

Эффективность препаратов прямого противовирусного действия в лечении пациентов с криоглобулинемическим васкулитом, ассоциированным с вирусом гепатита С: результаты длительного наблюдения

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова» 119234, Российская Федерация, Москва, ул. Ленинские горы, 1
²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹Lomonosov Moscow State University 119234, Russian Federation, Moscow, Leninskie Gory str., 1
²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

Контакты: Гавришева София Владимировна, gavrisheva.sofia@gmail.com
Contacts: Sofia Gavrisheva, gavrisheva.sofia@gmail.com

Поступила 18.11.2022
Принята 21.02.2023

С.В. Гавришева¹, Д.Т. Абдурахманов², Н.М. Буланов², Е.Л. Танащук², Т.П. Розина^{1,2}, Е.Н. Никулкина², С.Ю. Милованова², Е.А. Набатчикова², А.Л. Филатова^{1,2}, Е.Е. Старостина², Т.Н. Краснова^{1,2}, С.В. Моисеев^{1,2}

Цель исследования — изучить отдаленные результаты терапии препаратами прямого противовирусного действия (ПППД) у пациентов с криоглобулинемическим васкулитом, ассоциированным с вирусом гепатита С (HCV-КГВ), после достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО).

Материалы и методы. Ретроспективное исследование включало 48 пациентов с HCV-КГВ, которые получали терапию ПППД. Активность КГВ в динамике оценивали при помощи Бирмингемской шкалы активности васкулита версии 3 (BVAS, Birmingham Vasculitis Activity Score v. 3). Определялось число больных, у которых достигнут УВО (неопределяемый уровень РНК HCV через 12 недель после окончания терапии ПППД (УВО12)), полный иммунологический ответ (исчезновение криоглобулинов, нормализация уровня ревматоидного фактора и С4-компонента комплемента); полный (0 баллов по шкале BVAS v. 3) или частичный (BVAS v. 3 < 50% от исходного значения) клинический ответ (КО). Иммуносупрессивная терапия проводилась при необходимости как до, так и после курса лечения ПППД.

Результаты. Медиана времени наблюдения от момента окончания терапии составила 26,5 [11,5; 62,3] месяца. Все 48 (100%) пациентов достигли УВО. Элиминация криоглобулинов отмечена у 20 (41,7%), полный иммунологический ответ — у 4 (8,3%) больных. Полный КО был достигнут у 13 (27,1%), частичный — у 19 (39,6%) пациентов. Было показано, что исходная сумма баллов по шкале BVAS v. 3 < 4 независимо ассоциирована с полным КО (отношение шансов — 7,58; 95%-й доверительный интервал: 1,42–40,48; $p=0,018$). Рецидив КГВ был отмечен у 3 (6,3%) пациентов.

Заключение. Пациенты с HCV-КГВ требуют неопределенно долгого периода наблюдения даже после достижения УВО12. Использование шкалы BVAS v. 3 до начала лечения ПППД может облегчить планирование терапевтической тактики, в частности при определении пациентов, у которых в первую очередь стоит рассмотреть необходимость добавления иммуносупрессивной терапии после эрадикации HCV.

Ключевые слова: криоглобулинемический, васкулит, препараты прямого противовирусного действия, гепатит С
Для цитирования: Гавришева СВ, Абдурахманов ДТ, Буланов НМ, Танащук ЕЛ, Розина ТП, Никулкина ЕН, Милованова СЮ, Набатчикова ЕА, Филатова АЛ, Старостина ЕЕ, Краснова ТН, Моисеев СВ.

Эффективность препаратов прямого противовирусного действия в лечении пациентов с криоглобулинемическим васкулитом, ассоциированным с вирусом гепатита С: результаты длительного наблюдения. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(2):181–187.

EFFICACY OF DIRECT-ACTING ANTIVIRALS IN PATIENTS WITH HEPATITIS C VIRUS-ASSOCIATED CRYOGLOBULINEMIC VASCULITIS: RESULTS OF A LONG-TERM FOLLOW-UP

Sofia V. Gavrisheva¹, Dzhamal T. Abdurakhmanov², Nikolay M. Bulanov², Elena L. Tanashhuk², Teona P. Rozina^{1,2}, Elena N. Nikulkina², Svetlana Yu. Milovanova², Ekaterina A. Nabatchikova², Anna L. Filatova^{1,2}, Ekaterina E. Starostina^{1,2}, Tatyana N. Krasnova^{1,2}, Sergey V. Moiseev^{1,2}

Objective — to evaluate the long-term outcomes of HCV eradication with direct-acting antivirals (DAAs) in patients with hepatitis C-associated cryoglobulinemic vasculitis (HCV-CV)

Materials and methods. We retrospectively assessed 48 patients with HCV-CV treated with DAAs. The activity of HCV-CV was assessed by using Birmingham Vasculitis Activity Score version 3 (BVAS v. 3). In patients with HCV-CV the rate of sustained virologic (defined as undetectable HCV-RNA levels 12 weeks after treatment cessation) and immunological (defined as absence of circulating cryoglobulins, rheumatoid factor and normal C4 level) response; and the rate of complete (defined by a BVAS v. 3 score of 0) and partial (defined as BVAS v. 3 score < 50% of the baseline score) clinical response were evaluated. Immunosuppressants were given before or after DAAs therapy if clinically needed.

Results. Median time of follow-up from treatment cessation were 26,5 (11,5–62,3) months. All 48 (100%) patients achieved sustained virologic response. Elimination of cryoglobulins were reported in 20 (41,7%) patients, complete immunological response in 4 (8,3%) cases. Complete and partial clinical responses were observed in 13 (27,1%) and 19 (39,6%) patients, respectively. BVAS v. 3 score < 4 at baseline was independently associated with complete clinical response (OR=7,58; 95% CI: 1,42–40,48; $p=0,018$). 3 (6,3%) patients demonstrated HCV-CV relapse.

Conclusion. Patients with HCV-CV require a long-term follow-up period even after reaching the SVR. The use of BVAS v. 3 score before the DAAs therapy can facilitate the planning of therapeutic approach, particularly, when identifying the patients in whom the immunosuppressive therapy should be considered after viral eradication.

Key words: cryoglobulinemic, vasculitis, direct-acting antivirals, hepatitis C

For citation: Gavrishcheva SV, Abdurakhmanov DT, Bulanov NM, Tanashhuk EL, Rozina TP, Nikulkina EN, Milovanova SYu, Nabatchikova EA, Filatova AL, Starostina EE, Krasnova TN, Moiseev SV. Efficacy of direct-acting antivirals in patients with hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis: Results of a long-term follow-up. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(2):181–187 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2023-181-187

Введение

Вирус гепатита С (HCV, hepatitis C virus) не только является одной из основных причин развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, но также ассоциируется с возникновением различных внепеченочных проявлений, главным образом обусловленных смешанной криоглобулинемией (СКГ). СКГ характеризуется формированием иммунных комплексов — смешанных криоглобулинов, которые содержат поликлональные IgG и моноклональные или поликлональные IgM с активностью ревматоидного фактора (РФ) и могут обратимо преципитировать *in vitro* при температуре ниже 37 °C [1]. СКГ у большинства пациентов протекает бессимптомно, в то время как у 5–30% больных развивается криоглобулинемический васкулит (КГВ), характеризующийся, прежде всего, поражением кожи, суставов, нервной системы и почек [2].

При ассоциированном с HCV криоглобулинемическом васкулите (HCV-КГВ) эрадикация вируса в результате противовирусной терапии (ПВТ), как правило, сопровождается ремиссией клинических проявлений [3]. В настоящее время для лечения гепатита С применяются только препараты прямого противовирусного действия (ПППД), однако при тяжелом и быстро прогрессирующем течении КГВ с поражением почек, нервной системы, легких, желудочно-кишечного тракта, язвенно-некротическим поражением кожи проводится иммуносупрессивная терапия (ритуксимаб, глюкокортикоиды или цитостатики) [4].

По данным ряда зарубежных исследований, ремиссия HCV-КГВ после эрадикации вируса наблюдается более чем у 80% пациентов [5–7]. В то же время практически у половины больных сохраняется криоглобулинемия, а в ряде случаев может наблюдаться рецидив васкулита, [3, 8–12]. При этом первые отечественные исследования, описывающие результаты терапии ПППД при HCV-КГВ, ограничены малым количеством пациентов и короткими сроками наблюдений [12, 13].

Цель исследования — изучить отдаленные результаты терапии препаратами прямого противовирусного действия у пациентов с криоглобулинемическим васкулитом, ассоциированным с вирусом гепатита С, после достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО).

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование отдаленных результатов терапии ПППД у 48 пациентов, которые наблюдались в Клинике имени Е.М. Тареева (директор — д.м.н., профессор, академик РАН С.В. Моисеев) с диагнозом HCV-КГВ в период с 2015 по 2022 г.

Критерии включения: возраст ≥18 лет; наличие хронической HCV-инфекции (РНК HCV+); диагноз КГВ, соответствующий предварительным классификационным критериям S. De Vita и соавт. [14]; законченный курс терапии

HCV-инфекции ПППД; наличие добровольного информированного согласия. Критериями исключения были наличие других этиологических факторов поражения печени и сочетанных аутоиммунных заболеваний, ко-инфекция ВИЧ.

Клинико-лабораторные характеристики пациентов оценивались до начала терапии ПППД, на момент ее окончания и затем каждые 6 месяцев. Вирусологическая эффективность лечения оценивалась через 12 недель после окончания терапии ПППД. При этом неопределяемый уровень РНК HCV через 12 недель после окончания терапии ПППД расценивался как УВО (УВО12).

В ходе наблюдения проводилась оценка следующих клинических проявлений КГВ:

1. Общие симптомы: лихорадка ≥38 °C, общая слабость, миалгии.
2. Поражение суставов: артралгии, артрит.
3. Поражение кожи: геморрагическая пурпура, язвенно-некротическое поражение.
4. Вторичный синдром Шегрена.
5. Поражение центральной (ЦНС) и/или периферической (ПНС) нервной системы, включая транзиторные ишемические атаки, острое нарушение мозгового кровообращения, периферическую полинейропатию (сенсорную, сенсомоторную, или моторную).
6. Поражение почек: скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м² по CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) по данным как минимум 2 исследований; гематурия ≥10 в поле зрения; суточная протеинурия ≥0,3 г/л или наличие мембранопролиферативного гломерулонефрита по данным биопсии почки; артериальная гипертензия.
7. Интерстициальное поражение легких.
8. Полисерозит.

Активность васкулита исходно и в динамике оценивалась по Бирмингемской шкале активности васкулита (BVAS, Birmingham Vasculitis Activity Score v. 3).

Клиническая и иммунологическая эффективность терапии КГВ оценивались при помощи следующих конечных точек:

1. Полный клинический ответ (КО): полное исчезновение симптомов (0 баллов по шкале BVAS v. 3).
2. Частичный КО: улучшение клинической симптоматики (BVAS v. 3 <50% от исходного значения).
3. Полный иммунологический ответ: отсутствие криоглобулинов, нормализация уровня РФ и С4-компонента комплемента.
4. Рецидив КГВ: повторное появление клинических признаков васкулита после достижения полного КО.
5. Прогрессирование КГВ: прогрессирование ранее установленного поражения органов и систем в рамках КГВ и/или рецидив отдельных симптомов и/или появление новых симптомов васкулита у пациентов, не достигших полного КО.

Все больные получали терапию различными комбинациями ПППД±рибавирин длительностью от 8 до 24 недель. У 3 пациентов терапия ПППД сочеталась с применением пегилированного интерферона. Иммуносупрессивная терапия проводилась при необходимости как до, так и после курса лечения ПППД.

Для статистической обработки данных был использован пакет программ SPSS версии 22.0 (IBM Corp., США) и Prism 8 (GraphPad Software Inc., США). При сравнении величин использовался точный критерий Фишера, тесты Манна – Уитни и Вилкоксона. Для оценки факторов, ассоциированных с клиническим ответом, отсутствием ответа, а также с рецидивом и/или прогрессированием симптомов КГВ, была использована логистическая регрессия. В однофакторную регрессионную модель были последовательно включены ковариаты с исходной суммой баллов по шкале BVAS v. 3, начиная с 3-го квартиля. Ковариата с наибольшей исходной суммой баллов по шкале BVAS v. 3, продемонстрировавшая статистическую значимость, была включена в итоговую регрессионную модель. В многофакторный регрессионный анализ были включены только ковариаты, имевшие статистическую значимость $p < 0,05$ в однофакторной модели. Уровень $p < 0,05$ расценивался как статистически значимый.

Результаты

В исследование было включено 48 пациентов с HCV-КГВ. Исходная (до начала терапии ПППД) характеристика пациентов представлена в таблице 1.

К моменту начала лечения медиана длительности HCV-инфекции от выявления антител к HCV составляла 96,0 [42,0; 192,0] месяцев, длительности васкулита – 42,0 [12,0; 72,0] месяцев, времени наблюдения от момента окончания ПБТ – 26,5 [11,5; 62,3] месяцев. Длительность HCV-инфекции у 18 (37,5%) пациентов, получавших и не получавших иммуносупрессивную терапию до ПБТ, существенно не различалась ($p=0,43$).

Наиболее частым проявлением HCV-КГВ была патология кожи, которая отмечалась у 39 (81,3%) пациентов и у 34 (70,8%) из них была представлена кожной пурпурой, у 3 (6,3%) – язвенно-некротическими изменениями, у 2 (4,2%) – узловой эритемой. У 19 (39,6%) пациентов зафиксировано вовлечение суставов: у 17 (35,4%) – артралгии, у 2 (4,2%) – артрит. Поражение ПНС выявлено у 19 (39,6%) пациентов: у 15 (31,3%) – в виде сенсорной и у 4 (21,1%) – в виде сенсомоторной полинейропатии.

У 16 (33,3%) пациентов обнаружено поражение почек, которое у 4 (8,3%) из них характеризовалось мочевым синдромом (протеинурией < 3 г/сут. и/или микрогематурией) при сохранной скорости клубочковой фильтрации (СКФ), у 2 (4,2%) – нефротическим синдромом в сочетании с артериальной гипертензией, у 7 (14,6%) – артериальной гипертензией в сочетании с гематурией и сниженной СКФ, у 3 (6,3%) – только артериальной гипертензией. У 6 (37,5%) пациентов СКФ на момент начала ПБТ была менее 60 мл/мин/1,73 м². Биопсия почки была проведена у 4 из 16 (25%) пациентов: во всех случаях выявлена картина мембранопролиферативного гломерулонефрита.

Все 48 (100%) пациентов достигли УВО12. Элиминация криоглобулинов отмечена у 20 (41,7%) пациентов

Таблица 1. Характеристика больных ($n=48$)

Параметры	Значения
Женский пол, n (%)	33 (68,8)
Возраст (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	52,5 [45,8; 61,8]
Цирроз печени, n (%)	23 (47,9)
РФ (МЕ/мл ¹), Ме [25-й; 75-й перцентили]	149,0 [55,3; 292,0]
C4-компонент комплемента (мг/дл ²), Ме [25-й; 75-й перцентили]	8,5 [7,5; 20,4]
Моноклональная гаммапатия, n (%)	12 (25,0)
Клинические проявления КГВ, n (%)	
Кожные проявления	39 (81,3)
Поражение суставов	19 (39,6)
Поражение почек	16 (33,3)
Поражение ПНС	19 (39,6)
Синдром Шегрена	2 (4,2)
Интерстициальное поражение легких	1 (2,1)
Перикардит	1 (2,1)
Счет по шкале BVAS v. 3, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,0 [3,0; 10,0]
Иммуносупрессивная терапия до начала ПБТ, n (%)	
Глюкокортикоиды	17 (35,4)
Ритуксимаб	4 (8,3)

Примечание: РФ – ревматоидный фактор; ¹ – данные об уровне РФ были доступны у 34 пациентов (референсные значения 0–14 МЕ/мл); ² – данные об уровне C4 были доступны у 10 пациентов (референсные значения 16–38 мг/дл); КГВ – криоглобулинемический васкулит; ПНС – периферическая нервная система; BVAS v. 3 – Бирмингемская шкала активности васкулита (Birmingham Vasculitis Activity Score v. 3); ПБТ – противовирусная терапия

за весь период наблюдения (у 4,2% – на момент окончания ПБТ; у 16,7% – через 1 год; у 29,4% – через 2 года; у 35,4% – через 3 года; у 39,6% – через 4 и 5 лет после окончания терапии; рис. 1). Полный иммунологический ответ в 4,2% случаев наблюдался через 6 месяцев после окончания лечения, в 6,3% – через 3 года, и в 8,3% – в конце периода наблюдения (рис. 1).

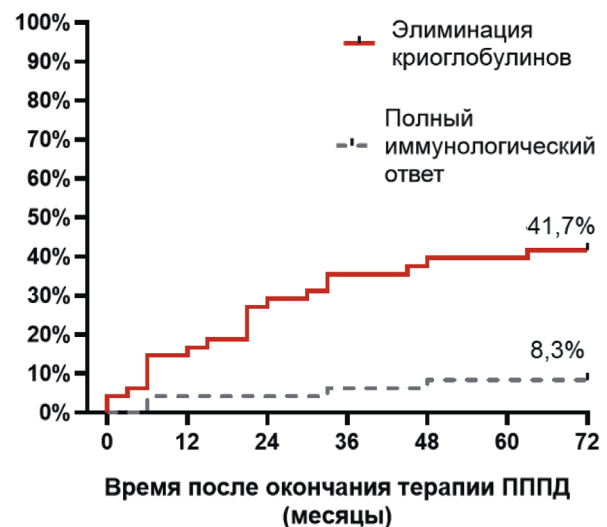


Рис. 1. Кумулятивная частота элиминации криоглобулинов и полного иммунологического ответа: ПППД – препараты прямого противовирусного действия

Концентрация РФ за время наблюдения статистически значимо снизилась, ее медиана уменьшилась со 149,0 [55,3; 330,5] до 41,9 [13,8; 102,6] МЕ/мл ($p=0,0073$), однако уровень РФ оставался выше 14 МЕ/мл у большинства пациентов ($n=39$ – 81,2%; рис. 2А). Медиана концентрации С4-компонента комплемента увеличилась с 8,5 [7,5; 20,4] до 11,2 [5,4; 20,7] мг/дл ($p=0,58$), однако нормокомплементия наблюдалась лишь в 9 (18,8%) случаях (рис. 2Б).

У 6 из 12 (50%) пациентов наблюдалось исчезновение моноклональной гаммапатии к концу наблюдения, однако у 4 (8,3%) больных без исходной моноклональной секреции было отмечено появление парапротеина типа

IgM κ ; при этом у одного из них выявлено развитие В-клеточной лимфомы.

После достижения УВО проводилась оценка клинических проявлений у всех 48 пациентов. После эрадикации НСВ наиболее часто наблюдалась ремиссия кожных и суставных проявлений васкулита – у 25 из 39 (64,1%) и у 13 из 19 (68,4%) пациентов соответственно. Однако после начала ПВТ у 2 пациентов было отмечено появление кожной пурпуры, и у 5 – артралгий. Таким образом, к концу наблюдения частота поражения кожи снизилась с 81,3% до 33,3% ($p<0,0001$), суставов – с 39,6% до 22,9% ($p=0,096$; рис. 3А, Б).

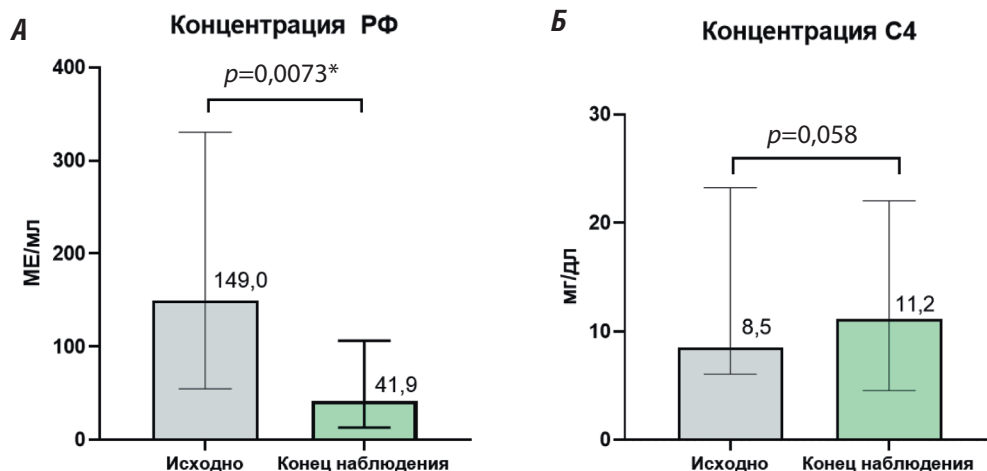


Рис. 2. Изменение концентрации ревматоидного фактора (А) и С4-компонента комплемента (Б) за время наблюдения, Ме [25-й; 75-й перцентили]: РФ – ревматоидный фактор

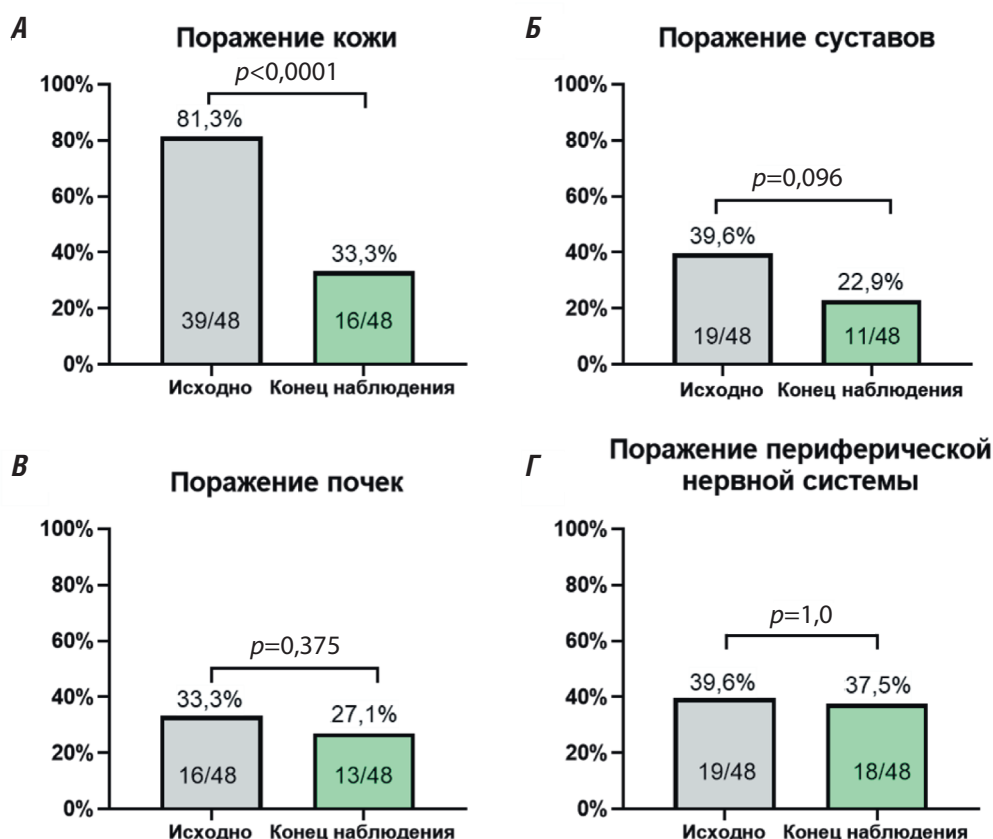


Рис. 3. Динамика частоты поражения кожи (А), суставов (Б), почек (В) и периферической нервной системы (Г) за время наблюдения

Ремиссия поражения почек была отмечена у 4 из 16 (25%) пациентов, двое из которых до начала ПВТ имели только мочевого синдром (протеинурию <3 г/сут. и/или микрогематурию) при сохранной СКФ, один — артериальную гипертензию в сочетании с гематурией и сниженной СКФ, и еще один — нефротический синдром и артериальную гипертензию. У 15 из 16 (93,7%) больных поражение почек дебютировало до начала ПВТ, однако у одного пациента с исходным поражением кожи развился сочетание острого нефритического и нефротического синдрома через 6 месяцев после начала ПВТ. Таким образом, у 12 из 16 (75,0%) пациентов признаки поражения почек сохранялись до конца наблюдения, а суммарная частота поражения почек уменьшилась с 33,3% до 27,1% ($p=0,375$; рис. 3В). У 3 пациентов артериальная гипертензия была единственным проявлением поражения почек до начала ПВТ, при этом у одного из них после лечения наблюдалось развитие нефротического синдрома, и у одного — острого нефритического синдрома в сочетании с нефротическим синдромом через 3 и 26 месяцев после окончания ПВТ соответственно. У пациентов с исходным поражением почек медиана СКФ увеличилась на 5,5 мл/мин/1,73 м². У 1 из 16 (6,3%) пациентов наблюдалось прогрессирование стадии хронической болезни почек с С2 до С3а, у 3 (18,8%) — регресс до более легкой стадии.

Ремиссия периферической полинейропатии наблюдалась у 2 из 19 (10,5%) пациентов с исходным поражением ПНС (рис. 3Г). У одного больного без исходного поражения ПНС было отмечено развитие сенсорной полинейропатии через 6 месяцев после окончания ПВТ.

Ремиссия вторичного синдрома Шегрена наблюдалась у 1 из 2 (50%) пациентов, однако еще у 2 пациентов развился сухой синдром через 6 и 9 месяцев после окончания ПВТ. Таким образом, к концу наблюдения частота вторичного синдрома Шегрена увеличилась с 4,2% до 6,3% ($p=1,0$).

К концу наблюдения полный КО был достигнут у 13 (27,1%), частичный — у 19 (39,6%) пациентов. Частота полного КО на момент окончания ПВТ составила 4,2%, через 1 год после окончания терапии — 14,6%, через 2 года — 18,8%, через 4 года — 22,9%, через 6 лет — 25,0%, через 7 лет — 27,1% (рис. 4). При этом элиминация криоглобулинов наблюдалась лишь у 5 из 13 (38,5%) пациентов с полным КО и ни у одного пациента с частичным КО.

Таким образом, суммарная частота КО составила 66,7%, при этом у оставшихся 16 (33,3%) больных сохранялось поражение суставов ($n=9$), кожи ($n=8$), почек ($n=8$), ПНС ($n=8$) и синдром Шегрена ($n=3$).

У больных, достигших полного КО ($n=13$), в сравнении с пациентами с частичным КО или отсутствием КО ($n=35$) была статистически значимо ниже частота поражения ПНС (15,4% и 48,6% соответственно; $p=0,036$) и почек

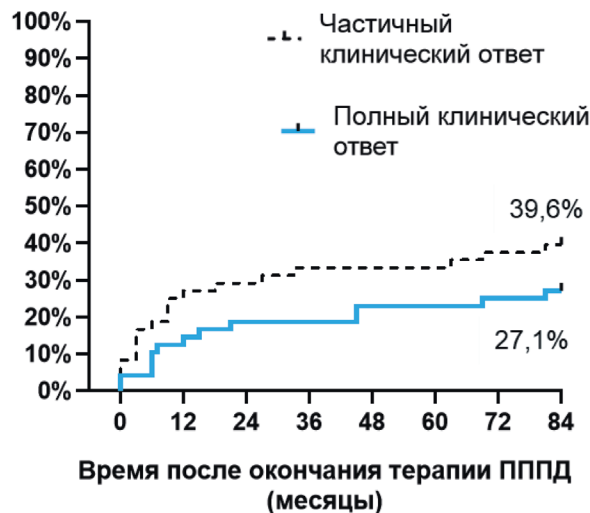


Рис. 4. Кумулятивная частота полного и частичного клинического ответа: ПППД — препараты прямого противовирусного действия

(7,7% и 42,9% соответственно; $p=0,021$), а также исходное значение счета по шкале BVAS v. 3 (медиана 2 [2; 4] и 9 [5; 13,5] баллов соответственно; $p=0,001$). При однофакторном регрессионном анализе наличие поражения почек и исходная сумма баллов по шкале BVAS v. 3 <4 были ассоциированы с полным КО. При многофакторном регрессионном анализе с поправкой на пол, возраст и иммуносупрессивную терапию лишь исходная сумма баллов по шкале BVAS v. 3 <4 сохранила свою значимость как фактор, ассоциированный с полным КО (отношение шансов (ОШ) — 7,58; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,42–40,48; $p=0,018$) (табл. 2).

У пациентов с поражением кожи риск отсутствия КО (как полного, так и частичного) был статистически значимо ниже (ОШ=0,12; 95% ДИ: 0,02–0,66; $p=0,016$).

Рецидив КГВ был отмечен у 3 (6,3%) пациентов через 18, 21 и 57 месяцев после окончания ПВТ. Все пациенты исходно имели только поражение кожи, и во всех случаях рецидив проявлялся повторным появлением кожных высыпаний; у одного больного также отмечалось присоединение лихорадки. У 2 пациентов с рецидивом ранее была достигнута элиминация криоглобулинов. При дальнейшем наблюдении 2 из 3 пациентов достигли частичного КО, в т. ч. один пациент — в результате терапии глюкокортикоидами и цитостатиками.

У 16 из 48 (33,3%) пациентов в ходе наблюдения было отмечено прогрессирование и/или рецидив отдельных клинических проявлений КГВ. Медиана времени от окончания терапии ПППД до клинического ухудшения составила 7,5 [5,3; 15,0] месяцев. Во всех случаях прогрессирование

Таблица 2. Факторы, ассоциированные с полным клиническим ответом: однофакторный и многофакторный анализы с поправкой на пол, возраст и иммуносупрессивную терапию (представлены только ковариаты, имевшие статистическую значимость $p<0,05$ при однофакторном анализе)

Факторы	Однофакторный анализ*		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Поражение почек	0,11 (0,01–0,95)	0,045	0,32 (0,27–3,83)	0,37
Исходная сумма баллов BVAS v. 3 <4	10,88 (2,50–47,28)	0,001	7,58 (1,42–40,48)	0,018

Примечание: * — в однофакторный анализ были включены пол, возраст, поражение суставов, поражение кожи, поражение почек, поражение ПНС, моноклональная гаммапатия, исходная сумма баллов по BVAS v. 3 <4, длительность HCV-инфекции, длительность васкулита, уровень РФ, длительность наблюдения после окончания ПВТ, иммуносупрессивная терапия (до начала ПВТ и за весь период наблюдения); ОШ — отношение шансов; 95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; BVAS v. 3 — Бирмингемская шкала активности васкулита (Birmingham Vasculitis Activity Score v. 3)

симптомов потребовало назначения иммуносупрессивной терапии с последующим регрессом проявлений.

У пациентов с рецидивом или прогрессированием симптомов КГВ ($n=19$) поражение почек наблюдалось чаще, чем у больных без рецидива или прогрессирования васкулита (52,6% и 20,7% соответственно; $p=0,024$). В однофакторном регрессионном анализе, включавшем такие исходные параметры, как пол, возраст, поражение суставов, поражение кожи, поражение почек, поражение ПНС, моноклональную гаммапатию, исходную сумму баллов по BVAS v. 3 <4, длительность HCV-инфекции, длительность васкулита, уровень РФ, а также длительность наблюдения после окончания ПБТ, иммуносупрессивную терапию (до начала ПБТ и за весь период наблюдения), наличие поражения почек было ассоциировано с рецидивом или прогрессированием симптомов КГВ (ОШ=4,26; 95% ДИ: 1,19–15,20; $p=0,026$). В многофакторном регрессионном анализе с поправкой на пол, возраст и иммуносупрессивную терапию поражение почек сохранило свою значимость как фактор, ассоциированный с рецидивом или прогрессированием симптомов КГВ (ОШ=7,83; 95% ДИ: 1,60–38,26; $p=0,011$).

После завершения терапии ПППД 14 из 48 (29,2%) пациентам потребовалось проведение иммуносупрессивной терапии в связи с прогрессированием поражения почек (у 7 из 14 – 50%), появлением или рецидивом кожной пурпуры (у 5 из 14 – 35,7%) или дебютом поражения суставов (у 2 из 14 – 14,3%). Пациенты, получавшие иммуносупрессивную терапию после курса ПППД, статистически значимо не отличались по исходным характеристикам от пациентов, получавших только ПППД.

Развитие В-клеточной лимфомы наблюдали у 2 (4,2%) пациентов через 6 лет и 1 год после окончания ПППД. У обоих в анамнезе было поражение кожи, суставов и ПНС в рамках КГВ, а также у одного из них – вторичный синдром Шегрена. Стоит отметить, что ни у одного из этих пациентов исходно не было моноклональной гаммапатии. Один пациент, длительное время страдавший сахарным диабетом 2-го типа, с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом умер от сердечной недостаточности.

Обсуждение

В настоящем исследовании впервые в России представлены отдаленные результаты терапии ПППД у пациентов с HCV-КГВ (медиана периода наблюдения после окончания лечения составила 26,5 [11,5; 62,3] месяца), что сопоставимо по длительности с аналогичными исследованиями [3, 8–11, 15].

В публикациях с длительным периодом наблюдения частота полного КО варьировала от 80% до 95,2%, что значительно превышает соответствующий показатель, полученный в нашем исследовании (27,1%) [8, 11]. Однако стоит отметить менее строгое определение «полного КО» в вышеперечисленных публикациях, включавшее не только исчезновение, но и облегчение исходных симптомов со стороны всех пораженных органов и систем. В работах, где критерии полного КО были аналогичны нашим, частота полного КО была значительно ниже и составляла 17% и 38,8% [9, 10]. Таким образом, несмотря на эрадикацию вируса, проявления КГВ сохраняются у значительной части пациентов.

Стоит отметить, что более 80% всех больных достигли полного КО уже после окончания терапии ПППД: около 54% – в течение первого года, 69% – в течение первых

двух лет, – что согласуется с результатами зарубежных авторов [3, 9]. В связи с этим следует учитывать высокую вероятность ремиссии КГВ в течение первых 2 лет после эрадикации HCV, в особенности при решении вопроса о целесообразности иммуносупрессивной терапии после курса ПППД.

Одним из важнейших вопросов является изучение факторов, ассоциированных с ремиссией васкулита и, напротив, указывающих на неблагоприятный прогноз. В нашем исследовании пациенты, достигшие полного КО, исходно имели меньшую частоту поражения ПНС и почек, чем остальные больные. Полученные нами результаты были неоднократно подтверждены в более ранних исследованиях [8–10]. Кроме того, было показано, что исходная сумма баллов по шкале BVAS v. 3 <4 независимо ассоциирована с полным КО. По всей видимости, поражение почек и ПНС указывает на более тяжелое течение КГВ (большая сумма баллов по шкале BVAS v. 3) и является фактором риска отсутствия ремиссии васкулита после терапии ПППД.

После достижения полного клинического ответа рецидив был отмечен у 3 (6,3%) пациентов, что несколько меньше, чем в работах других авторов (11–13%) с меньшей длительностью наблюдения [3, 9]. Согласно недавним полученным данным, клоны В-лимфоцитов, в т. ч. с аутоантигенным потенциалом, могут сохраняться у большинства пациентов с HCV-КГВ в течение 2 лет после эрадикации вируса, что повышает риск рецидива васкулита даже при отсутствии антигенной стимуляции HCV [16].

В то же время у 33,3% больных без полного КО отмечалось прогрессирование симптомов КГВ и/или рецидив отдельных его проявлений после окончания терапии ПППД. Поражение почек было ассоциировано с рецидивом или прогрессированием симптомов КГВ при регрессионном анализе. В более крупной итальянской когорте ухудшение первоначального ответа на терапию наблюдалось у 49,6% пациентов в среднем через 19 месяцев после окончания лечения [9]. Данные результаты подчеркивают необходимость тщательного наблюдения пациентов как с ремиссией КГВ, так и без неё, в течение длительного времени после окончания терапии ПППД. Особого внимания требуют пациенты с более тяжелым поражением органов в рамках КГВ, в частности с поражением почек, у которых в первую очередь стоит рассмотреть необходимость добавления иммуносупрессивной терапии после эрадикации HCV.

В нашем исследовании элиминация криоглобулинов была достигнута у 41,7%, в то время как полный иммунологический ответ – лишь у 8,3% больных. Данные результаты свидетельствуют о том, что продукция криоглобулинов и РФ становится независимой от репликации HCV, как ранее сообщали М. Artemova и соавт. [12], которые показали также, что сохранение криоглобулинемии после достижения авиремии может быть ассоциировано с генетическими полиморфизмами *rs9461776* и *rs2071286* и большей длительностью HCV-инфекции, однако прочие факторы требуют дальнейшего изучения [13].

Л. Gagnani и соавт. [10] в работе с более продолжительным периодом наблюдения (медиана – 137 недель) элиминацию криоглобулинов отмечали у 76% пациентов. Повышение частоты элиминации криоглобулинов за время наблюдения зафиксировано также в двух публикациях М. Вонасси и соавт. [3, 5] и подтверждено результатами настоящего исследования. Таким образом, увеличение длительности наблюдения, вероятно, ассоциировано с большей частотой исчезновения

криоглобулинов. В основе данного явления может лежать механизм, описанный С. Comarmond и соавт. [17]: эрадикация HCV с помощью ПППД приводит к изменению экспрессии факторов, регулирующих дифференцировку В-лимфоцитов, и, таким образом, к постепенному уменьшению количества аутореактивных В-клеток памяти через 24 недели после окончания лечения.

Заключение

У трети пациентов после терапии ПППД была достигнута ремиссия HCV-КГВ, однако большинству больных требуется неопределенно долгий период наблюдения даже после достижения УВО12. Использование шкалы BVAS v. 3 до начала лечения ПППД может облегчить

планирование терапевтической тактики, в частности при определении пациентов, у которых в первую очередь стоит рассмотреть необходимость добавления иммуносупрессивной терапии после эрадикации HCV.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferri C, Zignego AL, Pileri SA. Cryoglobulins. *J Clin Pathol*. 2002; 55(1):4-13.
2. Zignego AL, Ramos-Casals M, Ferri C, Saadoun D, Arcaini L, Roccatello D, et al.; ISG-EHCV. 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
3. Bonacci M, Lens S, Mariño Z, Londoño MC, Rodriguez-Tajes S, Sánchez-Tapias JM, et al. Long-term outcomes of patients with HCV-associated cryoglobulinemic vasculitis after virologic cure. *Gastroenterology*. 2018;155(2):311-315.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2018.04.024
4. Galli M, Monti G, Marson P, Scaini P, Pietrogrande M, Candela M, et al. Recommendations for managing the manifestations of severe and life-threatening mixed cryoglobulinemia syndrome. *Autoimmun Rev*. 2019;18(8):778-785. doi: 10.1016/j.autrev.2019.06.008
5. 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(4):575-583.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2016.09.158
6. Gragnani 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(5):1473-1482. doi: 10.1002/hep.28753
7. Saadoun D, Thibault V, Si Ahmed SN, Alric L, Mallet M, Guillaud C, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemia vasculitis: VASCUALDIE study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(10):1777-1782. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208339
8. Cacoub P, Si Ahmed SN, Ferfar Y, Pol S, Thabut D, Hezode C, et al. Long-term efficacy of interferon-free antiviral treatment regimens in patients with hepatitis C virus-associated cryoglobulinemia vasculitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(3):518-526. doi: 10.1016/j.cgh.2018.05.021
9. Kondili LA, Monti M, Quaranta MG, Gragnani L, Panetta V, Brancaccio G, et al. A prospective study of direct-acting antiviral effectiveness and relapse risk in HCV cryoglobulinemic vasculitis by the Italian PITER cohort. *Hepatology*. 2022;76(1):220-232. doi: 10.1002/hep.32281
10. Gragnani L, Lorini S, Marri S, Vacchi C, Madia F, Monti M, et al. Predictors of long-term cryoglobulinemic vasculitis outcomes after HCV eradication with direct-acting antivirals in the real-life. *Autoimmun Rev*. 2022;21(1):102923. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102923
11. Saadoun D, Pol S, Ferfar Y, Alric L, Hezode C, Si Ahmed SN, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir plus daclatasvir for treatment of HCV-associated cryoglobulinemia vasculitis. *Gastroenterology*. 2017;153(1):49-52.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2017.03.006
12. Artemova M, Abdurakhmanov D, Ignatova T, Mukhin N. Persistent hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis following virus eradication after direct-acting antiviral therapy. *Hepatology*. 2017;65(5):1770-1771. doi: 10.1002/hep.28981
13. Artemova M, Abdurakhmanov D, Krasnova T, Mukhin N. Genetic and clinical data predict onset of cryoglobulinemia in HCV patients and cryoglobulins clearance. *Dig Liver Dis*. 2018;50(3):318-320. doi: 10.1016/j.dld.2017.11.021
14. De Vita S, Soldano F, Isola M, Monti G, Gabrielli A, Tzioufas A, et al. Preliminary classification criteria for the cryoglobulinaemic vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(7):1183-1190. doi: 10.1136/ard.2011.150755
15. Pozzato G, Mazzaro C, Artemova M, Abdurakhmanov D, Grassi G, Crosato I, et al. Direct-acting antiviral agents for hepatitis C virus-mixed cryoglobulinaemia: Dissociated virological and haematological responses. *Br J Haematol*. 2020;191(5):775-783. doi: 10.1111/bjh.17036
16. Visentini M, Del Padre M, Colantuono S, Yang B, Minafò YA, Antonini S, et al. Long-lasting persistence of large B-cell clones in hepatitis C virus-cured patients with complete response of mixed cryoglobulinaemia vasculitis. *Liver Int*. 2019;39(4):628-632. doi: 10.1111/liv.14053
17. Comarmond C, Garrido M, Pol S, Desbois AC, Costopoulos M, Le Garff-Tavernier M, et al. Direct-acting antiviral therapy restores immune tolerance to patients with hepatitis C virus-induced cryoglobulinemia vasculitis. *Gastroenterology*. 2017; 152(8):2052-2062.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2017.02.037

Гавришева С.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2384-958X>
 Абдурахманов Д.Т. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3160-2771>
 Буланов Н.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3989-2590>
 Танащук Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4762-1993>
 Розина Т.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7939-1416>
 Никулкина Е.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6084-8749>
 Милованова С.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2687-6161>
 Набатчикова Е.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4534-7991>
 Филатова А.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1530-3464>
 Старостина Е.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6995-2438>
 Краснова Т.Н. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1988-5366>
 Моисеев С.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7232-4640>