

© С.Ю. Милованова, Л.В. Козловская (Лысенко), Л.Ю. Милованова, Д.Т. Абдурахманов, М.В. Таранова, А.В. Волков, 2023
УДК [616.13-002-02 : 616.36-002.2-004] : 615.281

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-3-44-52

EDN: FMBNDA

ТЕРАПИЯ ПРЕПАРАТАМИ ПРЯМОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ У БОЛЬНЫХ С HCV-АССОЦИИРОВАННЫМ КРИОГЛОБУЛИНЕМИЧЕСКИМ ВАСКУЛИТОМ – ВСЕГДА ЛИ ПОСЛЕ ЭРАДИКАЦИИ ВИРУСА ВОЗМОЖНО ДОСТИЖЕНИЕ ПОЛНОГО КЛИНИЧЕСКОГО И ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТОВ?

Светлана Юрьевна Милованова¹✉, Лидия Владимировна Козловская (Лысенко)²,
Людмила Юрьевна Милованова³, Джамал Тинович Абдурахманов⁴,
Марина Владимировна Таранова⁵, Алексей Владимирович Волков⁶

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

ВВЕДЕНИЕ. Применение препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) приводит к достижению устойчивого вирусологического ответа (УВО) у 95–100 % больных с HCV-ассоциированным криоглобулинемическим васкулитом (HCV-КВ). Однако у некоторых больных, несмотря на эрадикацию вируса, сохраняются клинические и иммунологические маркеры васкулита. **ЦЕЛЬ.** Оценить клинический и иммунологический ответы у больных с HCV-КВ в сопоставлении с больными «бессимптомной» HCV-ассоциированной криоглобулинемией (HCV-КГ) после достижения УВО с помощью ПППД при длительном динамическом наблюдении (12 мес). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование включены 45 больных: 23 с HCV-КВ и 22 с HCV-КГ, которым проводили противовирусную терапию ПППД. Клинико-иммунологические, вирусологические данные были оценены: до лечения, через 12 нед (3 мес) и 48 нед (12 мес) после окончания лечения. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** После проведенного курса ПППД УВО был констатирован у всех 45 (100 % больных). У больных с HCV-КВ иммунологический ответ (полный и частичный) наблюдали к 12-й неделе (УВО₁₂) – у 56,5 % и к 48-й неделе (УВО₄₈) – у 73,9 %. У 6 больных (26,1 %) иммунологический ответ не был достигнут к УВО₄₈. Частота полного и частичного клинического ответа через 12 нед после окончания лечения на сроке УВО₁₂ у больных с HCV-КВ составила 65,2 %, к сроку УВО₄₈ составило 78,3 %. У 5 (21,7 %) – отдельные проявления криоглобулинемического васкулита (КВ) сохранялись и/или рецидивировали. У больных с HCV-КГ частота полного и частичного иммунологического ответа после терапии ПППД составила к сроку УВО₁₂ 77,3 % и на сроке УВО₄₈ – 86,3 %. Отсутствие ответа наблюдалось у 3 больных и характеризовалось криоглобулинемией следового уровня. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** У большинства больных с HCV-КВ эрадикация HCV с помощью ПППД приводит к достижению клинико-иммунологической ремиссии заболевания. Однако у 20 % больных сохраняются/рецидивируют проявления КВ сразу после окончания лечения или наблюдаются более поздние рецидивы. Основываясь на этих наблюдениях, больным с HCV-КВ, особенно с исходным тяжелым поражением кожи, почек, требуется долгосрочный мониторинг после достижения УВО.

Ключевые слова: криоглобулинемический васкулит, HCV-инфекция, препараты прямого противовирусного действия, иммунологический ответ, клинический ответ, устойчивый вирусологический ответ

Для цитирования: Милованова С.Ю., Козловская (Лысенко) Л.В., Милованова Л.Ю., Абдурахманов Д.Т., Таранова М.В., Волков А.В. Терапия препаратами прямого противовирусного действия у больных с HCV-ассоциированным криоглобулинемическим васкулитом – всегда ли после эрадикации вируса возможно достижение полного клинического и иммунологического ответов? *Нефрология* 2023;27(3):44-52. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-3-44-52. EDN: FMBNDA

THERAPY WITH DIRECT ANTIVIRAL DRUGS IN PATIENTS WITH HCV-ASSOCIATED CRYOGLOBULINEMIC VASCULITIS – IS IT ALWAYS POSSIBLE TO ACHIEVE COMPLETE CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL RESPONSES AFTER THE VIRUS ERADICATION?

Svetlana Yu. Milovanova^{1✉}, Lidia V. Kozlovskaya (Lysenko)²,
Ludmila Yu. Milovanova³, Dgamal T. Abdurakhmanov⁴, Marina V. Taranova⁵,
Alexey V. Volkov⁶

¹⁻⁵ Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

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

BACKGROUND. The use of direct acting antiviral drugs (DAAs) leads to the achievement of a stable virological response (SVR) in 95–100 % of patients with HCV-associated cryoglobulinemic vasculitis (HCV-CV). However, in some patients, despite the eradication of the virus, clinical and immunological markers of vasculitis still remain. **THE AIM:** to evaluate clinical and immunological responses in patients with HCV-CV in comparison with patients with "asymptomatic" HCV-associated cryoglobulinemia (HCV-CG) after achieving SVR with the help of DAAs with long-term dynamic observation (12 months). **PATIENTS AND METHODS:** The study included 45 patients: 23 with HCV-CV and 22 with "asymptomatic" HCV-CG, who underwent antiviral therapy with DAAs. Clinical-immunological, virological data were evaluated: before treatment, 12 weeks (3 months) and 48 weeks (12 months) after the end of treatment. **RESULTS:** After a course of DAAs, SVR was diagnosed in all 45 (100 % of patients). In patients with HCV-CV, an immunological response (complete and partial) was observed by week 12 (SVR₁₂) – in 56.5 % and by week 48 (SVR₄₈) – in 73.9 % patients. In 6 patients (26.1 %), the immunological response was not achieved by SVR₄₈. The rate of complete and partial clinical response 12 weeks after the end of treatment at the SVR₁₂ period in patients with HCV-CV was 65.2 %, to the time of SVR₄₈ amounted to 78.3 % patients. In 5 (21.7 %) individual manifestations of CV persisted and/or relapsed. In patients with HCV-CG, the frequency of complete and partial immunological responses after DAAs therapy was 77.3 % – by SVR₁₂ and 86.3 % – by SVR₄₈, respectively. No response was observed in 3 patients and it was characterized by trace-level of cryoglobulinemia. **CONCLUSION:** In most patients with HCV-CV eradication of HCV with help of DAAs leads to the achievement of clinical and immunological remission of the disease. However, in 20 % of patients manifestations of HCV-CV persist / recur immediately after the end of treatment or later relapses are observed. Based on these observations, patients with HCV-CV, especially those with severe underlying skin and kidney disease, are required long-term monitoring after SVR is achieved.

Keywords: cryoglobulinemic vasculitis, HCV infection, direct antiviral drugs, immunological response, clinical response, sustained virological response (SVR)

For citation: Milovanova S.Yu., Kozlovskaya (Lysenko) L.V., Milovanova L.Yu., Abdurakhmanov D.T., Taranova M.V., Volkov A.V. Therapy with direct antiviral drugs in patients with HCV-associated cryoglobulinemic vasculitis – is it always possible to achieve complete clinical and immunological responses after the virus eradication? *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(3):44-52. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-3-44-52. EDN: FMBNDA

ВВЕДЕНИЕ

Накопленный к настоящему времени опыт применения в лечении больных с HCV-ассоциированным криоглобулинемическим васкулитом (HCV-КВ) препаратов прямого противовирусного действия (ППВД), показал, что эти лекарственные средства, селективно блокируя различные этапы внутриклеточной репликации вируса, обладают высокой эффективностью (элиминация вируса происходит в 95 % случаев), хорошей переносимостью, отсутствием серьезных нежелательных явлений. У большинства больных элиминация вируса при-

водит к регрессу и/или полному исчезновению (в том числе внепеченочных) проявлений заболевания [1–4]. Однако у части больных, несмотря на эрадикацию вируса, сохраняются или рецидивируют криоглобулинемия (КГ) и клинические проявления системного васкулита [5–7]. В целом, отдаленный прогноз, частота и причины недостижения полной ремиссии с возможностью рецидива иммунологических и клинических проявлений криоглобулинемического васкулита (КВ) у больных с HCV-инфекцией после достижения УВО остаются до конца не ясными.

Таблица 1 / Table 1

Клинико-лабораторная характеристика больных до начала лечения ПППД (исходные данные по группам)
Clinical and laboratory characteristics of patients before the start of treatment with PPD (baseline data by group)

Признаки, частота, выраженность	Больные с HCV-КВ (n=23) группа I	Больные с HCV-КГ (n=22) группа II	p
Женский пол, n (%)	17 (73,9)	16 (72,7)	0,815
Средний возраст, лет	56,4±7,2	54,6±9,4	0,723
Уровень HCV-РНК, копий/мл	3,9±2,2×10 ⁶	3,2±2,0×10 ⁶	0,542
Генотип HCV			
1a n, %	1 (4,3)	2 (9,1)	0,095
1b n, %	14 (60,8)	13 (59,1)	0,879
2 n, %	3 (13,0)	2 (9,1)	0,617
3 n, %	5 (21,7)	5 (22,7)	0,896
Цирроз печени n, %	14 (60,9)	15 (68,2)	0,617
Криокрит, %	3,4 (1,4–6,3)	1,6 (1,2–2,6)	0,003
Уровень РФ, МЕ/мл	110 (32–990)	16 (10–42)	0,007
C4-комплемента, г/л	0,05 (0,01–0,08)	0,10 (0,08–0,19)	0,023
M-градиент, n (%)	6 (26,1)		
Пурпура, n (%)	20 (86,9)		
Язвенно-некротический ангиит, n (%)	3 (13,0)		
Артралгии, n (%)	13 (56,5)		
Периферическая полинейропатия, n (%)	9 (39,1)		
Сенсорная полинейропатия, n (%)	6 (26,1)		
Сенсорно-моторная полинейропатия, n (%)	3 (13,0)		
Поражение почек, n (%)	10 (43,5)		
Поражение легких, n (%)	3 (13,0)		
Вторичный синдром Шегрена, n (%)	4 (17,4)		

РФ – ревматоидный фактор (норма = <20 МЕ/мл); C4 – уровень C4-компонента комплемента (норма = 0,1–0,4 г/л).

Целью настоящего исследования было оценить особенности иммунологического и клинического ответов после эрадикации вируса у больных с HCV-КВ в сопоставлении с больными с «бессимптомной» HCV-КГ с помощью ПППД при длительном динамическом наблюдении (12 мес).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 45 больных с хронической HCV-инфекцией и смешанной КГ, наблюдавшихся в Клинике «Ревматологии, нефрологии и профпатологии» им. Е.М. Тареева в период с 2017 по 2020 г. Больные были разделены на 2 группы: 23 больных – с криоглобулинемическим васкулитом (HCV-КВ) – (группа I) и 22 больных – с «бессимптомной» криоглобулинемией (HCV-КГ) – (группа II). Обе группы были сопоставимы по: полу, возрасту, уровню HCV-РНК в сыворотке крови, генотипу HCV, наличию цирроза печени – на момент начала терапии (табл. 1).

Среди 45 больных (23 больных с HCV-КВ и 22 больных с HCV-КГ), получивших терапию ПППД (табл. 2), преобладали женщины – 17 (73,9%) в группе I и 16 (72,7%) – в группе II, воз-

раст к началу терапии составил 56,4 ± 7,2 и 54,5 ± 9,4 года соответственно. Не выявлено различия между группами до начала терапии ПППД по исходной вирусной нагрузке и генотипу (у большинства больных обеих групп выявлен генотип HCV-1b) (см. табл. 2). В то же время в группе II оказалось больше больных с циррозом печени, однако разница с группой I не достигла статистической значимости (см. табл. 1).

Среди больных с HCV-КВ (группа I) по сравнению с больными с HCV-КГ (группа II) статистически значительно чаще регистрировали более высокий уровень криокрита – разница по среднему показателю с группой II

была высоко достоверна (p = 0,003). У больных с HCV-КВ (группа I) по сравнению с больными с HCV-КГ (группа II) отмечено более значимое повышение ревматоидного фактора – РФ (p = 0,007). У всех 23 больных с HCV-КВ наблюдалась гипокомplementемия, которая была выявлена только у 7 больных из группы с HCV-КГ (раз-

Таблица 2 / Table 2

Схемы противовирусной терапии
Antiviral therapy regimens

Схемы лечения	Все больные (n=45)	Больные с HCV-КВ (n=23), группа I	Больные с HCV-КГ (n=22), группа II
ASU+DAC	3	1	2
SOF+LED	5	3	2
SOF+DAC	15	7	8
SOF+LED+RV	3	1	2
SOF+SIM	2	1	1
SOF+VEL	7	2	5
SOF+DAC+RV	7	6	1
Viekira-PAK	3	2	1

ASU+DAC – асунапревир + даклатасвир; SOF+ LED – софосбувир + ледипасвир; SOF+DAC – софосбувир + даклатасвир; SOF+DAC+ASU – софосбувир + даклатасвир + симепревир; SOF+SIM – софосбувир + симепревир; SOF+VEL – софосбувир + велпатасвир; RV – рибавирин.

ница по этому показателю также достоверна), у больных с HCV-KB снижение C4 было более выраженным ($p=0,023$).

У 6 (26,1%) больных с HCV-KB (группа I) до начала противовирусной терапии, по результатам иммуноэлектрофореза белков сыворотки, выявлена моноклональная гаммапатия (М-градиент), у 2 – в последующем, несмотря на эрадикацию вируса, развилась В-клеточная неходжкинская лимфома (В-НХЛ).

В целом, у больных с HCV-KB (группа I) более значимые иммунологические сдвиги ассоциировались с широким спектром клинических проявлений, среди которых наиболее часто выявлялись пурпура (86,9%), в отдельных случаях – с язвенно-некротическими изменениями (13,1%), артралгии (56,5%). Реже отмечались органые поражения: периферическая полиневропатия (39,1%) и поражение почек – гломерулонефрит (43,5%), вторичный синдром Шегрена (13,1%), поражение легких (17,4%).

Диагноз хронический гепатит С (ХГС) устанавливали на основании наличия антител к HCV и выявления РНК HCV методом ПЦР не менее чем за 6 мес до исследования. Всем пациентам определяли генотип HCV и уровень виремии. Диагноз цирроза печени подтверждали неинвазивными тестами (эластометрия на аппарате «FibroScan»), УЗИ (расширение вен портальной системы, спленомегалия, асцит), данными ЭГДС (наличие варикозного расширения вен пищевода и желудка различной степени выраженности).

У всех обследуемых больных оценивали: наличие цирроза печени, результаты иммунологического исследования с определением криоглобулинов, РФ, С4-компонента комплемента. Согласно стандартным критериям диагностики КВ [8], учитывали клинические проявления – поражения кожи, нервной системы, почек, суставов, мышц, легких, вторичный синдром Шегрена. Поражение почек оценивали по выраженности суточной протеинурии (СПУ), гематурии (ГУ), стадии хронической болезни почек – ХБП (рСКФ по СКД-ЕРІ). Всем больным из двух групп исследования проводили определение криоглобулинов в сыворотке крови по методу R. Pellicano [9]. Величину криокрита определяли по отношению осажденных криоглобулинов к общему объему сыворотки (в процентах).

Методы лечения: всем 45 больным проведено лечение прямыми противовирусными препаратами (ПППД), схема и продолжительность (12 или 24 нед) были подобраны на основе генотипа/подтипа вируса (HCV), предшествующей терапии

и тяжести заболевания печени в соответствии с рекомендациями EASL [10]. При этом обе группы больных существенно не различались по составу применяемых схем ПВТ, большинство из них содержали софосбувир (табл. 2). Устойчивый вирусологический ответ (УВО₁₂) диагностировался при неопределяемом уровне РНК HCV через 12 нед после прекращения лечения. Уровень РНК HCV оценивали исходно (до лечения), в конце лечения, через 12 и 48 нед после окончания лечения.

После завершения ПВТ все больные продолжали наблюдаться в клинике им. Е.М. Тареева. Степень (полноту) иммунологического и клинического ответов на лечение оценивали в динамике на сроках УВО₁₂ и УВО₄₈, т.е. через 12 и 48 нед после эрадикации вируса.

Иммунологический ответ был определен как «полный» при невыявлении криоглобулинов в крови, нормализации сывороточного уровня РФ и комплемента. «Частичный» иммунологический ответ – при улучшении этих параметров более чем на 50% от исходных, и «отсутствие ответа» – при сохранении исходного уровня или когда улучшение было менее половины от исходного уровня.

«Полный» клинический ответ считали достигнутым при исчезновении всех исходных клинических проявлений КВ, «частичный» клинический ответ – при исчезновении или улучшении, как минимум, половины исходных симптомов и «недостижение ответа» – при отсутствии улучшения или сохранении более половины исходных симптомов КВ.

Статистические методы исследования.

Для оценки основных характеристик больных в начале и конце исследования использовали стандартные параметры описательной статистики: медиана с межквартильным диапазоном (IQR) – для ненормально распределенных количественных значений, среднее значение со стандартным отклонением (SD) – для нормально распределенных количественных значений и частоту n (%) – для качественных значений. Для анализа различий между группами применяли критерий χ^2 – для качественных значений и U-критерий Манна–Уитни – для количественных значений. Все различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$. Для выявления и оценки силы связи между двумя количественными переменными рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистическая обработка данных проведена с помощью программы «SPSS версия 21.0» (Чикаго, Иллинойс, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ**Характеристика вирусологического ответа на лечение ПППД обследованных больных.**

После проведенного курса ПППД через 12 нед УВО₁₂ был достигнут у всех 45 (100%) больных. Серьезных нежелательных явлений, кроме развития интенсивного кожного зуда у одного больного (прием ПППД был прекращен на 16-й неделе, но при этом достигнут УВО), отмечено не было.

Характеристика иммунологического ответа на лечение ПППД.

В соответствии с ранее приведенными критериями, среди больных с HCV-KB частота иммунологического ответа: полного – исчезновение КГ, нормализация РФ и С₄ и частичного (улучшение показателей КГ, РФ и С₄ более чем на 50%) – наблюдалась к моменту достижения УВО₁₂ у 13 (56,5%) больных и увеличилась – в последующем составив к моменту достижения УВО₄₈ 17 (73,9%) больных (табл. 3).

Таким образом, у 6 (26,1%) больных с HCV-KB с достигнутой авиремией иммунологические сдвиги: повышение РФ, КГ и снижение С₄ сохранялись к сроку УВО₄₈ и далее, что было расценено нами как «отсутствие ответа».

У больных с HCV-KГ (группа II) при меньшей исходной степени выраженности иммунологических сдвигов отмечался пролонгированный иммунологический ответ: к сроку УВО₁₂ частота полного и частичного ответов, в целом, составила 77,3%, к сроку УВО₄₈ – 86,3%. У 3 больных – КГ

следового уровня выявлялась и далее в течение всего периода наблюдения.

Характеристика клинического ответа на разных сроках после лечения ПППД.

Уже через 12 нед после окончания лечения на сроке УВО₁₂ суммарная частота полного и частичного клинических ответов у больных с HCV-KB составила 65,2%. Клинический ответ, так же как и иммунологический, имел пролонгированный характер – к сроку УВО₄₈ частота полного и частичного ответов увеличилась до 78,3%. У 5 (21,7%) – отдельные проявления KB сохранялись и/или рецидивировали. К завершению лечения пурпура полностью регрессировала у 15 (65,2%) больных, число больных, показавших улучшение, не изменилось к УВО₄₈. У 5 (21,7%) – кожная пурпура имела персистирующее течение, выявлялась на протяжении всего срока наблюдения, в том числе, среди 3 больных с язвенно-некротическими изменениями кожи после первоначального улучшения с эпителизацией кожных дефектов произошел рецидив язвенно-некротического ангиита через 12 и 48 нед после достижения и сохранения УВО.

Среди 9 больных с поражением периферической нервной системы (ПНС) у 6 (26,1%) стойкое улучшение наблюдалось быстро – к сроку УВО₁₂ и сохранялось до УВО₄₈, но у 3 (13%) больных парестезии и нарушение чувствительности сохранялись на всем протяжении наблюдения.

Среди 10 больных с поражением почек у 4 (40%) отмечено улучшение клинических сим-

Таблица 3 / Table 3

Клинико-иммунологические данные больных по группам исходно, через 12 нед (УВО₁₂), 48 нед (УВО₄₈)**Clinical and immunological data of patients by groups initially, after 12 weeks (SVR₁₂), 48 weeks (SVR₄₈)**

Параметры	Больные с HCV-KB (n=23), группа I				Больные с HCV-KГ (n=22), группа II			
	исходно	УВО12	УВО48	p для тренда	исходно	УВО12	УВО48	p для тренда
HCV RNA, n (%)	3,9±2,2·10 ⁶	–	–		3,2±2,0·10 ⁶	–	–	
Криокрит, n (%)	3,4(1,4–6,3)	1,1(0–1,6)	0,60(0–0,7)	0,002	1,6(1,2–2,6)			0,024
С4-комплемента (г/л)	0,05(0,01–0,08)	0,12(0,05–0,15)	0,15(0,08–0,18)	0,013	0,10(0,08–0,19)	0,15(0,09–0,17)	0,17(0,12–0,21)	0,012
РФ (МЕ/мл)	110(32–990)	48(20–76)	32(16–57)	0,027	18(14–48)	14(11–22)	12(11–16)	0,047
М-градиент, n (%)	6(26,1)	5(21,7)	3(13,0)	0,016				
Иммунологический ответ (полный, частичный), n (%)		15(62,5)	17(73,9)	0,054		17(77,3)	19(86,3)	0,039
Пурпура, n (%)	20(86,9)	5(21,7)	5(21,7)	0,032				
Язвенно-некротический ангиит, n (%)	3(13,0)	1(4,3)	3(13,0)	0,067				
Периферическая полиневропатия, n (%)	9(39,1)	3(13,0)	3(13,0)	0,048				
Поражение почек, n (%)	10(43,5)	6(26,1)	4(17,4)	0,016				
Клинический ответ (полный, частичный), n (%)		13(56,5)	17(73,9)	0,036				

птомов (снижение протеинурии, эритроцитурии, повышение рСКФ) уже к сроку УВО₁₂ и у 2 больных – к сроку УВО₂₄. У оставшихся 4 больных улучшения не произошло, среди них у 2 – возникло обострение гломерулонефрита в виде появления нефротического и остронефритического синдромов, что потребовало назначение иммуносупрессивных препаратов.

К сроку УВО₄₈ у 5 больных сохранялись клинические проявления КВ: пурпура – у 5 (100%), язвенно-некротический ангиит – у 3 (50%), полинейропатия – у 3 (50%), поражение почек – у 4 (66,7%) – мы расценили этих больных как не ответивших на лечение.

Среди 6 (26,1%) наблюдаемых нами больных с HCV-KB с выявленной моноклональной гаммапатией (M-градиентом) у 1 больного через полтора года после окончания ПВТ была впервые диагностирована диффузная крупноклеточная лимфома. Важно отметить, что у данного больного HCV-KB характеризовался язвенно-некротическим поражением кожи, артралгиями, поражением легких, а также вторичным синдромом Шегрена, что свидетельствует о тяжелом течении КВ. Даже после успешной противовирусной терапии (ПВТ) в данном случае сохранялись симптомы васкулита. У другой больной исходно наблюдались моноклональная секреция (M-градиент), спленомегалия, увеличение внутрибрюшных лимфатических узлов, по результатам МСКТ, однако, при трепанобиопсии данных за лимфопролиферативное заболевание получено не было. Через год после окончания ПВТ с достижением УВО у больной появились лихорадка, увеличение размеров селезенки до 28,5 x 22,0 см. Проведена спленэктомия с гистологическим исследованием, которая позволила диагностировать лимфому из клеток маргинальной зоны. У остальных 4 больных с выявленным M-градиентом до начала ПВТ отмечено значительное его снижение/исчезновение после достижения УВО₄₈.

Одной из задач работы был поиск маркеров отсутствия клинического и иммунологического ответа на период УВО₁₂₋₄₈ для определения их прогностического значения в оценке эффективности ПВТ у больных с HCV-KB.

Ни продолжительность лечения (12 нед или 24 нед) ($p > 0,05$), ни различия в схемах ПППД ($p > 0,05$) не имели влияния на клинические и иммунологические результаты. Несмотря на то, что большинство проявлений васкулита исчезли или улучшились, у 6 больных сохранялись/рецидивировали клинические и иммунологические проявления васкулита. У всех этих пациентов исходно

(до лечения) диагностированы более тяжелое поражение кожи (язвенно-некротический ангиит), почек (нефротический, остронефритические синдромы). У 5 из них диагностированы цирроз печени, исходно более высокий уровень РФ.

ОБСУЖДЕНИЕ

С современных позиций, целью терапии больных с HCV-KB является достижение полного ответа, который складывается из вирусологического (эрадикация вируса), клинического (регресс клинических проявлений васкулита), а также иммунологического (исчезновение КГ, нормализация РФ, комплемента) ответов [4, 11].

Ранее при применении интерферона (ИНФ) и рибавирина (РВ), в том числе, и нами показано, что больные с КВ и смешанной КГ имели значительно ниже частоту УВО₁₂ по сравнению с больными с HCV. Наличие смешанной КГ рассматривалось как фактор неблагоприятного прогноза ответа на это лечение [12].

Результаты лечения больных с HCV-KB значительно продвинулись вперед благодаря внедрению в практику новых ПППД. В большинстве работ, проведенных за последнее время, показано, что при применении и ПППД возможно достижение УВО у большинства больных с КВ, причем его частота сопоставима с частотой УВО у больных с бессимптомной КГ. Также было отмечено положительное влияние терапии ПППД на отдаленный прогноз заболевания (длительность клинической ремиссии, уменьшение частоты рецидивов) [2, 6].

В настоящем исследовании УВО после лечения ПППД был достигнут у всех 45 (100%) больных с КВ и смешанной КГ, ассоциированных с HCV-инфекцией, что соответствует данным литературы и полученным нами ранее результатам (более чем в 95% случаев) при минимальном риске (< 10%) нежелательных явлений по сравнению с терапией препаратами интерферона (ИНФ) [3, 5, 13].

Стало очевидным, что применение ПППД позволяет не только повысить эффективность лечения, но и проводить его у больных с активными формами васкулита, декомпенсированным циррозом печени, что в эпоху ИНФ было сопряжено с большим числом нежелательных явлений. В данном исследовании у большей части – 68,2% больных с HCV-KГ и 60,9% больных с HCV-KB – диагностирован цирроз печени, у всех больных был получен УВО, ни у одного больного, в том числе, с признаками декомпенсации, не было серьезных нежелательных явлений, что подтверждает преи-

мущество этого класса препаратов у данной категории больных.

Однако опыт лечения ПППД показал, что, несмотря на высокую частоту достижения УВО, не у всех больных удалось достичь полного иммунологического ответа, у значительной части больных сохранялись иммунологические маркеры лимфопролиферации – выявление КГ, повышение активности РФ, снижение уровня комплемента, которые, хотя и имели тенденцию к снижению со временем, но полностью не регрессировали. Это свидетельствует о пролонгированном характере иммунологического ответа на HCV-инфекцию, связанном, как предполагается, с тем, что пролиферация В-лимфоцитов и продукция КГ становятся независимыми от стимуляции вирусом и могут продолжаться в условиях авиремии.

Некоторые клинические симптомы – поражение почек, периферической нервной системы, кожи, легких могут сохраняться длительное время или появляться вновь, несмотря на продолжающуюся авиремию. Некоторые авторы считают, что это связано с длительно текущим васкулитом, вызывающим необратимые изменения в пораженных органах [4].

В нашем исследовании более длительное наблюдение за больными с HCV-КВ (12 мес) показало, что частота иммунологического и клинического ответа увеличивалась через более длительный срок после достижения УВО. Действительно, по сравнению с нашими ранними наблюдениями и данными литературы последних лет иммунологический ответ с нормализацией иммунологических показателей достигается у 70% пациентов, ответивших на лечение ПППД, только к 1–2-му году наблюдения.

Сходные результаты получили M. Bonacci et al. [1, 2], которые, так же как и мы, на основе динамического наблюдения больных с HCV-КВ (более 2 лет) после окончания терапии ПППД, показали, что необходимо более длительное время для реверсии экспансии В-лимфоцитов. В подтверждение этому положению С. Comarmond et al. [14] отметили снижение числа аутореактивных В-лимфоцитов спустя 24 нед после терапии ПППД.

В нашем наблюдении больные с поражением кожи (язвенно-некротический ангиит), почек, периферической нервной системы также имели низкую частоту иммунологического и клинического ответов на лечение, несмотря на достижение УВО, и большинству в дальнейшем потребовалось в результате проведение иммуносупрессивной терапии, лечение препаратами моноклональных CD20-антител – ритуксимабом.

Действительно, по нашим данным, у небольшого числа больных (менее 20%) циркулирующие криоглобулины сохраняются длительный период времени после прекращения терапии (12 мес и более), из чего следует, что остаточная иммунологическая активация может сохраняться, несмотря на ликвидацию вируса. Клональная экспансия CD21(low) V(H)1-69(+) В-клеток может зависеть от постоянной стимуляции HCV, тогда как их MZ-подобные аналоги, сохраняющие невосприимчивость к стимуляции TLR9 (Toll-like receptor 9), могут сохраняться в течение нескольких месяцев после эрадикации HCV. Длительное выживание MZ-подобных В-клеток после отмены первоначального провоцирующего стимула (вирусного триггера) может способствовать накоплению аутореактивных В-клеток [15].

L. Gradnani et al. [7] провели оценку остаточной клональности В-клеток с использованием проточной цитофлуориметрии клеток костного мозга, определения соотношения к/λ свободных легких цепей иммуноглобулинов сыворотки и выявления хромосомной транслокации – t(14;18) в периферических В-лимфоцитах у больных с HCV-КВ, стратифицированных на основе персистенции/рецидива васкулита в течение длительного периода наблюдения (12 мес) после терапии. Авторы выявили исходно более высокую частоту измененного соотношения к/λ свободных легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке крови и более высокую частоту хромосомной транслокации – t(14;18) среди лиц с сохранением в дальнейшем или рецидивом симптомов КВ. Кроме того, имелась четкая прямая корреляция между наличием остаточной клональной экспансии В-лимфоцитов и сохранением/рецидивом симптомов HCV-КВ.

На это указывают и наши собственные данные о возникновении у больных с КВ поздних (в сроки свыше 6 мес после ПВТ) рецидивов васкулита и даже развитии В-НХЛ при сохранении авиремии [5]. Среди наблюдавшихся нами 6 больных с HCV-КВ с персистенцией КГ, у которых, несмотря на достигнутый УВО₁₂ и первоначально отмеченное уменьшение клинических симптомов, развилось обострение КВ в сроки 6–12 мес после констатации УВО₁₂, при этом у всех – с обострением пурпуры, симптомов со стороны почек, ПНС. У 2 из наблюдавшихся нами больных с HCV КВ, у которых, наряду с персистирующей КГ, наблюдалась стойкая олигосекреторная моноклональная гаммапатия (М-градиент), диагностирована В-НХЛ – диффузная крупноклеточная и индолентная – из клеток маргинальной зоны селезенки. При этом у этих больных отмечались

длительный период инфицирования HCV до начала ПВТ, упорная рецидивирующая пурпура на всем протяжении наблюдения, синдром Шегрена, который при КГ связывают с плохим прогнозом и риском В-НХЛ.

Неоднозначно мнение относительно влияния ПППД на В-НХЛ. В течение многих лет ИФН-альфа, учитывая его мощную антипролиферативную активность, использовали для лечения некоторых лимфо- и миелолипролиферативных заболеваний, в том числе, хронического миелоидного лейкоза, миеломы и вялотекущих неходжкинских лимфом. Также считалось, что ИФН-альфа вместе с элиминацией РНК HCV может противодействовать клональной экспансии и образованию криоглобулинов [2, 4]. В то же время, ПППД, способные подавлять вирусную репликацию намного эффективнее, чем схемы на основе ИФН, не обладают в такой же степени антипролиферативными свойствами и, следовательно, менее эффективны в устранении моноклональной пролиферации В-клеток и КГ [12, 16]. Так, в сообщении L. Arcaini et al. [16] все пациенты с индолентными В-НХЛ достигли УВО (кроме одного – с декомпенсированным циррозом печени), однако, гематологический ответ оказался менее удовлетворительным. Только у 32% больных была получена полная ремиссия В-НХЛ, а в большинстве случаев частичной ремиссии отмечались рецидив или прогрессирование заболевания, которые потребовало проведения химио/ иммунотерапии. Наибольшая эффективность отмечена в отношении лимфом маргинальной зоны селезенки, при других типах лечение ПППД было малоэффективным.

Таким образом, проблему лечения больных с HCV-КВ и HCV-КГ нельзя считать полностью решенной, несмотря на внедрение в терапию ПППД с высоким противовирусным эффектом. Наше исследование подтверждает, что терапия ПППД у пациентов с HCV-ассоциированным КВ вызывает вирусологический ответ у 100% больных с HCV-ассоциированным КВ, но при этом дает недостаточно удовлетворительный клинический и иммунологический ответы.

Важным аспектом, который следует учитывать, является оптимизация сроков начала лечения ПППД с целью ранней элиминации вируса пока индуцированная В-клеточная лимфолипролиферация не становится независимой (необратимой) от вирусной репликации. Наши данные указывают на необходимость длительного наблюдения за больными с HCV-КВ после достижения УВО, наличие персистенции КГ и связанных с ней клинических проявлений HCV-КВ указывает на не-

обходимость присоединения патогенетических иммуносупрессивных средств.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Bonacci M., Lens S., Mariño Z. et al. Long-Term Outcomes of Patients With HCV-Associated Cryoglobulinemic Vasculitis After Virologic Cure. *Gastroenterology* 2018; 155 (2): 311–315. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.04.024>
2. 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; 15:575–83. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.09.158>
3. Cacoub P, Vautier M, Desbois AC et al. Effectiveness and cost of hepatitis C virus cryoglobulinaemia vasculitis treatment: From interferon-based to direct-acting antivirals era. *Liver International* 2017; 37(12): 1805–1813. <https://doi.org/10.1111/liv.13465>
4. Emery JS, Kuczynski M, La D et al. Efficacy and Safety of Direct Acting Antivirals for the Treatment of Mixed Cryoglobulinemia. *American Journal of Gastroenterology* 2017; 112(8): 1298–1308. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.49>
5. Artemova M, Abdurakhmanov D, Ignatova T et al. Persistent hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis following virus eradication after direct-acting antiviral therapy. *Hepatology* 2017; 65(5):1770–1771. <https://doi.org/10.1002/hep.28981>
6. Gragnani L, Cerretelli G, Lorini S et al. Interferon-free therapy in hepatitis C virus mixed cryoglobulinemia: prospective, controlled, clinical and quality of life analysis. *Alimentary Pharm and Therapeutics* 2018;48:440–450 <https://doi.org/10.1111/apt.14845>
7. Gragnani L, Lorini S, Marri S, Basile U, Santarasci V, Monti M et al. Hematological and Genetic Markers in the Rational Approach to Patients With HCV Sustained Virological Response With or Without Persisting Cryoglobulinemic Vasculitis. *Hepatology* 2021; 74(3):1164–1173. <https://doi.org/10.1002/hep.31804>
8. Ferri C, Ramos-Casals M, Zignego AL, Arcaini L, Roccatello D, Antonelli A et al. International diagnostic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic manifestations. A multidisciplinary expert statement. *Autoimmun Rev* 2016;15:1145–1160. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.09.006>
9. Pellicano R, Leone N, Maiocco IA et al. Chronic HCV hepatopathy and cryoglobulinemia. The associated clinical spectrum. *Minerva Med* 1999; 90(1-2):1–5
10. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2017;66:153–194. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001>
11. Zignego AL, Ramos-Casals M, Ferri C, Saadoun D, Arcaini L, Roccatello D et al. International therapeutic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic disorders. A multidisciplinary expert statement. *Autoimmun Rev* 2017;16:523–541. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.03.004>
12. 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
13. Ignatova TM, Lysenko (Kozlovskaya) LV, Gordovskaya NB et al. Hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis: A 20-year experience with treatment. *Ter arh* 2017;5:46–52 (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh201789546-52
14. Pozzato G, Mazzaro C, Artemova M et al. Direct-acting antiviral agents for hepatitis C virus-mixed cryoglobulinaemia: dissociated virological and haematological responses. *British Journal of Haematology* 2020;191:775–783. <https://doi.org/10.1111/bjh.17036>
15. Comarmond C, Garrido M, Poi S et al. Direct-acting antiviral therapy restores immune tolerance to patients with hepatitis C virus-induced cryoglobulinemia vasculitis. *Gastroenterology* 2017; 152: 2052–2062. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.02.037>

15. Visentini M, Conti V, Cagliuso M et al. Persistence of a Large Population of Exhausted Monoclonal B cells in Mixed Cryoglobulinemia After the Eradication of Hepatitis C Virus Infection. *Journal of Clinical Immunology* 2012;32(4):729–735. <https://doi.org/10.1007/s10875-012-9677-0>

16. Arcaini L, Besson C, Frigeni M et al. Interferon-free antiviral treatment in B-cell lymphoproliferative disorders associated with hepatitis C virus infection. *Blood* 2016;128(21):2527–2532. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-05-714667>

Сведения об авторах:

Проф. Милованова Светлана Юрьевна, д-р мед. наук 119435, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4–5. Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. 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. Первый Московский государственный медицинский университет, кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. 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. Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии 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. Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. 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. Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. Тел.: +79166151255; e-mail: mvrtaranova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7363-6195

Доц. Волков Алексей Владимирович, канд. мед. наук 119435, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4–5. Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), кафедра психиатрии и наркологии. Тел.: +79035892937; e-mail: a-1973b@yandex.ru, ORCID:0000-0002-1873-0189

About the authors:

Professor Svetlana Yu. Milovanova, MD, PhD, DMedSci 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

Professor Lidia.V. Lysenko (Kozlovskaya), MD, PhD, DMedSci 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

Professor Ludmila Yu. Milovanova, MD, PhD, DMedSci 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, e-mail: ludm.milovanova@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5599-0350

Professor Dgama T. Abdurahmanov, MD, PhD, DMedSci 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, 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: mvrtaranova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7363-6195

Associate professor Alexey V. Volkov, MD, PhD, 119435, Russian Federation, Moscow, Rossolimo st., 11, build. 4-5. 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 одинаковый вклад в подготовку публикации.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

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

Статья поступила в редакцию 28.11.2022;
одобрена после рецензирования 25.02.2023;
принята к публикации 25.07.2023
The article was submitted 28.11.2022;
approved after reviewing 25.02.2023;
accepted for publication 25.07.2023