

## Рекомендации по лечению внепеченочных проявлений хронического гепатита С на основе доказательных исследований

Manuel Ramos-Casals<sup>1,2,3,\*</sup>, Anna Linda Zignego<sup>4</sup>, Clodoveo Ferri<sup>5</sup>, Pilar Brito-Zeron<sup>1,2,6</sup>, Soledad Retamozo<sup>1,7</sup>, Milvia Casato<sup>8</sup>, Peter Lamprecht<sup>9</sup>, Alessandra Mangia<sup>10</sup>, David Saadoun<sup>11,12,13,14</sup>, Athanasios G. Tzioufas<sup>15</sup>, Zobair M. Younossi<sup>16</sup>, Patrice Cacoub<sup>11,12,13,14</sup>, от имени экспертной группы ISG-EHCV†

<sup>1</sup> Laboratory of Autoimmune Diseases Josep Font, CELLEX-IDIBAPS, Barcelona, Spain; <sup>2</sup> Department of Autoimmune Diseases, ICMiD, Hospital Clinic, Barcelona, Spain; <sup>3</sup> Department of Medicine, University of Barcelona, Barcelona, Spain; <sup>4</sup> Interdepartmental Center MASVE, Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence, Florence, Italy; <sup>5</sup> Chair and Rheumatology Unit, Medical School, University of Modena and Reggio Emilia, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Policlinico di Modena, Modena, Italy; <sup>6</sup> Autoimmune Diseases Unit, Department of Medicine, Hospital CIMA - Sanitas, Barcelona, Spain; <sup>7</sup> Rheumatology Department, Hospital Privado Universitario de Cordoba, INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN CIENCIAS DE LA SALUD (INICSA), National Scientific and Technical Research Council, CONICET - CORDOBA - Argentina; <sup>8</sup> Department of Clinical Immunology, Sapienza University of Rome, Italy; <sup>9</sup> Department of Rheumatology & Vasculitis Center, University of Lubeck, Germany; <sup>10</sup> Liver Unit, IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo, Italy; <sup>11</sup> Sorbonne Universites, UPMC Universite Paris 06, UMR 7211, and Inflammation-Immunopathology-Biotherapy Department (DHU i2B), F-75005 Paris, France; <sup>12</sup> INSERM, UMR\_S 959, F-75013 Paris, France; <sup>13</sup> CNRS, FRE3632, F-75005 Paris, France; <sup>14</sup> AP-HP, Groupe Hospitalier Pitie-Salpetriere, Department of Internal Medicine and Clinical Immunology, F-75013 Paris, France; <sup>15</sup> Department of Pathophysiology, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Greece; <sup>16</sup> Chairman, Department of Medicine, Inova Fairfax Medical Campus, Vice President for Research, Inova Health System, Professor of Medicine, VCU-Inova Campus, The Claude Moore Health Education and Research Center, Beatty Center for Integrated Research, Falls Church, VA, USA

**Ключевые слова:** гепатит С, внепеченочные проявления, ПППД, ритуксимаб.

Получено 10 ноября 2016; получено с поправками 5 февраля 2017 г.; принято в печать 6 февраля 2017 г.

† Список членов группы приведен в «Дополнительных материалах».

\* Автор, ответственный за переписку. Адрес: Laboratory of Autoimmune Diseases Josep Font, CELLEX-IDIBAPS, Department of Autoimmune Diseases ICMiD, Hospital Clinic Barcelona, Spain. Tel.: +34 93 2275774; fax: +34 93 2271707.

E-mail: mramos@clinic.ub.es (M. Ramos-Casals)

**Сокращения:** AASLD — Американская ассоциация по изучению болезней печени; EASL — Европейская ассоциация по изучению печени; HCV — вирус гепатита С; IDSA — Американское общество по изучению инфекционных заболеваний; IFN — интерферон; ISG-EHCV — Международная группа исследования внепеченочных проявлений HCV-инфекции; PegIFN — пэгилированный интерферон-α; RBV — рибавирин; ВПП — внепеченочные поражения; КВ — криоглобулинемический васкулит; ПППД — противовирусные препараты прямого действия; РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; СКВ — системная красная волчанка, УВО — устойчивый вирусологический ответ.

### Ключевой момент

Задачей международной консенсусной группы была разработка рекомендаций по лечению гепатита С с внепеченочными проявлениями.

### Введение

Вирус гепатита С (HCV), идентифицированный в 1989 г., имеет линейный однонитевой РНК-геном. Инфекция, вызванная этим гепатотропным вирусом, приводит к циррозу печени и гепатоцеллюлярному раку и является проблемой для здравоохранения всего мира. Известно, что гепатит С чаще других вирусных гепатитов сопровождается внепеченочными поражениями (ВПП), которые классифицируют соответственно основным этиопатогенетическим механизмам (аутоиммунным, воспалительным, метаболическим или неопластическим) [1]. Лечение внепеченочных

## Обзор

проявлений HCV-инфекции должно быть комплексным и требует мультидисциплинарного подхода.

В 1990-е годы разные авторы описали сопровождающие гепатит С разнообразные ВПП, в т. ч. фиброз легких, кожный васкулит, гломерулонефрит, язву роговицы (язву Морена), позднюю кожную порфирию [2–4]. Однако в настоящее время полагают, что некоторые из этих состояний не имеют четкой связи с HCV и как основное внепеченочное проявление хронического гепатита С рассматривают криоглобулинемический васкулит (КВ). Большое внимание привлекают связь между системными и органоспецифическими аутоиммунными поражениями при HCV-инфекции и неопластические гематологические расстройства, обусловленные лимфотропностью HCV [1, 6, 7].

Пока международных рекомендаций по лечению ВПП при HCV-инфекции не существует. Первоначально использовали в основном иммуносупрессивную терапию по тем же схемам, что и при васкулите иной этиологии [8]. Введение в практику первой схемы комбинированной противовирусной терапии (интерферон-α [IFN] + рибавирин [RBV]) значительно повысило выживаемость [9], хотя вирусологическая эффективность этой схемы была невысока (инфекция HCV генотипа 1 поддавалась эрадикации менее чем в 50 % случаев, терапия часто требовала нескольких месяцев и плохо переносилась больными) [10]. Противовирусные препараты прямого действия (ПППД) высокоэффективны, длительного применения не требуют и хорошо переносятся. Терапия ими действенна в 100 % случаев [11–14]. Эти новые препараты дают возможность излечить HCV-инфекцию и облегчить бремя связанных с ней печеночных и внепеченочных осложнений, они вселяют надежду на коренное улучшение исходов гепатита С. В данной статье впервые представлен набор опирающихся на единый подход согласованных рекомендаций экспертов-клиницистов разных специальностей по лечению HCV-инфекции с ВПП в эру ПППД.

### Методы

В 2015 г. был учрежден управляющий комитет Международной группы исследования внепеченочных проявлений HCV-инфекции (ISG-EHCV) во главе с Patrice Casaub (члены комитета: Milvia Casato, Clodoveo Ferri, Peter Lamprecht, Alessandra Mangia, Manuel Ramos-Casals, David Saadoun, Athanasios G. Tzioufas, Zobair M. Younossi, Anna Linda Zignego). В многопрофильную рабочую группу по составлению рекомендаций вошли эксперты международного уровня, имеющие богатый клинический и научный опыт в данной области: ревматологи, терапевты, гепатологи, нефрологи и гематологи. Чтобы выявить связанные с лечением ВПП темы, которые могут привлечь интерес (см. дополнительную табл. S1), ведущая группа (MRC, ALZ, CF и PC) составила открытый список предложений и, исключив совпадающие, классифицировала их на 3 категории: А) стратегия противовирусной терапии; В) предшествующее терапии обследование; С) стратегия непротивовирусной терапии. Она также обсудила перечень ключевых слов, по которым должен будет проводиться поиск публикаций для систематического обзора. Поиск публикаций в PubMed (20 июля 2016 г.) выполнен

MRC, PBZ и SR по ключевым словам «hepatitis C virus», «extrahepatic» и «therapy». Выбор вторичных терминов, необходимых для уточнения определенных формулировок, не ограничивался. Поиск проведен также в базах данных EMBASE и Cochrane Library. В обзор включались: (i) исследования групп взрослых больных с хронической HCV-инфекцией и ВПП; (ii) исследования, в которых применялась противовирусная терапия; (iii) отвечающие первым двум критериям рандомизированные контролируемые, проспективные когортные и ретроспективные когортные исследования, исследования типа «случай-контроль» и серии случаев (описания отдельных случаев включались, только если они были связаны с терапией ПППД; обзоры, экспериментальные исследования на животных, исследования *in vitro* и дублирующие уже включенные статьи в обзор не включены); (iv) исследования, представляющие достаточно полную и ясную информацию о действии изученных препаратов (противовирусных и непротивовирусных) на внепеченочные проявления HCV-инфекции согласно следующим оценкам: наличие или отсутствие улучшения, полный или частичный ответ на терапию либо отсутствие ответа. Кроме того, с этой точки зрения анализировались соответствующие требованиям доказательной медицины современные рекомендации по лечению любых групп больных с HCV-инфекцией: британские 2014 г. [15], латиноамериканские [16], рекомендации Индийской (INASL, 2015 г.) [17], Европейской (EASL, 2016 г.) [18] и американских (AASLD и IDSA, 2015 г.) [19] ассоциаций по изучению болезней печени.

По результатам поиска ведущая группа (MRC, ALZ, CF и PC) разработала первоначальные формулировки, а группа поддержки (PBZ и SR) подготовила обзор соответствующих критериям доказательной медицины исследований, на которые эти формулировки и рекомендации опираются. Принятый набор предварительных рекомендаций рассылался всем членам ISG-EHCV для экспертной оценки в соответствии с дельфийским методом [20]. Для процедуры дельфийской оценки онлайн и достижения консенсуса относительно основных положений и последующих рекомендаций использовались формы Google. Преимущества каждого предложения оценивались по 4-балльной системе (4 — высокие, 3 — умеренные, 2 — слабые, 1 — отсутствие преимуществ), уровень согласия — по 10-балльной (0 — отсутствие согласия, 10 — полное согласие). В первом туре дельфийской процедуры были исключены предложения, преимущества которых сочли высокими менее 80 % участников и средняя оценка согласия по которым не превышала 5 баллов. Предложения, преимущества которых оценены высоко и согласие по которым составило 10 баллов, автоматически считались принятыми. Если согласие составляло 5–9 баллов, содержание или формулировка предложения уточнялись и оно рассылалось на последующий тур дельфийской процедуры до достижения оценки согласия выше 9 баллов. В заключительном туре проводилось онлайн-уточнение формулировок без изменения смысла. В дополнительной табл. S2 представлены окончательные оценки по результатам двух туров дельфийской процедуры. Доказательность данных исследований подразделяли на 5 категорий, обоснованность рекомендаций — на 3 категории [21] (см. дополнительные табл. S3 и S4).

**Ключевой момент**  
 Арсенал средств против HCV недавно увеличился за счет появления новой группы высокоэффективных препаратов — ПППД.

**Ключевой момент**  
 Подавление популяции В-лимфоцитов ритуксимабом в настоящее время широко используется как биологический метод терапии криоглобулинемического васкулита.

**Краткий обзор данных**

Арсенал средств против HCV за последние 5 лет расширился за счет появления целого ряда новых препаратов, так называемых ПППД, прицельно действующих на неструктурные белки, которые играют главную роль в репликации вируса (рис. 1) [22]. Их мишенями являются основные молекулярные компоненты HCV: NS3/4A (для ингибиторов протеазы первого и второго поколений), полимеразы NS5B (для нуклеозидных и нуклеозидных аналогов), белок NS5A. Весной 2011 г. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США одобрило применение первых ингибиторов протеазы NS3/4A (боцепревил и теллапревил) в терапии хронического гепатита С. Ингибиторы протеазы NS3/4A (теллапревил, боцепревил, симепревил, паритапревил,

воксилапревил, асунапревил, grazопревил, глекапревил), блокируя каталитические центры протеазы, препятствуют расщеплению и процессингу полипротеина. Ингибиторы полимеразы NS5B подразделяются на нуклеозидные аналоги (софосбувир), которые в каталитических центрах полимеразы действуют как терминаторы синтеза цепи, и нуклеозидные ингибиторы (дасабувир, беклабувир), которые, связывая различные аллостерические центры, вызывают конформационные изменения, препятствующие действию полимеразы. Наконец, мощный противовирусный эффект демонстрируют ингибиторы NS5A (даклатасвил, ледипасвил, омбитасвил, велпатасвил, элбасвил, пибрентасвил), хотя точный механизм их взаимодействия с белком NS5A и подавления репликации HCV остается неясным [22]. В табл. 1 представлены основные данные об эффективности различных схем противовирусной терапии [23–54]. Кроме противовирусных препаратов последнего поколения при КВ, вызванном HCV, расширяется применение биологического препарата ритуксимаба, целенаправленно действующего на В-лимфоциты [55].

С 2014 г. опубликовано 8 сообщений (4 описания отдельных случаев, 1 серия случаев, 1 ретроспективное и 2 проспективных исследования) о применении ПППД в сочетании с PegIFN + RBV у 50 больных ВПП. Все они, за исключением двух, касались вызванного HCV КВ (табл. 2). Из ПППД использовались в основном ингибиторы протеазы NS3/4A первого поколения (в 21 случае боцепревил, в 20 — теллапревил). Относительно терапии

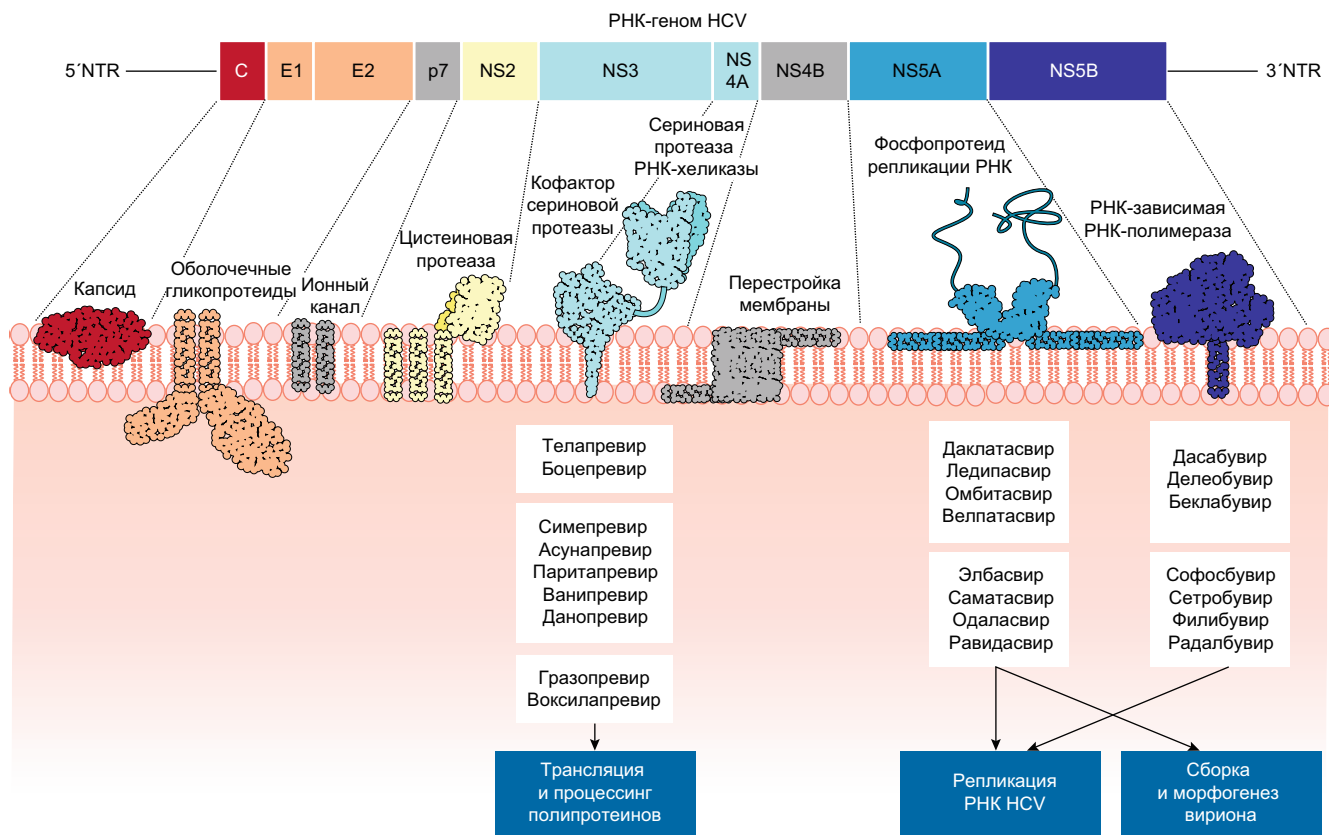


Рис. 1. Некоторые из основных молекулярных компонентов HCV: мишени новых ПППД

**Таблица 1. Клинический, иммунологический и вирусологический ответы на терапию на основе ПППД у больных с HCV-инфекцией с ВПП [23–54]**

Число больных	Группа противовирусных препаратов	ПППД (число случаев)	Клинический ответ			Иммунологический ответ			Вирусологический ответ	
			Полный	Частичный	Отсутствие	Освобождение от криоглобулинов	Повышение уровня С4	Снижение уровня РФ	УВО	Срок наблюдения, нед.
41	PegIFN + RBV	BCP/TLP	29/39	9/39	1/39	14/28	НУ	НУ	26	12–72
9	PegIFN + RBV	SOF (5), SIM + SOF (2), ASP + DCV (2)	6/7	0/7	1/7	6/7	4/5	4/5	8	24–83
50	PegIFN + RBV	BCP/TLP (41), SIM (2), ASP (2), DCV (2), SOF (7)	35/46 (76 %)	9/46 (20 %)	2/46 (4 %)	20/36 (56 %)	4/5 (80 %)	4/5 (80 %)	34 (68 %)	12–83
48	RBV	SOF	23/30	4/30	3/30	13/29	2/3	1/3	40/47	12–36
6	RBV	SIM + SOF	НУ	НУ	НУ	НУ	НУ	НУ	6	24
5	RBV	LDV + SOF (3), PTP + OMT + DSB + RTN (1), DCV + SOF (1)	0/1	1/1	0/1	1/1	НУ	НУ	5	24
59	RBV	SOF (58), PTP (1), OMT (1), DSN (1), RTN (1), SIM (6), DCV (1), LDV (3), RTN (1)	23/31 (74 %)	5/31 (16 %)	3/31 (10 %)	14/30 (47 %)	2/3 (67 %)	1/3 (33 %)	51/58 (88 %)	12–36
25	Не включались	DCV/LDV + SOF	11/15	3/15	1/15	5/14	9/12	7/8	24	4–12
18	Не включались	SIM + SOF	5/11	4/11	2/11	7/10	5/7	1/3	17	12–24
12	Не включались	PTP + OMT + DSB + RTN	10	0	2	5	5/12	6/7	12	12–24
6	Не включались	SIM + DCV (3), GZR + EBR (2), FDP + DLB (1)	2	1	3	3	4	3/4	6	24
61	Не включались	DCV/LDV (28), SOF (43), SIM (21), PTP (12), OMT (12), DSB (12), RTN (12), GZB (2), EBR (2), FDB (1), DLB (1)	28/44 (64 %)	8/44 (18 %)	8/44 (18 %)	20/42 (48 %)	23/36 (64 %)	17/23 (74 %)	59 (97 %)	4–24

ASP — асунапревир; BCP — боцепревир; DCV — даклатавир; DLB — делеобувир; DSB — дасабувир; EBR — элбасвир; FDP — фалдапревир; GZR — гразопревир; LDV — ледипасвир; OMT — омбитасвир; PegIFN — пегилированный интерферон-α; PTP — паритапревир; RBV — рибавирин; RTN — ритонавир; SIM — симепревир; SOF — софосбувир; TLP — теллапревир; НУ — не уточняется; РФ — ревматоидный фактор.

ПППД без интерферона с 2015 г. опубликовано 11 сообщений (6 описаний отдельных случаев, 1 серия случаев, 2 ретроспективных и 2 проспективных исследования). Они охватывают 120 больных ВПП, в т. ч. 115 с вызванным HCV KB (табл. 3); 59 больных получали схемы ПППД-терапии, включающие RBV (табл. 3, А), 61 — схемы без RBV (табл. 3, В).

Сокращение периферической популяции В-лимфоцитов ритуксимабом, которое должно привести к обеднению их клана, образующего криоглобулины, — самый перспективный метод биологической терапии криоглобулинемии в настоящее время. Его первые исследования опубликованы в 2003 г. С тех пор появились сообщения о 14 исследованиях, включавших около 400 больных (1 ретроспективное, 7 проспективных, 3 типа «случай-контроль», 1 клиническое испытание II фазы и 2 рандомизированных контролируемых исследованиях [РКИ]) (табл. 4) [39–52].

## Рекомендации

### Стратегия противовирусной терапии

**Рекомендация 1.** Противовирусная терапия показана всем больным с HCV-инфекцией с ВПП, кроме тех, у кого ожидаемая продолжительность жизни очень невелика по причинам, не связанным с HCV.

Согласно рекомендациям AASLD/IDSA 2015 г. [18, 19], современные данные четко подтверждают пользу противовирусной терапии во всех случаях HCV-инфекции, в т. ч. и сопровождающихся ВПП. Те же рекомендации подчеркивают, что противовирусная терапия особенно необходима при KB и связанных с HCV поражениях почек, которые сопряжены с высочайшим риском смертельных осложнений. Имеются четкие, хотя и опирающиеся только на наблюдательные нерандомизированные исследования, доказательства эффективности эрадикации HCV

Таблица 2. Использование IFN-содержащих схем ПППД-терапии при связанном с HCV KB

Автор (год)	Тип исследования	N	Средний возраст, лет	Пол	Генотип HCV (n)	Тип ВПП	Предшествующая терапия (n)	Криотип (n)	Схема с IFN	ПППД (n), продолжительность курса	Клинический ответ (оценка)	Иммунологический ответ	УВО (процентность наблюдения, нед.)
Ghagnani et al. (2014)	Ретроспективное	5	62	3 Ж, 2 М	Ia (1), Ib (4)	Системный KB (нейропатия во всех случаях)	HV	HV	PegIFN + RBV	BCP (5), 48 нед.	Полный = 5 (100%) Рецидив после отмены противовирусной терапии = 5	HV	УВО = 0 (0%) <sup>a</sup> (24 нед.)
Cornella, Stone (2015)	Серия случаев	3	49	2 Ж, 1 М	I (2), Ia (1)	Тяжелый, устойчивый KB к терапии KB	RTX (1)	HV	PegIFN + RBV	BCP (1), TLP (2)	Отсутствует (RTX-рефрактерная нейропатия) Частичный (тяжелая нейропатия) Полный (поздний в отношении ГН)	Освобождение от криоглобулинов = 0/3	УВО = 3 (72 нед.)
		3	51,3	2 Ж, 1 М	I (2), 1 = HV	Устойчивый KB к терапии KB	RTX (3), KC (1), TLP (преван через 4 нед.)	HV	PegIFN + RBV	SOF (3, в 1 + RTX)	Отсутствует (нейропатия) Не оценивался (ГН) Не сообщается (на фоне RTX повысилась вирусная нагрузка)	Освобождение от криоглобулинов = 2/3	УВО = 3 (100%) (72 нед.)
Saadoun et al. (2015)	Проспективное	30	59	17 Ж, 13 М	Ia (10), Ib (20)	Тяжелый/устойчивый KB к терапии KB	RTX (13, продолжают получать 7), KC (6), PegIFN + RBV (23)	II (26), III (4)	PegIFN + RBV	BCP (13), TLP (17), 72 нед.	Полный = 22 (67%) Частичный = 8 (23%) Рецидив = 2 Снижение средней оценки по BVAS (p < 0,001)	Освобождение от криоглобулинов = 13/24 (56%) Снижение их сывороточной концентрации (p < 0,001) Повышение уровня С4 (p = 0,02) Снижение уровня РФ (p > 0,05)	УВО = 20 (67%) <sup>b</sup> (72 нед.)
Vonasci et al. (2016)	Проспективное	5		HV	Ib (5)	KB	HV	HV	PegIFN + RBV	SIM + SOF (2), SOF (1), ASP + DCV (2)	Полный = 5	Освобождение от криоглобулинов = 4 Повышение уровня С4 = 4 Снижение уровня РФ = 4	УВО = 4 (60%) (24 нед.)

Включены только исследования с числом больных не менее 3; описания 1–2 случаев представлены в дополнительной табл. S7.

ASP — асунапревир; BVAS — Бирмингемская шкала активности васкулита; BCP — боцепревир; DCV — даклатасвир; PegIFN — пегилированный интерферон-α; RBV — рибавирин; RTX — ритуксимаб; SIM — симепревир; SOF — софосбувир; TLP — теллапревир; ГН — гломерулонефрит; Ж — женщины; М — мужчины; KC — кортикостероиды; HV — не уточняется; PФ — ревматоидный фактор.

<sup>a</sup>3 — вирусологический прорыв, 2 — отмена в связи с гематологическим побочным действием.

<sup>b</sup>Продолжающие получать RTX. 4 — УВО, 3 — отсутствие ответа; продолжается кортикостероидная терапия. 3 — УВО, 3 — отсутствие ответа.

Таблица 3. Применение схемПППД-терапии без IFN при HCV-инфекции с ВПП

А. Схемы, включающие рибавирин										
Автор (год)	Тип исследования	Средний возраст, лет	Генотип вируса	Тип ВПП	Предшествующая терапия (n)	Крио-тип (n)	Препараты (n)	Клинический ответ (оценка)	Иммунологический ответ	УВО (длительность наблюдения, нед.)
Size et al. (2015)	Ретроспективное	4	НУ	Активный KB	RTX (3), КС (1)	II (4)	RBV, SOF	Полный = 1 Частичный = 1 Отсутствие = 2	Освобождение от криоглобулинов = 1/3 Снижение их концентрации = 1/3 Повышение уровня С4 = 2/3 Снижение уровня РФ = 1/3	УВО = 3 (12 нед.)
Saadoun et al. (2015)	Проспективное	24	11 Ж, 13 М	Ia (6), Ib (6), 12 = НУ	RTX (4, продолжают получать 3), КС (4, продолжают получать 2), плазмаферез (2)	II (19), НУ (5)	RVB, SOF	Полный = 21 (87,5%) Частичный = 3 (12,5%)	Освобождение от криоглобулинов = 11 (46%) Снижение уровня криоглобулинов в сыворотке (p < 0,05) Повышение уровня С4 (p < 0,05)	УВО = 17/23 (74%) (24 нед.)
Gragnani et al. (2016)	Проспективное	28	16 Ж, 12 М	Ia (1), Ib (7), II (13), III (4), IV (3)	IFN (18)	НУ	RBV, SOF (18), SOF + SIM (6), SOF + LDV (3), SOF + DCV (1)	НУ	НУ	УВО = 28/28 (100%) (24 нед.)
В. Схемы без рибавирина										
Автор (год)	Тип исследования	Средний возраст, лет	Генотип вируса	Тип ВПП	Предшествующая терапия (n)	Крио-тип (n)	Препараты (n)	Клинический ответ (оценка)	Иммунологический ответ	УВО (длительность наблюдения, нед.)
Size et al. (2015)	Ретроспективное	8	НУ	Активный KB	КС (2), плазмаферез (1), СУС (1), RTX (1), USTK (1)	НУ	SOF + SIM	Полный = 4 Частичный = 4	Криоглобулинонегативность = 4/6 Снижение уровня криоглобулинов = 2/6 Повышение уровня С4 = 4/6 Снижение уровня РФ = 0/2	УВО = 7/8 (12 нед.)
Sollima et al. (2016)	Серия случаев	5	2 Ж, 2 М	Устойчивый к терапии KB	RTX и/или IFN + RBV	НУ	3Т	Отсутствие = 2	Криоглобулинонегативность = 1/2	УВО = 2/2 (12 нед.)
		65	2 М	Ia, II		НУ	SOF + DCV	Полный = 1 Отсутствие = 1	Криоглобулинонегативность = 1/2	УВО = 2/2 (12 нед.)
		46	1 М	IV		НУ	SOF + SIM	Отсутствие	Криоглобулинонегативность = 1	УВО12
Volassi et al. (2016)	Проспективное	30	22 Ж, 8 М	Ia (4), Ib (24), IV (2)	КС (8), RTX (1), микронолат (1)	НУ	3Т (10), DV + SOF (10), SIM + DCV (3), GZR + EBR (2), SIM + SOF (2), DCV + SOF (2), FDP + DLB (1)	Полный (10) Полный (8), частичный (2) = 12 Полный (1), частичный (1), отсутствие (1) Полный (1), отсутствие (1) Полный (1), отсутствие (1) Полный (1), частичный (1) Отсутствие (1)	Криоглобулинонегативность = 12 Повышение уровня С4 = 19 Снижение уровня РФ = 17/21	УВО = 29 (24 нед.)
Gragnani et al. (2016)	Проспективное	16	12 Ж, 4 М	Ia (1), Ib (14), III (3)	IFN (7)	НУ	LDV + SOF (7), SIM + SOF (6), DCV + SOF (3)	НУ	НУ	УВО = 16 (24 нед.)

Включены только исследования с числом больных не менее 3; описания 1–2 случаев представлены в дополнительной табл. S7.

3Т — омбитапавирин/паритапавирин/ритонавир/дазабувир; С4 — компонент 4; СУС — циклофосфамид; DCV — даклатапавир; DLB — делебувир; DSB — дасабувир; EBR — эбрасвир; FDP — фалдапревир; GZR — гразопревир; IFN — интерферон-α; LDV — ледипатавир; OMT — омбитапавир; RBV — рибавирин; RTX — ритуксимаб; SIM — симепревир; SOF — софосбувир; USTK — устекинумаб; Ж — женщины; М — мужчины; КС — кортикостероиды; НУ — не уточняется; РФ — ревматоидный фактор.

Таблица 4. Применение ритуксимаба в терапии связанного с HCV криоглобулинемического васкулита

Автор (год)	Характеристика больных	Тип и продолжительность исследования	Терапевтическое вмешательство (n)	Контрольная группа (n)	Клинический ответ на терапию (исследуемая vs контрольная группа)	Нежелательные события
Zaja et al. (2003)	Устойчивость к терапии	Проспективное (24 нед.)	RTX 375 мг/м <sup>2</sup> 4 нед. (15)	Нет	Полный: пурпура 11/12, кожные язвы 5/5, нейтропения 7/7, гломерулонефрит 1/2, В-клеточная лимфома 3/3 Неполный: снижение уровня РФ, криоглобулинов и IgM; повышение уровня С4	Общая частота: 13 % Как причина отмены терапии: 6,6 % Смертность: 0 % Рецидивы: 33 %
Sansonne et al. (2003)	Устойчивость к терапии IFN	Проспективное	RTX 375 мг/м <sup>2</sup> 4 нед. (20)	Нет	Полный: 80 %	Общая частота: тяжелых не было Как причина отмены терапии: 0 % Смертность: 0 % Рецидивы: 25 %
Retgas et al. (2010)	Цирроз	Проспективное (24 нед.)	RTX 375 мг/м <sup>2</sup> 4 нед. (19)	Нет	Полный: 12/19, частичный: 7/19 Уменьшение асцита	Тяжелых не было
Ferri et al. (2011)	Устойчивость к терапии и/или переносимость IFN	Ретроспективный поиск в базе данных PubMed (24 нед.)	RTX 375 мг/м <sup>2</sup> 4 нед. (87)	Нет	Полный: пурпура (74 %), кожные язвы (87 %), нейтропения (44 %)	Общая частота: 7 % Как причина отмены терапии: 4,5 % Смертность: 0 % Рецидивы: нет данных
Visentini et al. (2011)	Устойчивость к терапии и/или переносимость IFN	Проспективное	RTX 250 мг/м <sup>2</sup> 2 нед. (27)	Нет	Полный: 79 % Средний срок до наступления рецидива: 6,5 мес.	Общая частота: 11,1 % Как причина отмены терапии: 3,7 % Смертность: 11,1 % (не связана с побочным действием RTX) Рецидивы: 42 %
Saadoun et al. (2008)	Устойчивость к терапии и/или рецидив	Проспективное (48 нед.)	PegIFN-2b + RBV + RTX 375 мг/м <sup>2</sup> 4 нед. (16)	Нет	Полный: клиническое улучшение 94 %; полный ответ 62 % Вирусологический: у всех больных с клиническим ответом Неполный: снижение уровня криоглобулинов (p = 0,01) и РФ (p = 0,01), повышение уровня С4 (p = 0,009)	Общая частота: 75 % Как причина отмены терапии: 12,5 % Смертность: 6,25 % Рецидивы: 12,5 %
Terrier et al. (2009)	Устойчивость к терапии и/или рецидив	Случай-контроль (48 нед.)	PegIFN + RBV 48 нед. + RTX 375 мг/м <sup>2</sup> 4 нед. (20)	RTX 375 мг/м <sup>2</sup> 4 нед. (12)	Полный: 80 vs 58 %, частичный: 15 vs 9 % Неполный: 67 vs 46 %, частичный: 33 vs 36 % Вирусологический: 55 vs 0 %	Общая частота: 25 vs 25 % Как причина отмены терапии: 25 vs 0 % Смерть: 0 vs 0 % Рецидивы: 15 vs 33 %
Dammacco et al. (2010)	Ранее не получавшие лечения	Случай-контроль (48 нед.)	PegIFN + RBV 48 нед. + RTX 375 мг/м <sup>2</sup> 4 нед. (+ 2 дополнительные инфузии через 5 и 10 мес.) (n = 22)	PegIFN + RBV 48 нед. (15)	Полный: 54,5 vs 33,3 % (p < 0,05) Вирусологический: 83 vs 40 % (p = < 0,01)	Общая частота: 22,7 vs 53 % Как причина отмены терапии: 0 vs 0 % Смерть: 0 vs 0 % Рецидивы: 16,6 vs 60 %

Продолжение на след. странице

Таблица 4. Продолжение

Автор (год)	Характеристика больных	Тип и продолжительность исследования	Терапевтическое вмешательство (n)	Контрольная группа (n)	Клинический ответ на терапию (исследуемая vs контрольная группа)	Нежелательные события
Saadoun et al. (2010)	Ранее не получавшие лечения	Случай-контроль (48 нед.)	RegIFN + RBV 48 нед. + RTX 375 мг/м <sup>2</sup> 4 нед. (38)	RegIFN + RBV 48 нед. (55)	Период времени до клинической ремиссии (5,4 ± 4 vs 8,4 ± 4,7 мес.; <i>p</i> = 0,004) Поражение почек (полный ответ: 80,9 vs 40 %; <i>p</i> = 0,040) Криоглобулинонегативность (68,4 vs 43,6 %; <i>p</i> = 0,001)	Общая частота: 55,3 vs 54,5 % Как причина отмены терапии: 13,2 vs 9,1 % Смерть: 0 vs 0 % Рецидивы: 18,4 vs 54,5 %
Sneller et al. (2012)	Устойчивость к терапии и/или переносимость IFN	РКИ	RTX 375 мг/м <sup>2</sup> 4 нед. (12)	Стандартная иммуносупрессивная терапия (12)	Полный через 6 мес.: 83 vs 8 % ( <i>p</i> < 0,001)	Общая частота: 67 vs 67 % Как причина отмены терапии: 8,3 vs 0 % Смерть: 0 vs 0 %
De Vita et al. (2012)	Устойчивость к терапии и/или переносимость IFN	РКИ (24 мес.)	RTX 1 г 2 раза с интервалом 2 нед. (28)	Стандартная иммуносупрессивная терапия (29)	<b>Основной оцениваемый показатель</b> Выживаемость через 12 (64,3 vs 3,5 %; <i>p</i> < 0,0001) и 24 мес. (60,7 vs 3,5 %; <i>p</i> < 0,0001) <b>Второстепенный оцениваемый показатель</b> Оценка по BVAS снизилась только у получавших RTX (с 11,9 исходно до 7,1; <i>p</i> < 0,001)	Общая частота: 26,1 vs 10,3 % Как причина отмены терапии: 7,1 vs 0 % Смерть: 10,2 vs 3,4 % Рецидивы: 14,3 vs 86,3 %
Visentini et al. (2015)	Устойчивость к терапии IFN + RBV, ее переносимость или рецидив после нее	Однорупповое исследование II фазы	RTX 250 мг/м <sup>2</sup> 2 раза с интервалом 2 нед. (52)	Нет	<b>Основной оцениваемый показатель</b> Полный (оценка по BVAS = 0) или частичный ответ (снижение оценки по BVAS > 50 %) = 41/48 (85 %) <b>Второстепенный оцениваемый показатель</b> Освобождение от криоглобулинов или снижение их уровня > 50 % = 26/48	Общая частота = 6 (11,5 %) Смерть = 6 (11,5 %) Рецидивы: 17/41 ответившего на терапию (41 %)
Quattrocio et al. (2015)	Устойчивость к терапии и/или переносимость IFN	Продолжение исследования De Vita 2012 г.	RTX 1 г 2 раза с интервалом 2 нед. Не вошедшие в исследование повторно (13) Вошедшие в исследование повторно (17)	Нет	Клинический ответ (доступны данные 11 из 17 вошедших в исследование повторно) Полный: 4, частичный: 4, отсутствие: у 3	Общая частота: 9/30 (30 %) Смерть: 6 (20 %)
Roccatello et al. (2016)	Устойчивый к лечению КВ или угрожающий жизни КВ, тяжелые гематологические расстройства	Проспективное	RTX 375 мг/м <sup>2</sup> 4 нед. + 2 дополнительных инфузии RTX спустя 1 и 2 мес. (схема 4 + 2) (31)	Нет	Клинический ответ Полный: 20 (65 %), частичный: 10 (32 %), отсутствие: 1 (3 %)	Общая частота: 10 (32 %) Смерть: 6 (19 %) Рецидивы: 9/30 ответивших на терапию (30 %)

BVAS — Бирмингемская шкала активности васкулита; С4 — компонент 4; RegIFN — пэгилированный интерферон-α; RBV — рибавирин; RTX — ритуксимаб; РФ — ревматоидный фактор.



при ВПП, особенно КВ [1, 7, 55] и связанных с В-клеточной лимфомой [6, 56]. Рекомендации указывают, что противовирусная терапия нецелесообразна только в случаях, когда ожидаемая продолжительность жизни больного очень невелика по не связанным с HCV причинам (например, из-за метастазов рака), но если причиной возможной скорой смерти являются ВПП при HCV-инфекции, преимущества этиотропной терапии очевидны.

Уровень доказательности: 2 для КВ и В-клеточной лимфомы, 3–5 для других ВПП.

Уровень согласия: 9,1/10.

Обоснованность рекомендации: В.

**Рекомендация 2.** Как стандартную при HCV-инфекции с ВПП следует применять терапию ПППД без интерферона (с RBV или без него).

Современные данные четко подтверждают высокую эффективность и редкость побочного действия новых схем ПППД-терапии без IFN по сравнению со старыми, включившими его [57]. Рационально *a priori* расценивать эти схемы как стандартные в случаях HCV-инфекции с ВПП. Опубликованы данные применения ПППД в подобных случаях (в основном, при васкулите) у 170 больных (у 50 — в сочетании с IFN и у 120 — без него). При включении в схему терапии IFN полный клинический ответ и элиминация криоглобулина отмечались немного чаще, чем без него (соответственно в 76 vs 68 % и в 56 vs 47 % случаев), но устойчивый вирусологический ответ (УВО) наблюдался значительно реже (68 vs 92 %) (см. табл. 1). Интерпретация этих данных требует осторожности из-за значительной неоднородности характеристик больных, схем ПППД-терапии и отсутствия контрольных групп. Главным аргументом в пользу отказа от включающих IFN схем является риск развития или усугубления аутоиммунных расстройств под влиянием IFN и его частое побочное действие. В табл. 5 представлены основные опубликованные данные о побочном действии ПППД при ВПП. Частота побочного действия, например бессонницы и возбуждения, при использовании

схем, включающих IFN, заметно выше. Некоторые проявления побочного действия при включении в терапию IFN наблюдались в 2–4 раза чаще, чем без него. Частота преждевременной отмены терапии при включении IFN также была значительно выше (27 %, в основном из-за вирусологической неэффективности, в 1 случае — из-за депрессии), чем без него (8 %, причины — возбуждение, галлюцинации и усиление тревожности или смерть, не связанная с побочным действием препаратов).

Из 120 больных, получавших безинтерфероновую терапию, у 59 ее схема включала RBV и у 61 не включала. При включении RBV полный клинический ответ наблюдался несколько чаще (в 74 vs 64 % случаев), освобождение от криоглобулинов — с одинаковой частотой (47 vs 48 %), но УВО — реже (88 vs 97 %), чем без него (см. табл. 1). Еще раз заметим, что интерпретация результатов требует осторожности из-за неоднородности характеристик больных и схем терапии и отсутствия контрольных групп. При включении в терапевтическую схему RBV необходима осторожность в отношении анемии. При исходном уровне гемоглобина менее 100 г/л RBV не показан [19], особенно при ВПП, сопровождающихся анемией (тяжелой аутоиммунной цитопенией, тяжелом гломерулонефрите).

Данных о клинической эффективности противовирусной терапии при иных, нежели васкулит, аутоиммунных проявлениях (синдроме Шегрена, артрите, кожной волчанке, поражении легких и др.) мало, и они противоречивы. Nissen et al. [58] сообщают, что IFN-α был неэффективен или вызвал ухудшение при связанной с HCV артралгии у 10 (83 %) из 12 больных, при артрите — у всех 5 (100 %), при синдроме Шегрена — у всех 6 (100 %), при утомляемости — у 5 (71 %) из 7, при миалгии — у 3 (75 %) из 4. Isaacs et al. [59] не выявили значительного ослабления проявлений синдрома Шегрена и уменьшения количества пораженных артралгией суставов при терапии PegIFN + RBV у 118 больных с HCV-инфекцией, а Fadda et al. [60] наблюдали обострение связанного с HCV артрита на фоне терапии IFN у 8 (23 %) из 35 больных. В то же

**Таблица 5. Побочное действие ПППД у больных с HCV-связанным криоглобулинемическим васкулитом (сравнение схем с IFN и без него) [29–33]**

Побочный действие	Схемы с IFN (n = 30), n (%)	Схемы без IFN (n = 36), n (%)	Двустороннее p
Утомляемость	20/23 (87)	7 (19)	< 0,001
Депрессия	5/23 (22)	0 (0)	0,007
Бессонница и/или возбуждение	0 (0)	9 (25)	0,003
Тошнота	5/23 (22)	3 (8)	0,241
Кожные токсические реакции	2/23 (9)	2 (6)	0,639
Зуд	9/23 (39)	2 (6)	0,002
Анемия (Hb < 110 г/л)	17/23 (74)	8 (22)	< 0,001
Необходимость применения эритропоэтина	28 (93)	13 (36)	< 0,001
Необходимость переливания эритроцитарной массы	14 (47)	3 (8)	0,001
Нейтропения (< 1500)	20/23 (87)	НУ	НУ
Необходимость применения G-CSF	2 (7)	0 (0)	0,203
Тромбоцитопения (< 100 000)	15/23 (65)	НУ	НУ
Инфекция	11/23 (48)	6 (17)	0,022
Отмена терапии в связи с побочным действием	8 (27)	3 (8)	0,202
Смерть	1 (3)	2 (6)	1,000

G-CSF — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; Hb — гемоглобин; IFN — интерферон-α; НУ — не уточняется.

## Обзор

время Zuckerman et al. [61] сообщают о полном клиническом ответе на терапию IFN у 12 (44 %) из 28 больных со связанным с HCV артритом, сопровождавшимся почти в половине случаев криоглобулинемией. Пока данных, позволяющих обосновать рекомендации при иных, нежели васкулит, заболеваниях нет, и в основном применяют ту же терапию, что и при васкулите.

*Уровень доказательности: 2 для васкулита, 5 для других ВПП.*

*Уровень согласия: 9,39/10.*

*Обоснованность рекомендации: В.*

**Рекомендация 3.** Согласно современным международным рекомендациям, моноинфекцию HCV следует лечить ПППД по схемам без интерферона.

Хотя полной информации о безопасности и эффективности этих схем при ВПП еще нет, представляется разумным следовать международным рекомендациям, пока этот вопрос не изучен более глубоко [18–19]. Опираясь на существующие рекомендации, важно в каждом конкретном случае учитывать тяжесть поражения печени (степень фиброза, наличие компенсированного или декомпенсированного цирроза) и клиническую ситуацию (сопутствующую вирусную инфекцию, состояние после трансплантации печени). Терапия должна строиться с учетом сугубо индивидуальных особенностей поражения печени в сочетании с ВПП разной природы (аутоиммунной, воспалительной, метаболической, неопластической).

*Уровень доказательности: 5.*

*Уровень согласия: 9,14/10.*

*Обоснованность рекомендации: С.*

**Рекомендация 4.** Выбирая между равно эффективными в отношении УВО схемами ПППД-терапии, клиницисты и организаторы здравоохранения должны учитывать не только соотношение затрат и эффективности, но и возможность побочного действия при ВПП.

В табл. 1 представлены доступные в настоящее время данные о применении, по крайней мере в 25 случаях, 1 из 3 схем: PegIFN-RBV + боцепревир/телапревир (у 41 больного), RBV + софосбувир (у 48) и даклатасвир/ледипасвир + софосбувир (у 25). Частота полного клинического ответа составила соответственно 74, 77 и 68 %, элиминации криоглобулинов — 50, 45 и 36 %, УВО — 63, 85 и 96 %. Статистическая мощность выборки недостаточна, чтобы однозначно рекомендовать какую-либо схему как оптимальную при ВПП, так что выбор в каждом случае приходится делать, исходя из индивидуальных особенностей. Однако, учитывая побочное действие IFN и связанную с ним частую необходимость досрочной отмены терапии, преимущества схем без IFN очевидны. Схемы без RBV могут быть первоочередными при ВПП, сопровождающихся падением уровня гемоглобина ниже 100 г/л. При ВПП исходя из соображений безопасности предпочтительны менее продолжительные терапевтические схемы. Кроме того, при выборе ПППД необходимо иметь в виду возможность их взаимодействия с другими одновременно применяемыми средствами [19].

*Уровень доказательности: 3 для КВ, 5 для других ВПП.*

*Уровень согласия: 9,29/10.*

*Обоснованность рекомендации: С.*

**Рекомендация 5.** Если недостаток финансовых ресурсов не позволяет немедленно обеспечить ПППД-терапию всем больным с HCV-инфекцией и ВПП, уместно предоставлять ее в первую очередь больным с наиболее тяжелыми ВПП.

Поскольку рекомендации международные и рассчитаны на приложение во всем мире, невозможно игнорировать различия между странами в финансировании здравоохранения. Там, где оно недостаточно для немедленного предоставления ПППД всем пациентам с ВПП, уместно обеспечить ими хотя бы больных с наиболее высоким риском осложнений. Согласно существующим международным рекомендациям по лечению HCV-инфекции, новые методы терапии должны быть доступны в первую очередь больным с наиболее тяжелыми ее формами, к которым относятся и ВПП. Следует иметь в виду, что устойчивый и полный клинический ответ обычно достигается при предшествующей эрадикации вируса. Тем не менее для оценки приоритетности, неотложности и даже продолжительности ПППД-терапии и необходимости ее дополнения непротивовирусными препаратами важно составить точное представление о тяжести ВПП и связанной с ними потенциальной угрозе жизни соответственно классификации, представленной в рамке 1. Сравнительных исследований результатов современной противовирусной терапии в зависимости от тяжести ВПП пока не опубликовано.

*Уровень доказательности: 5.*

*Уровень согласия: 9,1/10.*

*Обоснованность рекомендации: С.*

### Рамка 1. Классификация тяжести органных поражений при HCV-инфекции с ВПП

#### а. Легкие и среднетяжелые поражения

- Пурпура
- Отдельные эпизодические изъязвления кожи
- Артралгия и/или артрит
- Боль в мышцах и костях невоспалительной природы
- Симптомы общего характера (недомогание, лихорадка)
- Легкая или умеренная нейропатия (сенсорная)

#### б. Тяжелые поражения

- Множественные рецидивирующие незаживающие язвы на коже
- Ишемия пальцев
- Тяжелая нейропатия, моторная или сенсомоторная
- Гломерулонефрит с почечной недостаточностью или без нее либо нефротический синдром
- Интерстициальное поражение легких
- Васкулит ЖКТ (ненекротизирующий)
- Тяжелая аутоиммунная цитопения (клинически выраженная гемолитическая анемия и/или тромбоцитопения)

#### с. Угрожающие жизни поражения

- Быстро прогрессирующий гломерулонефрит
- Поражение ЦНС
- Острый некротический васкулит кишечника
- Кровоизлияния в альвеолы

**Формулировка 6.** При ограниченности ресурсов приоритетным доступом к противовирусной терапии пользуются следующие категории больных с ВПП (в порядке уменьшения приоритета).

**Больные со связанным с HCV васкулитом (например, с КВ).** Подавляющее большинство исследований противовирусной терапии внепеченочных проявлений HCV-инфекции посвящено КВ, который считается прототипом сопровождающих ее аутоиммунных заболеваний, наиболее распространен и влечет за собой угрожающие жизни осложнения [62]. Васкулиты других типов при хронической HCV-инфекции наблюдаются редко. Все авторы отмечают значительное уменьшение проявлений васкулита в результате противовирусной терапии даже при частичном вирусологическом ответе и нередко полное их исчезновение, особенно при устойчивом вирусологическом ответе [62].

*Приоритет: 2,96/3.*

*Уровень доказательности: 3.*

*Обоснованность рекомендации: В.*

**Больные с В-клеточными лимфомами.** Тесная связь В-клеточных неходжкинских лимфом с HCV описана в последние 20 лет. По данным обзора наиболее крупных исследований комбинированной терапии В-клеточных лимфом (в основном, лимфом лимфоидной ткани слизистых и маргинальной зоны) с помощью IFN + RBV, из 205 больных с HCV-инфекцией у 115 (56 %) наблюдался полный ответ лимфомы на терапию и у 48 (23 %) — частичный. У 42 (21 %) пациентов лимфома была устойчива к терапии [63]. Более позднее исследование выявило благоприятное влияние противовирусной терапии (PegIFN + RBV, в 6 случаях с добавлением ингибитора протеазы) на выживаемость у 116 больных В-клеточной лимфомой с HCV-инфекцией, особенно при лимфоме маргинальной зоны, что подтверждает мнение об улучшении исходов HCV-ассоциированной лимфомы благодаря противовирусной терапии [64]. Однако применение схем на основе ПППД описано лишь в единичных случаях [24, 30, 35, 36] и требует дальнейшего изучения. Недавно опубликовано сообщение об очень агрессивной лимфоме из клеток зоны мантии у 2 больных с HCV-инфекцией через месяц от начала противовирусной терапии софосбувиром [65]. Неясно, какое место должны занимать ПППД в терапии при агрессивных лимфомах (диффузной В-крупноклеточной лимфоме) и при ремиссии после цитотоксической терапии [56]. В отсутствие убедительных подтверждений исключительно противовирусная терапия может быть рекомендована только при лимфомах низкой степени злокачественности. При более агрессивных лимфомах она должна сочетаться с химиотерапией и/или ритуксимабом [63]. В некоторых случаях В-лимфомы противовирусная терапия без IFN менее эффективна, чем с его включением, возможно, потому, что IFN оказывает дополнительное антипролиферативное действие. В то же время сочетание ПППД с ритуксимабом может быть эффективнее противовирусной терапии самой по себе.

*Приоритет: 2,84/3.*

*Уровень доказательности: 3.*

*Обоснованность рекомендации: С.*

**Больные с сопутствующими ревматическими и аутоиммунными системными заболеваниями (в частности, синдромом Шегрена, ревматоидным артритом, СКВ).** Из ревматических и аутоиммунных системных заболеваний при хроническом гепатите С описаны преимущественно синдром Шегрена (почти половина случаев), ревматоидный артрит и системная красная волчанка (СКВ) [66]. Благоприятному действию противовирусной терапии при ассоциированных с HCV системных аутоиммунных заболеваниях посвящено очень мало исследований. Doffoel-Hantz et al. [67] сообщают о более выраженной клинической эффективности сочетания IFN- $\alpha$  + RBV по сравнению с монотерапией IFN- $\alpha$  при HCV-ассоциированном синдроме Шегрена, но отмечают тяжелое побочное действие IFN- $\alpha$  более чем в половине случаев. Chen et al. [68] наблюдали реактивацию HCV на фоне иммуносупрессивной терапии у 10 (38 %) из 26 больных СКВ, но не отмечали нарастания активности последней после противовирусной терапии IFN- $\alpha$  + RBV. В исследовании типа «случай-контроль» у больных СКВ без КВ при сопутствующей HCV-инфекции чаще обнаруживались криоглобулины, но сама по себе СКВ и ее кортикостероидная терапия не утяжеляли течение HCV-инфекции [69]. Следует отметить, что применение IFN тоже может сопровождаться развитием некоторых системных аутоиммунных заболеваний, в т. ч. СКВ, синдрома Шегрена, ревматоидного артрита, миозита и саркоидоза [70–73], так что, по-видимому, разумно избегать его включения в схемы противовирусной терапии. Пока убедительных подтверждений преимуществ определенных схем противовирусной терапии при HCV-ассоциированных аутоиммунных системных заболеваниях нет. Используются в основном схемы, рекомендуемые при КВ.

*Приоритет: 2,3/3.*

*Уровень доказательности: 3.*

*Обоснованность рекомендации: С.*

**Больные с сопутствующими органоспецифическими аутоиммунными заболеваниями (в частности, тиреозитом).** Хронической HCV-инфекции относительно часто сопутствуют органоспецифические аутоиммунные заболевания, в основном аутоиммунный тиреозит, а также некриоглобулинемический нефрит, идиопатический фиброз легких, кожные заболевания, такие как красный плоский лишай и поздняя кожная порфирия. Данных о влиянии противовирусной терапии на их течение очень мало. Тиреозит связан в основном с применением IFN, особенно в случаях с антитиреоглобулиновыми и антипероксидазными антителами. Относительно связанных с HCV аутоиммунных кожных заболеваний несколько авторов отмечают обострение поздней кожной порфирии в ответ на терапию IFN- $\alpha$  [74, 75], тогда как малые дозы RBV, по данным Esmail et al. [76], благоприятно действовали при красном плоском лишае и пемфигоиде. Данных о применении ПППД при других связанных с HCV органоспецифических аутоиммунных и метаболических заболеваниях не опубликовано.

*Приоритет: 1,8/3.*

*Уровень доказательности: 4.*

*Обоснованность рекомендации: С.*

## Обзор

**Больные с неспецифическими симптомами общего характера (утомляемостью, хронической болью, фибромиалгией).** При HCV-инфекции нередко симптомы общего характера, такие как фибромиалгия, хроническая боль или стойкая утомляемость, ухудшающие качество жизни больных. При использовании старых терапевтических схем эти симптомы обычно связывали с побочным действием IFN. Однако многие исследователи выявили эти симптомы в большом проценте случаев нелеченной HCV-инфекции, а также обнаружили ухудшение качества жизни вследствие нейрокогнитивных расстройств, связанных непосредственно с HCV-инфекцией и не зависящих от генотипа вируса или стадии фиброза печени. Нейрокогнитивные расстройства, как правило, не сопровождалась структурными изменениями головного мозга, но некоторые исследования выявили в нем методами нейровизуализации метаболические изменения [77]. Улучшение нейропсихологических показателей после спонтанной или связанной с терапией эрадикации вируса указывает на прямую или косвенную роль самого HCV в возникновении нейропсихологических и нейрокогнитивных расстройств [78]. По данным систематического обзора Spiegel et al. [79], физическая работоспособность улучшалась после противовирусной терапии только при УВО, но некоторые исследователи обнаружили ее улучшение независимо от УВО. По-видимому, само по себе освобождение от вируса вызывает благоприятные физиологические изменения [59, 80–82]. Одно исследование эпохи новых ПППД [33] посвящено их влиянию на качество жизни у больных с HCV-ассоциированным КВ. Оно выявило значительное улучшение показателей шкалы оценки физического состояния SF-36 (на 10 % после 24 нед. терапии и на 14 % после 36 нед.). Показатели психического состояния улучшились в среднем после 24 нед. на 4 %, после 36 нед. на 7 %. Younossi et al. [83] недавно опубликовали анализ исходов по самооценкам больных с помощью опросников (SF-36, CLDQ-HCV, FACIT-F и WPAI:SHP) в многоцентровом международном клиническом испытании III фазы софосбувира как монопрепарата и в сочетании с IFN или RBV. Оценка с помощью опросников проводилась до и во время терапии, а также через 24 нед. после нее. Схемы без IFN и RBV продемонстрировали лучшую переносимость, больные выше оценивали свою работоспособность на фоне терапии.

*Приоритет: 1,5/3.*

*Уровень доказательности: 3.*

*Обоснованность рекомендации: С.*

### Обследование до лечения

**Рекомендация 1.** До начала терапии необходимо:

- собрать подробный анамнез и выполнить полное обследование;
- выполнить лабораторные исследования;
- по возможности оценить активность внепеченочных проявлений.

Обследование до начала терапии проводят согласно современным рекомендациям по оценке тяжести поражения печени [19]. Определенные исследования, необходимые для точной диагностики ВПП и оценки их тяжести

(рамка 2), позволяют судить об изменении связанных с ними клинических и лабораторных показателей в ходе терапии. Некоторые из этих исследований по разным причинам (в основном, из-за высокой стоимости или невозможности их выполнения в центральной лаборатории, обслуживающей медицинское учреждение) могут оказаться недоступны.

*Уровень доказательности: 5.*

*Уровень согласия: 9,48/10.*

*Обоснованность рекомендации: С.*

### Рамка 2. Обследование перед началом терапии ВПП при HCV-инфекции

- Подробный сбор анамнеза и физикальное исследование
- Общий клинический анализ крови
- Биохимические показатели функции печени, уровень глюкозы и HbA1c, липидный профиль
- Показатели функции почек (уровень креатинина, общий анализ мочи, уровень протеинурии)
- Антитела (антиядерные, ревматоидный фактор)
- Выявление криоглобулина. При его обнаружении — оценка уровня в сыворотке и типирование
- Уровень комплемента C3 и C4
- Иммунофиксация сывороточных белков
- Неинвазивная оценка стадии фиброза печени
- УЗИ органов брюшной полости
- Рентгенография грудной клетки
- Генотипирование HCV
- Определение концентрации РНК HCV в сыворотке достаточно чувствительным методом (порог доступности определения не выше 25 МЕ/мл)
- Оценка активности ВПП по соответствующим шкалам (FFS или BVAS для васкулита, SLEDAI для СКВ, ESSDAI для синдрома Шегрена)

**Рекомендация В2.** Определение генотипа HCV обязательно, тогда как генотипирование *IL28B* требуется только по индивидуальным показаниям.

Ограниченность данных о влиянии генотипа HCV на результаты ПППД-терапии при ВПП не позволяет предложить обоснованные рекомендации относительно ее схем и продолжительности. Представляется разумным следовать общим рекомендациям по противовирусной терапии HCV-инфекции. Теоретически до появления ПППД, равно эффективных при всех генотипах, знание генотипа может помочь выбрать оптимальную для данного случая схему и продолжительность терапии. Генотип вируса определяют у всех пациентов, но это осложняет и удорожает проведение массовых общенациональных противоэпидемических кампаний. Данные о реальном влиянии на эффективность терапии генотипа *IL28B* не настолько определены, чтобы рекомендовать его обязательное исследование.

Данные о влиянии генотипа HCV и генотипа *IL28B* на течение и исход ВПП очень ограничены. Нам известно только одно исследование при КВ, показавшее, что при HCV генотипа 1 распространенность криоглобулинемии с типичными для КВ чертами и средний возраст больных к

моменту ее выявления относительно выше [84]. По данным некоторых исследований, генотип *IL28B* может служить прогностическим маркером ответа на противовирусную терапию PegIFN + RBV [85] при HCV-ассоциированном КВ, но неинформативен при ПППД-терапии. Sansonno et al. [86] нашли, что генотип *IL28B* С/С является фактором риска криоглобулинемической нефропатии и В-клеточных лимфом при HCV-ассоциированном КВ. Пока неясно, показано ли определение генотипа *IL28B* во всех случаях HCV-инфекции с ВПП.

*Уровень доказательности: 5.*

*Уровень согласия: 9,33/10.*

*Обоснованность рекомендации: С.*

### Тактика непротивовирусной терапии

**Рекомендация 1.** Выбор тактики непротивовирусной терапии зависит от типа и тяжести ВПП.

#### Ключевой момент

Необходимость использования непротивовирусных средств определяется характером внепеченочных проявлений и их тяжестью.

Основной спектр непротивовирусных средств и методов лечения при HCV-инфекции с ВПП включает кортикостероиды, иммунодепрессанты, биологические препараты и плазмаферез. При КВ, пока не стало ясно, что он в большинстве случаев связан с HCV-инфекцией, использовались в основном те же стратегии, что и при других системных васкулитах.

Непротивовирусная терапия рекомендуется при среднетяжелых и особенно при тяжелых органоспецифических ВПП (см. рамку 1). При среднетяжелых и тяжелых проявлениях васкулита для быстрого подавления воспаления назначают кортикостероиды коротким курсом. При осторожном непродолжительном применении они полезны для подавления тяжелых проявлений и достижения быстрого улучшения до начала противовирусной терапии [62]. При кожных язвах, сенсорной нейропатии, гломерулонефрите и других тяжелых проявлениях васкулита назначают метилпреднизолон по 0,5–1,0 г/сут на 3 дня с последующим переходом на преднизон в дозе не более 1 мг/кг/сут. Роль иммунодепрессантов, прежде служивших основой терапии, в эру ПППД сведена к минимуму. Роль плазмафереза и ритуксимаба обсуждается в последующих рекомендациях. Иммуносупрессивная терапия требует тщательного контроля гематологических и других показателей, применения кортикостероидов и циклофосфида, кроме того, медикаментозной профилактики пневмоцистной пневмонии и регулярного наблюдения для ранней диагностики других оппортунистических инфекций. Основой терапии агрессивных диффузных В-крупноклеточных лимфом остаются противоопухолевые и иммуномодулирующие препараты (антрациклины в сочетании с ритуксимабом), как и в HCV-негативных случаях [56].

*Уровень доказательности: 3.*

*Уровень согласия: 9,43.*

*Обоснованность рекомендации: С.*

**Рекомендация 2.** Плазмаферез может служить дополнением к другим методам терапии, особенно при тяжелом и угрожающем жизни КВ.

Плазмаферез, удаляя циркулирующие криоглобулины, прерывает иммуноопосредованную патогенетическую цепочку КВ, поэтому полезен как средство неотложной помощи при угрожающих жизни проявлениях КВ [87] и синдроме повышенной вязкости крови. Однако удаление криоглобулинов не влияет на причину их образования и может привести к феномену отдачи (избыточному образованию после прекращения афереза) [88]. Следовательно, плазмаферез может служить лишь дополнением к остальным методам (противовирусной терапии, сокращению периферической популяции В-лимфоцитов). Уровень доказательности применительно к нему ограничивается клиническими наблюдениями при КВ [89–91].

*Уровень доказательности: 3.*

*Уровень согласия: 9,42/10.*

*Обоснованность рекомендации: С.*

**Рекомендация 3.** Препараты, подавляющие периферическую популяцию В-лимфоцитов, в настоящее время рассматриваются как наилучшая целенаправленная терапия при ВПП при условии индивидуализированной оценки ее преимуществ и рисков.

Наиболее перспективным средством лечения связанной с HCV криоглобулинемии является ритуксимаб (см. табл. 4). Хотя он для терапии ВПП и КВ не лицензирован и применяется вне одобренных показаний, уровень доказательности его благоприятного действия из всех применяемых при ВПП средств наивысший, как по числу охваченных больных (с учетом сообщений из отдельных случаев, более 400), так и по качеству (рандомизированные исследования терапии ВПП посвящены только ритуксимабу). Проспективные исследования показали лучшие результаты при дополнении ритуксимабом прежних стандартных схем противовирусной терапии, чем при противовирусной терапии без него [45, 46]. Petrarca et al. [41] сообщают об отличной переносимости ритуксимаба при циррозе и даже улучшении отдельных показателей тяжести последнего. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании ритуксимаба (375 мг/м<sup>2</sup>/нед. 4 нед. подряд) в 24 случаях устойчивости к противовирусной терапии Sneller et al. [47] через 6 мес. ремиссия сохранялась у 10 больных, получавших ритуксимаб, и у 1 — в контрольной группе (83 vs 8 %), т. е. результат соответствовал критериям досрочного прекращения испытания. De Vita et al. [48] сообщили о результатах большого (59 больных) рандомизированного контролируемого испытания ритуксимаба при не поддающихся лечению проявлениях связанного с HCV тяжелого КВ (кожных язвах, активном гломерулонефрите, периферической нейропатии). Путем рандомизации пациентов относили к группе получавших ритуксимаб (две инфузии по 1 г 1 раз в 2 нед.) или общепринятую иммуносупрессивную терапию (кортикостероиды, азатиоприн или циклофосфид, плазмаферез). Первичным оцениваемым показателем служила доля больных, продолжавших получать начатую терапию. Она составила 71 vs 3 % через 6 мес. и 61 vs 3 % через 2 года соответственно. Оба исследо-

## Обзор

вания не выявили значительного побочного действия ритуксимаба, в т. ч. нарастания вирусной нагрузки HCV или уровня печеночных аминотрансфераз. Следует предостеречь о возможности образования иммунных комплексов ритуксимаба (химерных моноклональных антител) и криоглобулинемических IgM, обладающих активностью ревматоидного фактора, которое может привести к обострению васкулита [92].

*Уровень доказательности: 2.*

*Уровень согласия: 9,19/10.*

*Обоснованность рекомендации: B.*

**Ключевой момент**

Эффективность терапии ВПП оценивается не только вирусологическим ответом, но и влиянием на клинические и иммунологические показатели в целом.

**Формулировка 4.** *Применение противовирусной терапии и иммунодепрессантов и/или биологических препаратов, как правило, должно быть:*

- последовательным (сначала иммунодепрессанты и/или биологические препараты, после уменьшения органных проявлений ВПП — противовирусная терапия; за вариант проголосовало 36,4 %);
- одновременным (за вариант проголосовало 36,4 %);
- последовательным или одновременным в зависимости от особенностей случая (за вариант проголосовало 27,3 %).

Единого мнения относительно сочетания различных вариантов противовирусной и непротивовирусной терапии достигнуто не было из-за отсутствия подтверждающих данных исследований. Представляется целесообразным индивидуальный выбор с учетом аргументов за и против (рамка 3).

**Рамка 3. Выдвинутые членами ISG-EHCV аргументы за и против последовательного или одновременного применения противовирусной и непротивовирусной терапии**

	Одновременное применение	Последовательное применение
ЗА	<p>Быстрое достижение полного ответа при одновременном применении ритуксимаба и ПППД</p> <p>Безопасность одновременного, в случае необходимости, применения</p> <p>Возможность начать оба типа терапии одновременно и как можно раньше, т. к. ответ на некоторые непротивовирусные средства (в частности, ритуксимаб) наступает не сразу и действию обоих типов терапии это не препятствует</p> <p>Преимущества одновременной элиминации вирусной нагрузки и подавления аутоиммунного процесса, вызванного HCV</p> <p>Подавление запущенного вирусом воспалительного аутоиммунного процесса кортикостероидом и/или иммунодепрессантом одновременно с удалением циркулирующего вируса. Такую тактику используют в сходных ситуациях, например при связанном с вирусной инфекцией гемофагоцитарном синдроме, одновременно назначая противовоспалительные препараты (в т. ч. биологические) и противовирусные</p>	<p>Возможность дифференцировать побочное действие препаратов разных групп</p> <p>Предварительное сокращение популяции В-лимфоцитов, способствующее действию противовирусных препаратов</p> <p>Предположительно, лучшая переносимость обоих типов терапии при последовательном применении</p> <p>Большая, по многим данным, безопасность противовирусной терапии после предварительного применения иммунодепрессантов и биологических препаратов у больных с почечной недостаточностью</p>
ПРОТИВ	<p>Трудность контроля побочного действия противовирусной терапии HCV на фоне почечной недостаточности, требующая предварительной стабилизации функции почек</p> <p>Опасность применения противовирусных препаратов при некоторых почечных, легочных или неврологических поражениях. В частности, схемы, включающие IFN, без предварительной непротивовирусной терапии могут утяжелить течение КВ</p> <p>Потенциальный риск усиления токсичности (например, гематологической) при одновременном проведении терапии обоих типов. Предпочтительна, особенно при угрожающих жизни ВПП, предварительная иммуносупрессия</p> <p>Неопределенность относительно потенциального побочного действия ПППД у больных с криоглобулинемией при высоком криокрите (возможность вызванного аутоиммунным процессом образования иммунных комплексов?)</p>	<p>Риск усугубления поражения печени при использовании кортикостероидов, иммунодепрессантов и биологических препаратов без одновременной противовирусной терапии</p> <p>«Рикошетное» ухудшение после быстрой отмены супрессивной терапии, которое может задержать назначение противовирусных препаратов или быть ошибочно расценено как их непереносимость, побочное действие или отсутствие эффекта</p>

**Рекомендация 5.** Об эффективности терапии ВПП следует судить не только по вирусологическому ответу, но и по влиянию на клинические проявления и иммунологические показатели в целом.

Согласованной международной шкалы оценки эффективности терапии ВПП не существует. Опубликованные до настоящего времени исследования оценивали три аспекта ответа на терапию: клинический, иммунологический и вирусологический (см. дополнительную табл. S5). Как уже говорилось, большинство исследований посвящено КВ. Описано много случаев несовпадения этих трех аспектов ответа, делающего оценку эффективности терапии при ВПП значительно более сложной, чем при не сопровождающемся ими гепатите С.

Во времена IFN-терапии часто при удовлетворительном клиническом ответе на нее наблюдался слабый вирусологический ответ. После введения в практику ПППД на смену этой проблеме пришла противоположная — персистенция, возникновение или ухудшение ВПП, несмотря на падение вирусной нагрузки. Для оценки запоздалого клинического ответа при поражении почек или нейропатии необходимо длительное наблюдение.

*Уровень доказательности: 3.*

*Уровень согласия: 9,52/10.*

*Обоснованность рекомендации: С.*

## Заключение

Несомненно, решающим элементом терапии связанных с HCV-инфекцией ВПП является эрадикация вируса. Появление ПППД, занявших основное место в терапии этой инфекции, изменило стратегию достижения этой цели. Как и следовало ожидать, коренные изменения терпел и подход к лечению HCV-инфекции с ВПП.

ВПП, бесспорно, влияют на прогноз HCV-инфекции, качество жизни больных и стоимость лечения [93]. Недавно созданная многопрофильная международная рабочая группа ISG-ENCHV поставила перед собой задачу разработать единый подход к диагностике и лечению HCV-инфекции с ВПП [94]. Как одну из первых целей группа рассматривала разработку международных рекомендаций по ведению больных с внепеченочными проявлениями HCV-инфекции на основе единого мнения, абсолютно необходимую в эпоху ПППД, когда HCV-инфекция потенциально излечима. К сожалению, опыт применения ПППД при ВПП невелик. (За последние 2 года опубликованы только неконтролируемые исследования, охватывающие всего 170 его случаев, в основном при КВ и у отдельных пациентов с В-клеточными лимфомами; данных о применении при других ВПП нет.) С одобрением к применению более эффективных и безопасных противовирусных препаратов IFN утратил главную роль в терапии HCV-инфекции. Вероятно, с введением в практику разрабатываемых в настоящее время новых противовирусных препаратов, эффективность которых в отдельных случаях достигает почти 100 % [95], он полностью исчезнет из употребления. Единого мнения относительно роли кортикостероидов и иммунодепрессантов, прежде основных элементов непротивовирусной терапии ВПП (так же как IFN — противови-

русной), нет. Отсутствует и единство мнений по поводу предполагаемого замещения этих препаратов противовирусной терапией ПППД при легких и среднетяжелых ВПП и ритуксимабом (в отдельных случаях в сочетании с плазмаферезом) — при тяжелых и угрожающих жизни [96], а также перспектив отказа от кортикостероидной терапии ВПП.

### Ключевой момент

Клинический опыт применения ПППД при ВПП очень ограничен. За последние 2 года описано менее 100 случаев, преимущественно при КВ.

Проводить РКИ при HCV-инфекции с ВПП чрезвычайно сложно. Очевидно, уровень доказательности в этой области и впредь будет ограниченным, поэтому рабочая группа видела свою задачу в том, чтобы обобщить и анализировать накопленный в разных странах опыт практического применения новых ПППД при HCV-инфекции с ВПП, пользуясь международной поддержкой ведущих экспертов научных обществ тех направлений медицины, которые оказывают помощь больным данной группы (ревматологов, терапевтов, гепатологов и гематологов). Несмотря на ограниченность имеющихся в нашем распоряжении научных данных, нам впервые удалось согласовать мнения относительно наиболее рациональной терапевтической тактики при этих сложных и потенциально угрожающих жизни формах HCV-инфекции, в т. ч. при нехватке финансовых ресурсов, препятствующей широкому применению ПППД [97]. Разработанные нами рекомендации рассчитаны лишь на ближайшие годы. Они вскоре потребуют пересмотра с более широким международным участием. Мы надеемся, что он позволит дать ответы на вопросы, возникшие уже в процессе обсуждения настоящего документа (см. дополнительную табл. S6). Кроме того, новые ПППД при ВПП применяют всего 2 года и публикации об их использовании охватывают всего 170 случаев. Это результаты неконтролируемых исследований, в основном при КВ, связанном с HCV. Относительно других ВПП убедительных данных нет. По мере появления исследований высокого уровня доказательности (РКИ) и накопления опыта потребуются пересмотр рекомендаций. Учитывая, что за 2 года от начала применения ПППД появилось около 200 публикаций, правомерно ожидать за последующие 2 года как минимум не меньшего их числа и пересмотра некоторых существующих положений. Мы полагаем, что проблема полного излечения ВПП при HCV-инфекции ближе, чем когда-либо, к разрешению, но сложность этиопатогенеза этих тяжелых форм инфекции требует более разносторонней, чем при обычном гепатите С, терапевтической тактики.

### Спонсоры

Создание обзора поддерживалось грантами Fondo de Investigaciones Sanitarias (MRC, INT15/00085), CERCA Programme/Generalitat de Catalunya и “Ajut per a la Recerca Josep Font” (PBZ, Hospital Clinic-Barcelona 2012).

## Обзор

### Конфликты интересов

Д-р Zignego сообщила о получении вознаграждений за работу, не связанную с настоящим обзором, от компаний Bristol-Myers Squibb, Gilead, Abbvie и MSD.

Д-р Younossi сообщил о получении вознаграждений за работу, не связанную с настоящим обзором, от компаний Bristol-Myers Squibb, Gilead, GSK, Abbvie и Intercept.

Д-р Mangia сообщила о получении вознаграждений за работу, не связанную с настоящим обзором, от компаний Bristol-Myers Squibb, Gilead, MSD, Achillion, Janssen и Roche.

Д-р Saadoun сообщил о получении вознаграждений за работу, не связанную с настоящим обзором, от компаний Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, GlaxoSmithKline, Medimmune, Servier, AstraZeneca и Roche.

Д-р Cacoub сообщил о получении вознаграждений от компаний Abbvie, грантов и вознаграждений от компаний Bristol-Myers Squibb и Gilead, грантов от компании Merck Sharp Dohme, вознаграждений от компании Janssen за работу, не связанную с настоящим обзором.

Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов в отношении данного обзора.

### Вклад авторов

Концепция и план обзора: MRC.

Сбор данных: MRC, SR, PBZ.

Анализ и интерпретация данных: все авторы.

Создание рукописи: MRC.

Критическая оценка интеллектуального содержания рукописи: все авторы.

### Уведомления

Авторы выражают благодарность David Buss за помощь в редактировании рукописи.

### Дополнительные материалы

Дополнительные материалы к обзору представлены в англоязычном приложении к журналу на сайте <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.02.010>.

### Литература

- [1] Ramos-Casals M, Font J. Extrahepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:447–455.
- [2] Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, Charlotte F, Olivi M, Piette JC, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. *Multidepartment Virus C. Arthritis Rheum* 1999;42:2204–2212.
- [3] Pawlotsky JM, Roudot-Thoraval F, Simmonds P, Mellor J, Ben Yahia MB, Andre C, et al. Extrahepatic immunologic manifestations in chronic hepatitis C and hepatitis C virus serotypes. *Ann Intern Med* 1995;122:169–173.
- [4] Manns MP, Rambusch EG. Autoimmunity and extrahepatic manifestations in hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 1999;31:39–42.
- [5] Zignego AL, Ferri C, Pileri SA, Caini P, Bianchi FB. Extrahepatic manifestations of Hepatitis C Virus infection: a general overview and guidelines for a clinical approach. *Dig Liver Dis* 2007;39:2–17.
- [6] Terrier B, Cacoub P. Hepatitis C virus and lymphoma development. *Hematol Rep* 2010;2:p14.
- [7] Ferri C, Antonelli A, Mascia MT, Sebastiani M, Fallahi P, Ferrari D, et al. HCV-related autoimmune and neoplastic disorders: the HCV syndrome. *Dig Liver Dis* 2007;39:13–21.
- [8] Ramos-Casals M, Trejo O, Garcia-Carrasco M, Font J. Therapeutic management of extrahepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Rheumatol* 2003;42:818–828.
- [9] Dammacco F, Sansonno D. Therapy for hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis. *N Engl J Med* 2013;369:1035–1045.
- [10] Cacoub P, Terrier B, Saadoun D. Hepatitis C virus-induced vasculitis: therapeutic options. *Ann Rheum Dis* 2014;73:24–30.
- [11] Lam BP, Jeffers T, Younoszai Z, Fazel Y, Younossi ZM. The changing landscape of hepatitis C virus therapy: focus on interferon-free treatment. *Therap Adv Gastroenterol* 2015;8:298–312.
- [12] Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med* 2015;373:2599–2607.
- [13] Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Brau N, Gane EJ, Pianko S, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med* 2015;373:2608–2617.
- [14] Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N Engl J Med* 2015;373:2618–2628.
- [15] Miller MH, Agarwal K, Austin A, Brown A, Barclay ST, Dundas P, et al. Review article: 2014 UK consensus guidelines – hepatitis C management and directacting anti-viral therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1363–1375.
- [16] Mendez-Sanchez N, Parana R, Cheinquer H, Alves de Mattos A, Gadano A, Silva M, et al. Latin American Association for the Study of the Liver recommendations on treatment of hepatitis C. *Ann Hepatol* 2014;13:s4–s66.
- [17] Puri P, Anand AC, Saraswat VA, Acharya SK, Dhiman RK, Sarin SK, et al. Indian National Association for Study of the Liver (INASL) Guidance for Antiviral Therapy Against HCV Infection in 2015. *J Clin Exp Hepatol* 2015;5:221–238.
- [18] EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis. C 2016. *J Hepatol* 2017;66:153–194.
- [19] Hepatitis C guidance. AASLD-IDS recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology* 2015;62:932–954.
- [20] Jones J, Hunter D. Consensus methods for medical and health services research. *BMJ* 1995;311:376–380.
- [21] Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, et al. Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *Am Fam Physician* 2004;69:548–556.
- [22] Holmes JA, Thompson AJ. Interferon-free combination therapies for the treatment of hepatitis C: current insights. *Hepat Med* 2015;7:51–70.
- [23] De Nicola S, Aghemo A, Campise MR, D'Ambrosio R, Rumi MG, Messa P, et al. Telaprevir in a patient with chronic hepatitis C and cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Antivir Ther* 2014;19:527–531.
- [24] Lim LY, La D, Cserti-gazdewich CM, Shah H, Hpte M. Lymphoma Remission by Interferon-Free HCV Eradication Without Chemotherapy 2015;3:69–70.
- [25] Samain A, Duval-Modeste A-B, Joly P, Leblanc C, Massy N, Courville P, et al. First case of drug rash eosinophilia and systemic symptoms due to bocoprevir. *J Hepatol* 2014;60:891–893.
- [26] Urraro T, Gagnani L, Piluso A, Fabbri A, Monti M, Fognani E, et al. Combined Treatment with Antiviral Therapy and Rituximab in Patients with Mixed Cryoglobulinemia: Review of the Literature and Report of a Case Using Direct Antiviral Agents-



- Based Antihepatitis C Virus Therapy. *Case Reports Immunol* 2015;2015:1–5.
- [27] Cornella SL, Stine JG, Kelly V, Caldwell SH, Shah NL. Persistence of mixed cryoglobulinemia despite cure of hepatitis C with new oral antiviral therapy including direct-acting antiviral sofosbuvir: A case series. *Postgrad Med* 2015;5481:1–5.
- [28] Gragnani L, Fabbrizzi A, Triboli E, Urraro T, Boldrini B, Fognani E, et al. Triple antiviral therapy in hepatitis C virus infection with or without mixed cryoglobulinaemia: A prospective, controlled pilot study. *Dig Liver Dis* 2014;46:833–837.
- [29] Saadoun D, Resche Rigon M, Pol S, Thibault V, Blanc F, Pialoux G, et al. PegIFN $\alpha$ /ribavirin/protease inhibitor combination in severe hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis. *J Hepatol* 2015;62:24–30.
- [30] Sultanik P, Klotz C, Brault P, Pol S, Mallet V. Regression of an HCV-associated disseminated marginal zone lymphoma under IFN-free antiviral treatment. *Blood* 2015;125:2446–2447.
- [31] Makara M, Sulyok M, Csacsovszki O, Sulyok Z, Valyi-Nagy I. Successful treatment of HCV-associated cryoglobulinemia with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir and ribavirin: A case report. *J Clin Virol* 2015;72:66–68.
- [32] Sise ME, Bloom AK, Wisocky J, Lin MV, Gustafson JL, Lundquist AL, et al. Treatment of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia with direct-acting antiviral agents. *Hepatology* 2016;63:408–417.
- [33] Saadoun D, Thibault V, Si Ahmed SN, Alric L, Mallet M, Guillaud C, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C virus-associated cryoglobulinemia vasculitis: VASCUVALDIC study. *Ann Rheum Dis* 2015:1–6.
- [34] Sollima S, Milazzo L, Peri AM, Torre A, Antinori S, Galli M. Persistent mixed cryoglobulinaemia vasculitis despite hepatitis C virus eradication after interferon-free antiviral therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2016.
- [35] Rossotti R, Travi G, Pazzi A, Baiguera C, Morra E, Puoti M. Rapid clearance of HCV-related splenic marginal zone lymphoma under an interferon-free, NS3/NS4A inhibitor-based treatment. A case report. *J Hepatol* 2015;62:234–237.
- [36] Misselwitz B, Epprecht J, Mertens J, Biedermann L, Scharl M, Haralambieva E, et al. Orbital Pseudotumor as a Rare Extrahepatic Manifestation of Hepatitis C Infection. *Case Rep Gastroenterol* 2016;10:108–114.
- [37] Pourmorteza M, Tawadros F, Bader G, Al-Tarawneh M, Cook E, Shams W, et al. Successful Treatment of Pyoderma Gangrenosum with Cryoglobulinemia and Hepatitis C. *Am J Case Rep* 2016;17:434–438.
- [38] Ortega-Garcia MP, Ortega-Gonzalez E [Interferon-free treatment regimen for hepatitis C virus infection for extrahepatic manifestations: leukocytoclastic vasculitis]. *Rev Esp Quimioter* 2016;29:44–46.
- [39] Zaja F, De Vita S, Mazzaro C, Sacco S, Damiani D, De Marchi G, et al. Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia. *Blood* 2003;101:3827–3834.
- [40] 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;101:3818–3826.
- [41] Petrarca A, Rigacci L, Caini P, Colagrande S, Romagnoli P, Vizzutti F, et al. Safety and efficacy of rituximab in patients with hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia and severe liver disease. *Blood* 2010;116:335–342.
- [42] Visentini M, Ludovisi S, Petrarca A, Pulvirenti F, Zaramella M, Monti M, et al. A phase II, single-arm multicenter study of low-dose rituximab for refractory mixed cryoglobulinemia secondary to hepatitis C virus infection. *Autoimmun Rev* 2011;10:714–719.
- [43] Saadoun D, Resche-Rigon M, Sene D, Perard L, Karras A, Cacoub P. Rituximab combined with Peg-interferon-ribavirin in refractory hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemia vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1431–1436.
- [44] Terrier B, Saadoun D, Sene D, Sellam J, Perard L, Coppere B, et al. Efficacy and tolerability of rituximab with or without PEGylated interferon alfa-2b plus ribavirin in severe hepatitis C virus-related vasculitis: a long-term followup study of thirty-two patients. *Arthritis Rheum* 2009;60:2531–2540.
- [45] Dammacco F, Tucci FA, Lauletta G, Gatti P, De Re V, Conteduca V, et al. Pegylated interferon-alpha, ribavirin, and rituximab combined therapy of hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia: a long-term study. *Blood* 2010;116:343–353.
- [46] Saadoun D, Resche Rigon M, Sene D, Terrier B, Karras A, Perard L, et al. Rituximab plus Peg-interferon-alpha/ribavirin compared with Peg-interferon-alpha/ribavirin in hepatitis C-related mixed cryoglobulinemia. *Blood* 2010;116:325–326.
- [47] Sneller MC, Hu Z, Langford CA. A randomized controlled trial of rituximab following failure of antiviral therapy for hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012;64:835–842.
- [48] De Vita S, Quartuccio L, Isola M, Mazzaro C, Scaini P, Lenzi M, et al. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012;64:843–853.
- [49] Visentini M, Tinelli C, Colantuono S, Monti M, Ludovisi S, Gragnani L, et al. Efficacy of low-dose rituximab for the treatment of mixed cryoglobulinemia vasculitis: Phase II clinical trial and systematic review. *Autoimmun Rev* 2015;14:889–896.
- [50] Quartuccio L, Zuliani F, Corazza L, Scaini P, Zani R, Lenzi M, et al. Retreatment regimen of rituximab monotherapy given at the relapse of severe HCV-related cryoglobulinemic vasculitis: Long-term follow up data of a randomized controlled multicentre study. *J Autoimmun* 2015;63:88–93.
- [51] Roccatello D, Sciascia S, Baldovino S, Rossi D, Alpa M, Naretto C, et al. Improved (4 Plus 2) Rituximab Protocol for Severe Cases of Mixed Cryoglobulinemia: A 6-Year Observational Study. *Am J Nephrol* 2016;43:251–260.
- [52] Ferri C, Cacoub P, Mazzaro C, Roccatello D, Scaini P, Sebastiani M, et al. Treatment with rituximab in patients with mixed cryoglobulinemia syndrome: results of multicenter cohort study and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2011;11:48–55.
- [53] Bonacci M, Lens S, Londono M-C, Marino Z, Cid MC, Ramos-Casals M, et al. Virologic, Clinical, and Immune Response Outcomes of Patients With Hepatitis C Virus-Associated Cryoglobulinemia Treated With Direct-acting Antivirals. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:575–583.
- [54] Gragnani L, Visentini M, Fognani E, Urraro T, De Santis A, Petracca L, et al. Prospective study of guideline-tailored therapy with direct-acting antivirals for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia. *Hepatology* 2016;64:1473–1482.
- [55] Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Saadoun D. Cryoglobulinemia Vasculitis. *Am J Med* 2015;128:950–955.
- [56] Vannata B, Arcaini L, Zucca E. Hepatitis C virus-associated B-cell non-Hodgkin's lymphomas: what do we know? *Ther Adv Hematol* 2016;7:94–107.
- [57] Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Desbois AC, Saadoun D. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Ther Adv Infect Dis* 2016;3:3–14.
- [58] Nissen MJ, Fontanges E, Allam Y, Zoulim F, Trepo C, Miossec P. Rheumatological manifestations of hepatitis C: incidence in a rheumatology and nonrheumatology setting and the effect of methotrexate and interferon. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:1016–1020.
- [59] Isaacs D, Abdelaziz N, Keller M, Tibble J, Haq I. Measuring the response of extrahepatic symptoms and quality of life to antiviral treatment in patients with hepatitis C. *Hepat Res Treat* 2013;2013:910519.
- [60] 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.
- [61] Zuckerman E, Keren D, Rozenbaum M, Toubi E, Slobodin G, Tamir A, et al. Hepatitis C virus-related arthritis: characteristics and

- response to therapy with interferon alpha. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:579–584.
- [62] Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, Bosch X. The cryoglobulinaemias. *Lancet* 2012;379:348–360.
- [63] Tasleem S, Sood GK. Hepatitis C associated B-cell non-hodgkin lymphoma: clinical features and the role of antiviral therapy. *J Clin Transl Hepatol* 2015;3:134–139.
- [64] Michot J-M, Canioni D, Driss H, Alric L, Cacoub P, Suarez F, et al. Antiviral therapy is associated with a better survival in patients with hepatitis C virus and B-cell non-Hodgkin lymphomas, ANRS HC-13 lympho-C study. *Am J Hematol* 2015;90:197–203.
- [65] Lin RJ, Moskovits T, Diefenbach CS, Hymes KB. Development of highly aggressive mantle cell lymphoma after sofosbuvir treatment of hepatitis C. *Blood Cancer J* 2016;6:e402.
- [66] Ramos-Casals M, Munoz S, Medina F, Jara L-J, Rosas J, Calvo-Alen J, et al. Systemic autoimmune diseases in patients with hepatitis C virus infection: characterization of 1020 cases (The HISPAMEC Registry). *J Rheumatol* 2009;36:1442–1448.
- [67] Doffoel-Hantz V, Loustaud-Ratti V, Ramos-Casals M, Alain S, Bezanahary H, Liozon E, et al. Evolution of Sjogren syndrome associated with hepatitis C virus when chronic hepatitis C is treated by interferon or the association of interferon and ribavirin. *Rev Med Interne* 2005;26:88–94.
- [68] Chen M-H, Chen M-H, Tsai C-Y, Chou C-T, Lin H-Y, Huang D-F, et al. Incidence and antiviral response of hepatitis C virus reactivation in lupus patients undergoing immunosuppressive therapy. *Lupus* 2015;24:1029–1036.
- [69] Perlemuter G, Cacoub P, Sbai A, Hausfater P, Thibault V, Le TH, et al. Hepatitis C virus infection in systemic lupus erythematosus: a case-control study. *J Rheumatol* 2003;30:1473–1478.
- [70] Onishi S, Nagashima T, Kimura H, Matsuyama Y, Yoshio T, Minota S. Systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome induced in a case by interferon-alpha used for the treatment of hepatitis C. *Lupus* 2010;19:753–755.
- [71] Venezia G, Licata A, Di Marco V, Craxi A, Almasio PL. Acute polymyositis during treatment of acute hepatitis C with pegylated interferon alpha-2b. *Dig Liver Dis* 2005;37:882–885.
- [72] Ramos-Casals M, Mana J, Nardi N, Brito-Zeron P, Xaubet A, Sanchez-Tapias JM, et al. Sarcoidosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: analysis of 68 cases. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:69–80.
- [73] Cacopardo B, Benanti F, Pinzone MR, Nunnari G. Rheumatoid arthritis following PEG-interferon-alfa-2a plus ribavirin treatment for chronic hepatitis C: a case report and review of the literature. *BMC Res Notes* 2013;6:437.
- [74] Fernandez I, Castellano G, de Salamanca RE, Colina F, Gomez de la Camara A, Moran MJ, et al. Porphyria cutanea tarda as a predictor of poor response to interferon alpha therapy in chronic hepatitis C. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:314–319.
- [75] Furuta M, Kaito M, Gabazza E, Fujita N, Ishida S, Tamaki S, et al. Ineffective interferon treatment of chronic hepatitis C-associated porphyria cutanea tarda, but with a transient decrease in HCV RNA levels. *J Gastroenterol* 2000;35:60–62.
- [76] Esmail ES, Asal F-HE, Yussif M, Elfert AA. Low dose ribavirin has been effective in the treatment of incapacitating muco-cutaneous extrahepatic manifestations in patients with hepatitis C with contraindication or no access for approved antiviral treatment. *Arab J Gastroenterol* 2015;16:125–128.
- [77] Bladowska J, Zimny A, Knysz B, Malyszczak K, Koltowska A, Szweczyk P, et al. Evaluation of early cerebral metabolic, perfusion and microstructural changes in HCV-positive patients: a pilot study. *J Hepatol* 2013;59:651–657.
- [78] Monaco S, Mariotto S, Ferrari S, Calabrese M, Zanusso G, Gajofatto A, et al. Hepatitis C virus-associated neurocognitive and neuropsychiatric disorders: Advances in 2015. *World J Gastroenterol* 2015;21:11974–11983.
- [79] Spiegel BMR, Younossi ZM, Hays RD, Revicki D, Robbins S, Kanwal F. Impact of hepatitis C on health related quality of life: a systematic review and quantitative assessment. *Hepatology* 2005;41:790–800.
- [80] Wright M, Grieve R, Roberts J, Main J, Thomas HC. Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2006;10:1–113, [iii].
- [81] Neary MP, Cort S, Bayliss MS, Ware JEJ. Sustained virologic response is associated with improved health-related quality of life in relapsed chronic hepatitis C patients. *Semin Liver Dis* 1999;19:77–85.
- [82] Thein HH, Maruff P, Krahn MD, Kaldor JM, Koorey DJ, Brew BJ, et al. Improved cognitive function as a consequence of hepatitis C virus treatment. *HIV Med* 2007;8:520–528.
- [83] Younossi ZM, Stepanova M, Henry L, Nader F, Hunt S. An In-Depth Analysis of Patient-Reported Outcomes in Patients With Chronic Hepatitis C Treated With Different Anti-Viral Regimens. *Am J Gastroenterol* 2016;111:808–816.
- [84] Ramos-Casals M, Fornis X, Brito-Zeron P, Vargas A, Ruiz M, Laguno M, et al. Cryoglobulinaemia associated with hepatitis C virus: influence of HCV genotypes, HCV-RNA viraemia and HIV coinfection. *J Viral Hepat* 2007;14:736–742.
- [85] Boglione L, Cusato J, Allegra S, Cariti G, Di Perri G, D'Avolio A. Role of IL28B genotyping in patients with hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia and response to PEG-IFN and ribavirin treatment. *Arch Virol* 2015;160:2009–2017.
- [86] Sansonno D, Russi S, Serviddio G, Contedduca V, D'Andrea G, Sansonno L, et al. Interleukin 28B gene polymorphisms in hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis. *J Rheumatol* 2014;41:91–98.
- [87] Pietrogrande M, De Vita S, Zignego AL, Pioltelli P, Sansonno D, Sollima S, et al. Recommendations for the management of mixed cryoglobulinemia syndrome in hepatitis C virus-infected patients. *Autoimmun Rev* 2011;10:444–454.
- [88] Retamozo S, Brito-Zeron P, Bosch X, Stone JH, Ramos-Casals M. Cryoglobulinemic disease. *Oncology* 2013;27:1098–1105.
- [89] Giuggioli D, Sebastiani M, Colaci M, Fallahi P, Gragnani L, Zignego AL, et al. Treatment of HCV-related mixed cryoglobulinemia. *Curr Drug Targets* 2015.
- [90] Retamozo S, Diaz-Lagares C, Bosch X, Bove A, Brito-Zeron P, Gomez M-E, et al. Life-Threatening Cryoglobulinemic Patients With Hepatitis C: Clinical Description and Outcome of 279 Patients. *Medicine (Baltimore)* 2013.
- [91] Hausfater P, Cacoub P, Assogba U, Lebon P, Piette JC. Plasma exchange and interferon-alpha pharmacokinetics in patients with hepatitis C virus-associated systemic vasculitis. *Nephron* 2002;91:627–630, doi: 65023.
- [92] Sene D, Ghillani-Dalbin P, Amoura Z, Musset L, Cacoub P. Rituximab may form a complex with IgMkappa mixed cryoglobulin and induce severe systemic reactions in patients with hepatitis C virus-induced vasculitis. *Arthritis Rheum* 2009;60:3848–3855.
- [93] Younossi Z, Park H, Henry L, Adeyemi A, Stepanova M. Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C: A Meta-analysis of Prevalence, Quality of Life, and Economic Burden. *Gastroenterology* 2016;150:1599–1608.
- [94] Ferri C, Ramos-Casals M, Zignego AL, Arcaini L, Roccattello D, Antonelli A. International diagnostic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic manifestations. A multidisciplinary expert statement. *Autoimmun Rev* 2016, [In press].
- [95] Asselah T, Boyer N, Saadoun D, Martinot-Peignoux M, Marcellin P. Directacting antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection: optimizing current IFN-free treatment and future perspectives. *Liver Int* 2016;36:47–57.
- [96] Ghetie D, Mehraban N, Sibley CH. Cold hard facts of cryoglobulinemia: updates on clinical features and treatment advances. *Rheum Dis Clin North Am* 2015;41:93–108, [viii–ix].
- [97] Gentile I, Maraolo AE, Niola M, Graziano V, Borgia G, Paternoster M. Limiting the access to direct-acting antivirals against HCV: an ethical dilemma. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;10:1227–1234.