

© С.Ю. Милованова, Л.В. Лысенко (Козловская), Л.Ю. Милованова, Д.Т. Абдурахманов, М.В. Таранова, А.В. Волков, 2022
УДК [616.153.962.4-008.61 +616.13-002] :616.36-002.2

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-3-30-39

КРИОГЛОБУЛИНЕМИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С HCV-ИНФЕКЦИЕЙ: ПО-ПРЕЖНЕМУ АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА?

Светлана Юрьевна Милованова^{1✉}, *Лидия Владимировна Лысенко (Козловская)*²,
*Людмила Юрьевна Милованова*³, *Джамал Тинович Абдурахманов*⁴,
*Марина Владимировна Таранова*⁵, *Алексей Владимирович Волков*⁶

¹⁻⁵ Кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁶ кафедра психиатрии и наркологии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

¹ s.y.milovanova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2687-6161>

² lidia.v.lysenko@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5835-2269>

³ ludm.milovanova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5599-0350>

⁴ abdjamal@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3160-2771>

⁵ mvtaranova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7363-6195>

⁶ a-1973b@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1873-0189>

РЕФЕРАТ

В обзоре представлены основные данные, посвященные проблеме криоглобулинемического васкулита (КВ), ассоциированного с HCV-инфекцией. Рассмотрены варианты течения, приведены современные диагностические критерии, выбор тактики и эффективность различных схем лечения. Применение современных противовирусных препаратов позволяет добиться эрадикации вируса у 95 % больных. Однако у некоторых пациентов сохраняются клинические и иммунологические маркеры васкулита, несмотря на элиминацию вируса. В статье обсуждается концепция о том, что персистенция В-клеточных клонов после достижения устойчивого вирусологического ответа может лежать в основе патогенеза HCV-независимой реактивации КВ.

Ключевые слова: криоглобулинемический васкулит, HCV-инфекция, препараты прямого противовирусного действия

Для цитирования: Милованова С.Ю., Козловская Л.В., Милованова Л.Ю., Абдурахманов Д.Т., Таранова М.В., Волков А.В. Криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с HCV-инфекцией: по-прежнему актуальная проблема? *Нефрология* 2022;26(3):30-39. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-3-30-39

CRYOGLOBULINEMIC VASCULITIS ASSOCIATED WITH HCV INFECTION: STILL A PROBLEM?

Svetlana Yu. Milovanova^{1✉}, *Lidia V. Lysenko (Kozlovskaya)*²,
*Ludmila Yu. Milovanova*³, *Dgamal T. Abdurahmanov*⁴, *Marina V. Taranova*⁵,
*Alexey V. Volkov*⁶

¹⁻⁵ Department of internal, occupational diseases and rheumatology, First Moscow State Medical University named after I.I. I.M. Sechenov (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁶ Department of Psychiatry and Narcology, First Moscow State Medical University. I.M. Sechenov (Sechenov University), Moscow, Russia

¹ s.y.milovanova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2687-6161>

² lidia.v.lysenko@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5835-2269>

³ ludm.milovanova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5599-0350>

⁴ abdjamal@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3160-2771>

⁵ mvtaranova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7363-6195>

⁶ a-1973b@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1873-0189>

ABSTRACT

The review presents the main data on the problem of cryoglobulinemic vasculitis associated with HCV infection. The options for the course are considered, and modern diagnostic criteria, the choice of tactics, and the effectiveness of various treatment regimens are presented. The use of modern antiviral drugs makes it possible to achieve the eradication of the virus in 95 % of patients. However, in some patients, clinical and immunologic markers of vasculitis persist despite viral clearance. The article

discusses the concept that the persistence of B-cell clones after achieving a sustained virological response may underlie the pathogenesis of HCV-independent CV reactivation.

Keywords: cryoglobulinemic vasculitis, HCV infection, direct-acting antiviral

For citation: Milovanova S.Yu., Lysenko (Kozlovskaya) L.V., Milovanova L.Yu., Abdurahmanov D.T., Taranova M.V., Volkov A.V. Cryoglobulinemic vasculitis associated with HCV infection: still a problem? *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(3): 30-39. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2022-26-3-30-39

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения (WHO), в 2017 г. в мире насчитывалось около 71 млн человек, инфицированных HCV [1]. Несмотря на снижение заболеваемости по сравнению с 2013 г. (130–150 млн), смертность от HCV-инфекции по-прежнему остается высокой, составляя 350 тыс. человек в год [1, 2]. Это связано, в том числе, с разнообразием внепеченочных проявлений, среди которых одно из ведущих мест по влиянию на прогноз занимает смешанная криоглобулинемия (КГ) и ассоциированный с ней системный криоглобулинемический васкулит (КВ) [3–5].

Феномен преципитации белков сыворотки при низкой температуре был впервые описан в 1933 г. Wintrobe и Buell у пациентки с множественной миеломой. За этим феноменом и закрепилось название криоглобулинемии после того как в 1947 г. V. Lerner и G. Watson доказали, что в его основе лежат глобулины [4].

В 1962 М. Meltzer открыл смешанные криоглобулины, состоящие из 2 фракций – иммуноглобулинов G и M, IgM обладал свойствами ревматоидного фактора (РФ) и был способен к криопреципитации в присутствии IgG, поэтому обе субъединицы получили название «смешанные» криоглобулины. Автором была отмечена связь КГ с определенным клиническим симптомокомплексом – пурпурой, артралгиями и слабостью (триада Мельтцера) [6].

В 1974 г. J.C. Brout и соавт. предложили классификацию КГ с выделением 3 ее типов: типы II и III относятся к смешанной КГ, состоящей обычно из поликлонального IgG и анти-IgG – моноклонального IgMк (тип II) или поликлонального IgM (тип III) со свойствами РФ [7]. При этом активация РФ, способность к активации системы комплемента и развитию КВ, как правило, ассоциируются с моноклональным IgMк. Криоглобулинемия III типа является прогностически более благоприятной. Так, по данным G. Lauletta и соавт., среди 62 пациентов – 82,2% с данным типом оставались бессимптомным в течение 15 лет наблюдения [8].

Связь HCV-инфекции с развитием КГ стали отмечать с начала 1990-х годов, сразу после открытия вируса гепатита С.

С усовершенствованием методов определения антител к вирусу гепатита С и РНК вируса гепатита С стало очевидно, что около 90% пациентов с КГ являются носителями этого вируса [9–11]. В результате проведенных исследований смешанную КГ II типа в настоящее время рассматривают как специфический маркер хронической HCV-инфекции. Это подтверждается наличием у больных с КГ HCV в иммунных комплексах (HCVIgG – IgMкРФ) и обнаружением методом флюоресцентной *in situ* гибридизации антигенов вируса и HCV РНК в поврежденных тканях [11, 12].

Изучение HCV-ассоциированной КГ в течение многих лет является одним из приоритетных направлений клиники им Е.М. Тареева, Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). В исследованиях, выполненных в клинике, КГ обнаружены в среднем у трети больных с HCV-инфекцией [3, 13–15]. Полученные нами данные практически не отличаются от приводимых в литературе: частота КГ среди лиц, инфицированных HCV, в Европе оценивается от 30% до 54% [10, 12, 16].

Патогенез HCV-ассоциированной КГ

Решающее значение в патогенезе HCV-ассоциированного КВ имеет лимфотропность HCV с преимущественным вовлечением В-лимфоцитов. Взаимодействие поверхностного белка HCV E2 с CD81 В-лимфоцитов приводит к поли/олиго/моноклональной пролиферации В-лимфоцитов, сопровождающейся продукцией широкого спектра аутоантител и иммунных комплексов, в том числе смешанных криоглобулинов, участвующих в развитии клинических проявлений КВ [11, 12, 16]. Длительная активация В-лимфоцитов у некоторых больных приводит к накоплению генетических мутаций и ведет к развитию злокачественной В-клеточной пролиферации независимо от HCV-инфекции (точка невозврата) (рисунок).

Основные звенья механизма HCV-ассоциированной КГ представлены на рис. 1.

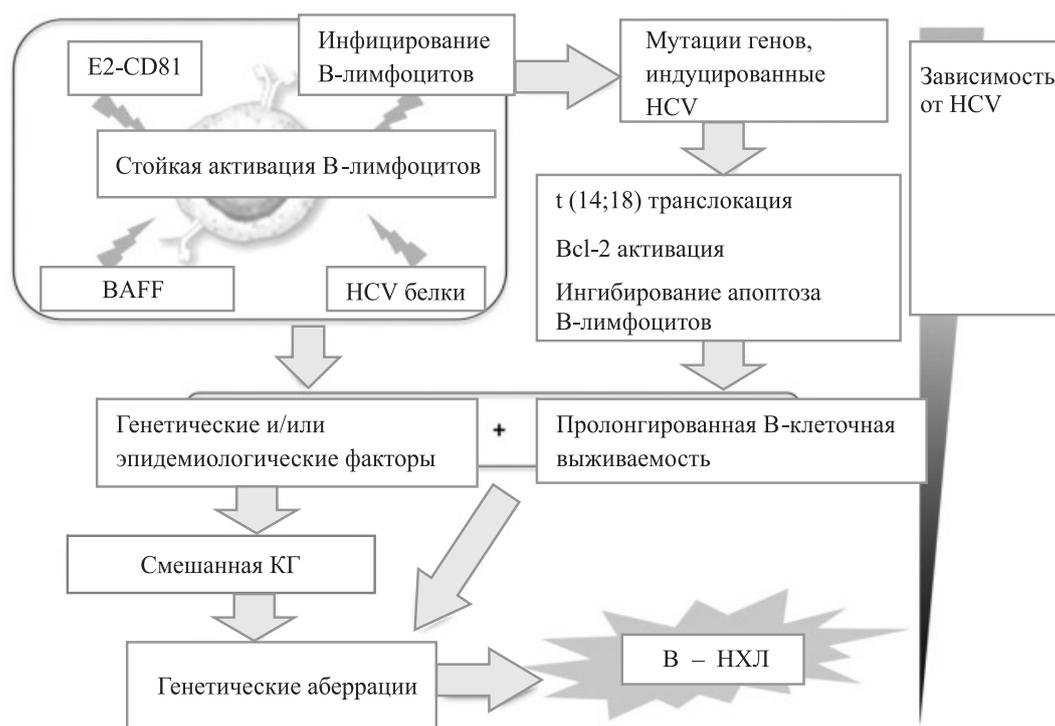


Рисунок. Патогенез КГ, ассоциированной с HCV-инфекцией [16].

Figure. Pathogenesis of CG associated with HCV infection.

Среди факторов риска развития смешанной КГ при HCV-инфекции рассматривают длительную персистенцию вируса, стадию цирроза печени, также генетическую предрасположенность (полиморфизм ряда генов) [17]. В нашем исследовании мы продемонстрировали возможную связь полиморфизма rs2071286 гена NOTCH4 и полиморфизма rs9461776 гена HLA-DRB1/DQA1 с более высоким риском развития смешанной КГ и васкулита у больных с хроническим гепатитом С [18].

В механизме развития смешанной КГ, ассоциированной с HCV-инфекцией, в последнее время придают значение В-лимфоцитарному активирующему фактору BAFF (B-cell activating factor), относящемуся к семейству фактора некроза опухоли, который обладает способностью ингибировать апоптоз, повышать выживаемость аутореактивных В-клеток, а также участвовать в регуляции продукции иммуноглобулинов В-лимфоцитами.

Взаимодействие BAFF с В-лимфоцитами происходит через соединение с клеточным рецептором В-лимфоцитов (BCR), вызывающим усиление сигнала выживаемости и В-клеточной пролиферации. Повышенная выживаемость В-лимфоцитов способствует накоплению генетических изменений, ведущих к опухолевой трансформации [11, 12, 19].

В ряде исследований показано, что В-лимфоциты у больных с HCV-ассоциированной В-клеточной неходжкинской лимфомой, HCV(+)

В-НХЛ спонтанно продуцируют РФ с WA-кросс идиотипом, а при HCV-ассоциированной КГ II типа кодируется VH1-69/JH4 геном иммуноглобулинов. Полагают, что измененный VH1-69/JH4 ген может предрасполагать индивидуума к появлению криоглобулинемии и, возможно, В-НХЛ. Важной патогенетической ступенью в этом процессе считают хромосомную транслокацию t(14,18) и увеличение экспрессии Bcl2 протеина – ингибитора апоптоза и поддержания аномальной В-клеточной выживаемости [19–21].

По-видимому, длительная персистенция HCV – необходимое условие эволюции смешанной КГ III типа, состоящей из двух поликлональных компонентов иммуноглобулинов, во II тип, содержащий моноклональный IgMk [9, 19]. По нашим собственным данным, персистенция HCV до появления смешанной КГ III типа составляет $7,6 \pm 7,7$ года, до развития смешанной КГ II типа – $14,2 \pm 13,7$ года [14, 15].

Моноклональный компонент КГ II типа IgMk обладает высокой иммуногенностью, вызывая развитие иммунокомплексного лейкоцитокластического васкулита с вовлечением сосудов, главным образом малого калибра. В современном понимании термин КВ подразумевает четко очерченную форму системного васкулита, клинико-лабораторные особенности которого патогенетически связаны с наличием КГ [9].

Клиническая картина КВ характеризуется кожной пурпурой, суставным синдромом, поражением периферической нервной системы, почек; возможна трансформация в В-НХЛ. В 2008 г. интернациональная международная группа по изучению внепеченочных проявлений HCV-инфекции (ISG-EHCV) во главе с С. Ferri [12] разработали диагностические критерии HCV(+)КВ, которые были подтверждены в 2017 г. результатами последующих исследований [22] (таблица).

«Определенный» криоглобулинемический васкулит: 1) наличие основных критериев; 2) смешанная криоглобулинемия (\pm низкий С4), два «дополнительных» клинических проявления и два дополнительных лабораторных/морфологических признака.

Согласно классификации Chapel Hill (США, 2012 г.), криоглобулинемический васкулит относится к иммунокомплексным васкулитам мелких сосудов наряду с IgA-васкулитом (Шенлейна–Геноха), гипокомплементемическим уртикарным васкулитом (анти-C1q-васкулит) [23].

Клинические проявления HCV-ассоциированной КГ

КВ наблюдают у 5–10% больных с КГ, ассоциированной с HCV-инфекцией [9, 12, 14]. За период с 1995 по 2011 г. мы проанализировали 1035 больных с HCV-инфекцией, у 339 из них диагностирована КГ, что составило 32,8%. Из этих пациентов мы наблюдали 110 больных ХГ-С с КГ, у 42 (38,2%) диагностирован КВ. Геморрагический кожный васкулит (пурпура) – одно из наиболее частых и характерных клинических проявлений КВ. Пальпируемую пурпуру с локализацией преимущественно в области нижних конечностей наблюдают у 34–70% больных со смешанной КГ (в нашем наблюдении у 38,2%). В части случаев поражение кожи может быть в виде петехиальных кровоизлияний, папул, ливедо и даже язв. В нашем наблюдении язвенно-некротический кожный васкулит отмечен у 9% (из 110 больных). Кожный васкулит, ассоциированный с HCV-инфекцией, быстро регрессирует при условии подавления репликации вируса [12, 14, 15].

Нами выявлена прямая корреляция при HCV(+) КВ между выраженностью кожного васкулита и тяжестью поражения почек. Среди 15 больных HCV(+) КВ с клинически тяжелым поражением почек (нефротический и остронефритический синдромы) у большинства наблюдались геморрагические высыпания на коже выраженностью 3 балла по 3-балльной шкале, в том числе у 3 из них – язвенно-некротический ангиит.

Астению отмечают у большинства (80%), артралгии – у 30–60% больных, фибромиалгия и неэрозивные олигоартриты встречаются реже [9]. Поражение нервной системы относится к частым симптомам, выявляется у 30–60% (в нашем наблюдении 31,8%), протекает в виде острой или подострой симметричной периферической полиневропатии (сенсорной, сенсорно-моторной), манифестирующей парестезиями, онемением и двигательными нарушениями нижних конечностей и/или множественными мононевритами. Иногда эти изменения являются первыми признаками заболевания. Возможно вовлечение ЦНС, которое включает нейрокогнитивные и нейропсихические расстройства [24]. Также наблюдаются сексуальные нарушения, депрессия, тревога, бессонница [24].

Одним из наиболее прогностически тяжелых проявлений HCV(+) КВ является поражение почек – криоглобулинемический гломерулонефрит (ГН) – развивается у 20–30% пациентов, по нашим собственным данным – у 25,4% [25, 27]. Клинические признаки поражения почек в большинстве случаев возникают через месяцы и годы (в среднем через 48 мес) после первых клинических симптомов КВ, в нашем наблюдении – у 14% больных поражение почек возникало одновременно с другими симптомами КВ (кожная пурпура, триада Мельтцера, невропатия, синдромы Рейно и Шегрена, поражение желудочно-кишечного тракта, легких) и даже предшествовали им («нефритические маски» КВ).

Криоглобулинемический гломерулонефрит, по нашим данным (у 26%), примерно в половине случаев характеризуется умеренным мочевым синдромом (умеренной протеинурией, эритроци-

Таблица / Table

Диагностические критерии HCV(+)КВ

Diagnostic criteria for HCV(+)CV

Критерии	Клинические	Лабораторные	Морфологические
Основные	Сосудистая пурпура	Наличие смешанных криоглобулинов, главным образом II типа с моноклональным IgMκ, снижение С4	Лейкоцитокластический васкулит
Дополнительные	Хронический гепатит, МКГН, периферическая невропатия, язвы кожи голеней и др.	Активность ревматоидного фактора, HCV-инфекция	Поли- и моноклональная пролиферация В-лимфоцитов в печени и/или костном мозге

турией), но также тяжелым остроснефритическим (у 25%) или нефротическим (у 20%) синдромами. Для всех вариантов криоглобулинемического нефрита была характерна тяжелая артериальная гипертензия. Почечная недостаточность, в том числе быстро прогрессирующая, развилась у 1/3 больных. В проведенном нами исследовании у большинства (75%) больных выявлялась морфологическая картина криоглобулинемического мезангиокапиллярного гломерулонефрита (МКГН). Морфологические изменения в почках при криоглобулинемическом МКГН отличаются наличием внутрикапиллярных тромбов состоящих из криоглобулинов, которые при электронной микроскопии имеют вид фибриллярных или кристаллоидных структур; гиперклеточностью клубочков из-за инфильтрации лейкоцитами; удвоением и утолщением базальной мембраны, васкулитом артерий мелкого и среднего калибра с участками фибриноидного некроза и моноцитарной инфильтрацией стенки; примерно в 10% случаев обнаруживают зоны централобулярного склероза [13].

У 25% больных обычно с умеренно выраженным мочевым синдромом, в том числе после интенсивной терапии, при гистологическом исследовании наблюдается картина мезангиопротративного ГН (МПГН).

В нашем более раннем наблюдении [13] среди 50 больных все тяжелые формы ГН с нефротическим или остроснефритическим синдромами, в том числе с олигурической острой почечной недостаточностью, сопровождались высоким уровнем смешанной КГ II типа (более 800 мкг/мл, криокрит более 5%).

Менее частыми проявлениями HCV(+)КГ является поражение легких (5%), желудочно-кишечного тракта (3%), сердечно-сосудистой системы (5%). Поражение легких характеризуется одышкой при физической нагрузке, сухим или продуктивным кашлем, возможно развитие геморрагического альвеолита и интерстициального фиброза легких с плевральными выпотами или без них. Описаны отдельные случаи облитерирующего бронхиолита с последующим развитием пневмонии [28]. Считают, что эти респираторные симптомы, вероятно, обусловлены легочным васкулитом с участием мелких артерий, капилляров и венул [12, 28]. Поражение желудочно-кишечного тракта вследствие васкулита мелких и средних сосудов с развитием ишемии кишечной стенки клинически проявляется болью в животе, стулом с примесью крови, которые могут имитировать острый живот [29]. Имеются данные о

возможности формирования сердечно-сосудистой недостаточности, дилатационной и гипертрофической кардиомиопатий, что связывают с васкулитом сосудов миокарда [30–32]. Имеются единичные наблюдения 0,5% пациентов с болями в костях. На рентгенограммах выявляются утолщение и склероз диафизарной кортикальной части кости [33, 34] с повышением сывороточного уровня активности костной щелочной фосфатазы. Развитие остеосклероза, обусловленного HCV-инфекцией, объясняют дисбалансом активатора остеопротегерина / рецептора лиганда ядерного фактора-kB [35, 36].

Большое количество работ было посвящено лимфотропным свойствам HCV. Первые описания у больных с КГ развития В-клеточных злокачественных лимфом относятся еще к 1989 г. В 1994 г. Ferri и соавт., Pozzato и соавт. указали на неслучайную связь В-НХЛ с HCV-инфекцией. При этом риск В-НХЛ повышается с удлинением течения HCV-инфекции: время от начала HCV-инфекции до диагноза В-НХЛ составляет в среднем 15 лет. Трансформация ассоциированной с HCV доброкачественной реактивной В-клеточной пролиферации в злокачественную опухоль происходит, как полагают, в результате последовательных повторных мутаций с отбором автономного опухолевого клона [16, 37–40].

Наиболее распространенные гистотипы В-НХЛ включают низкой степени злокачественности (low grade) лимфому маргинальной зоны (преимущественно селезенки), лимфоплазмочитарную лимфому, макроглобулинемию Вальденстрема и диффузную крупно-клеточную лимфому. Значительно реже описано развитие фолликулярной лимфомы [40].

Особенностью В-НХЛ, ассоциированных с HCV-инфекцией, является: старший возраст заболевших, часто экстранодальная локализация (печень, селезенка, слюнные железы), развитие через длительный период (более 15 лет) от момента инфицирования, отсутствие четкой связи с определенным генотипом HCV, наличие сухого синдрома.

По данным F. Dammasso и соавт, через 15 лет наблюдения за пациентами с КВ суммарная выживаемость составила 70,2%, причем продолжительность жизни была значительно выше у пациентов с КВ, получающих противовирусную терапию и достигающих устойчивого вирусологического ответа (УВО), чем у тех, кто не получал лечение [9]. За этот период наблюдения уровень смертности среди пациентов с КВ составил

29,7%. Главными причинами смерти были тяжелые инфекции, а также цирроз печени и почечная недостаточность. При этом сердечная и дыхательная недостаточности среди причин смерти отмечались реже [9]. Перспективы улучшения долгосрочной выживаемости пациентов с HCV(+) КВ связывают с внедрением в практику противовирусных препаратов прямого действия (ПППД). Ожидается, что использование этих препаратов значительно улучшит продолжительность жизни HCV(+) КВ-пациентов.

Лечение КВ, ассоциированного с HCV-инфекцией

Изменения тактики лечения больных, произошедшие в последние два десятилетия, тесно связаны с эволюцией представлений об этиологии и патогенезе КВ. Исходя из иммуновоспалительной природы КВ, основной акцент в лечении был направлен на глюкокортикостероиды без или с присоединением циклофосфида, внутривенные введения иммуноглобулина и плазмаобмен. Такой подход, однако, был недостаточно эффективным и не гарантировал сохранение длительной ремиссии. Установление этиологии заболевания с ролью HCV, как основной причины смешанной КГ, радикально повлияло на тактику лечения больных ассоциированным с HCV (+) КВ. К противовирусной терапии (ПВТ) стали относиться как наиболее важной составляющей в ведении больных с HCV (+) КВ, способной привести к стойкой ремиссии васкулита.

Однако сложность патогенеза КВ, представляющего собой одновременно и хроническую прогрессирующую инфекцию, и индуцированную HCV(+) В-клеточную лимфопролиферацию, и аутоиммунный процесс, обуславливает необходимость применения средств, действующих на различные его звенья. Американская и Европейская ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD, EASL) и итальянское медицинское агентство (AIFA) разработали рекомендации по лечению пациентов с HCV(+) КВ с учетом тяжести клинических проявлений и активности васкулита [41].

Целью терапии больных с HCV(+) КВ является достижение полного ответа, который складывается из вирусологического (достижение устойчивого вирусологического ответа – УВО), клинического (исчезновение клинических проявлений васкулита) и иммунологического (исчезновение КГ, нормализация РФ, комплемента) [41–46]. Эрадикация вируса снижает риск развития злокачественных лимфопролиферативных заболеваний

в результате устранения антигенной стимуляции В-лимфоцитов.

До 2011 года для лечения больных с HCV-инфекцией применялись препараты интерферона-альфа в сочетании с рибавирином, что приводило к эрадикации HCV в среднем в 40–60% случаев. При циррозе печени эффективность лечения была еще ниже. При этом ИНФ-альфа мог оказывать серьезные нежелательные явления и даже обострять течение КВ либо индуцировать развитие других аутоиммунных болезней. В клинике им. Е.М. Тареева ПВТ проводилась у 25 больных с HCV(+) КВ, у 18 – применялась комбинированная ПВТ препаратами пегилированного ИНФ- α и рибавирина, у 7 – монотерапия ИНФ- α . Монотерапия ПВТ назначалась при низкой активности васкулита. В целом УВО достигнут у 48,0%, полная клиническая ремиссия васкулита – у 68%, элиминация КГ – у 32,0%, частичный иммунологический ответ – у 20,0% больных. Установлена связь клинического ($\chi^2=20,23$; $p=0,002$) и иммунологического ($\chi^2=29,11$; $p=0,005$) ответов с достижением УВО [15].

Применение новых пероральных препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) для лечения HCV(+) КВ значительно повысило частоту достижения УВО и в результате привело к улучшению прогноза [44–48].

ПППД представляют собой ингибиторы неструктурных белков вируса NS3/NS4 (симепре-вир, паритапревир, grazопревир и др), NS5A (ледипасвир, даклатасвир, омбитасвир, элбатасвир, велпатасвир и др) и NS5B (софосбувир, дасабу-вир и др). ПППД вызывают УВО в 95% случаев и более и при этом имеют небольшое количество нежелательных явлений. Они удобны в применении, так как позволяют значительно сократить длительность лечения – до 8–12 нед. А.Ж. Van der Meer и соавт. в убедительном исследовании, которое включало 530 больных с HCV-инфекцией, показали, что достижение УВО приводит к снижению смертности от любой причины на 74%, развитие ГЦК – на 85% и на 93% – уменьшению смертности, связанной с ЦП, и необходимости в трансплантации печени [48].

Показана высокая эффективность ПППД последнего поколения и у пациентов с HCV(+) КВ. В исследовании L. Gragnani и соавт. (2016 г.) все 44 наблюдаемых ими пациента с HCV(+) КВ, получавшие безинтерфероновую ПВТ на основе софосбувира, достигли быстрого вирусологического ответа на 4-й неделе терапии. Эффективность и безопасность терапии оценивали в течение, как

минимум, 24 нед после ее начала; у 34% пациентов достигнута полная клиническая ремиссия, у 32% – наблюдалось улучшение всех симптомов КВ, 27% ответили на терапию частично (исчезновение, как минимум, половины симптомов) и 7% – не ответили на терапию [47]. В исследовании VASCUVALDIC [24 пациента с HCV(+) КВ], полная клиническая ремиссия наблюдалась в 87,5% случаев, при этом только 17% больных получали ритуксимаб или ГКС по поводу тяжелых форм КВ [49].

Исследование VASCUVALDIC, включившее 24 пациента с HCV(+) КВ, продемонстрировало высокую частоту среди них полной клинической ремиссии (87,5%), при этом только 17% больных получали ритуксимаб или ГКС по поводу тяжелых форм КВ [49].

Однако в результате увеличения длительности наблюдения за больными после ПБТ оказалось, что у части больных, несмотря на достижение УВО, сохраняются повышенный уровень КГ и активности РФ, снижение комплемента и возникают поздние (в сроки свыше 6 мес после ПБТ) рецидивы васкулита и наблюдаются случаи развития В-лимфомы при сохранении авиремии [50]. Так, в Российском исследовании среди 25 больных с HCV(+) КВ и/или КГ и УВО после лечения асунапревиром и даклатасвиром полный клинический ответ (ремиссия кожной пурпуры и гломеруло-нефрита) наблюдались в 67% и 56% случаев соответственно, а криоглобулины исчезли из сыворотки крови только в 29% случаев [51]. В другом совместном Российско-итальянском исследовании с участием нашей клиники среди 67 больных с HCV-ассоциированной СКГ и УВО после лечения ПППД в течение 2 лет наблюдения полный клинический ответ (ремиссия кожной пурпуры, артралгии и нейропатии) отмечен в 60% случаев, а полный иммунологический ответ (исчезновение криоглобулинов) – только в 19% случаев [52].

Как возможную причину такой диссоциации обсуждают персистенцию HCV в лимфоцитах («латентная» HCV-инфекция), об этом свидетельствует отмеченная у этих больных корреляция между наличием РНК HCV в В-лимфоцитах и уровнем иммунологических маркеров в сыворотке крови – КГ, РФ, снижение комплемента. Однако не исключается возможность продолжающейся независимой от вируса (после его элиминации) лимфопролиферации. Определенное значение придают генетическим факторам, а также сохранению высокой продукции стимулятора В-лимфоцитов [50, 52].

В 2012 году Visentini и соавт. изучали персистенцию циркулирующих В-клеточных клонов у больных с HCV(+) КВ в течение нескольких месяцев после успешной противовирусной терапии с достижением клинического ответа [53]. Авторы сообщают о 4 пациентах, у которых, несмотря на эрадикацию HCV, был рецидив васкулита спустя 1,5, 1,8, 2,5 и 13 лет после успешного противовирусного лечения. При этом у 3 из них рецидивы были тесно связаны с респираторными инфекциями и у одного – с впервые выявленным раком легких. Сообщается также о случае рецидива КВ у излеченного от ХГС пациента после вакцинации против гриппа. Высказывается предположение, что продукция большого количества иммунных комплексов, как это происходит во время инфекций, при онкологических заболеваниях и вакцинации, может запускать реактивацию В-клеточных клонов путем связывания с их рецепторами через сохраняющуюся активность РФ [53].

Так, в исследовании Bonacci и соавт. [52] циркулирующие криоглобулины выявлялись почти у 20% пациентов в течение 2 лет наблюдения, из чего следует, что некоторая иммунологическая активация сохраняется длительное время после ликвидации вируса. Возможно, что неполное подавление клональной пролиферации В-клеток может вновь запускать продукцию криоглобулинов уже без участия вирусного триггера. В пользу этого свидетельствует тот факт, что в данном исследовании длительность инфицирования HCV не влияла на персистенцию криоглобулинов. С другой стороны – возможно допустить сохранение частиц РНК HCV в криопреципитате. Авторы особо подчеркивают тот факт, что у большинства пациентов с рецидивами КВ был цирроз, и именно нарушением функционирования печени при циррозе авторы объясняют снижение элиминирования иммунных комплексов.

Существование независимой от вируса олиго- и моноклональной В-лимфопролиферации обосновывает применения у больных с HCV(+) КВ современных биологических препаратов с анти-В-клеточным механизмом действия. Среди этих препаратов наиболее апробированы в клинической практике химерные моноклональные антитела к CD20 (ритуксимаб), вызывающие лизис и апоптоз В-лимфоцитов и, таким образом, воздействующие на олиго- и моноклональную лимфопролиферацию [53].

К настоящему времени показана высокая эффективность ритуксимаба у больных с тяжелыми формами HCV(+) КВ, резистентными к предше-

ствующей иммуносупрессивной и/или ПВТ– достижение клинического улучшения у 80–90%, полная ремиссия – почти у половины больных. К недостаткам этого лечения относится возможность развития обострения васкулита через несколько месяцев после лечения, а также установленная возможность активации вирусной репликации после лечения. Кроме того, возможно развитие рефрактерности к ритуксимабу [9, 54].

В клинике им. Е.М. Тареева ритуксимаб был применен у 15 больных с тяжелым криоглобулинемическим васкулитом. При сочетании с ПВТ был достигнут устойчивый вирусологический ответ у 48%, полная клиническая ремиссия – у 68% больных. Такой подход имел преимущество перед традиционной иммуносупрессивной терапией в отношении отдаленных результатов лечения. Однако не исключено, что неполное подавление пролиферации В-клеточного клона, нередкое при КГ, может создавать риск возникновения вирус-независимых рецидивов КВ [24].

В этой связи представляется оправданным проведение повторных курсов терапии ритуксимабом для снижения риска рецидива у пациентов с КВ, особенно в случае персистенции у них клональных CD19 и CD20 В-клеток или сохранения КГ после эрадикации HCV [22].

Таким образом, в лечении больных с HCV(+) КВ ПВТ рассматривают в качестве основного метода лечения. В то же время считают более эффективным (особенно при тяжелых формах васкулита) сочетание ПППД с препаратами, воздействующими на В-клеточное звено аутореактивных лимфоцитов (ритуксимаб). Такая тактика позволяет радикально улучшить прогноз почти у 50% больных. Появление в настоящее время новых противовирусных, а также новых классов генно-инженерных биологических препаратов (например, CD20 моноклональных антител –офатумаба), который влияет на эпитопы отличные от распознаваемых ритуксимабом, позволяет рассчитывать на дальнейшее повышение эффективности лечения больных с HCV(+) КВ.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

- World Health Organization. Global hepatitis report 2017. Geneva: WHO. 2017; 83
- World Health Organization. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection: July 2018. Geneva: WHO. 2018; 108
- Игнатова ТМ. Внепеченочные проявления хронического гепатита С. *Тер Арх* 1998; 70 (11): 9–16
- Ignatova TM. Extrahepatic manifestation of chronic hepatitis C virus infection. *Ter Arh* 1998; 70 (11): 9–16
- Gorevic PD, Kassab HJ, Levo Y et al. Mixed cryoglobulinemia: Clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients. *Am J Med* 1980; 69:287–308. doi: 10.1016/0002-9343(80)90390-3
- Zignego AL, Giannelli F, Marocchi ME et al. T(14;18) translocation in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2000; 31(2): 474–479. doi:10.1002/HEP.510310230
- Meltzer M, Franklin EC, Elisa K et al. Cryoglobulinemia – a clinical and laboratory study. II. Cryoglobulins with rheumatoid factor activity. *Am J Med* 1966; 40:837–856. doi: 10.1016/0002-9343(66)90200-2
- Brouet JC, Clouvel JP, Danon F et al. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. *Am J Med* 1974; 57: 775–788. doi: 10.1016/0002-9343(74)90852-3
- Lauletta G, Russi S, Conteduca V et al. Impact of cryoglobulinemic syndrome on the outcome of chronic hepatitis C virus infection: a 15 – year prospective study. *Medicine (Baltimore)* 2013; 92(5): 245–256. doi: 10.1097/MD.0b013e31829d2abc
- Dammacco F, Lauletta G, Russi S, Leone P et al. Clinical practice: hepatitis C virus infection? Cryoglobulinemia and cryoglobulinemic vasculitis. *Clinical and Experimental medicine* 2019; 19: 1–21. doi: 10.1007/s10238-018-0536-z
- Casato M, Taliani G, Pucillo LP et al. Cryoglobulinemia and hepatitis C virus. *Lancet* 1991; 337(8748): 1047–1048. doi: 10.1016/0140-6736(91)92715-e
- Charles ED, Dustin LB. Hepatitis C virus induced cryoglobulinemia. *Kidney Int* 2009; 76(8): 818–824. doi: 10.1038/ki.2009.247
- Ferri C. Mixed cryoglobulinemia. *Orphanet J of Rare* 2008; 3: 25. doi: 10.1186/1750-1172-3-25
- Тэгай СВ, Лопаткина ТН, Косминкова ЕН, Козловская ЛВ. Поражение почек, ассоциированное с вирусами гепатитов В и С. *Consilium Med* 2002; 4 (7): 337–341
- Tegai SV, Lopatkina TN, Kosminkova EN et al. Kidney disease associated with hepatitis C and B. *Consilium Med* 2002; 4 (7): 337–341
- Милованова СЮ, Игнатова ТМ, Козловская ЛВ. Особенности течения хронического гепатита С с криоглобулинемией. *Клиническая гепатология* 2006; 2(1):15–18
- Milovanova SY, Ignatova TM, Kozlovskaya LV. Flow features of Chronic hepatitis C with cryoglobulinemia. *Clinical hepat* 2006; 2(1):15–18
- Игнатова ТМ, Лысенко (Козловская) ЛВ, Гордовская НБ, Чернова ОА, Милованова СЮ. Криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита С: 20-летний опыт лечения. *Тер арх* 2017; 5:46–52. doi: 10.17116/terarkh201789546-52
- Ignatova TM, Lysenko (Kozlovskaya) LV, Gordovskay NB et al. Hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis: A 20-year experience with treatment. *Ter arh* 2017; 5: 46–52. doi: 10.17116/terarkh201789546-52
- Ferri C, Mascia MT et al. Cryoglobulinemic vasculitis: Review. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 54–63. doi: 10.1097/01.bor.0000198002.42826.c2
- Zignego AL, Wojcik GL, Cacoub P et al. Genome-wide association study of hepatitis C virus- and cryoglobulin-related vasculitis. *Genes Immun* 2014; 15: 500–505. doi: 10.1038/gene.2014.41
- Artemova M, Abdurakhmanov D, Krasnova T, Mukhin N. Digestive and Liver. *Disease* 2018; 50: 318–320. doi: https://doi.org/10.1016/j.dld.2017.11.021
- Fabris M, Quartuccio L, Sacco S, De Marchi G, Pozzato G, Mazzaro C et al. B-Lymphocyte stimulator (BlyS) up-regulation in mixed cryoglobulinemia syndrome and hepatitis C virus infection. *Rheumatology* 2007;46:37–43. doi: 10.1093/rheumatology/kel174
- Saadoun D, Landau DA, Calabrese LH, Cacoub P. Hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemia: a crossroad between autoimmunity and lymphoproliferation. *Rheumatology* 2007; 46:1234–1242. doi: 10.1093/rheumatology/kem132
- Kitay-Cohen Y, Amiel A, Hilzenrat N, Buskila D, Ashur Y, Fejgin M et al. Bcl-2 rearrangement in patients with chronic hepatitis C associated with essential mixed cryoglobulinemia type II. *Blood* 2000; 96:2910–2912. doi: https://doi.org/10.1182/blood.V96.8.2910

22. Zignego AL, Ramos-Casals M, Ferri C, Saadoun D et al. International therapeutic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic disorders. A multidisciplinary expert statement. *Autoimmun Rev* 2017;16(5):523–541. doi: 10.1016/j.autrev.2017.03.004
23. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis rheum* 2013; 65(1):1–11. doi: 10.1002/art.37715
24. Monaco S, Mariotto S, Ferrari S, Calabrese M et al. Hepatitis C virus-associated neurocognitive and neuropsychiatric disorders: advances in 2015. *World J Gastroenterol* 2015; 21:11974–11983. doi: 10.3748/wjg.v21.i42.11974
25. McGuire BM, Julian BA, Bynon JS et al. Brief communication: Glomerulonephritis in patients with hepatitis C cirrhosis undergoing liver transplantation. *Ann Intern Med* 2006; 144:735–741. doi: 10.7326/0003-4819-144-10-200605160-00007
26. Zackrisson LH, Katz P. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia associated with essential mixed cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum* 1993; 36:1627–1630. doi: 10.1002/art.1780361119
27. Terrier B, Saadoun D, Sène D, Scerra S, Musset L, Cacoub P. Presentation and outcome of gastrointestinal involvement in hepatitis C virus-related systemic vasculitis: a case-control study from a single-centre cohort of 163 patients. *Gut* 2010; 59:1709–15. doi: 10.1136/gut.2010.218123
28. Cacoub P, Saadoun D. Hepatitis C virus infection induced vasculitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008; 35:30–39. doi: 10.1007/s12016-007-8070-x
29. Karras A, Potier L, Reboux AH, Coldea N, Perdrix L, Jacquot C et al. Cryoglobulin-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:e13. doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.042
30. Terrier B, Karras A, Cluzel P, Collet JP, Sène D, Saadoun D, et al. Presentation and prognosis of cardiac involvement in hepatitis C virus-related vasculitis. *Am J Cardiol* 2013; 111:265–272. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.09.028
31. Lormeau C, Falgarone G, Roulot D, Boissier MC. Rheumatologic manifestations of chronic hepatitis C infection. *Joint Bone Spine* 2006; 73:633–638. doi: 10.1016/j.jbspin.2006.05.005
32. Ferri C, Sebastiani M, Antonelli A, Colaci M, Manfredi A, Giuglioli D. Current treatment of hepatitis C-associated rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2012; 14:215. doi: 10.1186/ar3865
33. Fiore CE, Riccobene S, Mangiafico R, Santoro F, Pennisi P. Hepatitis C-associated osteosclerosis (HCAO): report of a new case with involvement of the OPG/RANKL system. *Osteoporos Int* 2005; 16:2180–2184. doi: 10.1007/s00198-005-1858-8
34. Manganelli P, Giuliani N, Fietta P, Mancini C, Lazzaretti M, Pollini A et al. OPG/RANKL system imbalance in a case of hepatitis C-associated osteosclerosis: the pathogenetic key? *Clin Rheumatol* 2005; 24:296–300. doi: 10.1007/s10067-004-1031-3
35. De Sanjose S, Benavente Y, Vajdic CM, Engels EA, Morton LM, Bracci PM et al. Hepatitis C and non-Hodgkin lymphoma among 4784 cases and 6269 controls from the International Lymphoma Epidemiology Consortium. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:451–458. doi: 10.1016/j.cgh.2008.02.011
36. Iqbal T, Mahale P, Turturro F, Kyveritakis A, Torres HA. Prevalence and association of hepatitis C virus infection with different types of lymphoma. *Int J Cancer* 2016;138:1035–1037. doi: 10.1002/ijc.29845
37. Милованова СЮ, Лысенко (Козловская) ЛВ, Милованова ЛЮ, Мрыхин НН, Русских АВ. HCV-ассоциированная смешанная криоглобулинемия и В-клеточная неходжкинская лимфома – патогенетически связанные проблемы. *Тер арх* 2018;6112–6121. doi: https://doi.org/10.26442/terarkh2018906112-120
- Milovanova SY, Lysenko (Kozlovskaya) LV, Milovanova LY et al. HCV-associated mixed cryoglobulinemia and B-cell non-Hodgkin's Lymphoma – pathogenetically related problems. *Ter arh* 2018; 6112–6121. doi: https://doi.org/10.26442/terarkh2018906112-120
38. Nesterova E, Tanaschuk E, Abdurakhmanov D et al. *Hematological Oncology* 2020; 38:604–606. doi: 10.1002/hon.2751
39. Evidence – based recommendations on the management of extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatology* 2017; 66(6): 1282–1299. doi: 10.1016/j.jhep.2017.02.010
40. Ferri C, Sebastiani M, Antonelli A et al. Current treatment of hepatitis C-associated rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2012; 14: 215–221. doi: 10.1186/ar3865
41. Bonacci M, Lens S, Londoño MC, Mariño 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. doi: 10.1016/j.cgh.2016.09.158
42. Gagnani L, Visentini M, Fognani E, Urraro T, De Santis A, Petracchia 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. doi: 10.1002/hep.28753
43. Emery JS, Kuczynsky M, La D et al. Efficacy and safety of direct acting antiviral for the treatment of mixed cryoglobulinemia. *Am J Gastroenterol* 2017;112:1298–1308. doi: 10.1038/ajg.2017.49
44. Saadoun D, Pol S, Ferfar Y et al. Efficacy and safety of sofosbuvir plus daclatasvir for treatment of HCV-associated cryoglobulinemia vasculitis. *Gastroenterol Hepatol* 2017;15: 575–583. doi: 10.1053/j.gastro.2017.03.006
45. Gagnani L, Piluso A, Urraro T et al. Virological and clinical response to interferon-free regimens in patients with HCV-related mixed cryoglobulinemia: preliminary results of a prospective pilot study. *Curr drug Targets* 2017; 18: 772–785. doi: 10.2174/1389450117666160208145432
46. Van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Duffour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012;308:2584–93. doi: 10.1001/jama.2012.144878
47. Saadoun D, Thibault V, Ahmed SNS et al. Sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C virus-associated cryoglobulinemia vasculitis: VASCUVALDIC study. *Ann Rheum Dis* 2015; 75: 1777–1782. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208339
48. Sollima S, Milazzo L, Peri AM, Torre A, Antinori S, Galli M. Persistent mixed cryoglobulinemia vasculitis despite hepatitis C virus eradication after interferon-free antiviral therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55:2084–2085. doi: 10.1093/rheumatology/kew268
49. ML Zubkin, DT Abdurakhmanov, OI Sagalova et al. *Scandinavian J of Gastroenterology* 2018; 53(7): 883–884
50. Pozzato G, Mazzaro C, Artemova M et al. Direct-acting antiviral agents for hepatitis C virus-mixed cryoglobulinemia: dissociated virological and haematological responses. *British Journal of Haematology* 2020; 191: 775–783. doi: 10.1111/bjh.17036
51. Visentini M, Conti V, Cagliuso M, Siciliano G et al. Persistence of a large population of exhausted monoclonal B cells in mixed cryoglobulinemia after the eradication of hepatitis C virus infection. *J Clin Immunol* 2012 Aug; 32(4):729–735. doi: 10.1007/s10875-012-9677-0
52. Bonacci M, Lens S, Londoño MC, Mariño 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. doi: 10.1016/j.cgh.2016.09.158
53. Cacoub P, Delluc A, Saadoun D et al. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) treatment for cryoglobulinemic vasculitis: where do we stand? *Ann Rheum Dis* 2008; 67(3): 283–287. doi: 10.1136/ard.2006.065565
54. Comarmond C, Garrido M, Pol S et al. Direct-acting antiviral therapy restores immune tolerance to patients with hepatitis C virus-induced cryoglobulinemia vasculitis. *Gastroenterology* 2017; 152: 2052–2062. doi: 10.1053/j.gastro.2017.02.037

Сведения об авторах:

Проф. Милованова Светлана Юрьевна, д-р мед. наук
119435, Россия, Москва, ул. Рассолимо, д. 11, стр. 4–5. Кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревмато-

логии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Тел. +79031435050, e-mail: s.y.milovanova@gmail.com. ORCID: 0000-0002-2687-6161

Проф. Лысенко (Козловская) Лидия Владимировна, д-р мед. наук
119435, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4–5. Кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Тел. +79163044629, e-mail: lidia.v.lysenko@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5835-2269

Проф. Милованова Людмила Юрьевна, д-р мед. наук
119435, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4–5. Кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Тел. +79161641400, email: ludm.milovanova@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5599-0350

Проф. Абдурахманов Джамал Тинович, д-р мед. наук
119435, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4–5. Кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Тел. +79262803431, e-mail: abdjamal@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3160-2771

Доц. Таранова Марина Владимировна, канд. мед. наук
119435, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4–5. Кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Тел. +79166151255; e-mail: mvтаранова@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7363-6195

Доц. Волков Алексей Владимирович, канд. мед. наук
119435, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 9. Кафедра психиатрии и наркологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Тел. +79035892937; e-mail: a-1973b@yandex.ru. ORCID:0000-0002-1873-0189

About the authors:

Prof. Svetlana Yu. Milovanova, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 119435, Russian Federation, Moscow, Rossolimo st., 11, build.4-5. IM Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology. Phone: +79031435050, e-mail: s.y.milovanova@gmail.com ORCID: 0000-0002-2687-6161

Prof. Lidia.V. Lysenko (Kozlovskaya), MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 119435, Russian Federation, Moscow, Rossolimo st., 11, build.4-5. IM Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology. Phone: +79163044629, e-mail: lidia.v.lysenko@gmail.com ORCID: 0000-0001-5835-2269

Prof. Ludmila Yu. Milovanova, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 119435, Russian Federation, Moscow, Rossolimo st., 11, build.4-5. IM Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology. Phone: +79161641400, email: ludm.milovanova@gmail.com ORCID: 0000-0002-5599-0350

Prof. Dgamal T. Abdurahmanov, doctor of medical sciences, Professor of the Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology.
Affiliations: 119435, Russian Federation, Moscow, Rossolimo st., 11, build.4-5. IM Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology. Phone: +79262803431, e-mail: abdjamal@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3160-2771

Associate professor Marina V. Taranova, MD, PhD
Affiliations: 119435, Russian Federation, Moscow, Rossolimo st., 11, build. 4-5. IM Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology. Phone: +79166151255 e-mail: mvтаранова@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7363-6195

Associate professor Alexey V. Volkov, MD, PhD
Affiliations: 119435, Russian Federation, Moscow, Rossolimo st., 11, build. 9. IM Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Department of Psychiatry and Narcology. Phone: +79035892937 e-mail: a-1973b@yandex.ru. ORCID:0000-0002-1873-0189

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Contribution of authors: all authors made an equivalent contribution to the preparation of the publication.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict interest.

Статья поступила в редакцию 11.11.2021;
одобрена после рецензирования 02.02.2022;
принята к публикации 25.07.2022
The article was submitted 11.11.2021;
approved after reviewing 02.02.2022;
accepted for publication 25.07.2022