс «пульс-терапии» метилпреднизолоном (солу-медрол) 3000 мг в/в капельно и циклофосфамидом 800 мг в/в капельно, метилпреднизолоном 14 мг внутрь (3,5 таблетки).

При выписке диагноз: Основной: Быстро прогрессирующий гломерулонефрит (нефробиопсия от 14.01.2016 г.) в рамках системного васкулита с поражением кожи (петехиальная сыпь на стопах, н/3 голени, предплечьях), ассоциированного с хроническим вирусным гепатитом С. Иммуносупрессивная терапия глюкокортикостероидами и цитостатиками, в том числе в сверхвысоких дозах «пульс-терапии» № 7 в суммарной дозе – метилпреднизолон 20500 мг, циклофосфан 5200 мг.

Фоновое: Хронический вирусный гепатит С.

Осложнения: Артериальная гипертензия 3 ст, риск 4. Нефротический синдром. Синдром Иценко-Кушинга.

Сопутствующий: ИБС: Постинфарктный кардиосклероз (ОИМ в 2013 г.). ТЛАП и стентирование ПМЖВ от 2013 г.

Резюме: Больной А., 45 лет, с длительным анамнезом хронической HCV-инфекции, страдающий быстро прогрессирующим гломерулонефритом в рамках системного васкулита, ассоциированного с хроническим вирусным гепатитом С госпитализирован в отделение нефрологии ГКБ15 им. О.М. Филатова для продолжения иммуносупрессивной терапии. Не смотря на проводимую,

терапию сохраняется азотемия, прогрессирует нефротический синдром. Проведены 7 курсов «пульс-терапии» ГКС и ЦФА и рекомендована госпитализация через 4 недели для проведения очередного сеанса «пульс-терапии».

Таким образом, приведенное наблюдение демонстрирует тяжелое течение гломерулонефрита на фоне нефротического и остронефритического синдромов с быстро прогрессирующей почечной недостаточностью и поражением кожи, ассоциированными с хронической вирусной HCV-инфекцией. К сожалению, не смотря на проводимую комбинированную иммуносупрессивную терапию, у больного азотемия сохранялась, прогрессировал нефротический синдром. Противовирусная терапия и терапия моноклональными антителами к CD20 для этого больного не обсуждались. Наличие тяжелого поражения почек и проводимая иммуносупрессивная терапия являются противопоказаниями к назначению противовирусной терапии у данного больного, так как клиренс пегилированного интерферона нарушается при почечной недостаточности. Поражение почек остается главной причиной смертности у больных смешанной криоглобулинемией.

Многие пациенты с хроническими вирусными гепатитами С длительное время наблюдаются только инфекционистом, получают лишь симптоматическую терапию. Заболевание диагностируется лишь на поздних стадиях, когда уже развиваются грозные осложнения. Диагностика

и лечение больных хроническим вирусным гепатитом С с внепеченочными проявлениями гепатита не разработаны, представляют серьезные проблемы и нуждаются в дальнейшем изучении и выработке схемы обследования, терапии и профилактики совместно с гепатологами, гастроэнтерологами, нефрологами и ревматологами:

1. Все больные с хроническими гломерулонефритами должны быть обследованы на вирус гепатита С: печеночные ферменты, anti-HCV и РНК-HCV в сыворотке крови и в криопреципитате. Нормальный уровень печеночных ферментов не исключает диагноз гепатита.
2. Больные, инфицированные хроническим вирусным гепатитом С, должны быть рутинно обследованы на наличие микроглобулинемии, микрогематурии, артериальной гипертензии с оценкой функции почек, криоглобулинемии, ревматоидного фактора и факторов комплемента.
3. Биопсия почки должна быть выполнена в случаях протеинурии, нарушения функции почек или криоглобулинемии. Такая стратегия позволит нам обнаружить бессимптомную болезнь клубочков, что связано с ранней стадией HCV
4. Необходимо разработать схему современной комбинированной противовирусной и иммуносупрессивной терапии, способствующей элиминации вируса и удлиняющей ремиссию заболевания.

Литература | Reference

1. *Cacoub P., Costedoat Chalumeau N., Lidove O., Alric L.* Cryoglobulinemia vasculitis // *Curr. Opin. Rheumatol.*—2002; 14: 29.
2. *Бушueva Н. В., Крель П. Е., Исаева Е. И. и др.* Маркеры вируса гепатита С в ткани печени, сыворотке и мононуклеарных клетках периферической крови больных хроническим гепатитом С и внепеченочные проявления хронической HCV инфекции // *Российский журнал гепатологии, гастроэнтерологии, колопроктологии.*—2005.—Т. XV. —№ 2.—С. 73–79.
Bushueva N. In. Krel P. E., Isaeva E. I., etc. Markers of hepatitis C virus in liver tissue, serum, and mononuclear peripheral blood cells of patients With chronic hepatitis C and extrahepatic manifestations of chronic HCV infection // *Russian journal of Hepatology, gastroenterology, Coloproctology.*—2005.— Vol. XV.— № 2.— P. 73–79.
3. *Практическая гепатология // Под. редак. Н. А. Мухина.—М. 2004.—С. 162–164.)*
Prakticheskaya gepatologiya // Pod. redak. N. A. Muhi-na.—M. 2004.—S. 162–164.)
4. *Charles E. D., Dustin L. B.* Hepatitis C virus induced cryoglobulinemia // *Kidney Int.*—2009; 76 (8): 818–824.
5. *Engels E. A., Chatterjee N., Cerhan J. R.* Hepatitis C virus infection and Non-Hodgkin lymphoma: result of the NCI-seer multi-center case control study / *International of cancer.* 2004; 111 (1): 76–80
6. *Saadoun D., Landau D. A., Calabrese L. H. et al.* Hepatitis C- associated mixed cryoglobulinemia: a crossroad between autoimmunity and lymphoproliferation // *Rheumatology.* 2007; 46: 1234–1242/
7. *Козловская Л. В., Мухин Н. А., Гордовская Н. Б. и др.* Факторы риска прогрессирования криоглобулинемического гломерулонефрита, связанного с вирусом гепатита С // *Клиническая медицина.*— 2001.—№ 4. С.32–35.
Kozlovskaya, L. V., Mukhin N. A. Gordovskaya N. B. etc. risk Factors of progression of cryoglobulinemias glomerulonephritis associated with hepatitis C virus // *Clinical medicine.*—2001.— № 4.— P. 32–35.
8. *Милованова С. Ю., Игнатова М. Т., Некрасова Т. П. и др.* Особенности течения хронического гепатита С с криоглобулинемией // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и проктологии, колопроктологии.*—2005.—Т. XV. № 5.— С. 48–51.
Milovanova S. Yu., Ignatova M. T., Nekrasova T. P. and others. Features of the course of chronic hepatitis C with cryoglobulinemia // *Russian journal of gastroenterology, Hepatology and proctology, Coloproctology.*—2005.— Vol. XV — № 5.— P. 48–51.
9. *Charles E. D., Dustin L. B.* Hepatitis C virus induced cryoglobulinemia. *Kidney Int.* 2009; 76 (8): 818–824.
10. *Ferri C.* Mixed cryoglobulinemia. *Orphanet J Rare.* 2008; 3:25
11. *Козловская Л. В., Гордовская Н. Б., Малышко Е. Ю.* Криоглобулинемическое поражение почек: особенности течения и лечения // *Нефрология и диализ.* 2002. Т. 4. № 1: 4–8.
Kozlovskaya L. V., Gordovskaya N. B., Malyshko Y. Y. Cryoglobulinemia kidney disease: course and treatment // *Nephrology and dialysis.* 2002. Vol. 4. № 1: 4–8.
12. *Мухин Н. А., Козловская Л. В., Малышко Е. Ю.* Криоглобулинемический нефрит, ассоциированный с хронической инфекцией вируса гепатита С // *Тер архив.* 2000; 6:1–5.

- Muhin N. A., Kozlovskaya L. V., Malyshko E. Yu.* Cryoglobulinemic nephritis associated with chronic infection of hepatitis C virus // Ter archive. 2000; 6: 1–5.
13. *Тегай С. В., Лопатина Т. Н., Косминкова Е. Н. и др.* Поражение почек, ассоциированное с вирусами гепатитов В и С. Consilium Med. 2002; Т. 4. № 7:337–341.
Tegai S. V., Lopatina, T. N., Kosmankova E. N. etc. kidney disease associated with hepatitis b and C. Med Consilium. 2002; vol. 4. № 7: 337–341.
 14. *Мухин Н. А.* Нефрология // Национальное руководство краткое издание. -Москва.-2015 г.-с 597
Muhin N. A. Nefrologiya // Nacional'noe rukovodstvo kratkoe izdanie. -Moskva.-2015g.-s 597
 15. *Козловская Л. В., Гордовская Н. Б., Малышко Е. Ю., Тегай С. В., Коротчаева Ю. В. Варшавский В. А., Мирошниченко Н. Г., Милованова С. Ю. и др.* Криоглобулинемическое поражение почек: особенности течения и лечение // Нефрология и диализ. -Т4. -№ 1.-2002.-С. 4–8.
Kozlovskaya L. V., Gordovskaya N. B., Malyshko, E. Y., S. V. Tegay, Korotchaeva, Yu. Varshavsky V. A., Miroshnichenko N. G., Milovanova Yu. S., etc. Cryoglobulinemic kidney disease: course and treatment // Nephrology and dialysis. -Т4. – № 1.-2002.– П. 4–8.
 16. *Saadoun D., Rigon M. R., Sene D. et al.* Rituximab plus Peg-interferon –alfa/ribavirin compared with Peginterferon-alfa/ribavirin in hepatitis C-related mixed cryoglobulinemia. Blood. 2010; 116:326–334.
 17. EASL Recommendation on Treatment of Hepatitis C 2015. European Association for the Study of the Liver. J. of Hepatology. 2015 Jul; 63(1): 199–236
 18. *Дунаева Н. В., Караев В. Е., Воробьева О. А., Мазинг А. В., Лапин С. В., Смирнов А. В.* Противовирусная терапия хронического гепатита С, осложненного системным криоглобулинемическим васкулитом // Журнал Инфектологии. Оригинальное исследование. Том 8.-№ 2.-2016.–С.40–47.
Dunaeva N. V., Karaev V. E., Vorob'eva O. A., Mazing A. V., Lapin S. V., Smirnov A. V. Protivovirusnaya terapiya hronicheskogo gepatita S, oslozhnennogo sistemnym krioglobulinemicheskim vaskulitom // ZHurnal Inektologii. Original'noe issledovanie. -Tom 8.-№ 2.-2016.–S.40–47.
 19. *Konstantinova N., A.* Cryoglobulins and pathology. Moscow: Medicina; 1999 (in Russian).