

Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования  
«Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

---

*На правах рукописи*

**Гавришева София Владимировна**

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ ПРЯМОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО  
ДЕЙСТВИЯ ПРИ КРИОГЛОБУЛИНЕМИЧЕСКОМ ВАСКУЛИТЕ И  
КРИОГЛОБУЛИНЕМИИ, АССОЦИИРОВАННЫМИ С ИНФЕКЦИЕЙ  
ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С**

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
кандидат медицинских наук, доцент  
Краснова Татьяна Николаевна

Москва – 2023

## Оглавление

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	9
1.1. Хронический гепатит С: эпидемиология и внепеченочные проявления ....	9
1.2. HCV-ассоциированная криоглобулинемия: современное состояние вопроса.....	11
1.2.1. История изучения и классификация.....	11
1.2.2. Эпидемиология HCV-ассоциированной криоглобулинемии.....	15
1.2.3. Патогенез HCV-ассоциированной криоглобулинемии .....	16
1.2.4. Лабораторная диагностика криоглобулинемии.....	20
1.3. Клинические проявления КГВ.....	22
1.4. Принципы терапии HCV-ассоциированной криоглобулинемии .....	26
1.4.1. Клинический и иммунологический ответ при терапии ПППД .....	32
1.4.2. Факторы, ассоциированные с клиническим ответом и рецидивом .....	35
1.5. Прогноз пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией .....	40
1.6. Развитие лимфопролиферативных и плазмаклеточных заболеваний .....	41
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	44
2.1. Дизайн исследования .....	44
2.2. Критерии включения и невключения пациентов в исследование .....	45
2.3. Общеклиническое обследование больных.....	45
2.3.1. Клинико-anamnestические данные.....	45
2.3.2. Оценка активности и повреждения при КГВ.....	49
2.3.3. Лабораторные данные .....	54
2.3.4. Инструментальные исследования .....	56
2.3.5. Дополнительные исследования .....	57
2.4. Характеристика пациентов исследования.....	57
2.5. Оценка эффективности терапии .....	66
2.6. Методы статистического анализа.....	67

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	70
3.1. Элиминация криоглобулинов и иммунологический ответ .....	70
3.1.1. Факторы, ассоциированные с иммунологическим ответом.....	79
3.2. Клинические проявления КГВ после терапии .....	84
3.3. Клинический ответ на терапию ПППД .....	100
3.3.1. Факторы, ассоциированные с клиническим ответом .....	103
3.4. Рецидив и развитие новых симптомов КГВ .....	105
3.4.1. Факторы, ассоциированные с отсутствием ремиссии или рецидивом КГВ .....	108
3.5. Результаты терапии у пациентов с моноклональной гаммапатией .....	111
3.6. Эффективность комбинированной иммуносупрессивной и противовирусной терапии у пациентов с КГВ .....	119
3.7. Начало или усиление иммуносупрессивной терапии после окончания ПППД .....	122
3.8. Выживаемость .....	124
3.9. Лимфопролиферативные и плазматочные заболевания .....	131
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	134
ВЫВОДЫ .....	147
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	149
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ .....	150
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	152
ПРИЛОЖЕНИЕ А .....	166

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы**

Инфекция вирусом гепатита С (НСV-инфекция) может привести к развитию не только цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, но и целого ряда внепеченочных поражений, таких как смешанная криоглобулинемия и В-клеточная неходжкинская лимфома [12; 53].

Смешанная криоглобулинемия отмечается у 40-60% пациентов с НCV-инфекцией и в большинстве случаев протекает бессимптомно, однако в 5-30% случаев развивается криоглобулинемический васкулит (КГВ), характеризующийся поражением, прежде всего, кожи, суставов, почек и периферической нервной системы [9; 115].

Эрадикация вируса гепатита С, которая может привести к устранению хронической стимуляции В-лимфоцитов вирусными антигенами и подавлению избыточной В-клеточной пролиферации, является основной целью терапии НCV-ассоциированной смешанной криоглобулинемии [95].

В настоящее время основу лечения хронического гепатита С составляют препараты прямого противовирусного действия (ПППД), которые способствуют достижению устойчивого вирусологического ответа (УВО) в более, чем 95% случаев с низкой частотой нежелательных явлений, в том числе, у пациентов с НCV-ассоциированной смешанной криоглобулинемией [45].

Терапия ПППД приводит к ремиссии КГВ у 64-96% пациентов, однако иммунологический ответ (исчезновение криоглобулинов, нормализация ревматоидного фактора и С4 компонента комплемента) наблюдается лишь в 48-89% случаев [95]. Криоглобулинемия может сохраняться более, чем у половины пациентов, достигших авиремии в результате противовирусного лечения [22]. Кроме того, некоторые проявления васкулита, в особенности, поражение почек и периферической нервной системы, могут персистировать или рецидивировать после достижения устойчивого вирусологического ответа, что зачастую требует присоединения иммуносупрессивной терапии [47].

В настоящее время отсутствуют клинические исследования, определяющие сроки наблюдения за больными с HCV-ассоциированной смешанной криоглобулинемией, достигшими вирусологического ответа. Актуальными также остаются вопросы, связанные с выделением клинико-лабораторных факторов развития иммунологического ответа и рецидива смешанной криоглобулинемии.

### **Степень разработанности темы**

В большинстве исследований, посвященных оценке эффективности терапии ПППД у пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией, срок наблюдения после достижения устойчивого вирусологического ответа не превышал 96 недель [64]. Было показано, что лишь у 41% пациентов клинический ответ на терапию ПППД сохраняется в течение 2 лет после эрадикации вируса, а у 50% больных происходит ухудшение симптомов КГВ или рецидив [68].

Согласно результатам исследований, частота клинического ответа на противовирусную терапию (ПВТ) варьирует в зависимости от характера и тяжести КГВ [35; 64; 68]. В частности, регресс поражения кожи и суставов наблюдается в 75-100% случаев, в то время как при поражении почек и периферической нервной системы - лишь в 30-70% случаев [95].

### **Цель исследования**

Изучить эффективность терапии препаратами прямого противовирусного действия и прогноз пациентов с HCV-ассоциированным криоглобулинемическим васкулитом и бессимптомной криоглобулинемией.

### **Задачи исследования**

1. Оценить частоту элиминации криоглобулинов и иммунологического ответа после завершения терапии препаратами прямого противовирусного действия и выделить факторы, ассоциированные с достижением иммунологического ответа.
2. Определить частоту клинического ответа на терапию ПППД у пациентов с различными проявлениями криоглобулинемического васкулита.

3. Оценить частоту и факторы риска рецидива после достижения клинического ответа у пациентов с криоглобулинемическим васкулитом.
4. Определить частоту и установить факторы риска необходимости иммуносупрессивной терапии у больных с HCV-ассоциированным криоглобулинемическим васкулитом после эрадикации вируса в результате терапии препаратами прямого противовирусного действия.
5. Оценить выживаемость в течение 1, 3 и 5 лет у больных с HCV-ассоциированной криоглобулинемией и выделить факторы, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом.

### **Методы и методология исследования**

На первом этапе был проведен поиск и анализ данных литературы о результатах терапии ПППД у пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией, о частоте развития осложнений, лимфопролиферативных и плазматочных заболеваний, а также выживаемости. Были выделены параметры, позволяющие оценить эффективность терапии ПППД и прогноз пациентов для последующего изучения. На втором этапе исследования с помощью ретроспективного анализа медицинской документации и телефонного анкетирования были собраны клиничко-лабораторные данные, изучена частота иммунологического и клинического ответа, выполнена статистическая обработка данных.

### **Научная новизна**

Впервые проведена оценка результатов терапии ПППД и прогноза пациентов в течение длительного периода наблюдения после эрадикации HCV (медиана - 34,6 месяцев). Изучены результаты терапии ПППД у пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией и моноклональной гаммапатией при длительном наблюдении после эрадикации вируса. Показано, что около 50% всех пациентов с КГВ требуют назначения иммуносупрессивной терапии после окончания противовирусного лечения вследствие сохранения или рецидива симптомов васкулита. Выделены группы пациентов, которым с более высокой

вероятностью будет необходима иммуносупрессивная терапия после окончания терапии ПППД, или сочетанная терапия ПППД и иммуносупрессорами.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Установлено, что пациенты с HCV-ассоциированной криоглобулинемией требуют неопределенно длительного наблюдения даже после достижения устойчивого вирусологического ответа по причине возможного сохранения или развития новых симптомов васкулита, а также рецидива. Выделены факторы, ассоциированные с достижением иммунологического и клинического ответа, факторы риска рецидива и отсутствия ответа на лечение ПППД. Определены группы пациентов, которым с большей вероятностью будет необходима иммуносупрессивная терапия. Результаты исследования позволят разработать персонализированный подход к ведению пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией после терапии ПППД с учетом различных клинических проявлений васкулита, лабораторных данных и факторов риска неблагоприятного прогноза.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Криоглобулинемия, повышение уровня ревматоидного фактора и снижение концентрации С4 компонента комплемента могут сохраняться в течение нескольких лет после эрадикации HCV в результате терапии ПППД.

2. У большинства пациентов с КГВ в результате терапии ПППД отмечается ремиссия периферических проявлений (поражения кожи и суставов), в то время как ремиссия поражения почек и нервной системы - у менее, чем половины больных.

3. Несмотря на высокую частоту клинического ответа, у части пациентов с КГВ наблюдается рецидив, сохранение или развитие новых симптомов васкулита после окончания лечения ПППД, которые зачастую требуют присоединения иммуносупрессивной терапии.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты, полученные в ходе выполнения исследования, включены в материалы лекций и практических занятий для студентов и ординаторов кафедры

внутренних болезней факультета фундаментальной медицины ФГБУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Достоверность полученных результатов основана на достаточном объеме выборки включенных в исследование пациентов, подтверждена использованием современных методов исследования и статистической обработки. Результаты диссертационного исследования были доложены на следующих конференциях: Vasculitis and ANCA Workshop 2022 (Дублин, Ирландия, 3-6 апреля 2022г.), V Всероссийская конференция молодых терапевтов в рамках V Терапевтического форума «Мультидисциплинарный больной» (Санкт Петербург, 26-27 мая 2022г.), II Всероссийский Конгресс с международным участием "Аутоиммунитет и аутовоспаление" (Москва, 23-25 июня 2022г.), EASL Congress 2023 (Вена, Австрия, 21-24 июня 2023г.).

### **Публикации автора по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 4 научные работы, из них – 2 в медицинских журналах, входящих в перечень РУДН/ВАК РФ; 2 в журналах, входящих в международную базу данных Scopus.

### **Объём и структура диссертации**

Диссертация изложена на 183 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка, приложения. Диссертация иллюстрирована 31 рисунком, 36 таблицами. Библиографический список содержит 116 источников.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Хронический гепатит С: эпидемиология и внепеченочные проявления

Согласно глобальному докладу Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), по данным на 2015г. 71 миллион человек во всем мире страдают хроническим гепатитом С [3]. Появление эффективной противовирусной терапии и внедрение стратегий по элиминации вирусных гепатитов привело к значительному снижению распространенности и числа новых случаев HCV-инфекции во всем мире. По результатам последнего эпидемиологического анализа ВОЗ от июня 2022г., распространенность HCV-инфекции составляет 58 млн. человек, при этом ежегодно происходит около 1,5 миллиона новых случаев инфицирования [3].

В России достоверная распространенность HCV-инфекции остается неизвестной, расчетное число пациентов может достигать 4,9 млн [15], а заболеваемость за 2021г. по данным Роспотребнадзора составила 16,3 на 100 тысяч населения [14].

Инфицирование HCV у большинства пациентов (55-85%) приводит к хроническому течению заболевания с последующим развитием цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [73]. При хроническом гепатите С риск развития ЦП в течение 15 лет составляет от 15 до 30% при отсутствии лечения [3]. По оценкам ВОЗ, в 2019 г. 290 000 человек умерли от HCV-инфекции, главным образом в результате ЦП и ГЦК [3].

В то же время, у 74% пациентов с HCV-инфекцией отмечаются различные внепеченочные проявления, которые могут оказывать влияние на смертность и качество жизни больных (Таблица 1) [34]. Смешанная криоглобулинемия представляет собой одно из наиболее распространенных проявлений HCV-инфекции и имеет место у 25-30% пациентов [45].

В настоящее время основу терапии HCV-инфекции составляют препараты прямого противовирусного действия (ППВД), которые позволяют не только

предотвратить прогрессирование заболевания, но и привести к регрессу внепеченочных проявлений.

Таблица 1 – Наиболее распространенные внепеченочные проявления HCV-инфекции [20; 21; 49; 55; 101; 103; 114]

<b>Внепеченочное проявление</b>	<b>Распространенность у пациентов с HCV-инфекцией</b>
<b>Смешанная криоглобулинемия</b>	30,1%
<b>Криоглобулинемический васкулит</b>	4,9%
<b>В-клеточная неходжкинская лимфома</b>	0,38- 4%
<b>Артралгия</b>	19–80%
<b>Артрит</b>	2%
<b>Миалгия</b>	10%
<b>Поражение легких</b>	9%
<b>Иммунная цитопения</b>	25%
<b>Синдром Шегрена</b>	11,9%
<b>Мембранопролиферативный гломерулонефрит</b>	0,2-11%
<b>Сахарный диабет 2 типа</b>	15,0%
<b>Сердечно-сосудистые заболевания</b>	12,1%
<b>Депрессия</b>	24,5%
<b>Красный плоский лишай</b>	1,9%
<b>Поздняя кожная порфирия</b>	0,5%
<b>Гипотиреоз</b>	6,36%
<b>Аутоиммунные заболевания щитовидной железы</b>	17-21%

## 1.2. HCV-ассоциированная криоглобулинемия: современное состояние вопроса

### 1.2.1. История изучения и классификация

Осаждение белка при охлаждении сыворотки крови пациента с множественной миеломой впервые описали Winthrobe и Buell в 1933г, однако причина данного явления длительное время оставалась не раскрыта [113]. В 1947 году Lerner и Watson описали связь между кожной пурпурой и осаждением белков из плазмы или сыворотки крови *in vitro* при температуре ниже 37°C [71]. Авторы впервые предложили термин «криоглобулины» для определения данных протеинов [71].

Важное заключение для понимания природы криоглобулинов было сделано Lospalluto и соавт., которые впервые показали, что криоглобулины состоят не из одного типа белков, как предполагалось ранее, а из двух субъединиц- 19S и 7S, которые при взаимодействии по типу антиген-антитело образуют криопреципитат [74].

Сходство клинических проявлений при криоглобулинемии впервые установила группа ученых под руководством Meltzer и Franklin в 1966г., которые наблюдали общую слабость, кожную пурпуру, артралгии (впоследствии-«триада Мельцера») и поражение почек у больных с криоглобулинемией и повышением уровня ревматоидного фактора [78]. Авторы предположили, что патогенез криоглобулинемического васкулита основан на отложении криоглобулиновых комплексов в сосудах мелкого калибра. Также Meltzer и Franklin подтвердили, что криоглобулины представляют собой иммуноглобулины, один из которых обладает активностью ревматоидного фактора (РФ) [78].

В 1974 г. Brouet и соавт. предложили классификацию, которая разделила криоглобулины на три типа в соответствии с иммунохимическими характеристиками и этиологическим фактором [28]. Согласно классификации, криоглобулины I типа представляют собой только моноклональные иммуноглобулины (IgM, IgG, IgA или белок Бенс-Джонса). Криоглобулины II типа

состоят из моноклонального иммуноглобулина (преимущественно-IgM), который представляет собой аутоантитело к Fc-фрагменту поликлонального IgG (обладает активностью РФ). Криоглобулины III типа представлены поликлональными иммуноглобулинами одного или различных классов с активностью РФ. Криоглобулины II и III типа получили название «смешанных криоглобулинов», т.к. они включают как иммуноглобулины различных классов.

Стоит отметить, что Brouet и соавт. выделили факторы, ассоциированные с различными типами криоглобулинов-в частности, авторы показали высокую распространенность криоглобулинемии I типа при множественной миеломе, макроглобулинемии Вальденстрема и других гематологических заболеваниях. Однако у большинства пациентов со смешанной криоглобулинемией единый этиологический фактор определен не был, вследствие чего возник термин «эссенциальная смешанная криоглобулинемия» [28]. Классификация Brouet была актуализирована с помощью современных данных и используется в настоящее время (Таблица 2).

Таблица 2 – Классификация и характеристики различных типов криоглобулинов [28; 53]

	<b>Класс иммуноглобулинов</b>	<b>Ассоциированные заболевания</b>
<b>Тип I</b>	Моноклональные Ig (IgG или IgM или IgA или СЛЦ)	Лимфопролиферативные заболевания: MGUS, Макроглобулинемия Вальденстрема, ММ, В-НХЛ и др.
<b>Тип II</b>	Один или несколько моноклональных Ig (IgM или IgG, или IgA) с активностью РФ поликлональные IgG	Инфекции: в основном-НСV-инфекция, HBV, ВИЧ Аутоиммунные заболевания: Синдром Шегрена, СКВ, РА и др. Лимфопролиферативные заболевания: В- НХЛ, солидные опухоли и др. Редко- «эссенциальная»

*Продолжение таблицы 2*

<b>Тип II-III</b>	Олигоклональные IgM с активностью РФ или комбинация /моноклональных IgM с активностью РФ поли- лимфопролиферативные заболевания Редко- «эссенциальная» Инфекции: в основном- HCV Аутоиммунные и
<b>Тип III</b>	Поликлональные Ig (IgG или IgM или IgA или СЛЦ) с активностью РФ одного из поликлональных Ig (чаще- IgM) Аутоиммунные заболевания: СКВ, РА и др. Инфекции: в основном- HCV Редко- «эссенциальная»

*Примечания:*

*ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; В-НХЛ – В-клеточная неходжкинская лимфома; ММ – множественная миелома; РА – ревматоидный артрит; СКВ – системная красная волчанка; СЛЦ – свободные легкие цепи; HBV – hepatitis B virus – вирус гепатита В; HCV – hepatitis C virus – вирус гепатита С; MGUS – monoclonal gammopathy of indetermined significance – моноклональная гаммапатия неопределенного значения*

В то время ассоциация криоглобулинемии I типа с лимфопролиферативными заболеваниями уже была установлена, факторы, провоцирующие развитие смешанной криоглобулинемии, определены не были. В то же время у пациентов со смешанной криоглобулинемией часто наблюдали поражение печени. Одним из первых роль гепатотропных вирусов в развитии криоглобулинемии предположили Levo и соавт. в 1977г., которые обнаружили HBsAg и анти-HBs антитела в сыворотке и криопреципитате у 74% пациентов с криоглобулинемией [72]. Авторы сделали вывод о ведущей роли вируса гепатита В в развитии смешанной криоглобулинемии.

Последующие исследования и выделение вируса гепатита С в 1989г. позволили пересмотреть гипотезу Levo и соавт. В начале 1990-х годов несколько

групп ученых описали высокую распространенность (до 90%) anti-HCV антител у пациентов со смешанной криоглобулинемией [33; 38; 54; 82], а последующие работы подтвердили наличие вирусной рибонуклеиновой кислоты (РНК) в составе криопреципитатов [24]. В то же время данные о распространенности смешанной криоглобулинемии у пациентов с HCV-инфекцией значительно варьировали в зависимости от метода исследования и географического региона, однако HCV был признан основным провоцирующим фактором смешанной криоглобулинемии [107]. Таким образом, большинство случаев «эссенциальной смешанной криоглобулинемии» были ассоциированы с HCV-инфекцией.

В течение трех десятилетий HCV-инфекция оставалась главным провоцирующим фактором смешанной криоглобулинемии, однако появление и активное использование противовирусных препаратов, в особенности, ПППД, может изменить эту картину. До внедрения ПППД порядка 80-90% пациентов со смешанной криоглобулинемией были инфицированы HCV [90]. Однако уже к 2018г. ведущей причиной смешанной криоглобулинемии во Франции стали аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка и синдром Шегрена) [25].

Изучение свойств смешанных криоглобулинов продолжилось и после установления их связи с HCV-инфекцией. Появление новых лабораторных методов гель-электрофореза позволило Tissot и соавт. выявить ранее неизвестный тип смешанных криоглобулинов, который состоял из поликлональных IgG и олигоклональных IgM, не был ассоциирован с какой-либо симптоматикой и получил название II-III типа [106]. Данный тип криоглобулинов считается промежуточным в переходе от III ко II типу криоглобулинемии. В 1997г. у пациента с синдромом Шегрена был выделен еще один иммунохимический подтип смешанных криоглобулинов, который характеризовался наличием двух моноклональных (биклональных) IgMк и поликлонального Ig [85]. В соответствии с иммунохимическим составом данный подтип было предложено отнести ко II типу криоглобулинов.

### 1.2.2. Эпидемиология HCV-ассоциированной криоглобулинемии

Распространенность HCV-ассоциированной смешанной криоглобулинемии варьирует в зависимости от географического региона. По результатам первых исследований, посвященных данной проблеме, криоглобулинемия была выявлена у 36-54% французских пациентов с HCV-инфекцией [75; 84]. Согласно современным данным, наибольшая распространенность криоглобулинемии у пациентов с HCV-инфекцией отмечается в странах Средиземноморья, таких как Испания, Франция, Италия и Греция (от 43 до 56%), а также в странах Восточной Европы (Польша и Литва – 55 и 51%, соответственно) [89]. Высокая частота криоглобулинемии отмечена также в Китае (44%) и Бразилии (48,5%) [59; 89]. Значительно меньшая распространенность наблюдается в США и Великобритании (19%), Германии (28%) и Японии (37%).

Точная распространенность криоглобулинемии в России на сегодняшний день не известна. По данным Миловановой С.Ю. и соавт, криоглобулинемия была диагностирована у 339 из 1035 (32,8%) пациентов с хроническим гепатитом С, наблюдавшихся в Клинике ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М Тареева [11].

Причины различий в географической распространенности криоглобулинемии у пациентов с HCV изучены недостаточно. Вероятно, они могут быть обусловлены отсутствием единого стандарта диагностики криоглобулинемии и генетической вариабельностью различных популяций. Роль генетических факторов в развитии криоглобулинемии у пациентов с HCV-инфекцией подтверждена результатами нескольких исследований [1; 65; 116]. В частности, Артемова М.Г. показала, что полиморфизмы rs2071286 и rs9461776 в локусе HLA ассоциированы с криоглобулинемическим васкулитом и криоглобулинемией у пациентов с HCV-инфекцией [1]. Кроме того, риск развития смешанной криоглобулинемии возрастает при увеличении длительности HCV-инфекции – у пациентов криоглобулинемией средняя продолжительность заболевания вдвое выше, чем у пациентов без нее [75]. Заболеваемость криоглобулинемией у

пациентов с HCV-инфекцией ежегодно увеличивается на 3% [18]. В связи с этим особое значение приобретает своевременная диагностика и начало противовирусной терапии HCV-инфекции.

HCV-ассоциированная криоглобулинемия протекает бессимптомно у большинства пациентов, однако в 10–30% случаев развивается криоглобулинемический васкулит (КГВ), поражающий сосуды мелкого калибра вследствие отложения криоглобулиновых комплексов и компонентов комплемента на эндотелии сосудов [29], что подтверждается и данными по российской популяции больных (38,2% среди 110 пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией) [11]. Было показано, что развитие КГВ при HCV-инфекции ассоциировано с более старшим возрастом на момент выявления криоглобулинемии, большей длительностью HCV-инфекции, II типом криоглобулинемии и высокой концентрацией сывороточных криоглобулинов на момент установления диагноза [98].

### **1.2.3. Патогенез HCV-ассоциированной криоглобулинемии**

Растворимость белка может изменяться под воздействием множества факторов, таких как концентрация, температура, рН, ионная сила раствора и суммарный заряд, который зависит от входящих в состав белка аминокислот [81]. Биохимические основы криопреципитации на сегодняшний день в полной мере не раскрыты, однако предполагается, что она может быть связана с изменением аминокислотного состава и структуры иммуноглобулинов под воздействием стимуляции В-лимфоцитов. Гипотеза Levo и соавт. заключается в том, что хроническая стимуляция В-лимфоцитов может привести к синтезу дефектных иммуноглобулинов с отсутствием остатков сиаловой кислоты в Fc-фрагменте [67]. Отсутствие сиаловой кислоты в структуре иммуноглобулина приводит к облегчению его взаимодействия с эпитопом и образованию иммунного комплекса, способного к холодной преципитации [67].

Молекулярные основы криопреципитации наиболее широко изучены на примере моноклональных криоглобулинов. Изменение аминокислотных

последовательностей в составе моноклональных иммуноглобулинов может приводить к трансформации на уровне четвертичной структуры белка, что способствует аутоагрегации. Данный процесс начинается с медленной фазы (лаг фазы) и формирования мелких агрегатов моноклональных иммуноглобулинов, за которой следует фаза быстрой агрегации, обусловленная сочетанием неионных и гидрофобных взаимодействий, которые завершаются осаждением криопреципитата [67].

Несмотря на обширные исследования, патогенез HCV-ассоциированной криоглобулинемии на сегодняшний день изучен недостаточно. Согласно большинству исследований, главным патофизиологическим звеном считается избыточная В-клеточная пролиферация (Рисунок 1) [90].

В норме взаимодействие наивного В-лимфоцита с антигеном приводит к дальнейшей В-клеточной дифференцировке с формированием клона лимфоцитов, специфичных к исходному антигену (процесс клональной экспансии В-лимфоцитов) [6]. Однако при HCV-ассоциированной криоглобулинемии происходит нарушение В-клеточной дифференцировки с клональной экспансией В-лимфоцитов, экспрессирующих VH1-69, которые способны синтезировать иммуноглобулины с активностью РФ [32]. При этом триггером клональной экспансии В-лимфоцитов, вероятно, является хроническая стимуляция антигенами HCV и цитокином BAFF (B-cell activating factor) [29].

Предполагается, что захват вирусных частиц и core-белка HCV осуществляется дендритными клетками с помощью Toll-подобных рецепторов и лектина С-типа, после чего происходит высвобождение BAFF - цитокина семейства фактора некроза опухоли [46]. BAFF представляет собой один из ключевых регуляторов роста, дифференцировки и гибели В-лимфоцитов. VH1-69-экспрессирующие В-лимфоциты и В-лимфоциты маргинальной зоны имеют на поверхности рецепторы к BAFF (BAFF-R) и обладают высокой чувствительностью к действию BAFF [46]. Взаимодействие BAFF с BAFF-R приводит к устойчивой

клональной экспансии В-лимфоцитов, синтезирующих иммуноглобулины с активностью РФ [46].

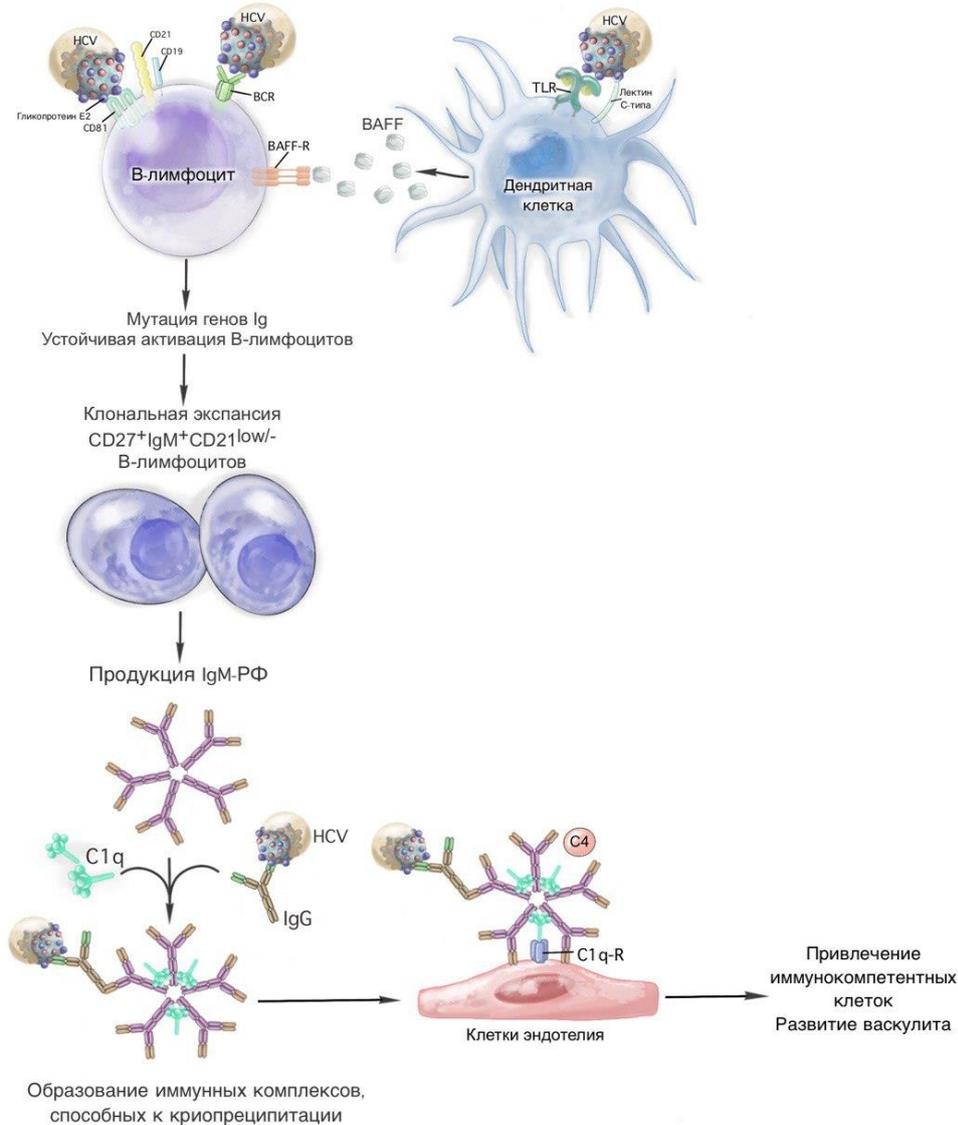


Рисунок 1 – Предполагаемый механизм образования криоглобулинов и развития КГВ при HCV-инфекции. C1q-R – рецептор C1q компонента комплемента; BAFF – B-cell activating factor – активирующий фактор В-лимфоцитов; BCR – B cell receptor – В-клеточный рецептор; BAFF-R – рецептор BAFF; TLR – toll-like receptor – толл-подобный рецептор

Лимфотропные свойства HCV обусловлены также экспрессией рецепторов CD81 на мембране В-лимфоцитов, с которыми могут взаимодействовать антигены вируса. Связывание гликопротеина E2 оболочки HCV и белка CD81 на поверхности В-лимфоцитов приводит к сборке белкового комплекса, состоящего из CD81, CD21 и CD19, который снижает порог активации и регулирует клональную экспансию В-лимфоцитов [90]. Избыточная активация В-лимфоцитов способствует накоплению мутаций в генах иммуноглобулина и появлению клонов В-лимфоцитов, способных синтезировать Ig с активностью РФ [29]. Кроме того, стимуляция В-лимфоцитов может происходить с помощью связывания антигенов HCV с В-клеточным рецептором (BCR) на поверхности клетки, что также приводит к В-клеточной клональной экспансии [90].

Таким образом хроническая стимуляция В-лимфоцитов с помощью антигенов HCV и BAFF способствует формированию В-клеточных клонов, синтезирующих иммуноглобулины с активностью РФ. Далее происходит формирование криоглобулинов - иммунных комплексов, состоящих из иммуноглобулина (преимущественно, IgM) с активностью РФ, связанного с Fc-фрагментом IgG, и нуклеокапсида HCV [32]. Данные иммунные комплексы обладают способностью к криопреципитации и могут привлекать C1q компонента комплемента, что, в свою очередь обуславливает дальнейшую активацию системы комплемента, а также прикрепление иммунных комплексов к поверхности эндотелия мелких сосудов через рецепторы C1q компонента комплемента (C1qR) [46]. Связывание иммунных комплексов с C1qR и активация системы комплемента приводит к высвобождению вазоактивных пептидов и привлечению иммунокомпетентных клеток с дальнейшим развитием лейкоцитокластического васкулита [46].

Предполагается, что терапия ПППД у пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией приводит к устранению хронической антигенной стимуляции В-лимфоцитов и постепенному изменению их фенотипа. Однако циркулирующие В-клеточные клоны могут сохраняться в сыворотке пациентов и после достижения

устойчивого вирусологического ответа с помощью ПППД, что повышает риск рецидива криоглобулинемического васкулита [109].

#### **1.2.4. Лабораторная диагностика криоглобулинемии**

На сегодняшний день не существует единого стандарта диагностики криоглобулинемии. По мнению многих авторов, проведение лабораторного исследования для обнаружения криоглобулинов должно включать 3 этапа: преаналитический (забор образца и его транспортировка), аналитический и этап характеристики криопреципитата [67; 81].

На протяжении преаналитического этапа образец крови должен храниться при температуре 37°C от момента забора крови до процесса транспортировки и начальных этапов центрифугирования. Несоблюдение температурного режима на преаналитическом этапе является ведущей причиной ложноотрицательного результата исследования [67].

В ходе аналитического этапа происходит центрифугирование полученного образца крови, после чего осуществляется инкубация сыворотки при температуре 4°C в течение, как минимум, 7 дней. Время, необходимое для криопреципитации, значительно варьирует в зависимости от концентрации криоглобулинов и может составлять от нескольких часов до нескольких суток, поэтому некоторые авторы считают необходимым продлить период инкубации до 15 дней [67; 81].

Осаждение криопреципитата после инкубации в некоторых случаях может происходить у пациентов, не страдающих криоглобулинемией-в частности, у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию. Для исключения ложноположительного результата проводится инкубация криопреципитата при температуре 37°C в течение 1 часа. Осаждение криоглобулинов является обратимым процессом, и при температуре выше 37°C криопреципитаты у пациентов с криоглобулинемией вновь растворяются [67].

На следующем этапе осуществляется количественное определение содержания криоглобулинов, наиболее часто выраженное с помощью показателя криокрита или измерения суммарной концентрации осажденного белка. Криокрит

является полуколичественным параметром и отражает процентное содержание криоглобулинов относительно общего объема сыворотки после центрифугирования при 4°C. Данный показатель обладает рядом ограничений, связанных, с условиями центрифугирования, необходимостью инкубации больших объемов сыворотки для получения надежных данных, а также возможным влиянием присутствия других сывороточных белков в криопреципитате вследствие использования неочищенного материала [67].

Другим методом количественной оценки содержания криоглобулинов является определение суммарной концентрации осажденного белка. На результат в данном случае также может влиять присутствие других белков в образце, однако вероятность ошибочного измерения снижается вследствие очищения криопреципитата, и метод обладает более высокой чувствительностью в сравнении с определением криокрита. Оценка содержания белка в криопреципитате может осуществляться с помощью иммунонефелометрии, при этом референсные значения количества белка по данным разных авторов, составляют от <20 мг/л до <50 мг/л [48; 67]. Стоит отметить, что тяжесть клинических проявлений криоглобулинемического васкулита не всегда коррелирует с количественным содержанием криоглобулинов, однако зачастую пациенты с симптомами васкулита имеют более высокие концентрации криоглобулинов, чем пациенты с бессимптомным течением [48].

На последнем этапе проводится очищение криопреципитата и оценка его иммунохимических характеристик, которая позволяет определить тип криоглобулинов. Наиболее чувствительным методом типирования является иммуноблоттинг (Western blot), однако ввиду его ограниченной доступности может быть использован электрофорез белков сыворотки с иммунофиксацией, капиллярный электрофорез с иммунотипированием или метод двумерного гелевого электрофореза [67; 81].

Помимо непосредственной оценки наличия и содержания криоглобулинов для диагностики НCV-ассоциированной криоглобулинемии важны и другие

маркеры. К таким показателям относится повышение уровня РФ и IgG, снижение концентрации C4 компонента комплемента, и в меньшей степени – C3 компонента комплемента [7]. В недавних исследованиях в качестве новых биомаркеров для диагностики криоглобулинемии также рассматриваются подклассы IgG (в особенности, IgG3), C1q компонент комплемента, содержание и соотношение свободных легких цепей и Syndecan-1 (CD138) [81]. CD138 представляет собой трансмембранный гепарансульфат, который отвечает за прикрепление частиц HCV к поверхности гепатоцита. Высвобождение CD138 в высоких концентрациях происходит, в том числе, при множественной миеломе и В-клеточном хроническом лимфолейкозе [7; 81]. Принимая во внимание лимфотропность HCV, а также развитие криоглобулинемии в рамках лимфопролиферативного процесса, Gulli и соавт. предположили, что CD138 и свободные легкие цепи можно рассматривать в качестве независимых маркеров прогрессирования криоглобулинемии [7].

Стоит отметить, что отрицательный результат тестов на криоглобулины у пациентов с явными клиническими признаками криоглобулинемического васкулита требует динамического наблюдения и регулярных исследований сыворотки крови, так как содержание криоглобулинов значительно варьирует на разных этапах заболевания [7].

### **1.3. Клинические проявления КГВ**

Криоглобулинемический васкулит может проявляться широким спектром симптомов, которые варьируют от единичных кожных высыпаний до тяжелых жизнеугрожающих состояний [45]. Даммассо и соавт. представили распространенность клинических проявлений у 440 пациентов с HCV-ассоциированным КГВ, которые находились под наблюдением в течение 31 года (Рисунок 2) [45].

Наиболее частым симптомом КГВ является геморрагическая пурпура, которая характеризуется петехиальными или папулезными незудящими высыпаниями, преимущественно, на коже нижних конечностей, и в более редких случаях распространяется выше [44; 48]. В случае рецидивирующего течения

пурпуры происходит отложение гемосидерина в области высыпаний с появлением характерной гиперпигментации [44]. В некоторых случаях у пациентов встречается язвенно-некротическое поражение кожи, однако данное проявление более характерно для криоглобулинемии I типа [48]. Другими частыми кожными симптомами у пациентов с КГВ являются синдром Рейно, сетчатое ливедо и холодная крапивница, которые встречаются у 33, 12 и 12% больных, соответственно [45]. Холодовая крапивница представляет собой хроническую системную незудящую сыпь с элементами в виде бляшек, которая появляется в ответ на холодное воздействие.

У 50-75% пациентов КГВ протекает с поражением суставов, характеризующимся, преимущественно, артралгией в области суставов кисти и коленных суставов, реже вовлекаются локтевые и голеностопные суставы [48]. Артралгии имеют двусторонний симметричный характер и, как правило, не приводят к развитию артрита и деформации суставов. В более редких случаях имеет место неэрозивный артрит [45].

У 20—56% пациентов с HCV-ассоциированным КГВ развивается поражение почек, которое считается неблагоприятным проявлением васкулита и зачастую определяет прогноз пациентов [5]. Поражение почек у пациентов с HCV-ассоциированным КГВ на протяжении многих лет было предметом изучения Клиники имени Е.М. Тареева. Наиболее частым гистологическим типом гломерулонефрита при HCV-ассоциированной криоглобулинемии является мезангиокапиллярный (МКГН), однако описаны отдельные случаи нефрита с минимальными изменениями, фокально-сегментарного гломерулосклероза, IgA-нефропатии и редких типов (иммунотактоидного и фибриллярного) [5].

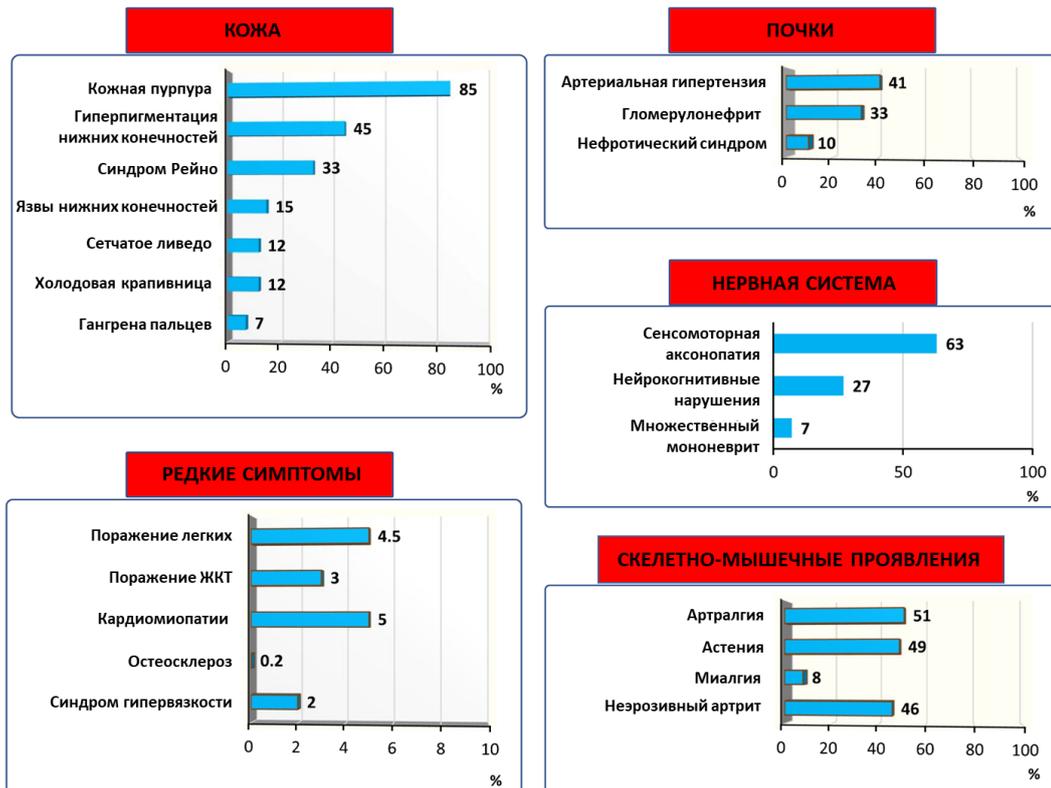


Рисунок 2 – Частота клинических проявлений у 440 пациентов с HCV-ассоциированной КГВ. Адаптировано по Даттассо и соавт. [45]

Развитие МКГН при HCV-ассоциированном КГВ связано с отложением криоглобулиновых иммунных комплексов в субэндотелиальном пространстве почечных клубочков и мезангия [5]. Предполагается, что моноклональный компонент в составе криоглобулинов II типа имеет тропность к фибронектину мезангиального матрикса почки вследствие наличия в его антигенсвязывающей части кросс-идиотипа WA. Гистологическим признаком МКГН при HCV-ассоциированном КГВ считаются капиллярные тромбы, состоящие из криоглобулинов, которые имеют вид нитевидных структур или микротрубочек [7]. При иммунофлуоресцентном анализе отмечаются субэндотелиальные и интралюминальные депозиты иммуноглобулинов и компонентов комплемента [48].

Согласно результатам исследований, наиболее частыми проявлениями поражения почек при HCV-ассоциированном КГВ являются протеинурия, микроскопическая гематурия и артериальная гипертензия, в некоторых случаях

также встречается остронефритический и нефротический синдромы [48]. По данным Клиники им.Е.М.Тареева, у 46-64% пациентов гломерулонефрит протекает с сохранной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) и умеренным мочевым синдромом, преимущественно, в виде небольшой протеинурии в сочетании с эритроцитурией [11; 13; 16].

От 16 до 28,6% больных имели нефротический синдром (отеки, протеинурию более 3,5 г/сут, гипопроотеинемию, гиперлипидемию), преимущественно, с сохранной СКФ [11; 13; 16]. При этом у большинства пациентов с умеренным мочевым синдромом и нефротическим синдромом имела место артериальная гипертензия. У 20-25% больных наблюдали остронефритический синдром — выраженную протеинурию с гипопроотеинемией, эритроцитурию, высокую артериальную гипертензию, у всех больных определялась гиперкреатининемия [11; 13; 16].

Поражение нервной системы при HCV-ассоциированном КГВ наиболее часто характеризуется дистальной сенсорной или сенсомоторной периферической полинейропатией, которая может встречаться у 50–86% пациентов [47]. Симптомы сенсорной полинейропатии включают нарушение поверхностной чувствительности, нейропатическую боль, жжение и парестезии [48]. Потеря двигательной активности встречается реже и развивается, как правило, постепенно в течение нескольких месяцев или лет. Моторные нарушения характеризуются преимущественным поражением нервов нижних конечностей, зачастую, асимметричным [48]. Вовлечение центральной нервной системы встречается значительно реже и могут проявляться головной болью, судорогами, когнитивными нарушениями или цереброваскулярными событиями (острым нарушением мозгового кровообращения и транзиторной ишемической атакой) [48].

Редкими проявлениями заболевания являются поражение желудочно-кишечного тракта вследствие васкулита мезентериальных артериол и капилляров и поражение коронарных артериол с возможным развитием ишемических

нарушений, инфаркта миокарда, кардиомиопатии или острого перикардита [45; 48]. Также редко встречается поражение легких в виде облитерирующего бронхиолита, организующейся пневмонии или альвеолярного геморрагического синдрома [48].

Диагноз HCV-ассоциированного КГВ устанавливается при сочетании клинических симптомов васкулита и обнаружения лабораторных маркеров (сывороточных криоглобулинов, сниженного уровня С4 компонента комплемента и повышения уровня РФ). Для унификации диагностики De Vita и соавт. были разработаны и опубликованы в 2011г. предварительные классификационные критерии КГВ (Рисунок 3). Пациент соответствует критериям КГВ, если по крайней мере два из трех пунктов (опросник, клинический, лабораторный признак) положительны, и пациент имеет положительный результат при определении сывороточных криоглобулинов, по крайней мере, в двух определениях с интервалом 12 недель или более [112].

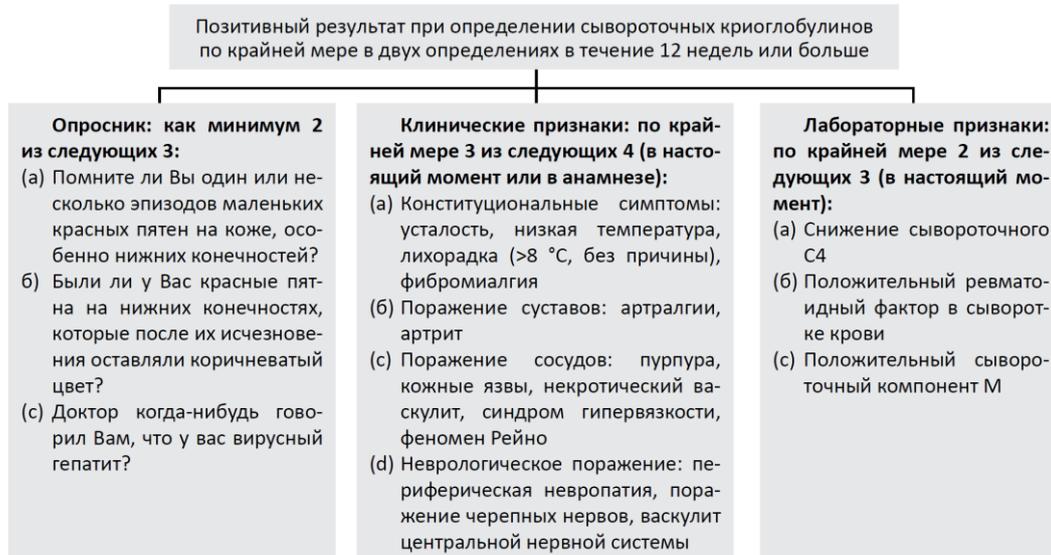


Рисунок 3 – Классификационные критерии криоглобулинемического васкулита по De Vita и соавт. [88; 112]. Адаптировано Головач и соавт. [4]

#### 1.4. Принципы терапии HCV-ассоциированной криоглобулинемии

На сегодняшний день единые рекомендации по лечению пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией в России отсутствуют, а международные принципы терапии основаны на консенсусах экспертов. Согласно современным представлениям, лечение HCV-ассоциированной криоглобулинемии должно быть

направлено, в первую очередь, на этиологический фактор развития заболевания – вирус гепатита С. Однако в некоторых случаях эрадикации HCV недостаточно для того, чтобы снизить активность аутоиммунного процесса и достичь регресса симптомов васкулита, что обуславливает необходимость использования патогенетической терапии [7; 8].

Первичной целью этиотропной терапии пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией и КГВ является достижение УВО, о чем говорит неопределяемый уровень РНК HCV ( $\leq 15$  МЕ/мл) через 12 недель после завершения противовирусной терапии [45]. Согласно российским и европейским Клиническим рекомендациям, у пациентов с внепеченочными проявлениями HCV-инфекции, такими как смешанная криоглобулинемия, следует рассмотреть безотлагательное начало противовирусной терапии [83].

Длительное время для эрадикации HCV применялась терапия пегилированным интерфероном альфа (ПЕГ-ИФН $\alpha$ ) и рибавирином, которая сопровождалась УВО лишь у 50- 60% пациентов с КГВ и приводила к развитию побочных явлений и частыми вирусологическими и клиническими рецидивами [48]. В настоящее время золотым стандартом терапии HCV-инфекции являются препараты прямого противовирусного действия, которые способствуют достижению УВО у  $> 95\%$  пациентов в различных популяциях, в том числе, и у больных с криоглобулинемией [45].

Терапия ПППД сопровождается хорошей переносимостью, а различные комбинации обладают аналогичной эффективностью у пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией [42]. Нежелательные реакции при лечении ПППД имеют, преимущественно, легкий характер и зачастую обусловлены сочетанным применением рибавирина. Согласно обзору Comarmond и соавт., наиболее частыми нежелательными явлениями при лечении пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией были головная боль, утомляемость, тошнота, диарея и бессонница [42]. Среди тяжелых нежелательных явлений отмечалась анемия, ассоциированная с приемом рибавирина, а также

гипербилирубинемия. Во всех работах, вошедших в состав обзора, частота отмены терапии ПППД составляла менее 3% [42].

Отсутствие эффекта от противовирусной терапии, развитие рецидива, а также тяжелые проявления HCV-ассоциированного КГВ, такие как мезангиокапиллярный гломерулонефрит, язвенно-некротическое поражение кожи, периферическая полинейропатия, поражение желудочно-кишечного тракта или сердечно-сосудистой системы, могут потребовать назначения патогенетической терапии в дополнение к ПППД. В качестве патогенетической терапии в настоящее время могут применяться моноклональные антитела, направленные против В-лимфоцитов (например, ритуксимаб), иммуносупрессивные препараты (глюкокортикостероиды и цитостатики) и терапевтический аферез (в т.ч., плазмообмен) для элиминации иммунных комплексов [7].

В настоящее время основу патогенетической терапии пациентов с HCV-ассоциированным КГВ составляет ритуксимаб - препарат химерных моноклональных антител класса IgG против антигена CD20 на поверхности зрелых В-лимфоцитов и их предшественников [45]. Связываясь с CD20, ритуксимаб индуцирует лизис В-лимфоцитов, что приводит к нарушению синтеза иммуноглобулинов с активностью РФ и образования криоглобулинов. Результаты многочисленных исследований показали, что использование ритуксимаба способствует улучшению симптомов КГВ у 65–80% пациентов, а также снижению количества клонов В-лимфоцитов в периферическом кровотоке и красном костном мозге [45]. В то же время, по некоторым данным ритуксимаб может вызывать тяжелые системные реакции у 27,3% пациентов с КГВ, что обуславливает необходимость тщательного анализа рисков при назначении препарата [99].

В 2022г. Итальянская Группа по Изучению Криоглобулинемии (GISC) выпустила рекомендации по использованию ритуксимаба у пациентов со смешанной криоглобулинемией [87]. Согласно рекомендациям, ритуксимаб эффективен и безопасен у пациентов с тяжелыми, но не угрожающими жизни, проявлениями КГВ, однако уровень доказательности различается в зависимости от

локализации поражения. Наиболее подтверждена эффективность ритуксимаба при язвенно-некротическом поражении кожи (уровень доказательности 1А) [87]. Также препарат может использоваться у пациентов с гломерулонефритом (уровень доказательности 2В), что было подтверждено результатами исследований [87]. В частности, в работе Игнатовой и соавт., регресс поражения почек отмечали у 81,8% пациентов с HCV-ассоциированным КГВ, получавших ритуксимаб [10]. Эффективность и безопасность ритуксимаба была подтверждена и при лечении периферической полинейропатии (уровень доказательности 2С, соответственно) [87].

В настоящее время ведутся дискуссии относительно того, следует ли назначать ритуксимаб одновременно с ПППД или последовательно. Авторы рекомендаций GISC предполагают, что ритуксимаб может быть эффективен после терапии ПППД у пациентов, не достигших клинического ответа, однако рандомизированные клинические или наблюдательные исследования, посвященные данной проблеме, отсутствуют [87]. В то же время применение ритуксимаба у пациентов с HCV-ассоциированным КГВ в некоторых случаях способствует нарастанию вирусной нагрузки, что может привести к вирусологическому рецидиву [29; 45]. Dammasco и соавт. предполагают, что одновременная терапия ритуксимабом и ПППД может значительно снизить этот риск, однако необходимы дальнейшие исследования для изучения данной проблемы [45].

Стоит отметить, что у некоторых пациентов с криоглобулинемией, в особенности, при высоком исходном криокрите, ритуксимаб может формировать комплексы с РФ-положительным иммуноглобулином, способствуя ускоренной криопреципитации и повышая риск тяжелых лекарственных системных реакций, обострения КГВ и развития сывороточной болезни [29]. В связи с этим важное значение приобретает оптимальная дозировка ритуксимаба у пациентов с HCV-ассоциированным КГВ, позволяющая избежать токсичных эффектов. В мультицентровом исследовании Visentini и соавт. было показано, что

эффективность сниженной дозировки ритуксимаба (250 мг/м<sup>2</sup> с интервалом в 1 нед), не уступала традиционной схеме лечения (375 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю в течение 4 недель) [87; 108]. Последующие работы подтвердили выводы Visentini и соавт., однако прямых сравнительных исследований различных режимов терапии ритуксимабом проведено не было [87]. На основании данных результатов, экспертная группа GISC постулировала, что низкие и высокие дозы ритуксимаба обладают аналогичной эффективностью в отдельных случаях у пациентов с КГВ [87].

Важными компонентами патогенетической терапии являются глюкокортикостероиды (ГКС) и цитостатики, в особенности, циклофосфамид. Как правило, данные иммуносупрессоры применяются в течение короткого периода в низких и умеренных дозах для купирования обострения КГВ [45]. Кроме того, у пациентов с нефротическим синдромом, быстро прогрессирующим гломерулонефритом, а также при жизнеугрожающих симптомах КГВ, ГКС в режиме внутривенной пульс-терапии в высоких дозах следует рассматривать в качестве терапии первой линии [7; 45]. Длительное применение ГКС и цитостатиков даже в низких дозах не рекомендовано ввиду высокого риска развития широкого спектра побочных эффектов, таких как токсическое повреждение печени и увеличения уровня виремии [7; 45].

Актуальным методом патогенетического лечения остается терапевтический аферез, который позволяет элиминировать циркулирующие криоглобулины посредством отделения плазмы от цельной крови и последующего удаления высокомолекулярных соединений. Согласно рекомендациям Американского Общества Афереза, терапевтический аферез (плазмообмен и иммуноадсорбционный аферез) рекомендован пациентам с тяжелым течением КГВ в качестве терапии второй линии как самостоятельно, так и в сочетании с другими препаратами [97]. Терапевтический аферез способствует улучшению симптомов васкулита у 70-80% пациентов с полиорганным поражением в рамках КГВ, при

мезангиокапиллярном гломерулонефрите, периферической полинейропатии и язвенно-некротическом поражении кожи [97].

Многие авторы предлагают алгоритм терапии пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией в зависимости от степени активности заболевания и выраженности симптомов [7; 31; 42; 45]. Зубкиным М.Л. была определена терапевтическая стратегия, позволяющая классифицировать течение КГВ как легкое, среднетяжелое или тяжелое (Рисунок 4) [7]. При бессимптомной криоглобулинемии или легком течении КГВ приоритетная роль принадлежит терапии ПППД [7]. У пациентов со среднетяжелым течением HCV-ассоциированного КГВ терапия должна быть направлена не только на элиминацию вируса, но и на подавление клональной экспансии В-лимфоцитов с помощью anti-CD20 антител (ритуксимаба или его биосимиляров). В некоторых случаях для купирования обострения КГВ могут применяться ГКС. При тяжелом течении КГВ, в первую очередь, рекомендовано назначение патогенетической терапии в виде ритуксимаба, ГКС или циклофосфамида, также возможно применение плазмообмена для подавления острой фазы заболевания. При положительной динамике и снижении активности васкулита следует уменьшить агрессивность патогенетической терапии и рассмотреть назначение противовирусной терапии [7].

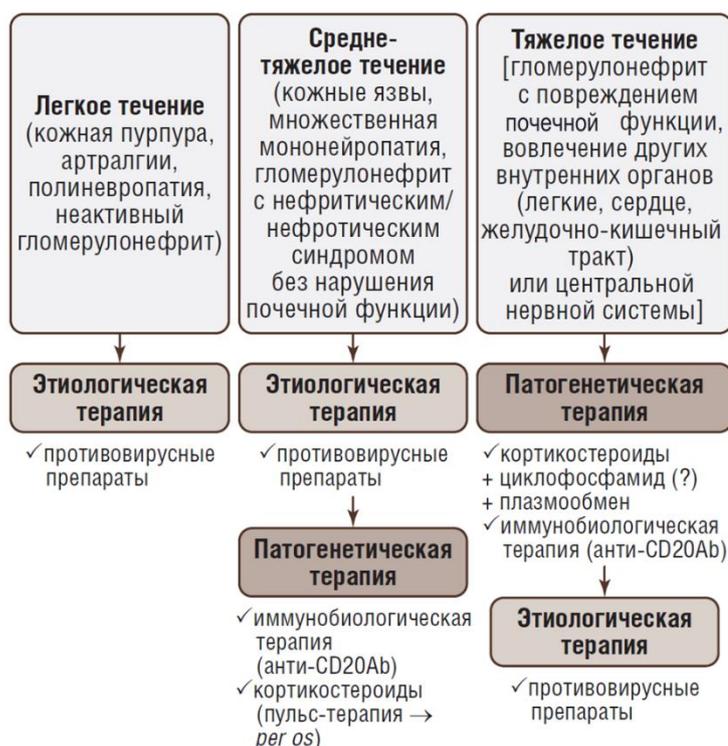


Рисунок 4 – Алгоритм терапии HCV-ассоциированного криоглобулинемического васкулита (по Зубкину М.Л. и соавт.) [7]

#### 1.4.1. Клинический и иммунологический ответ при терапии ПППД

Было показано, что достижение УВО коррелирует с клиническим ответом у пациентов с HCV-ассоциированным КГВ [42]. По данным систематического обзора Danishwar и соавт., полный клинический ответ (исчезновение всех симптомов васкулита) наблюдается у 63,7–90,2% пациентов после терапии ПППД [47]. В то же время, вероятность наступления клинического ответа у больных HCV-ассоциированным КГВ значительно варьирует в зависимости от поражения органов. Наибольшая частота ремиссии отмечается у пациентов с кожной пурпурой и скелетно-мышечными проявлениями (миалгия, артралгия) - в 75–100% случаев [42]. Однако регресс поражения почек или периферической полинейропатией, как правило, наблюдается лишь в 30–70% случаев [42]. Причиной данных различий, вероятно, является развитие необратимых повреждений почек и периферических нервов вследствие КГВ.

Результаты исследований свидетельствуют о необходимости длительного наблюдения пациентов с HCV-ассоциированным КГВ после достижения УВО по

причине отсроченного развития клинического ответа или, напротив, рецидива васкулита. В работе Kondili и соавт. медиана времени клинического ответа составляла 3 месяца после наступления УВО, и у 50% пациентов наблюдалось дальнейшее улучшение симптомов в течение двух лет после эрадикации вируса [68]. В то же время, у 49,6% больных после УВО было отмечена отрицательная динамика симптомов КГВ, а у 13% пациентов наблюдался рецидив васкулита [68].

Стоит отметить, что на сегодняшний день частота рецидивов и факторы, ассоциированные с возвратом симптомов КГВ после достижения клинического ответа, изучены недостаточно. Частота рецидива в по данным различных исследований варьирует 0 до 18% [47]. Вонасси и соавт. были одними из первых авторов, сообщивших о возврате симптомов васкулита у 5 из 46 пациентов с КГВ [27]. Рецидив наблюдался через 6-24 месяцев после окончания терапии ПППД и манифестировал кожной пурпурой у трех больных, нефротическим синдромом-у одного, и мезентериальной ишемией-у одного пациента. Авторы предположили, что возможным фактором, ассоциированным с рецидивом, является цирроз печени, который имел место у 4/5 больных и препятствовал элиминации иммунных комплексов вследствие печеночной недостаточности [27]. Visentini и соавт. также приводят клиническое наблюдение позднего рецидива КГВ у 4 пациентов через 1,5-13 лет после достижения УВО [110]. При этом у 3 из 4 пациентов провоцирующим фактором рецидива выступало респираторное заболевание [110].

Причиной рецидива КГВ после эрадикации HCV может быть сохранение циркулирующих клонов В-лимфоцитов, пролиферация которых становится независимым от наличия вируса гепатита С. Visentini и соавт. наблюдали персистенцию В-клеточных клонов у пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией в течение 2 лет после эрадикации вируса [109]. При этом у некоторых пациентов отмечалось исчезновение криоглобулинов и всех симптомов КГВ. Авторы предположили, что данное явление может быть связано с изменением фенотипа клональных В-лимфоцитов и их переходом в «спящее» состояние, при котором подавляется продукция иммуноглобулинов с активностью РФ [109].

Согласно гипотезе Visentini и соавт., воздействие провоцирующих факторов, таких как респираторные инфекции и рак легкого, может приводить к реактивации клональных В-лимфоцитов и развитию рецидива васкулита [110].

Несмотря на высокую частоту клинического ответа при терапии ПППД, иммунологический ответ (отсутствие циркулирующих криоглобулинов, нормализация уровней РФ и С4 компонента комплемента) наблюдается лишь в 48-89% случаев [95]. Так, в работе Вонасси и соавт. криоглобулины сохранялись у 21% и 22% пациентов с бессимптомной криоглобулинемией и КГВ к концу наблюдения (медиана 24 месяцев) [27]. При этом иммунологический ответ был отмечен у 70% и 66% пациентов, соответственно. Криокрит до начала терапии ПППД был значимо выше у пациентов с элиминацией криоглобулинов, чем у пациентов без элиминации (2,2 и 3,3%, соответственно)[27].

В одном из наиболее длительных исследований Gragnani и соавт. (средний период наблюдения 137 недель) у пациентов с HCV-ассоциированным КГВ средний уровень криокрита снизился с  $3,89 \pm 6,18\%$  до  $0,70 (\pm 2,46)$  к концу наблюдения [64]. При этом исчезновение криокрита наблюдали у 76% пациентов, получавших ПППД [64]. В работе Сасоуб и соавт. (медиана периода наблюдения 15,3 месяцев) исчезновение криоглобулинов в результате противовирусной терапии произошло у 52,2% [36]. В то же время в другом исследовании с длительным периодом наблюдения лишь у 19% пациентов отмечалась элиминация криоглобулинов, и у 20%-иммунологический ответ через 24 месяца после окончания терапии ПППД [86].

Причиной различий в частоте клинического и иммунологического ответов может быть задержка клиренса криоглобулинов из кровотока после успешной противовирусной терапии [95]. Данная гипотеза нашла подтверждение в работах Kondili и Gragnani и соавт., которые наблюдали статистически значимое снижение криокрита и уровня РФ, и увеличение уровня С4 компонента комплемента (С4) относительно исходных значений в течение 2 лет и 18 месяцев после достижения

УВО, соответственно [64; 68]. Кроме того, как обсуждалось выше, сохранение криоглобулинемии может быть обусловлено персистенцией клонов В-лимфоцитов.

#### 1.4.2. Факторы, ассоциированные с клиническим ответом и рецидивом

Несмотря на высокую частоту УВО в результате терапии ПППД, у некоторых пациентов развивается рецидив симптомов васкулита после транзиторного периода ремиссии. Определение факторов, ассоциированных с клиническим ответом или рецидивом васкулита, может способствовать оптимальной оценке прогноза пациентов и своевременной коррекции терапевтической тактики. В таблице 3 приведены результаты анализа публикаций, в которых были выявлены факторы, ассоциированные с клиническим и иммунологическим ответом, а также с рецидивом и отсутствием клинического ответа у пациентов с HCV-криоглобулинемией, получавших ПППД.

Таблица 3 – Факторы, ассоциированные с различными исходами терапии ПППД у пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией по данным различных исследований

Исследование (n пациентов)	Период наблюдения	Факторы, ассоциированные с различными исходами терапии
<b>Gragnani, 2022</b> (n=108) [64]	137 недель (72–260)	Отсутствие клинического ответа/рецидив: Общая слабость (ОШ 5, p= 0,03), вторичный синдром Шегрена (ОШ 10,5, p=0,0001), периферическая полинейропатия (ОШ 5.8, p=0,0029), Индекс тяжести васкулита (p=0,02), Общий индекс тяжести (p=0,005)
<b>Вонасси, 2018</b> [27]	Медиана 24 (17–41) мес.	Полный клинический ответ: Сумма баллов по BVAS.v3 <9 до начала терапии (ОР 3,3, p=0,01)

## Продолжение таблицы 3

<b>Cacoub, 2019</b> (n=148) [35]	Медиана 51,3 мес.	Отсутствие или частичный клинический ответ: тяжелое течение КГВ (ОШ 0,33, p=0,03), периферическая полинейропатия (ОШ 0,31, p= 0,02)
<b>Kondili, 2022</b> (n=423) [68]	Медиана 15 (13–27) мес.	Клинический ответ: возраст (ОР 1,02, p= 0,039), поражение почек (ОР 1,79, p=0,058)  Полный клинический ответ без рецидива: Возраст (ОР 0,96, p=0,002), периферическая полинейропатия (ОР 0,4, p=0,022), криокрит до начала терапии (ОР 0,81, p=0,03)  Рецидив или ухудшение симптомов КГВ: РФ до начала терапии (ОР 1, p=0,021)
<b>Gragnani, 2021</b> (n=98) [63]	Медиана 48 (24–96) недель	Рецидив или персистенция КГВ: Нарушение соотношения κ/λ СЛЦ (p=0,003); наличие t (14;18) (p=0,02)
<b>Артемова, 2017</b> (n=54) [1]	16 недель	Криоглобулинемия после УВО: исходный уровень РФ $\geq 20$ МЕ/мл (p=0,018); сочетание длительности HCV-инфекции (>30 лет) и высокого генетического риска (p=0,044)
<b>Chang, 2022</b> (n=422) [39]	4 года	Криоглобулинемия после окончания терапии: уровень IgM до начала терапии

---

*Окончание таблицы 3*


---

<b>Cheng, 2020</b> (n=678) 8 лет [40]	Криоглобулинемия после окончания терапии: уровень IgM до начала терапии и через 24 недели после окончания терапии
---------------------------------------	--

---

*Условные обозначения:*

*BVAS.v3 – Birmingham Vasculitis Activity Score version 3 – Бирмингемский Индекс Активности Васкулита версии 3; HCV – hepatitis C virus – вирус гепатита С; КГВ – криоглобулинемический васкулит; УВО – устойчивый вирусологический ответ; ОР – отношение рисков; ОШ – отношение шансов; РФ – ревматоидный фактор; СЛЦ – свободные легкие цепи*

---

Результаты нескольких исследований свидетельствуют о том, что отсутствие клинического ответа при терапии ПППД может быть связана с исходно более высокой активностью васкулита [27; 36; 102]. В работе Сасоуб и соавт. (медиана наблюдения 15,3 месяцев) отсутствие клинического ответа было достоверно ассоциировано с тяжелыми симптомами КГВ, такими как некроз кожи, гломерулонефрит, и вовлечение внутренних органов (сердца, кишечника и/или центральной нервной системы) [36].

Для оценки активности васкулита могут быть использованы различные шкалы, наиболее распространенной из которых является Бирмингемский Индекс Активности Васкулита версии 3 (BVAS v.3). Вонасси и соавт. в своей работе впервые показали, что сумма баллов по шкале BVAS.v3 <9 до начала терапии ПППД ассоциирована с полным клиническим ответом [27]. В исследовании Gragnani изучалась значимость других шкал – Индекса Тяжести Васкулита и Общего Индекса Тяжести. Средний балл по обеим шкалам до начала лечения был значимо выше у пациентов с отсутствием клинического ответа на терапию ПППД, чем у пациентов с полным клиническим ответом (7 и 4,  $p = 0,02$  и 8 и 6  $p = 0,005$ , соответственно) [64].

Поражение почек и периферическая полинейропатия представляют собой симптомы, наиболее часто ассоциированные с неблагоприятным прогнозом у пациентов с КГВ. Согласно данным Casoub и соавт., вероятность полной ремиссии КГВ у пациентов, которые страдали периферической полинейропатией до начала терапии ПППД, в 3 раза ниже, чем у пациентов без нее [35]. Недавнее исследование Gragnani и соавт. также показало, что у 79% пациентов с отсутствием клинического ответа на терапию ПППД наблюдалась периферическая полинейропатия, при этом риск отсутствия ответа на терапию у пациентов с поражением периферической нервной системы был 5,8 раз выше, чем у пациентов без нее [64]. Kondili и соавт., в свою очередь, продемонстрировали, что персистенция поражения почек после достижения УВО ассоциирована с отсутствием полного клинического ответа [68].

Действительно, регресс периферической полинейропатии и поражения почек после терапии ПППД наблюдается значительно реже, чем поражения других органов - лишь в 10-75% и 30-91,5% случаев, что, вероятно, связано с развитием необратимых поражений [42]. Таким образом, следует рассмотреть как можно более раннее начало терапии у пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией до развития тяжелых поражений периферической нервной системы и почек [68].

Предикторы рецидива КГВ и отсутствия клинического ответа на терапию после достижения УВО на сегодняшний день изучены недостаточно. Помимо возможной роли цирроза печени [27] и высоких исходных значений РФ [68] в недавних исследованиях рассматривается значение различных генетических факторов, которые могут обуславливать предрасположенность к какому-либо ответу на терапию [47]. В частности, в работе Gragnani и соавт. транслокация между хромосомами 14 и 18, или t (14;18), наблюдалась у 40% пациентов с рецидивом или отсутствием клинического ответа и только у 17% пациентов с полным клиническим ответом на терапию ПППД ( $p = 0,02$ ) [63]. Транслокация t (14;18) характерна для фолликулярной лимфомы и приводит к избыточной

экспрессии белка Bcl2, который ингибирует апоптоз В-лимфоцитов, способствуя тем самым их пролиферации и клональной экспансии [63].

Неоднократно было исследовано клиническое значение другого генетического маркера - полиморфизма rs2071286 в гене notch4. Результаты международного полногеномного ассоциативного исследования показали, что полиморфизм rs2071286 ассоциирован с более высоким риском развития КГВ у пациентов с HCV-инфекцией [116], а последующее исследование подтвердило взаимосвязь с HCV-ассоциированной В-НХЛ [62]. В работе Артемовой М.Г. было отмечено, что у пациентов с наличием полиморфизмов Notch4 rs2071286 и HLA rs9461776 и длительным течением HCV-инфекции (>30 лет) криоглобулинемия после УВО сохраняется, в среднем, на 11 недель дольше, чем у пациентов с отсутствием обоих факторов риска [1]. В исследовании Gragnani и соавт. также была показана ассоциация между полиморфизмом rs2071286 в гене notch4 и рецидивирующим/персистирующим течением HCV-ассоциированного КГВ после достижения УВО [63]. По мнению авторов, проведение раннего генетического исследования у пациентов с КГВ перед началом терапии поможет оценить риск рецидива или отсутствия ответа на терапию [63].

Также Gragnani и соавт. показали, что нарушение соотношения к/λ свободных легких цепей (СЛЦ) более часто было выявлено у пациентов с рецидивом или персистенцией КГВ, чем у пациентов с ремиссией васкулита (47% и 17%, соответственно) [63]. Определение соотношения к/λ может выступать в качестве раннего предиктора рецидива или отсутствия ответа на терапию ПППД ввиду его относительной доступности в рутинной клинической практике, в отличие от генетического тестирования [63].

Одной из ведущих проблем в лечении HCV-ассоциированной криоглобулинемии является сохранение циркулирующих криоглобулинов после достижения УВО, а в некоторых случаях и после достижения клинического ответа, однако предикторы иммунологического ответа на терапию ПППД являются предметом изучения лишь единичных исследований. В работе Артемовой М.Г.

факторами, способствующими персистенции криоглобулинов после УВО, являются высокий уровень РФ ( $\geq 20$  МЕ/мл), а также сочетание длительности HCV-инфекции ( $> 30$  лет) и высокого генетического риска [1]. Chang и соавт. показали, что уровень IgM до начала терапии может выступать в качестве предиктора криоглобулинемии через 24 и 48 недель, а также через 4 года после окончания противовирусной терапии (пороговый уровень IgM:  $> 105$  мг/дл,  $> 118$  мг/дл и  $> 168$  мг/дл, соответственно) [39]. Cheng и соавт. были получены аналогичные результаты: уровень IgM  $> 88,51$  мг/дл до начала терапии был ассоциирован с персистенцией криоглобулинемии через 24 недели после окончания терапии у пациентов с УВО. Кроме того, уровень IgM  $> 91,9$  мг/мл через 24 недели после окончания терапии был ассоциирован с сохранением криоглобулинемии в течение 8 лет после завершения терапии [40]. Требуются дальнейшие исследования для определения других факторов, которые могут вносить вклад в развитие иммунологического ответа или его отсутствие после терапии ПППД.

### **1.5. Прогноз пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией**

Прогноз пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией до появления ПППД определялся, в основном, тяжестью поражения почек, желудочно-кишечного тракта и нервной системы [48]. В наиболее крупном исследовании Terrier и соавт., посвященном прогнозу пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией, выживаемость в течение 1, 3, 5 и 10 лет составила 96%, 86%, 75% и 63%, соответственно [105]. Основные причины смерти больных с HCV-ассоциированной криоглобулинемией были связаны с инфекциями вследствие иммуносупрессивной терапии, циррозом печени, заболеваниями сердечно-сосудистой системы и тяжелым поражением почек [105].

Согласно данным литературы, наличие КГВ ассоциировано со снижением выживаемости практически на 40% по сравнению с общей популяцией. В итальянском исследовании выживаемость 231 пациента с криоглобулинемическим васкулитом (92% с HCV-инфекцией) в течение 10 лет составила 56,3% в сравнении с 93,4% в общей итальянской популяции того же пола и возраста [57].

Влияние эрадикации HCV на прогноз пациентов с криоглобулинемией было изучено лишь в нескольких исследованиях. В частности, Terrier и соавт. показали, что терапия пегилированным интерфероном и рибавирином была ассоциирована с меньшим уровнем смертности больных с КГВ, в сравнении с группой больных, не получавших противовирусной терапии (отношение рисков 0,34) [105]. В другом исследовании 15-летняя выживаемость пациентов с HCV-ассоциированным КГВ составила 70,2%, при этом продолжительность жизни была достоверно выше у пациентов, достигших УВО [70].

В настоящий момент в литературе отсутствует достаточное количество данных о долгосрочной выживаемости пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией после терапии ПППД. Согласно французскому исследованию смертность пациентов с КГВ снизилась с 24,4% до 14,8% после внедрения ПППД в клиническую практику [37]. По данным другого исследования Casoub и соавт., выживаемость больных с HCV-ассоциированным КГВ в течение 12 месяцев составила 2,8%, в то время как до появления ПППД 5- и 10-летняя смертность составляла 25% и 40%, соответственно [30; 36; 104]. Необходимы дальнейшие исследования и длительное наблюдение пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией после терапии ПППД для оценки выживаемости и смертности в течение 3, 5 и 10 лет.

### **1.6. Развитие лимфопролиферативных и плазматочных заболеваний**

В настоящее время HCV-ассоциированная криоглобулинемия рассматривается как один из этапов В-клеточной лимфопролиферации, на поздних стадиях которого возможно развитие злокачественных лимфопролиферативных и плазматочных заболеваний [12]. Патогенез злокачественной лимфопролиферации у пациентов HCV-инфекцией изучен недостаточно, однако наиболее популярной является гипотеза о трансформации В-лимфоцитов под воздействием хронической антигенной стимуляции HCV. Связывание мембранного рецептора CD81 на поверхности В-лимфоцита и гликопротеина E2 оболочки HCV может приводить к хромосомной транслокации t(14;18) с

увеличением экспрессии белка-ингибитора апоптоза bcl2 и повышению выживаемости В-клеток с мутаторным фенотипом [29; 44]. В то же время инфицирование В-лимфоцитов HCV приводит к внутриклеточной экспрессии core-белка и неструктурного белка 3 (NS3) вируса гепатита С, что ассоциировано с продукцией NO-синтазы, повреждением ДНК и последующей мутацией генов-супрессоров опухоли [44].

Кроме того, ведущую роль в В-клеточной пролиферации, вероятно, играет В-лимфоцитарный активирующий фактор (BAFF), который связывается с В-клеточным рецептором (BCR) и стимулирует избыточную пролиферацию и выживание В-клеточных клонов [46]. Устойчивая клональная экспансия и повышенная выживаемость В-лимфоцитов приводит к накоплению генетических мутаций и опухолевой трансформации с последующим развитием злокачественных заболеваний [12].

Точная распространенность лимфопролиферативных заболеваний у пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией не известна. В исследовании Monti и соавт., включавшем 1255 пациентов, сообщалось о том, что риск развития В-клеточной неходжкинской лимфомы у больных с HCV-ассоциированной криоглобулинемией в 35 раз выше, чем в общей популяции, а распространенность лимфомы варьировала от 2,1% до 11,4% по данным различных центров [79].

По данным международного исследования InterLymph, наиболее частыми гистологическими вариантами В-клеточной лимфомы у пациентов с HCV-инфекцией оказались лимфома из клеток маргинальной зоны и диффузная крупноклеточная лимфома [96]. Результаты исследования согласовались с данными Клиники имени Е.М. Тареева, полученными в ходе анализа гистологических типов В-клеточной лимфомы у 20 пациентов с HCV-инфекцией и криоглобулинемией [12]. Было показано, что лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки была диагностирована у 75% пациентов, диффузная

крупноклеточная лимфома и лимфоплазмочитарная лимфома встречались с частотой 12,5% [12].

В большинстве случаев злокачественной лимфопротиферации предшествует моноклональная гаммапатия, которая характеризуется наличием в сыворотке крови и/или моче моноклонального иммуноглобулина или фрагментов его молекул (каппа или лямбда цепей), производимых аномальным клоном В-лимфоцитов [52]. В состав смешанных криоглобулинов у пациентов с HCV-инфекцией входят моноклональные иммуноглобулины, однако моноклональный белок определяется лишь в некоторых случаях. Точная распространенность моноклональной гаммапатии у больных с HCV-инфекцией и криоглобулинемией не известна. По данным Миловановой С.Ю. и соавт., моноклональные иммуноглобулины были выявлены у 22,7% из 110 больных с HCV-инфекцией и криоглобулинемией [12]. Эрадикация HCV с помощью ПППД может снизить риск развития В-клеточной лимфомы, однако в литературе описаны лишь единичные случаи применения ПППД у пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией и моноклональной гаммапатией [19; 91].

Важным наблюдением стало обнаружение инфильтратов, схожих по структуре с лимфоидными элементами при хроническом лимфоцитарном лейкозе и лимфоплазмочитарной лимфоме, в печени, костном мозге и селезенке пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией [12]. Данные инфильтраты получили название «ранней лимфомы» или монотипичной лимфопротиферативной болезни неопределенного значения (MLDUS) [12; 56]. В отличие от истинных лимфом, MLDUS длительное время остается с стабильным состоянием и лишь в 10% случаев переходит в злокачественное лимфопротиферативное заболевание [56]. Стоит отметить, что регресс лимфоидных инфильтратов на стадии MLDUS возможен после эрадикации HCV, что обуславливает необходимость как можно более раннего начала противовирусной терапии у пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией [12].

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

### **2.1. Дизайн исследования**

Диссертация была выполнена в формате ретроспективного исследования. На первом этапе был проведен анализ историй болезни и амбулаторных карт пациентов с HCV-ассоциированной бессимптомной криоглобулинемией или криоглобулинемическим васкулитом, обратившихся для получения стационарной или амбулаторной медицинской помощи в Клинику ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева УКБ №3 Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в период с 2010 по 2023 гг. (директор – член-корр. РАН, д.м.н., профессор, Моисеев С.В.)

Среди данной группы было отобрано 192 больных, которым была показана или ранее проведена терапия ПППД. На втором этапе проводился анализ лабораторных и клинических данных с помощью ретроспективного изучения медицинской документации или телефонного анкетирования пациентов (анкеты представлена в Таблице А.29).

Финальную выборку составили 89 пациентов получавших терапию ПППД, соответствовавших критериям включения и исключения. У 43 из 89 пациентов был диагностирован КГВ, а пациенты, у которых была выявлена криоглобулинемия, но отсутствовали клинические признаки КГВ, составили группу бессимптомной криоглобулинемии (n=46),

Исследование проведено с соблюдением этических принципов, заложенных в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей» (1964 г., с последующими дополнениями, включая версию 2000г.) и отраженных в ОСТ 42-511-99 «Правила проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации» и действующих нормативных требованиях. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Проведение клинического исследования одобрено Локальным этическим комитетом МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова на заседании от 13.12.2021г. (протокол № 10/21).

## **2.2. Критерии включения и невключения пациентов в исследование**

### **Критерии включения пациентов в исследование:**

1. Возраст пациента  $\geq 18$  лет.
2. Наличие подтвержденной HCV-инфекции в анамнезе (наличие антител к вирусу гепатита С и РНК вируса гепатита С) [8].
3. Наличие бессимптомной криоглобулинемии, выявленной при лабораторном обследовании, или диагноза криоглобулинемического васкулита (установленного в соответствии с предварительными классификационными критериями по De Vita и соавт.) до начала терапии ПППД (Таблица 4) [88; 112].
4. Лечение HCV-инфекции препаратами прямого противовирусного действия
5. Период наблюдения  $\geq 6$  месяцев после окончания терапии ПППД.

### **Критерии невключения пациентов в исследование:**

1. Наличие других этиологических факторов поражения печени.
2. Наличие сочетанных аутоиммунных заболеваний.
3. Наличие ко-инфекции ВИЧ.

## **2.3. Общеклиническое обследование больных**

Исходные характеристики пациентов (анамнестические, лабораторные и клинические) оценивались до начала терапии ПППД по результатам последнего визита в Клинику, предшествующего получению первой дозы противовирусного препарата. Далее анализ лабораторных и клинических данных производился, начиная с первого визита в Клинику или телефонного анкетирования после получения последней дозы противовирусного препарата.

### **2.3.1. Клинико-анамнестические данные**

Анамнестическая характеристика пациента включала:

1. Демографические данные (пол, возраст на момент получения первой дозы противовирусного препарата) на момент начала терапии ПППД.
2. Индекс массы тела (ИМТ) по формуле: вес (кг)/рост<sup>2</sup> (м)) на момент начала терапии ПППД.
3. Дату первого выявления антител к вирусу гепатита С или РНК вируса гепатита С
4. Для пациентов с КГВ-дату первого появления симптомов васкулита, наличие цирроза печени, его класс по Child-Pugh и признаки портальной гипертензии (варикозное расширение вен пищевода, его степень, асцит, тромбоцитопения, спленомегалия).
5. Дату получения первой дозы и режим ПППД.
6. Данные о сопутствующих заболеваниях (артериальная гипертензия, острое сердечно-сосудистое событие, подагра, онкологическое заболевание) на момент начала терапии ПППД.
7. Данные об опыте предшествующей терапии гепатита С и КГВ с указанием использованных препаратов.

Таблица 4 – Предварительные классификационные критерии КГВ по De Vita и соавт.[88; 112]

---

**Положительный результат при определении сывороточных криоглобулинов** по крайней мере в двух исследованиях в течение 12 недель или более

---

**(1) Опросник: как минимум 2 из следующих пунктов:**

- Помните ли Вы один или несколько эпизодов маленьких красных пятен на коже, особенно нижних конечностей?
  - Были ли у Вас красные пятна на нижних конечностях, которые после их исчезновения оставляли коричневатый цвет?
  - Доктор когда-нибудь говорил Вам, что у вас вирусный гепатит?
-

---

*Продолжение таблицы 4*

---

**(2) Клинические признаки: по крайней мере 3 из следующих 4 (в настоящий момент или в анамнезе):**

- **Конституциональные симптомы:** Утомляемость, субфебрильная лихорадка (37-37,9°C, >10 дней, без причины, лихорадка (>38 °C, без причины), фибромиалгия
- **Поражение суставов:** Артралгии, артрит
- **Поражение сосудов:** Пурпура, кожные язвы, некротизирующий васкулит, синдром гипервязкости, феномен Рейно
- **Поражение нервной системы:** Периферическая полинейропатия, поражение черепных нервов, васкулит центральной нервной системы

---

**(3) Лабораторные признаки: по крайней мере 2 из следующих 3 (в настоящий момент):**

- Снижение сывороточного С4
- Положительный ревматоидный фактор в сыворотке крови
- Положительный сывороточный М-градиент

---

Пациенты были классифицированы как имеющие КГВ, если по крайней мере два из трех пунктов (опросник, клинический, лабораторный признак) были положительными и пациент имеет позитивный результат при определении сывороточных криоглобулинов, по крайней мере, в двух исследованиях в течение 12 и более недель.

---

У пациентов с установленным диагнозом криоглобулинемического васкулита исходно и в течение наблюдения были собраны данные о клинических признаках криоглобулинемического васкулита.

1. **Общие симптомы:** лихорадка  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , немотивированная потеря веса  $\geq 2$  кг в течение 4 недель, общая слабость, миалгия.
2. **Поражение суставов (артралгия или артрит):** боль в суставах и/или признаки воспаления (покраснение, припухлость суставов).

3. **Поражение кожи:** кожная пурпура (петехиальные пальпируемые высыпания или крупные пальпируемые бляшки, не сопровождающиеся зудом, как правило, на коже нижних конечностей, после разрешения которых сохраняется гиперпигментация), язвенно-некротическое поражение, сетчатое ливедо, узловатая эритема.

4. **Поражение почек:** гематурия  $\geq 10$  в п/зр, протеинурия  $\geq 0,3$  г/л по данным общего анализа мочи или более 0,1 г/сутки, снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ)  $< 60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> по СКД-ЕПІ, наличие мембранопролиферативного гломерулонефрита 2 типа по данным биопсии почки с наличием внутрикапиллярных тромбов из преципитатов криоглобулинов.

Также у пациентов с признаками поражения почек проводилась диагностика вторичной (почечной) артериальной гипертензии (систолическое артериальное давление  $\geq 140$  мм рт.ст. и/или диастолическое артериальное давление  $\geq 90$  мм рт.ст., дебют артериальной гипертензии в молодом возрасте, отсутствие у пациента сердечно-сосудистых заболеваний и нарушения липидного обмена, развитие и тяжесть артериальной гипертензии тесно связаны с активностью и стадией заболевания почек, резистентность к антигипертензивной терапии).

Хроническую болезнь почек (ХБП) диагностировали при персистировании признаков поражения почек в течение 3 и более месяцев, стадии ХБП определяли в соответствии с Клиническими Рекомендациями Министерства Здравоохранения Российской Федерации по лечению ХБП [2].

Расчет СКФ осуществляли по формуле СКД-ЕПІ (Рисунок 5), где  $a = 144$  (для женщин) и 141 (для мужчин);  $b = 0,7$  (для женщин) и 0,9 (для мужчин);  $c = -0,329$  (для женщин с креатинином сыворотки  $\leq 62$  мкмоль/л);  $c = -1,209$  (для женщин с креатинином сыворотки  $> 62$  мкмоль/л);  $c = -0,411$  (для мужчин с креатинином сыворотки  $\leq 80$  мкмоль/л);  $c = -1,209$  (для мужчин с креатинином сыворотки  $> 80$  мкмоль/л).

$$a * \left( \frac{\text{креатинин сыворотки крови (мг/дл)}^c}{b} \right) * \text{возраст}^{0,993}$$

Рисунок 5 – Формула СКД-ЕРІ для расчета скорости клубочковой фильтрации

Нефротический синдром диагностировали при сочетании протеинурии  $\geq 3,5$  г/сут, гипоальбуминемии, гипопроteinемии и отечным синдромом. Остронефритический синдром определяли как гематурию в сочетании с артериальной гипертензией, снижением рСКФ, отеками.

**5. Поражение центральной и/или периферической нервной системы:** периферическая нейропатия и ее тип (сенсорная, сенсомоторная) по данным неврологического осмотра и/или ЭНМГ, судороги, множественная моторная мононейропатия, транзиторная ишемическая атака или острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе

**6. Вторичный синдром Шегрена:** сухость слизистых оболочек (ротовой полости, носовой полости), ксерофтальмия, положительный тест Ширмера.

**7. Интерстициальное поражение легких:** участки «матового стекла» или интерстициальный легочный фиброз по данным компьютерной томографии органов грудной клетки, развитие дыхательной недостаточности, кровохарканье или альвеолярное кровотечение.

**8. Сердечно-сосудистые симптомы:** перикардит, кардиомиопатия, развитие сердечной недостаточности, стенокардия вследствие васкулита коронарных артерий.

### 2.3.2. Оценка активности и повреждения при КГВ

Активность КГВ оценивалась исходно (до начала терапии ПППД) с помощью Бирмингемского индекса активности васкулита версии 3 (Birmingham Vasculitis Activity Score version 3, BVAS.v3) в баллах (Рисунок 6) [80]. При расчете суммы баллов по BVAS v.3 учитывались только проявления КГВ, которые впервые появились менее, чем за 3 месяца до момента оценки, или ухудшились в течение последних 4 недель. Значение суммы баллов по BVAS v.3, равное нулю, свидетельствовало об отсутствии активности КГВ на момент проведения оценки.

Выберите «Персистирует», если проявление связано с персистирующим васкулитом (не появилось и не ухудшилось течение последних 4 недель)					
Проявление	Баллы		Проявление	Баллы	
	П	Н/У		П	Н/У
<b>1. Общие</b>			<b>6. Сердечно-сосудистые</b>		
Миалгия	1	1	Отсутствие пульсации периферических артерий	1	4
Артралгия/артрит	1	1	Поражение клапанов сердца	2	4
Лихорадка $\geq 38^{\circ}\text{C}$	2	2	Перикардит	1	3
Потеря веса $\geq 2$ кг	3	2	Ишемические боли в области сердца	2	4
			Кардиомиопатия	3	6
			Застойная сердечная недостаточность	3	6
<b>2. Кожные</b>			<b>7. Желудочно-кишечный тракт</b>		
Некротическое поражение	1	2	Перитонит	3	9
Пурпура	1	2	Диарея с примесью крови	3	9
Язвенный дефект	1	4	Абдоминальная боль ишемического типа	2	6
Гангрена	2	6			
Другой васкулит кожи	1	2			
<b>3. Слизистые оболочки/глаза</b>			<b>8. Почки</b>		
Язвы полости рта	1	2	Артериальная гипертензия	1	4
Генитальные язвы	1	1	Протеинурия $>0,3$ г/л	2	4
Аднексит	2	4	Гематурия $\geq 10$ в п/зр	3	6
Экзофтальм	2	4	Креатинин 125-249 мкмоль/л*	-	4
Склерит/эписклерит	1	2	Креатинин 250-499 мкмоль/л*	-	6
Конъюнктивит/блефарит/кератит	1	1	Креатинин $\geq 500$ мкмоль/л	-	8
Затуманенное зрение	2	3	Повышение креатинина $>30\%$ или снижение клиренса креатинина $>25\%$	-	6
Внезапная потеря зрения	-	6			
Увеит	2	6			
Изменения сетчатки (васкулит/тромбоз/экссудат/кровотечение)	2	6	*только при первом измерении		
<b>4. ЛОР-органы</b>			<b>9. Нервная система</b>		
Кровяное отделяемое из носа/корки/язвы/гранулемы	2	4	Головная боль	1	1
Поражение околоносовых пазух	1	2	Менингит	1	3
Подскладочный стеноз	3	6	Органическая спутанность сознания	1	3
Кондуктивная тугоухость	1	3	Судороги	3	9
Нейросенсорная тугоухость	2	6	Сердечно-сосудистое событие	3	9
			Поражение спинного мозга	3	9
			Поражение черепно-мозгового нерва	3	6
			Сенсорная периферическая полинейропатия	3	6
			Множественный мононеврит	3	9
<b>5. Органы грудной клетки</b>			<b>10. Другие проявления</b>		
Хрипы	1	2			
Мягкотканые очаги или полости	-	3			
Плевральный выпот/плеврит	2	4			
Инфильтрат	2	4			
Эндобронхиальное поражение	2	4			
Массивное кровохарканье/альвеолярное кровотечение	4	6			
Дыхательная недостаточность	4	6			
Условные обозначения: П-персистирует; Н/У-новое/ухудшение					
Максимальная сумма баллов для персистирующего васкулита: 33					
Максимальная сумма баллов для нового васкулита/ухудшения: 63					

Рисунок 6 – Бирмингемский индекс активности васкулита версии 3 (Birmingham Vasculitis Activity Score version 3, BVAS v.3) [80]

У пациентов с длительным персистированием симптомов КГВ ( $\geq 3$  месяцев) до начала терапии ПППД была проведена оценка потенциально необратимых изменений органов, для которой использовали Индекс повреждения при васкулите

(Vasculitis Damage Index, VDI) и Комбинированный индекс оценки повреждения (Combined Damage Assessment Index, CDA) [51; 58; 100].

Индекс повреждения при васкулите (VDI) является валидированным способом оценки повреждения при васкулитах средних и мелких сосудов, а также последствий терапии, и включает 64 показателя, разделенных на 11 категорий (Рисунок 7) [51; 58]. В то же время, VDI может не в полной мере отражать весь спектр повреждений при различных типах васкулита, вследствие чего группой ученых из Европы и США был разработан новый расширенный инструмент - Комбинированный индекс оценки повреждения (CDA), который включает 135 показателей из 17 категорий (Рисунок 8) [100].

При расчете VDI и CDA учитывали проявления КГВ длительностью  $\geq 3$  месяцев, развившиеся до начала терапии ПППД. Поскольку данные симптомы не отражают активность заболевания, они не учитывались при расчете индекса BVAS v.3. Отдельно были рассчитаны VDI и CDA renal (баллы начислялись за пункты, отражающие повреждение почек). Каждый пункт в индексах VDI и CDA оценивался в 1 балл. Стоит отметить, что с течением времени сумма баллов может только увеличиваться или оставаться прежней, но не снижаться, так как все повреждения расцениваются как потенциально необратимые.

При заполнении следует учитывать лишь проявления, которые развились после дебюта системного васкулита и сохраняются $\geq 3$ мес. В отличие от индекса BVAS следует учитывать не только проявления, развившиеся вследствие заболевания, но и нежелательные явления терапии. Каждое проявление оценивается в один балл. Величина индекса в динамике может лишь увеличиваться или оставаться прежней, но не снижаться (все изменения расцениваются как перманентные).					
<b>1. Скелетно-мышечные</b>	<b>Нет</b>	<b>Да</b>	<b>7. Поражение периферических сосудов</b>	<b>Нет</b>	<b>Да</b>
Не выявлено	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	Не выявлено	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>
Выраженная мышечная атрофия или слабость		<input type="radio"/>	Отсутствие пульсации периферической артерии конечности		<input type="radio"/>
Деформирующий/ эрозивный артрит		<input type="radio"/>	Второй эпизод отсутствия пульсации периферической артерии конечности		<input type="radio"/>
Остеопороз/ компрессионный перелом позвонка		<input type="radio"/>	Стеноз крупного сосуда		<input type="radio"/>
Асептический некроз		<input type="radio"/>	Переменяющаяся хромота $>3$ мес.		<input type="radio"/>
Остеонекроз		<input type="radio"/>	Малая потеря тканей		<input type="radio"/>
			Крупная потеря тканей		<input type="radio"/>
			Осложненный венозный тромбоз		<input type="radio"/>
<b>2. Кожа/ слизистые оболочки</b>			<b>8. Желудочно-кишечный тракт</b>		
Не выявлено	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	Не выявлено	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>
Алопеция		<input type="radio"/>	Инфаркт кишки/ резекция		<input type="radio"/>
Кожные язвы		<input type="radio"/>	Мезентериальная недостаточность/панкреатит		<input type="radio"/>
Язвы на слизистых		<input type="radio"/>	Хронический перитонит		<input type="radio"/>
			Стриктурa пищевода/ операция		<input type="radio"/>
<b>3. Орган зрения</b>			<b>9. Почка</b>		
Не выявлено	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	Не выявлено	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>
Катаракта		<input type="radio"/>	Снижение СКФ/рСКФ на $\geq 50\%$ от исходной		<input type="radio"/>
Изменения сетчатки		<input type="radio"/>	Протеинурия $\geq 0,5$ г/сут		<input type="radio"/>
Атрофия зрительного нерва		<input type="radio"/>	Терминальная почечная недостаточность		<input type="radio"/>
Нарушение зрения/ диплопия		<input type="radio"/>			
Слепота		<input type="radio"/>			
Деструкция стенок орбиты		<input type="radio"/>			
<b>4. ЛОР-органы</b>			<b>10. Нервная система</b>		
Не выявлено	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	Не выявлено	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>
Потеря слуха		<input type="radio"/>	Когнитивные нарушения		<input type="radio"/>
Заложенность носа/ отделяемое из носа/ корки		<input type="radio"/>	Психоз		<input type="radio"/>
Перфорация носовой перегородки/ деформация спинки носа		<input type="radio"/>	Судороги		<input type="radio"/>
Хронический синусит/ рентгенологические изменения		<input type="radio"/>	Цереброваскулярная катастрофа		<input type="radio"/>
Подскладочный стеноз		<input type="radio"/>	Поражение черепно-мозговых нервов		<input type="radio"/>
<b>5. Легкие</b>			Полинейропатия		<input type="radio"/>
Не выявлено	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	Поперечный миелит		<input type="radio"/>
Легочная гипертензия		<input type="radio"/>	<b>11. Прочие</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>
Легочный фиброз		<input type="radio"/>	Не выявлено		<input type="radio"/>
Инфаркт легкого		<input type="radio"/>	Нарушение функции половых желез		<input type="radio"/>
Фиброз плевры		<input type="radio"/>	Миелосупрессия		<input type="radio"/>
Хроническая астма		<input type="radio"/>	Сахарный диабет		<input type="radio"/>
Хроническая одышка		<input type="radio"/>	Химический цистит		<input type="radio"/>
Дыхательная недостаточность		<input type="radio"/>	Онкологическое заболевание		<input type="radio"/>
<b>6. Сердечно-сосудистая система</b>			Иное		<input type="radio"/>
Не выявлено	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<b>Сумма баллов:</b>		
Стенокардия/ ангиопластика		<input type="radio"/>			
Инфаркт миокарда		<input type="radio"/>			

Рисунок 7 – Индекс повреждения при васкулите (Vasculitis Damage Index, VDI) [51; 58]

При заполнении следует учитывать лишь проявления, которые развились после дебюта системного васкулита и сохраняются $\geq 3$ мес. Каждое проявление оценивается в один балл. Величина индекса в динамике может лишь увеличиваться или оставаться прежней, но не снижаться (все изменения расцениваются как перманентные).			
<b>Скелетно-мышечные</b>	Да		
Остеопороз/ компрессионный перелом позвонка	<input type="radio"/>	Шунтирование коронарной артерии	<input type="radio"/>
Перелом кости	<input type="radio"/>	Левожелудочковая сердечная недостаточность	<input type="radio"/>
По причине почечной недостаточности	<input type="radio"/>	Класс I/II по NYHA	<input type="radio"/>
По причине остеопороза	<input type="radio"/>	Класс III/IV по NYHA	<input type="radio"/>
По обем причинам	<input type="radio"/>	Атриовентрикулярная блокада 3 степени	<input type="radio"/>
Выраженная мышечная атрофия вследствие приема глюкокортикостероидов	<input type="radio"/>	Поражение клапанов сердца	<input type="radio"/>
Нормальная мышечная сила, атрофия при осмотре	<input type="radio"/>	Перикардит или перикардэктомия	<input type="radio"/>
Слабость при осмотре, повседневная активность сохранна	<input type="radio"/>	<b>Поражение периферических сосудов</b>	<input type="radio"/>
Слабость и нарушение повседневной активности	<input type="radio"/>	Отсутствие пульсации на периферической артерии 1 конечности	<input type="radio"/>
Асептический некроз	<input type="radio"/>	Второй эпизод отсутствия пульсации периферической артерии 1 конечности	<input type="radio"/>
Деформирующий/ эрозивный артрит	<input type="radio"/>	Стеноз крупного сосуда	<input type="radio"/>
Остеомиелит	<input type="radio"/>	Перебегающая хромота >3 мес.	<input type="radio"/>
<b>Кожа/ слизистые оболочки</b>	<input type="radio"/>	Малая потеря тканей	<input type="radio"/>
Алопеция	<input type="radio"/>	Крупная потеря тканей	<input type="radio"/>
Язвы в полости рта	<input type="radio"/>	Продолжающаяся крупная потеря тканей	<input type="radio"/>
Образование рубцов на коже	<input type="radio"/>	Тромбоз глубоких вен	<input type="radio"/>
Кожные язвы	<input type="radio"/>	Осложненный венозный тромбоз	<input type="radio"/>
Стрии	<input type="radio"/>	Ишемическая болезнь сердца	<input type="radio"/>
Гангрена с постоянной потерей тканей	<input type="radio"/>	Стеноз почечной артерии	<input type="radio"/>
Легкое образование гематом	<input type="radio"/>	Тромбоз/окклюзия артерии	<input type="radio"/>
<b>Орган зрения</b>	<input type="radio"/>	<b>Желудочно-кишечный тракт</b>	<input type="radio"/>
Экзофтальм	<input type="radio"/>	Инфаркт кишки/ резекция	<input type="radio"/>
Псевдоопухоль	<input type="radio"/>	Фиброз печени	<input type="radio"/>
Истончение склеры	<input type="radio"/>	Мезентериальная недостаточность/панкреатит	<input type="radio"/>
Перфорация склеры	<input type="radio"/>	Стриктура пищевода/ операция	<input type="radio"/>
Отек зрительного нерва	<input type="radio"/>	Хронический перитонит	<input type="radio"/>
Атрофия зрительного нерва	<input type="radio"/>	<b>Почки</b>	<input type="radio"/>
Изменения сетчатки	<input type="radio"/>	Снижение рСКФ/СКФ <50% от исходной	<input type="radio"/>
Окклюзия артерии сетчатки	<input type="radio"/>	Хроническая болезнь почек	<input type="radio"/>
Окклюзия вены сетчатки	<input type="radio"/>	Терминальная почечная недостаточность	<input type="radio"/>
Нарушение зрения	<input type="radio"/>	Гемодиализ	<input type="radio"/>
Диплопия	<input type="radio"/>	Трансплантация почки	<input type="radio"/>
Слепота	<input type="radio"/>	Протеинурия	<input type="radio"/>
Слепота на оба глаза	<input type="radio"/>	<3 г/сут	<input type="radio"/>
Катаракта	<input type="radio"/>	> 3 г/сут	<input type="radio"/>
Глаукома	<input type="radio"/>	<b>Нервная система</b>	<input type="radio"/>
Деструкция стенок орбиты	<input type="radio"/>	Судороги	<input type="radio"/>
<b>Орган слуха</b>	<input type="radio"/>	Поперечный миелит	<input type="radio"/>
Нейросенсорная тугоухость	<input type="radio"/>	Сенсорная полинейропатия	<input type="radio"/>
Кондуктивная тугоухость	<input type="radio"/>	Легкой степени тяжести	<input type="radio"/>
Перфорация или рубец барабанной перепонки	<input type="radio"/>	Средней степени тяжести	<input type="radio"/>
Шум в ушах	<input type="radio"/>	Тяжелая	<input type="radio"/>
Дисфункция евстахиевой трубы	<input type="radio"/>	Моторная нейропатия (моновнебит)	<input type="radio"/>
Деформация ушного хряща	<input type="radio"/>	Нейропатическая боль	<input type="radio"/>
Холестеатома	<input type="radio"/>	Цереброваскулярная катастрофа	<input type="radio"/>
<b>Нос</b>	<input type="radio"/>	2-ая цереброваскулярная катастрофа	<input type="radio"/>
Хронический ринит/образование корок	<input type="radio"/>	Поражение черепно-мозговых нервов	<input type="radio"/>
Обструкция носослезного канала	<input type="radio"/>	<b>Психические расстройства</b>	<input type="radio"/>
Разрушение переносицы/спинки носа	<input type="radio"/>	Снижение когнитивных функций	<input type="radio"/>
Перфорация носовой перегородки	<input type="radio"/>	Тревожное расстройство по причине васкулита	<input type="radio"/>
Потеря обоняния	<input type="radio"/>	Расстройство настроения по причине васкулита	<input type="radio"/>
Потеря вкуса	<input type="radio"/>	Острый психоз	<input type="radio"/>
<b>Околоносовые пазухи</b>	<input type="radio"/>	<b>Эндокринная система</b>	<input type="radio"/>
Хронический синусит	<input type="radio"/>	Несахарный диабет	<input type="radio"/>
Оссификация придаточных пазух носа	<input type="radio"/>	Преждевременное истощение овариального резерва	<input type="radio"/>
<b>Подскладочный стеноз</b>	<input type="radio"/>	Азооспермия	<input type="radio"/>
Медицинское вмешательство не требуется	<input type="radio"/>	Нарушение гликемии натощак	<input type="radio"/>
Медицинское вмешательство требуется	<input type="radio"/>	Сахарный диабет	<input type="radio"/>
<b>Легкие</b>	<input type="radio"/>	<b>Гематология/Онкология</b>	<input type="radio"/>
Необратимая потеря функции легкого	<input type="radio"/>	Рак мочевого пузыря	<input type="radio"/>
Обструкция крупных дыхательных путей	<input type="radio"/>	Рак шейки матки	<input type="radio"/>
Легочная гипертензия	<input type="radio"/>	Злокачественное новообразование органов кроветворения	<input type="radio"/>
Легочный фиброз	<input type="radio"/>	Солидная злокачественная опухоль	<input type="radio"/>
Тромбозомболия легочной артерии	<input type="radio"/>	Рефрактерная цитопения	<input type="radio"/>
Инфаркт легкого	<input type="radio"/>	Миелодиспластический синдром	<input type="radio"/>
Установка каво-фильтра	<input type="radio"/>	<b>Другое</b>	<input type="radio"/>
Необходимость в кислородной поддержке	<input type="radio"/>	Увеличение веса > 4,4 кг	<input type="radio"/>
Хроническая астма	<input type="radio"/>	Фибромалгия	<input type="radio"/>
Фиброз плевры	<input type="radio"/>	Лекарственный цистит	<input type="radio"/>
Хроническая одышка	<input type="radio"/>	С микроскопической гематурией	<input type="radio"/>
<b>Сердечно-сосудистая система</b>	<input type="radio"/>	С макрогематурией	<input type="radio"/>
Артериальная гипертензия	<input type="radio"/>	Требующий гемотрансфузии	<input type="radio"/>
Стенокардия	<input type="radio"/>	Требующий цистэктомии	<input type="radio"/>
Инфаркт миокарда	<input type="radio"/>	Повреждение, требующее хирургического вмешательства	<input type="radio"/>
Чрескожное коронарное вмешательство	<input type="radio"/>	Потребность в лекарственной терапии для купирования побочных явлений после приема иммуносупрессивных препаратов	<input type="radio"/>

Рисунок 8 – Комбинированный индекс оценки повреждения (Combined Damage Assessment Index, CDA) [100]

### 2.3.3. Лабораторные данные

Лабораторные исследования у пациентов проводились согласно плану, принятому в различных отделениях Клиники в соответствии с его профилем и доступным набором расходных материалов на момент поступления пациента, что обуславливает пропущенные значения для некоторых маркеров.

Оценка лабораторных параметров включала:

1. **Общий анализ крови** с определением скорости оседания эритроцитов (СОЭ) по Вестергрену (СОЭ определялось у 66 пациентов).
2. **Биохимический анализ крови** включал такие параметры как альбумин, общий белок, креатинин, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), общий билирубин, глюкоза, С-реактивный белок (СРБ). Оценка СРБ производилась у 52 пациентов.
3. **Качественное определение криоглобулинов.** Выделение криоглобулинов в сыворотке крови осуществляли с помощью осадочного метода: после забора пробирку с кровью инкубировали в течение 2 часов при температуре 37°C, и далее - центрифугировали для получения сыворотки в течение 10 минут [53]. Полученную сыворотку инкубировали при 4°C в течение 7 суток, после чего образовавшийся белковый осадок центрифугировали при температуре 4°C в течение 20 минут. При получении преципитата результат исследования на наличие криоглобулинов считался положительным.
4. **Концентрация ревматоидного фактора** была определена у 71 пациента. Референсные значения для уровня ревматоидного фактора представлены в Таблице 5.
5. **Концентрация С4 компонента комплемента** была оценена у 43 пациентов. Референсные значения для уровня С4 компонента комплемента представлены в Таблице 5.

6. **Оценка уровня иммуноглобулина А (IgA), иммуноглобулина М (IgM) и иммуноглобулина G (IgG)** проводилась у 30 пациентов. Референсные значения для уровней IgA, IgM и IgG представлены в Таблице 5.
7. **Качественное определение РНК HCV** методом полимеразной цепной реакции проводилось исходно и через 12 недель после окончания противовирусной терапии (в момент УВО12).
8. **Вирусная нагрузка** (количественное содержание РНК HCV) оценивалась до начала терапии ПППД методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.
9. **Определение генотипа вируса гепатита С** было проведено у 81 пациента с помощью метода полимеразной цепной реакции.
10. **Электрофорез белков сыворотки крови** проводился для оценки соотношения различных белковых фракций и исключения гипергаммаглобулинемии.
11. **Диагностика моноклональной гаммапатии** была проведена 28 пациентам (22 – до начала терапии ПППД, 6 – после её окончания), преимущественно, с повышением доли гамма-глобулинов относительно общего белка более 18,8%. У 26 больных выявление моноклональной гаммапатии проводилось с помощью метода электрофореза с иммунофиксацией белков сыворотки крови и мочи (исследование выполняли в лаборатории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии») с определением типа и концентрации парапротеина. У 2 пациентов был использован метод электрофореза белков сыворотки крови, при этом тип и концентрация парапротеина определена не были.
12. **Коагулограмма** с определением уровня фибриногена и протромбинового индекса.

13. **Общий анализ мочи** (средняя порция утренней мочи). Протеинурию определяли при уровне белка более 0,3 г/л, гематурию-при количестве эритроцитов  $\geq 10$  в п/зр.

14. **Анализ на суточную протеинурию** назначался пациентам, у которых протеинурия была выявлена по результатам общего анализа мочи. Протеинурию диагностировали при уровне белка более 0,1 г/сутки.

15. **Исследование уровня альфа-фетопротейна** проводилось у пациентов с циррозом печени.

Таблица 5 – Референсные значения для иммунологических параметров (данные Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева)

Лабораторный параметр	Референсные значения
Ревматоидный фактор	0-20 МЕ/мл
С4 компонент комплемента	16,0-38,0 мг/дл
Иммуноглобулин А (IgA)	0,7-4,0 г/л
Иммуноглобулин М (IgM)	0,4-2,3 г/л
Иммуноглобулин G (IgG)	7,0-16,0 г/л

#### 2.3.4. Инструментальные исследования

Всем пациентам было выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, электрокардиография. Пациентам с циррозом печени проводилась эзофагогастродуоденоскопия для исключения и/или определения степени варикозного расширения вен пищевода. Больным с циррозом печени и повышением уровня альфа-фетопротейна назначалась магнитно-резонансная томография или компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием для исключения злокачественных новообразований печени.

Для оценки плотности печени и стадии фиброза по шкале METAVIR у 35 пациентов до начала терапии ПППД была проведена фиброэластография на аппарате FibroScan®.

У одного пациента с симптомами дыхательной недостаточности за 9 месяцев до начала терапии ПППД была проведена компьютерная томография органов грудной клетки, выявлен, выявлены интерстициальные изменения в базальных отделах легких.

### **2.3.5. Дополнительные исследования**

Для диагностики периферической полинейропатии пациенты с КГВ были осмотрены неврологом. У 5 больных для определения тяжести периферической полинейропатии была проведена стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ) в Клинике нервных болезней им. А.Я.Кожевникова УКБ №3 Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Биопсия почки была проведена у 2 пациентов до начала терапии ПППД, и у 2 больных – после окончания противовирусной терапии. Морфологическое исследование биоптатов почки проводилось в централизованном патологоанатомическом отделении ФГАОУ ВО Первого МГМУ им.И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Для диагностики лимфопролиферативных и плазматочных заболеваний проводилось гистологическое исследование трепанобиоптатов костного мозга (у 5 пациентов с моноклональной гаммапатией). У одного пациента для диагностики В-клеточной Неходжкинской лимфомы была выполнена трепанобиопсия, биопсия пахового лимфоузла, а также диагностическая и лечебная спленэктомия. Биопсия образцов костного мозга, лимфоузлов, спленэктомия и морфологическое исследование биоптатов проводилось в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии».

## **2.4. Характеристика пациентов исследования**

Среди 89 пациентов, включенных в исследование, криоглобулинемический васкулит был диагностирован у 43, бессимптомная криоглобулинемия - у 46 больных. Исходные характеристики пациентов до начала терапии ПППД представлены в Таблице 6. Среди пациентов исследования преобладали женщины

(62,8%), медиана возраста на момент начала терапии ПППД составила 53,0 (46,0-61,0) года.

Таблица 6 – Исходные характеристики пациентов исследования

Характеристика	Все пациенты n=89	Бессимптомная		p-value
		криоглобулинемия n=46	КГВ n=43	
Пол, n (%)				0,663
Мужской	34 (38,2)	19 (41,3)	15 (34,9)	
Женский	55 (61,8)	27 (58,7)	28 (65,1)	
Возраст, лет	53,0 (46,0-61,0)	52,5 (48,5-60,8)	56,0 (47,0-65,0)	0,433
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,9 (24,8-31,2)	28,7 (26,0-32,2)	25,8 (22,7-29,3)	0,102
Длительность HCV- инфекции, мес.	84,0 (15,0-168,0)	66,0 (12,0-147,0)	96,0 (36,0-192,0)	0,218
Генотип HCV, n (%) <sup>1</sup>				0,184 <sup>2</sup>
1a	1 (1,1)	1 (2,2)	0 (0)	
1b	44 (54,3)	26 (57,8)	18 (50,0)	
1 (без субтипа)	7 (8,6)	1 (2,2)	6 (16,7)	
2	4 (4,9)	1 (2,2)	3 (8,3)	
3	25 (30,9)	17 (37,8)	8 (22,2)	
Цирроз печени, n (%)	60 (68,2)	40 (87,0)	20 (47,6)	<b>&lt;0,001*</b>
Класс А	36 (60,0)	24 (60,0)	12 (60,0)	
Класс В	23 (38,3)	15 (37,5)	8 (40,0)	
Класс С	1 (1,7)	1 (2,5)	0 (0)	

*Продолжение таблицы 6*

Плотность печени, кПа <sup>3</sup>	17,3 (8,1-25,1)	19,8 (16,3-27,0)	14,8 (6,1-20,6)	0,066
Опыт ПВТ, n (%)	26 (29,2)	15 (32,6)	11 (25,6)	0,494
ПЕГ-ИФН $\alpha$	21 (80,8)	12 (80,0)	9 (81,8)	
ПППД	1 (3,8)	1 (6,7)	0 (0)	
ПЕГ- ИФН $\alpha$ +ПППД	4 (15,4)	2 (13,3)	2 (18,2)	
Наблюдение, мес. <sup>4</sup>	34,6 (21,3-63,0)	32,5 (18,3-53,9)	38,6 (24,4-64,0)	0,284

*Примечания:*

*Количественные данные представлены в виде: медиана (25-75 перцентили). \*p < 0,05. <sup>1</sup>Генотип HCV известен у 81 пациентов. <sup>2</sup>Сравнение распространенности генотипа 1 против всех прочих генотипов. <sup>3</sup>Плотность печени известна у 35 пациентов. <sup>4</sup>После окончания терапии ПППД.*

Длительность наблюдения после окончания терапии ПППД составила более 2,5 лет (от 6 до 95 месяцев): 32,5 (18,3-53,9) месяцев у пациентов с бессимптомной криоглобулинемией и 38,6 (24,4-64,0) месяцев у пациентов с КГВ.

Длительность HCV инфекции (от момента выявления anti-HCV антител до начала терапии ПППД) была ниже у пациентов с бессимптомной криоглобулинемией, чем у пациентов с КГВ, однако различия не были статистически значимы.

Наиболее часто у пациентов обнаруживали 1b генотип HCV (52,0%) и 3 генотип (30,9%).

У 68,2% пациентов был выявлен цирроз печени, который более часто отмечали у больных с бессимптомной криоглобулинемией, чем у пациентов с КГВ (87,0% и 47,6%, соответственно, p < 0,001). У 56 из 60 пациентов с циррозом печени до начала терапии ПППД наблюдалось развитие асцита (n=29; 48,3%), варикозного расширения вен пищевода (n=47; 78,3%) или спленомегалии (n=52; 86,7%).

Среди сопутствующих заболеваний преобладали ожирение (n=21; 23,6%) и сахарный диабет (n=18; 20,2%). Артериальная гипертензия была выявлена у 36 (40,4%) пациентов, в том числе, у 10 (66,7%) из 15 больных с поражением почек.

У пациентов с бессимптомной криоглобулинемией с большей частотой наблюдались тромбоцитопения и повышение уровня общего билирубина сыворотки, что, вероятно, связано с более высокой распространенностью цирроза печени в данной группе. Медиана уровня креатинина сыворотки была выше у больных с КГВ, чем у пациентов с бессимптомной криоглобулинемией (Таблица 7).

Медиана концентрации РФ была выше, а С4 компонента комплемента - ниже у пациентов с КГВ, чем у пациентов с бессимптомной криоглобулинемией, однако различия для РФ не были статистически значимы. Вместе с тем повышение концентрации РФ (>20 МЕ/мл) более часто встречалась у пациентов с КГВ, чем у пациентов с бессимптомной криоглобулинемией (78,8% и 44,7%, соответственно, p=0,004).

Таблица 7 – Исходные лабораторные характеристики пациентов исследования

Лабораторная характеристика	Все пациенты n=89	Бессимптомная криоглобулинемия n=46	КГВ n=43	p-value
РНК НCV, log <sub>10</sub> МЕ/мл	5,5 (4,8-6,0)	5,4 (4,8-6,0)	5,3 (4,7-6,0)	0,729
Тромбоциты, тыс/мкл	113,5 (78,8-163,7)	97,0 (75,6-132,5)	155,0 (81,0-224,5)	<b>0,039*</b>
АЛТ, Ед/л	70,0 (46,0-106,0)	80,0 (54,5-111,0)	59,5 (33,5-94,5)	0,052
Креатинин, мкмоль/л	71,3 (63,2-89,1)	68,9 (61,8-81,0)	84,4 (67,6-110,4)	<b>0,028*</b>
Общий билирубин, мкмоль/л	15,9 (12,2-27,5)	20,1 (12,6-36,7)	14,3 (10,3-18,1)	<b>0,039*</b>

<i>Продолжение таблицы 7</i>				
<b>Альбумин, г/л</b>	38,6 (33,6-42,8)	36,3 (32,5-42,5)	41,3 (33,6-43,8)	0,684
<b>РФ, МЕ/мл<sup>1</sup></b>	96,4 (45,3-314,5)	44,1 (34,7-465,8)	149,0 (57,7-251,5)	0,168
<b>РФ &gt;20 МЕ/мл, n (%)<sup>1</sup></b>	43 (60,6)	17 (44,7)	26 (78,8)	<b>0,004*</b>
<b>С4, мг/дл<sup>2</sup></b>	12,2 (6,0-16,4)	14,3 (10,6-16,7)	4,2 (2,5-12,2)	<b>0,003*</b>
<b>С4 &lt;16 мг/дл, n (%)<sup>2</sup></b>	28 (65,1)	10 (52,6)	18 (75,0)	0,198
<b>IgG, г/л<sup>3</sup></b>	13,6 (10,6-18,1)	14,3 (12,1 -18,1)	10,2 (3,9 -16,4)	0,054
<b>IgG &gt;16 г/л, n (%)<sup>3</sup></b>	10 (33,3)	7 (36,8)	3 (27,3)	0,452
<b>IgM, г/л<sup>4</sup></b>	1,9 (1,3-2,6)	2,0 (1,2-2,4)	1,7 (1,4 -3,0)	0,854
<b>IgA, г/л<sup>5</sup></b>	2,9 (2,1-3,3)	3,0 (2,9-3,4)	2,2 (1,7-3,1)	0,081
<b>СОЭ &gt;20 мм/ч, n (%)<sup>6</sup></b>	23 (34,8)	10 (28,6)	13 (41,9)	0,213
<b>СРБ &gt;5 мг/л, n (%)<sup>7</sup></b>	8 (15,4)	5 (18,5)	3 (12,0)	0,397

*Примечания:*

*Количественные данные представлены в виде: медиана (25-75 перцентили). \* p <0,05. <sup>1</sup>Концентрация РФ известна у 71 пациента. Референсные значения для РФ: 0-20 МЕ/мл. <sup>2</sup>Концентрация С4 известна у 43 пациентов. Референсные значения для С4: 16-38 мг/дл. <sup>3</sup>Концентрация IgG известна у 30 пациентов. Референсные значения для IgG: 7-16 г/л. <sup>4</sup>Концентрация IgM известна у 30 пациентов. <sup>5</sup>Концентрация IgA известна у 30 пациентов. <sup>6</sup>СОЭ по Вестергрену известна у 66 пациентов. Референсные значения для СОЭ: 0-20 мм/ч. <sup>7</sup>Концентрация СРБ известна у 52 пациентов. Референсные значения для СРБ: 0-5 мг/л.*

Наиболее частым проявлением КГВ было поражение кожи, которое встречалось у 36 (83,7%) из 43 пациентов (Таблица 8). При этом системная сосудистая пурпура была выявлена у 33 (76,7%) больных, язвенно-некротическое поражение – у 2 (4,7%) пациентов и узловатая эритема – в 2 (4,7%) случаях. Поражение суставов наблюдалось у 18 (41,9%) больных и имело характер артралгий в 17 (39,5%) случаях, а у 1 (2,3%) пациента был выявлен артрит плюснефаланговых суставов.

Таблица 8 – Характеристики пациентов с КГВ на момент начала терапии ПППД

<b>Характеристика</b>	<b>n=43</b>
Лихорадка, n (%)	8 (18,6)
Миалгия, n (%)	2 (4,7)
Поражение суставов, n (%)	18 (41,9)
Поражение кожи, n (%)	36 (83,7)
Поражение почек, n (%)	15 (34,9)
Вторичный синдром Шегрена, n (%)	2 (4,7)
Периферическая полинейропатия, n (%)	13 (30,2)
Поражение легких, n (%)	1 (2,3)
Сумма баллов по BVAS v.3	3,0 (2,0-7,5)
BVAS v.3 renal	3,0 (0-7,8)
Сумма баллов по VDI	0 (0-1,0)
VDI renal	0 (0-1,0)
Сумма баллов по CDA	0 (0-1,0)
CDA renal	0 (0-2,0)
Длительность КГВ, мес.	36,0 (12,0-72,0)

*Примечания:*

*Количественные данные представлены в виде: медиана (25-75 перцентили).*

У 15 (34,9%) больных было отмечено поражение почек, которое в 5 случаях проявлялось мочевым синдромом (протеинурией, не достигавшей нефротического

уровня, и/или гематурией) с сохранной функцией почек ( $\text{pСКФ} \geq 60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>). При этом мочевого синдром был представлен гематурией у 2 (4,7%), протеинурией – у 1 (2,3%), и гематурией в сочетании с протеинурией – у 2 (4,7%) больных.

В 3 (7,0%) случаях мочевого синдром сопровождался снижением  $\text{pСКФ}$  менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>: у 2 больных с протеинурией субнефротического и нефротического уровня, и у одного больного с гематурией, протеинурией и сопутствующей диабетической нефропатией.

Нефротический синдром был отмечен у 3 пациентов и сочетался с гематурией в 2 случаях, у 4 больных был выявлен остроснефритический синдром (гематурия, артериальная гипертензия, снижение СКФ).

Медиана концентрации креатинина у пациентов с поражением почек исходно составила 103,3 (78,2-156,0) мкмоль/л, медиана  $\text{pСКФ}$  по СКД-ЕРІ - 61,0 (34,5-73,5) мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. Снижение функции почек на протяжении  $\geq 3$  месяцев к моменту начала терапии ПППД наблюдалась у 5 (33,3%) из 15 пациентов. При этом, у одного пациента была установлена 3А стадия хронической болезни почек (ХБП), у трех – 3Б стадия, и у одного – 4 стадия. Время с момента появления клинических признаков поражения почек до начала противовирусной терапии у пациентов с ХБП составляло от 13 до 72 месяцев.

Биопсия почки до начала терапии ПППД была проведена у 2 (4,7%) пациентов. В первом случае был выявлен мезангиокапиллярный гломерулонефрит: клубочки с утолщенными стенками капиллярных петель, со слабой и умеренной гиперклеточностью, тромбами в просвете капилляров, в интерстиции слабый отек, очаговая лимфогистиоцитарная инфильтрация, в отдельных канальцах гиалиновые цилиндры, сосуды не изменены, при иммуногистохимии выявлено свечение IgA<sup>++</sup>. IgM<sup>+++</sup>. IgG<sup>+++</sup>. C3<sup>+++</sup>. C1q<sup>++</sup>, лямбда и каппа легкие цепи<sup>+++</sup>. У второго пациента также была выявлена картина мезангиокапиллярного гломерулонефрита.

Периферическая полинейропатия была выявлена у 13 (30,2%) пациентов и в 9 (20,9%) случаях имела сенсорных характер, а у 4 (9,3%) больных проявлялась сенсомоторными нарушениями.

У одного пациента за 9 месяцев до начала терапии были выявлены интерстициальные изменения в базальных отделах легких с развитием гидроторакса и выпотом в полость перикарда, по поводу которых проводилось лечение ритуксимабом и пероральными ГКС с эффектом. На момент начала ПППД интерстициальные изменения в легких значительно уменьшились в объеме и не сопровождалась респираторными симптомами, произошло разрешение гидроторакса и гидроперикарда.

У большинства пациентов симптомы КГВ впервые появились за 12 и более месяцев до начала терапии ПППД, и лишь у 9 (20,9%) из 43 пациентов противовирусная терапия была начата сразу после установления диагноза КГВ. У пациентов с длительностью васкулита  $\geq 3$  месяцев до начала терапии ПППД была проведена оценка потенциально необратимых изменений органов, для которой использовали Индекс повреждения при васкулите (VDI) и Комбинированный индекс оценки повреждения (CDA).

При расчете VDI и CDA учитывали проявления КГВ длительностью  $\geq 3$  месяцев, развившиеся до начала терапии ПППД. Поскольку данные симптомы не отражают активность заболевания, они не учитывались при расчете индекса BVAS v.3. Отдельно были рассчитаны VDI и CDA renal (баллы начислялись за пункты, отражающие повреждение почек). У большинства пациентов индексы VDI и CDA на момент начала противовирусной терапии были равны нулю, однако у 8 больных отмечалось развитие потенциально необратимых повреждений периферической нервной системы, у 7 – повреждения почек и у 1 – кожи (язвенно-некротическое поражение).

До начала терапии ПППД 17 (39,5%) пациентов получали иммуносупрессивные препараты, наиболее часто – ГКС (в 16 случаях) и/или ритуксимаб (в 3 случаях). Наиболее распространенными причинами назначения иммуносупрессивной терапии до ПППД были рецидивирующая кожная пурпура - в 9 (52,9%) из 17 случаях, и поражение почек – в 5 (29,4%) случаях.

Противовирусную терапию проводили с использованием как пангенотипных (софосбувир+ даклатасвир, софосбувир+велпатасвир), так генотип-специфичных схем (дасабувир+омбитасвир + паритапревир/ритонавир; софосбувир+ледипасвир). Трое (3,4%) больных с КГВ дополнительно получали ПЕГ-ИФН, а 33 (37,1%) – рибавирин (РБВ), (Таблица 9).

Таблица 9 – Режимы терапии у пациентов исследования

<b>Режим терапии n (%)</b>	<b>Все пациенты n=89</b>	<b>Бессимптомная криоглобулинемия n=46</b>	<b>КГВ n=43</b>
СОФ+ДАК	28 (31,5)	13 (28,3)	15 (34,9)
СОФ+ВЕЛ	11 (12,4)	6 (13,0)	5 (11,6)
АСУН+ДАК	7 (7,9)	4 (8,7)	3 (7,0)
АСУН+ДАК +СОФ	1 (1,1)	1 (2,2)	0 (0)
СОФ+СИМ	3 (3,4)	2 (4,3)	1 (2,3)
СОФ+ЛЕД	14 (15,7)	6 (13,0)	8 (18,6)
ДСВ+ОБВ + ПТВ/р	8 (9,0)	3 (3,4)	5 (11,6)
ДСВ+ОБВ + ПТВ/р +СОФ	1 (1,1)	1 (2,2)	0 (0)
ГРА+ЭЛБ	1 (1,1)	0 (0)	1 (2,3)
ГЛЕ+ПИБ	1 (1,1)	1 (2,2)	0 (0)
ГЛЕ+ПИБ+СОФ	1 (1,1)	1 (2,2)	0 (0)
СОФ <sup>1</sup>	3 (3,4)	3 (3,4)	0 (0)
СИМ <sup>2</sup>	1 (1,1)	0 (0)	1 (2,3)
ППЦД+ПЕГ-ИФН	3 (3,4)	0 (0,0)	3 (7,0)
РБВ	33 (37,1)	18 (38,1)	15 (34,9)

*Примечания:*

*Режим терапии известен у 77 (89,5%) пациентов. <sup>1</sup>СОФ в комбинации с РБВ. <sup>2</sup>СИМ в комбинации с ПЕГ-ИФН и РБВ. СОФ –софосбувир; ВЕЛ – велпатасвир; ДАК – даклатасвир; АСУН – асунапревир; СИМ – симепревир; ЛЕД – ледипасвир;*

---

*Продолжение таблицы 9*

---

*ДСВ – дасабувир; ОБВ – омбитасвир; ПТВ/р – паритапревир/ритонавир; ГРА – гразопревир; ЭЛБ – элбасвир; ГЛЕ – глекапревир; ПИБ – пибрентасвир; РБВ – рибавирин.*

---

Иммуносупрессивную терапию одновременно с ПППД получали 10 (23,3%) пациентов с КГВ. Исходная активность КГВ у данных больных была выше, чем у пациентов, получавших только ПППД: медиана суммы баллов по шкале BVAS v.3 составляла 5,0 [5,0-8,0] и 3,0 [2,0-6,0], соответственно ( $p=0,034$ ), индексы VDI и CDA были достоверно выше ( $p=0,042$  и  $p=0,047$ , соответственно).

Кроме того, у пациентов, получавших иммуносупрессивную терапию, более часто встречалось поражение почек (6 из 10; 60,0%), в сравнении с больными, получавшими только ПППД (9 из 33; 27,3%), однако различия не были достоверны ( $p=0,073$ ).

## **2.5. Оценка эффективности терапии**

Для оценки эффективности терапии ПППД у всех пациентов (с бессимптомной криоглобулинемией и КГВ) использовались следующие показатели:

- 1. Устойчивый вирусологический ответ через 12 недель после окончания противовирусной терапии (УВО12):** неопределяемый уровень РНК HCV через 12 недель после окончания противовирусной терапии
- 2. Элиминация криоглобулинов:** отрицательный результат исследования на криоглобулины (осадочным методом).
- 3. Иммунологический ответ:** отсутствие криоглобулинов в сочетании с нормализацией уровня ревматоидного фактора и С4 компонента комплемента.
- 4. Летальный исход:** смерть, наступившая после окончания терапии ПППД.

## 5. Развитие лимфопролиферативных и плазматочных заболеваний (В-клеточная неходжкинская лимфома, макроглобулинемия Вальденстрема)

У пациентов с КГВ также проводилась оценка клинических исходов, таких как:

1. **Полный клинический ответ:** исчезновения всех симптомов КГВ.
2. **Частичный клинический ответ:** исчезновение, как минимум, половины из исходных симптомов КГВ.
3. **Рецидив криоглобулинемического васкулита:** повторное появление клинических признаков васкулита после достижения клинического ответа (полного или частичного).
4. **Необходимость назначения или продолжения иммуносупрессивной терапии после окончания ППД**

### 2.6. Методы статистического анализа

Статистический анализ полученных результатов осуществляли с помощью пакетов программ IBM SPSS Statistics® version 22.0 (IBM Corporation) и MedCalc® version 20.215 (MedCalc Software Ltd).

Для оценки нормальности распределения данных использовали критерий Шапиро-Уилка. Количественные данные представлены в виде медианы (25-75 перцентили).

Сравнение независимых количественных переменных проводилось при помощи критерия Манна-Уитни, независимых качественных переменных – с помощью F-критерия Фишера. Сравнение парных количественных переменных осуществлялось при помощи критерия Вилкоксона, парных качественных переменных – с помощью критерия Макнемара.

Для оценки кумулятивной частоты элиминации криоглобулинов, иммунологического ответа, клинического ответа, рецидива использовали анализ Каплана-Майера, который позволяет учитывать количество пациентов, оставшихся под наблюдением в каждой временной точке. Для значения в каждой временной

точке рассчитывали 95% доверительный интервал (интервал, который покрывает заданное значение с вероятностью 95%).

Согласно анализу Каплана-Майера, вероятность достижения исхода в момент времени  $t_i$  рассчитывалась по формуле (Рисунок 9), где  $R_i$  -число пациентов под наблюдением в момент времени  $t_i$ ,  $D_i$  -число пациентов, достигших исхода в момент времени  $t_i$ . Для расчета кумулятивной частоты в момент времени  $t_i$  полученную вероятность вычитали из единицы.

$$S(t) = \prod_{i=0}^T \frac{R_i - D_i}{R_i}$$

Рисунок 9 – Формула для расчета вероятности достижения исхода в момент времени  $t_i$  в анализе Каплана-Майера

Корреляционный анализ осуществляли с помощью метода ранговой корреляции Спирмена.

Определение факторов, ассоциированных с иммунологическим, клиническим ответом, клиническим ответом без рецидива, необходимостью назначения иммуносупрессивной терапии, клиническим ответом на терапию ПППД одновременно с иммуносупрессивной терапией, выживаемостью проводили с помощью логистической регрессии. На первом этапе производили однофакторный анализ, на втором этапе-многофакторный анализ с поправкой на пол и возраст. В многофакторную модель включали только ковариаты с уровнем значимости  $p < 0,05$  в однофакторном анализе. Качество многофакторной регрессионной модели оценивали с помощью коэффициента детерминации  $R^2$  по Cox & Snell и Nagelkerke. Проводилась оценка отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95%ДИ). Статистически значимыми считали показатели с уровнем значимости  $p < 0,05$ .

Для определения порогового уровня количественных факторов, независимо ассоциированных с каким-либо исходом, использовали построение и анализ ROC-кривых (Receiver Operating Characteristic). Для оценки качества прогностической

модели рассчитывали площадь под кривой (AUC-area under curve) и значимость  $p$ . Пороговый уровень исследуемого фактора, которому соответствуют наиболее высокие показатели чувствительности и специфичности, определяли с помощью индекса Юдена, рассчитываемого по формуле (чувствительность + специфичность – 1).

Для определения информативности полученной модели также оценивали:

1. Чувствительность (Se, sensitivity) – вероятность положительного результата теста у пациента с наличием исхода.
2. Специфичность (Sp, specificity) – вероятность отрицательного результата теста у пациента с отсутствием исхода.
3. Положительная прогностическая ценность (PPV, positive predictive value) - вероятность наступления исхода при положительном результате теста.
4. Отрицательная прогностическая ценность (NPV, negative predictive value) - вероятность отсутствия исхода при отрицательном результате теста.
5. Отношение правдоподобия положительного результата (+LR, positive likelihood ratio) - отношение вероятности положительного результата теста у пациента с наличием исхода (истинно положительного), к вероятности положительного результата теста для человека без исхода (ложно положительного). Результат более 1 свидетельствует о высокой точности положительного результата теста.
6. Отношение правдоподобия отрицательного результата (-LR, negative likelihood ratio) - отношение вероятности отрицательного результата теста у пациента с наличием исхода (ложно отрицательного), к вероятности отрицательного результата теста для человека без исхода (истинно отрицательного). Результат менее 1 свидетельствует о высокой точности отрицательного результата теста.

Выживаемость пациентов оценивали с помощью анализа Каплана-Майера. Уровень значимости  $p < 0,05$  расценивался как статистически достоверный.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1. Элиминация криоглобулинов и иммунологический ответ

#### Устойчивый вирусологический ответ и элиминация криоглобулинов

Устойчивый вирусологический ответ (УВО12) был достигнут у всех 89 (100%) пациентов и сохранялся до окончания наблюдения.

Исчезновение криоглобулинов было отмечено у 55 (61,8%) пациентов через 21,0 (6,0-36,0) месяцев после окончания терапии ПППД.

Кумулятивная частота элиминации криоглобулинов к моменту окончания терапии составила 7,9%, ко времени УВО12 – 14,6%, через 1 год – 23,7%, через 2 года – 46,6%, через 3 года – 56,5%, через 4 года – 69,1%, через 5 лет – 71,7%, через 6 лет – 74,5%, через 7 и 8 лет - 81,8% (Рисунок 10).

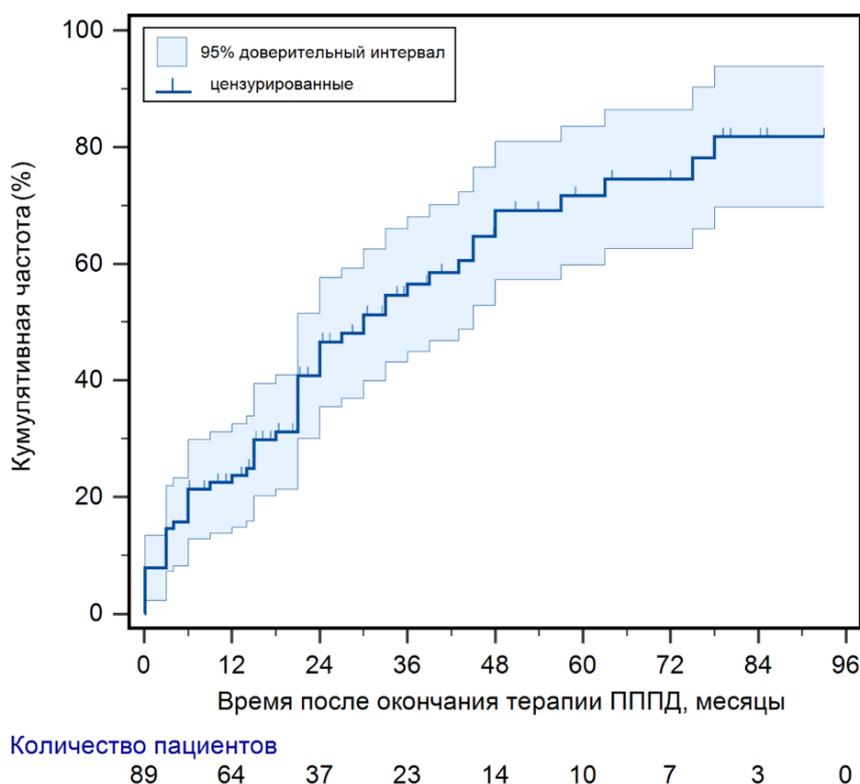


Рисунок 10 – Кумулятивная частота элиминации криоглобулинов

Частота элиминации криоглобулинов не имела достоверных различий у пациентов с бессимптомной криоглобулинемией и КГВ (63% и 55,8%, соответственно, log-rank  $p=0,360$ ), (Рисунок 11).

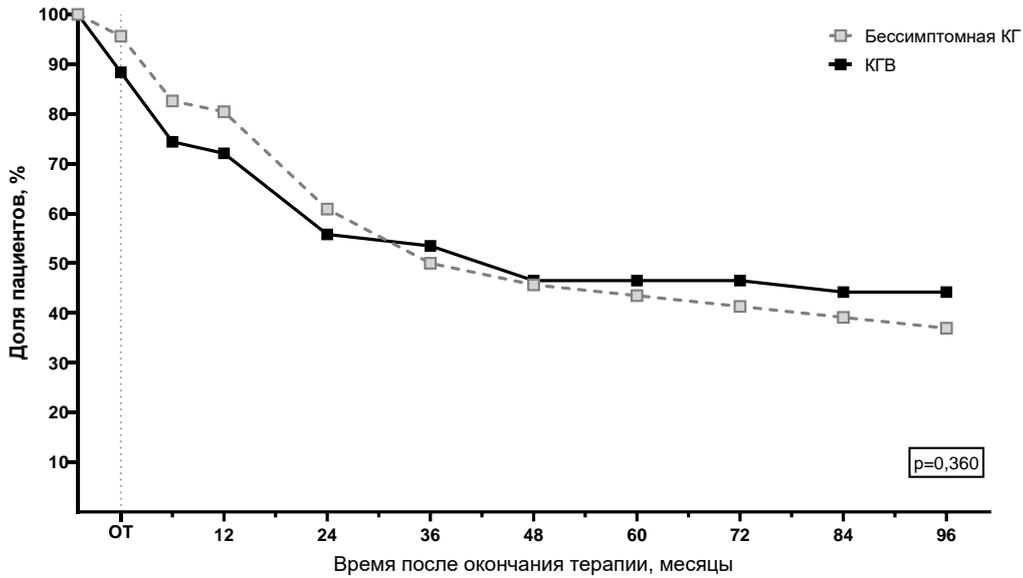


Рисунок 11 – Доля пациентов с криоглобулинемией после окончания терапии (ОТ). Значимость  $p$  рассчитана с помощью теста log-rank. КГ – криоглобулинемия; КГВ – криоглобулинемический васкулит

В ходе наблюдения у 4 (4,5%) пациентов (один - с бессимптомной криоглобулинемией, трое - с КГВ) отмечалось повторное появление криоглобулинемии через 6 ( $n=3$ ) и 36 ( $n=1$ ) месяцев после окончания терапии ПППД. У 3 пациентов с КГВ повторное появление криоглобулинемии предшествовало рецидиву или прогрессированию клинических проявлений КГВ.

Таким образом, к концу наблюдения количество пациентов с криоглобулинемией снизилось до 51 (57,3%,  $p < 0,001$ ). Криоглобулинемия сохранялась у 28 (69,0%) из 46 больных с бессимптомной КГ и 21 (48,8%) из 43 пациентов с КГВ.

Пациенты с элиминацией криоглобулинов имели менее высокие исходные значения РФ, чем пациенты без элиминации криоглобулинов - 60,0 (42,6-207,0) МЕ/мл и 369,0 (134,0-656,0) МЕ/мл, соответственно,  $p=0,037$ ), (Таблица 10). По другим характеристикам данные группы пациентов не имели статистически значимых различий.

Таблица 10 – Сравнение характеристик пациентов с элиминацией криоглобулинов и без элиминации

Параметр	Все пациенты (n=89)		
	Пациенты с элиминацией криоглобулинов n=55	Пациенты без элиминации криоглобулинов n=34	p-value
Мужской пол, n (%)	17 (30,9)	17 (50,0)	0,079
Возраст, лет	53,0 (47,5-61,0)	51,0 (44,5-60,5)	0,647
Длительность инфекции, мес.	<b>НСV-</b> 45,7 (24,5-68,0)	30,5 (17,3-50,8)	0,510
Наличие ЦП, n (%)	39 (72,2)	21 (71,8)	0,352
РФ исходно, МЕ/мл <sup>1</sup>	60,0 (42,6-207,0)	369,0 (134,0-656,0)	<b>0,035*</b>
С4 исходно, мг/дл <sup>2</sup>	12,2 (7,9-16,4)	9,2 (3,2-13,2)	0,084
АЛТ исходно, Ед/л	64,5 (47,0-103,8)	72,0 (41,5-117,0)	0,721
IgA исходно, г/л <sup>3</sup>	2,6 (2,0-3,3)	2,9 (2,7-3,3)	0,809
IgM исходно, г/л <sup>4</sup>	1,9 (1,2-2,6)	2,0 (1,4-2,4)	0,890
IgG исходно, г/л <sup>5</sup>	14,3 (11,7-18,0)	13,0 (9,7-20,6)	0,704
Моноклональная гаммапатия исходно, n (%) <sup>1</sup>	10 (71,4)	4 (44,4)	0,383
Время наблюдения после отмены ПППД, мес.	45,7 (24,4-68,5)	30,5 (16,8-49,3)	0,087

Примечания:

Количественные данные представлены в виде: медиана (25-75 перцентили). \* $p < 0,05$ . <sup>1</sup>Концентрация РФ известна у 71 пациента. <sup>2</sup>Концентрация С4 известна у 43 пациентов. <sup>3</sup>Концентрация IgA известна у 30 пациентов. <sup>4</sup>Концентрация IgM известна у 30 пациентов. <sup>5</sup>Концентрация IgG известна у 30 пациентов.

### **Динамика концентрации РФ**

Изменение концентрации РФ оценивали у 71 пациента с известными данными на протяжении всего периода наблюдения. Повышение концентрации ревматоидного фактора выше 20 МЕ/мл до начала терапии наблюдали у 43 (61,4%) из 71 пациента, 17 из которых имели бессимптомную криоглобулинемию, 26 - криоглобулинемический васкулит.

Нормализацию уровня РФ отмечали у 21 из 43 (48,8%) пациентов (у 8 пациентов с бессимптомной криоглобулинемией, и у 13 пациентов с КГВ). В то же время у 4 больных с нормальным исходным уровнем РФ наблюдали его повышение >20 МЕ/мл после окончания терапии ПППД, которое у 2 пациентов сопровождалось рецидивом криоглобулинемии, а в 2 случаях протекало без повторного появления криоглобулинов.

Таким образом, количество пациентов с повышенным РФ к концу наблюдения снизилось с 43 (61,4%) до 22 (31,0%,  $p < 0,001$ ). РФ оставался выше референсных значений у 9 (24,3%) и 13 (39,4%) пациентов с бессимптомной КГ и КГВ, соответственно ( $p=0,201$ , Рисунок 12). Стоит отметить, что в группе КГВ доля пациентов с повышенным РФ до начала терапии ПППД была значимо выше, чем у пациентов с бессимптомной КГ.

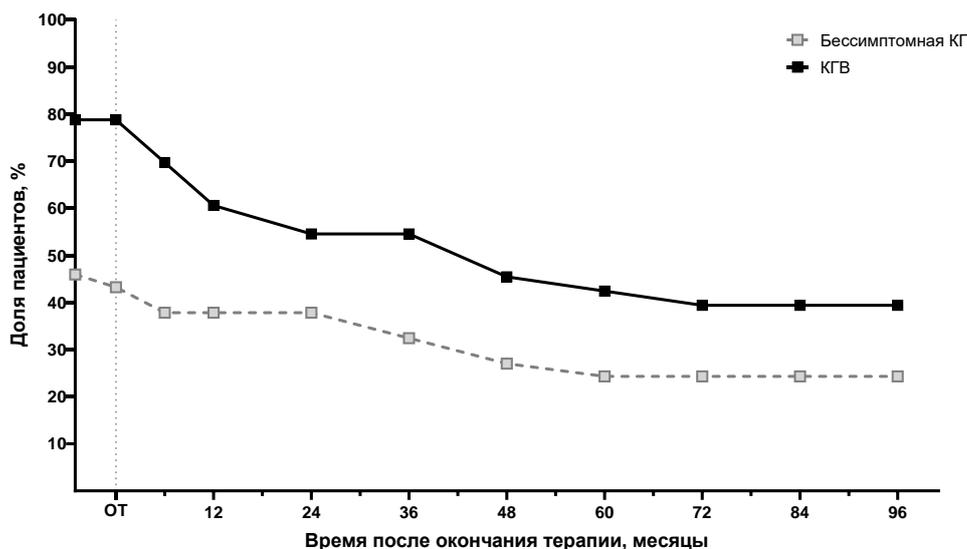


Рисунок 12 – Доля пациентов с повышенным РФ после окончания терапии (ОТ). В анализ включены 38 пациентов с бессимптомной криоглобулинемией и 33 пациента с КГВ. КГ – криоглобулинемия; КГВ – криоглобулинемический васкулит

Медиана концентрации РФ значительно снизилась от исходного уровня к концу терапии ПППД (с 96,4 [45,6-314,5] до 80,0 [63,4-116,0] МЕ/мл,  $p=0,019$ ), и продолжала снижаться к моменту УВО12 ( $p<0,001$ ), и через 12 ( $p=0,01$ ), 24 ( $p=0,05$ ), 36 ( $p=0,018$ ), 48 ( $p=0,180$ ) и 60 ( $p=0,068$ ) месяцев после окончания противовирусной терапии (Рисунок 13).

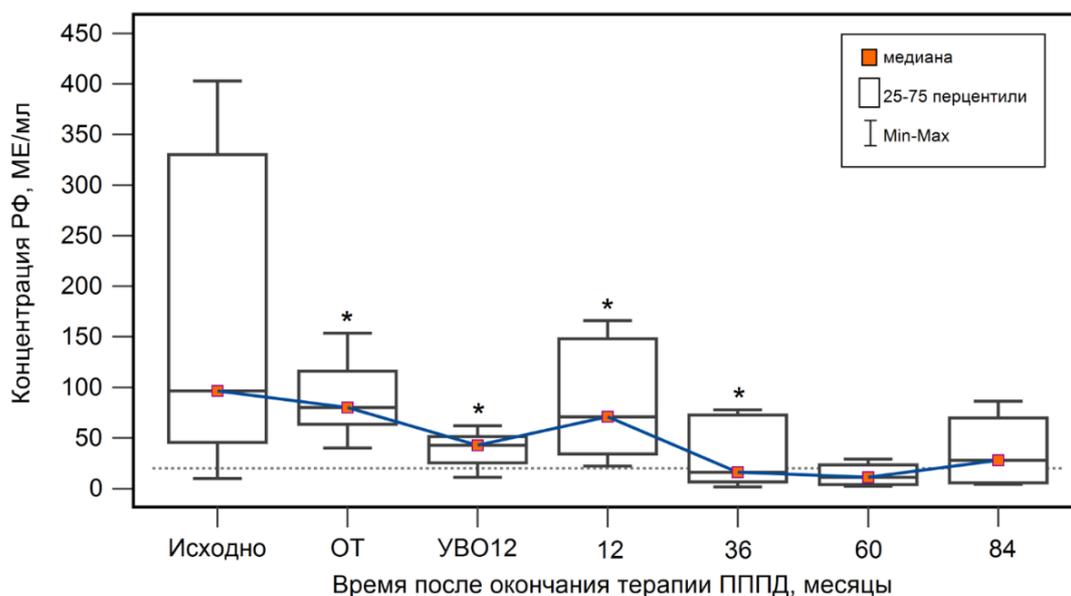


Рисунок 13 – Динамика концентрации РФ (медиана [25-75 перцентили]) в течение периода наблюдения. ОТ-окончание терапии. УВО12-устойчивый

вирусологический ответ через 12 недель после окончания терапии. \* $p < 0,05$ . В анализ включен 71 пациент. Пунктирной линией обозначена верхняя граница референсного значения РФ (20 МЕ/мл)

В то же время через 6 месяцев после окончания терапии наблюдали транзиторное повышение медианы уровня РФ (до 108,8 [19,1-383,4] МЕ/мл), (Таблица 11). Медиана РФ снизилась до нормального уровня ( $< 20$  МЕ/мл) через 36 месяцев после окончания терапии ПППД.

При динамическом анализе количество пациентов в каждой временной точке наблюдения варьировало, поэтому был проведен анализ концентрации РФ в последней точке наблюдения у каждого пациента. При сравнении исходных значений и результатов в последней точке наблюдения у всех пациентов медиана концентрации РФ снизилась с 96,4 (45,3-314,5) до 24,3 (10,0-66,4) МЕ/мл ( $p=0,006$ ). В группе бессимптомной криоглобулинемии также наблюдали статистически значимое изменение медианы уровня РФ с 44,1 (34,7-465,8) до 13,6 (6,9-32,8) МЕ/мл ( $p=0,008$ ). У пациентов с КГВ также произошло снижение медианы уровня РФ с 149,0 (57,7-251,5) до 35,5 (13,3-81,6) МЕ/мл, которое, однако, не имело статистической значимости ( $p=0,102$ ).

Таблица 11 – Динамика концентрации РФ, С4 компонента комплемента и IgG в течение периода наблюдения

	ОТ	УВО12	Месяцы после окончания терапии ПППД							
			6	12	24	36	48	60	72	84
<b>РФ, МЕ/мл</b>										
<b>Медиана</b>	80,0	42,6	108,8	70,7	26,8	16,0	13,3	10,9	13,4	27,8
<b>25-й процентиль</b>	63,4	25,3	19,1	34,1	13,4	6,4	9,7	4,4	13,2	6,5
<b>75-й процентиль</b>	116,0	51,3	383,4	148,0	41,9	72,5	13,3	20,5	13,7	61,7
<b>p-value</b>	0,019*	$< 0,001^*$	0,753	$0,001^*$	$0,005^*$	$0,018^*$	0,180	0,068	0,180	0,180

*Продолжение таблицы 11*

<b>C4, мг/дл</b>										
<b>Медиана</b>	13,0	12,0	12,0	11,0	14,5	11,8	14,6	14,0	19,0	21,0
<b>25-й перцентиль</b>	5,0	4,0	3,4	9,1	12,5	2,7	5,5	6,0	17,0	19,0
<b>75-й перцентиль</b>	16,3	13,3	16,8	21,7	21,4	19,8	17,9	19,0	33,0	31,0
<b>p-value</b>	0,273	0,398	1,000	0,050	0,161	0,068	0,116	0,110	0,068	0,138
<b>IgG, г/л</b>										
<b>Медиана</b>	13,8	14,1	13,0	13,0	13,0	12,8	13,8	12,5	13,3	11,9
<b>25-й перцентиль</b>	9,5	12,7	8,1	9,7	10,8	10,8	10,9	11,0	12,9	9,5
<b>75-й перцентиль</b>	18,2	16,2	15,0	13,7	18,8	16,9	15,9	15,4	13,6	13,1
<b>p-value</b>	0,655	0,273	0,214	0,916	0,249	0,314	0,109	0,433	0,364	0,285

**Динамика концентрации C4 компонента комплемента**

Изменение концентрации C4 компонента комплемента оценивали у 43 пациентов с известными данными. До начала терапии ПППД уровень C4 компонента комплемента был снижен (менее 16 мг/дл) у 28 (65,1%) из 43 больных.

Нормализацию уровня C4 компонента комплемента отмечали у 10 (35,7%) из 28 больных с исходно сниженным показателем – у 6 пациентов с бессимптомной криоглобулинемией, и у 4 больных с КГВ. В то же время у 3 больных с нормальным уровнем C4 наблюдали снижение данного показателя.

Таким образом, к окончанию наблюдения, гипокомплементемия (C4<16 мг/дл) была отмечена у 21 (48,8%) пациента, (p=0,092). У пациентов с бессимптомной криоглобулинемией доля пациентов с нормальными значениями C4 в конце наблюдения была достоверно выше, чем у больных с КГВ (68,4% и 37,5%, соответственно, p=0,023).

В общей выборке медиана концентрации С4 значительно не изменялась от исходного уровня к окончанию терапии и через 3, 12, 36, 60 и 84 месяца после окончания терапии ПППД (Рисунок 14, Таблица 11).

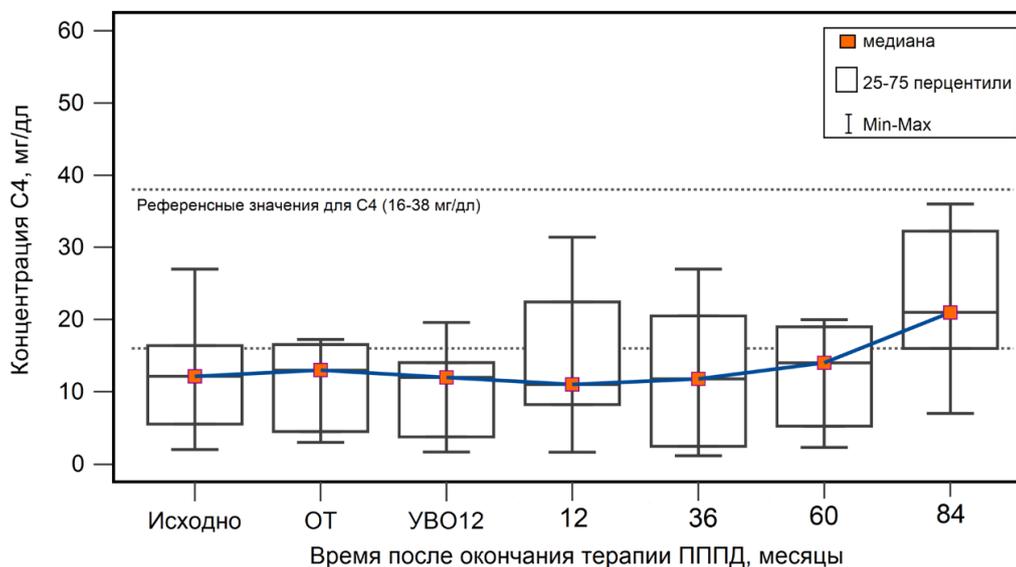


Рисунок 14 – Динамика концентрации С4 компонента комплемента (медиана [25-75 перцентили]) в течение периода наблюдения. ОТ-окончание терапии. УВО12-устойчивый вирусологический ответ через 12 недель после окончания терапии. В анализ включены 43 пациента

Был проведен анализ концентрации С4 в последней точке наблюдения у каждого пациента. При сравнении исходных значений и результатов в последней точке наблюдения у всех пациентов было отмечено статистически достоверное увеличение медианы концентрации С4 (с 12,2 [6,0-16,4] мг/дл до 14,2 [7,0-19,0] мг/дл,  $p=0,009$ ). При этом у больных с бессимптомной криоглобулинемией медиана концентрации С4 увеличилась с 14,3 (10,6-16,7) мг/дл до 17,1 (12,8-19,5) мг/дл ( $p=0,030$ ); у больных с КГВ – с 4,2 (2,5-12,2) до 10,0 (3,2-18,7) мг/дл ( $p=0,049$ ).

### Динамика концентрации IgG

Изменение концентрации IgG оценивали у 30 пациентов с известными данными, при этом исходный уровень IgG превышал 16 г/л у 10 из них.

К концу наблюдения нормализацию уровня IgG наблюдали у 5 (50%) из 10 больных – у 4 (21,1%) пациентов с бессимптомной криоглобулинемией и у 1 (9,1%)

– с КГВ. В то же время у 3 больных с нормальным исходным уровнем IgG отмечали повышение данного показателя  $>16$  г/л. Таким образом, доля пациентов с концентрацией IgG  $>16$  мг/дл снизилась с 10 (33,3%) до 8 (26,7%) ( $p=0,727$ ).

Медиана концентрации IgG значимо не изменялась от исходного уровня к окончанию терапии ПППД и через 3, 12, 36, 60 и 84 месяца после окончания лечения и находилась в пределах референсных значений на протяжении всего периода наблюдения (Таблица 11).

### Иммунологический ответ

Иммунологический ответ оценивали у 37 пациентов с известными данными об уровнях РФ и С4. За весь период наблюдения иммунологический ответ (элиминация криоглобулинов, нормализация РФ и С4) был достигнут у 14 (37,8%) пациентов через 33,5 (8,3-54,8) месяцев после окончания противовирусной терапии. Кумулятивная частота иммунологического ответа, согласно анализу Каплана-Майера, составила 5,4% ко времени УВО12, 10,8% – через 1 год, 19,8% – через 2 и 3 года, 33,5% – через 4 года, 39,5% – через 5 лет, 48,2% – через 6 лет, и 72,4% – через 7 лет после окончания ПППД (Рисунок 15).

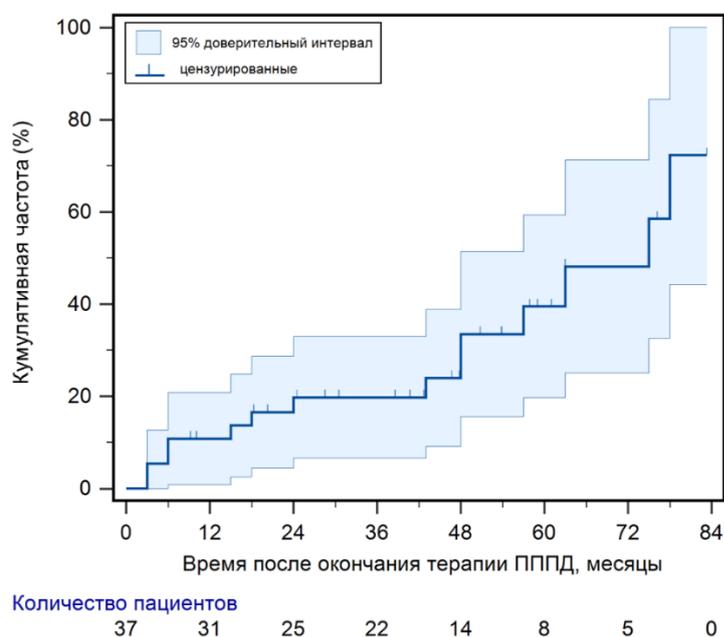


Рисунок 15 – Кумулятивная частота иммунологического ответа

Среди 23 пациентов, не достигших иммунологического ответа, у 9 (39,1%) сохранялась криоглобулинемия, у 8 (34,8%) – высокие значения РФ, и у 20 (87,0%) – сниженный уровень С4 компонента комплемента.

У одного пациента, ранее достигшего иммунологического ответа, произошло повторное повышение уровня РФ >20 МЕ/мл через 78 месяцев после окончания терапии ПППД.

В группе бессимптомной криоглобулинемии кумулятивная частота иммунологического ответа к окончанию наблюдения была выше, чем в группе КГВ, и составила 79,1% и 57,6%, соответственно, однако различия не имели статистической значимости ( $p=0,952$ ), (Рисунок 16). Среди 7 пациентов с КГВ и иммунологическим ответом шестеро получали только ПППД без иммуносупрессивной терапии, у 1 пациента иммунологический ответ был достигнут в результате терапии ритуксимабом и ГКС после ПППД.

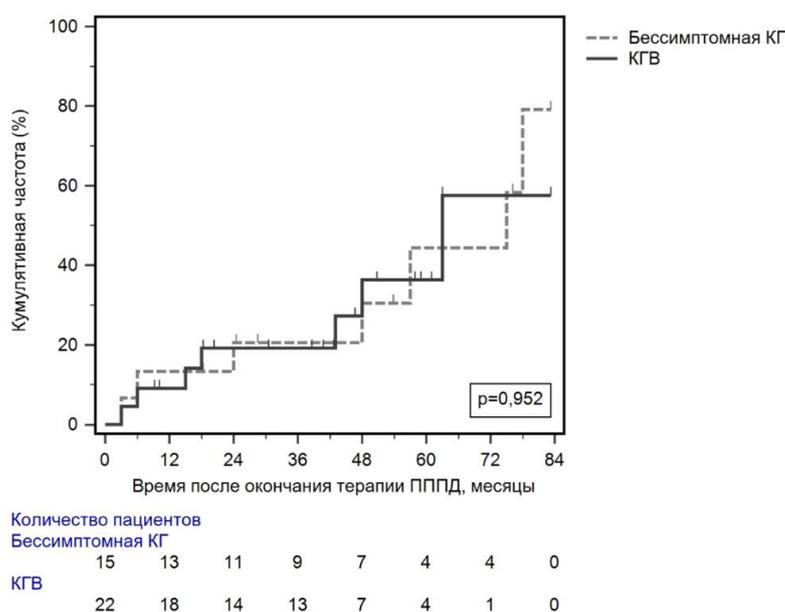


Рисунок 16 – Кумулятивная частота иммунологического ответа у пациентов с бессимптомной криоглобулинемией (КГ) и криоглобулинемическим васкулитом (КГВ)

### 3.1.1. Факторы, ассоциированные с иммунологическим ответом

У пациентов с иммунологическим ответом медиана исходной концентрации С4 компонента комплемента была достоверно выше, чем у больных без

иммунологического ответа – (16,3 [12,1-16,8] мг/дл и 10,4 [3,4-15,6] мг/дл, соответственно,  $p=0,008$ ).

При логистическом регрессионном однофакторном анализе было показано, что высокая исходная концентрация С4 компонента комплемента была достоверно ассоциирована с иммунологическим ответом (Таблица 12). При построении многофакторной регрессионной модели с поправкой на пол и возраст высокая исходная концентрация С4 компонента комплемента также выступала независимым фактором, ассоциированным с иммунологическим ответом. При этом вероятность (ОШ) наступления иммунологического ответа увеличивается в 1,12 (95% ДИ 1,02-1,30) раз (или на 12%) при повышении концентрации С4 на 1 мг/дл. Таблица 12 – Факторы, ассоциированные с иммунологическим ответом по данным однофакторной и многофакторной (с поправкой на пол и возраст) логистической регрессионной модели

Фактор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p-value	ОШ (95% ДИ)	p-value
<b>Все пациенты</b>				
Мужской пол, n (%)	1,37 (0,29-6,45)	0,691	2,10 (0,35-12,46)	0,416
Возраст, лет	0,98 (0,93-1,05)	0,615	0,97 (0,90-1,04)	0,372
Длительность НСV-инфекции, мес.	1,00 (0,99-1,00)	0,591		
Наличие ЦП, n (%)	3,71 (0,66-20,82)	0,136		
РФ исходно, МЕ/мл <sup>1</sup>	0,99 (0,98-1,00)	0,263		
С4 исходно, мг/дл <sup>2</sup>	1,12 (1,00-1,27)	<b>0,045*</b>	1,12 (1,02-1,30)	<b>0,025*</b>
АЛТ исходно, Ед/л	1,00 (0,99-1,02)	0,430		
IgA исходно, г/л <sup>3</sup>	1,18 (0,73-1,90)	0,500		
IgM исходно, г/л <sup>4</sup>	0,90 (0,51-1,60)	0,727		
IgG исходно, г/л <sup>5</sup>	1,02 (0,93-1,12)	0,649		

*Продолжение таблицы 12*

<b>Время наблюдения после отмены ПППД, мес.</b>	1,03 (1,00-1,07)	0,051
<b>Бессимптомная криоглобулинемия, n (%)</b>	3,00 (0,67-13,40)	0,150
<b>Элиминация криоглобулинов на момент окончания терапии ПППД, n (%)</b>	67,31 (0,00-78,94)	0,999
<b>Элиминация криоглобулинов на момент УВО12, n (%)</b>	1,89 (0,36-9,97)	0,455
<b>Моноклональная гаммапатия исходно, n (%)</b>	1,07 (0,00-32,65)	0,999
<b>Моноклональная гаммапатия в течение наблюдения, n (%)<sup>б</sup></b>	1,01 (0,00-74,35)	0,999
<b>Пациенты с КГВ</b>		
<b>ИСТ за все время наблюдения, n (%)</b>	4,71 (0,41-54,83)	0,215
<b>ИСТ до начала ПППД, n (%)</b>	0,33 (0,029-3,84)	0,378
<b>ИСТ одновременно с ПППД, n (%)</b>	49,83 (0,00-69,7)	0,999
<b>ИСТ после окончания ПППД, n (%)</b>	58,75 (0,00-86,54)	0,999

*Примечания:*

$R^2 = 0,13$  (Cox & Snell);  $0,18$  (Nagelkerke). Информационная способность регрессионной модели составила 64,9%.

---

 Окончание таблицы 12
 

---

Модель была статистически достоверна ( $p=0,026$ ). \* $p < 0,05$ . <sup>1</sup>Концентрация РФ известна у 71 пациента. <sup>2</sup>Концентрация С4 известна у 43 пациентов. <sup>3</sup>Концентрация IgM известна у 28 пациентов. <sup>4</sup>Концентрация IgA известна у 29 пациентов. <sup>5</sup>Концентрация IgG известна у 30 пациентов. <sup>6</sup>Выявление моноклональной гаммапатии по данным, как минимум, одного исследования в течение наблюдения.

---

Для оценки информативности исходной концентрации С4 компонента комплемента как фактора, ассоциированного с иммунологическим ответом, было проведено построение и анализ ROC-кривой (Рисунок 17).

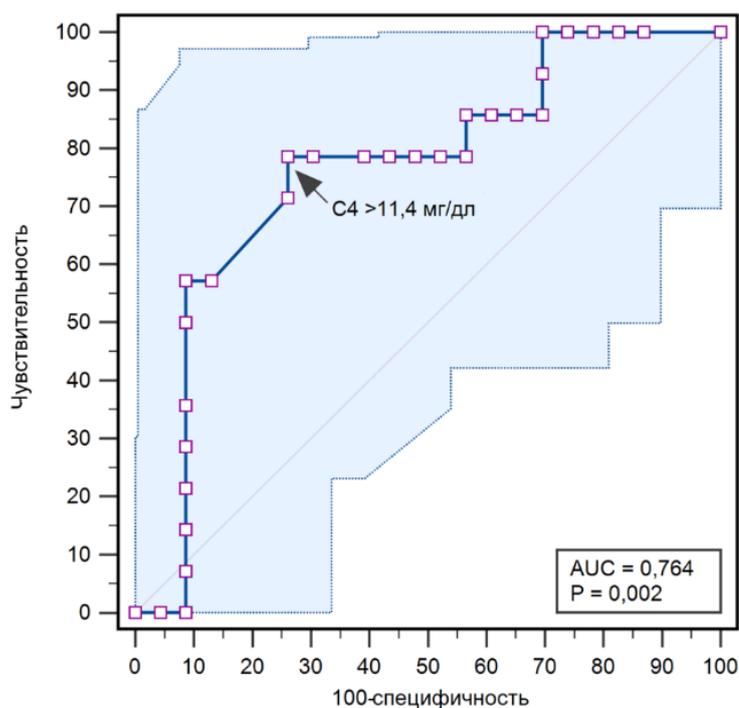


Рисунок 17 – ROC-кривая исходной концентрации С4 компонента комплемента для прогнозирования иммунологического ответа. AUC-area under curve

Пороговый уровень исходной концентрации С4 компонента комплемента >11,4 мг/дл обладал высокой чувствительностью и специфичностью (78,6% и 73,9%, соответственно), (Таблица 13). Таким образом, в более, чем 75% случаев у пациентов с исходной концентрацией С4 компонента комплемента >11,4 мг/дл может быть достигнут иммунологический ответ.

Таблица 13 – Информативность исходной концентрации С4 компонента комплемента для предсказания иммунологического ответа

<b>Фактор</b>	<b>Исходная концентрация С4</b>
<b>AUC (95% ДИ)</b>	0,764 (0,596 - 0,888)
<b>Пороговое значение</b>	>11,4
<b>Индекс Юдена</b>	0,525
<b>Чувствительность (95% ДИ)</b>	78,6% (49,2 - 95,3)
<b>Специфичность (95% ДИ)</b>	73,9% (51,6 - 89,8)
<b>PPV (95% ДИ)</b>	72,4% (42,8- 92,1)
<b>NPV (95% ДИ)</b>	79,9% (58,1- 93,5)
<b>+LR (95% ДИ)</b>	3,0 (1,4 - 6,3)
<b>-LR (95% ДИ)</b>	0,3 (0,1 - 0,8)

*Примечания:*

*AUC-area under curve; PPV - положительная прогностическая ценность; NPV- отрицательная прогностическая ценность; +LR-отношение правдоподобия положительного результата; -LR- отношение правдоподобия отрицательного результата; ДИ-доверительный интервал*

Для определения факторов, оказывающих влияние на время наступления иммунологического ответа, был проведен корреляционный анализ с использованием всех количественных параметров, приведенных в Таблице 12. Была выявлена значимая обратная корреляция между исходной концентрацией С4 компонента комплемента и временем наступления иммунологического ответа (коэффициент ранговой корреляции Спирмена = -0,68;  $p=0,030$ ). Таким образом, более высокая исходная концентрация С4 компонента комплемента связана с более быстрым достижением иммунологического ответа после терапии ПППД.

### 3.2. Клинические проявления КГВ после терапии

#### Поражение суставов

Ремиссию суставного синдрома наблюдали у 14 (77,8%) из 18 пациентов, в том числе, у пациента с артритом, через 1,5 (0,0-15,8) месяцев после окончания курса противовирусной терапии. При этом у большинства (у 12 из 14) больных поражение суставов регрессировало в результате терапии только ПППД, а у 2 пациентов – после сочетанной терапии ПППД и ГКС. У 7 (38,9%) из 18 пациентов ремиссия артралгий/артрита наблюдался уже к окончанию терапии ПППД.

Рецидив артралгий был отмечен у 2 (14,3%) больных через 13 и 15 месяцев после окончания терапии ПППД, что потребовало назначения сульфасалазина. Рецидив был купирован у одного пациента, у второго пациента артралгии сохранялись до окончания наблюдения.

У 3 пациентов без исходного поражения суставов наблюдали появление артралгий к моменту окончания противовирусной терапии (n=1) и через 15 месяцев после окончания терапии (n=2). Все 3 больных получали терапию ПППД в сочетании с ГКС и продолжили получать ГКС после завершения противовирусного лечения. Таким образом, к концу наблюдения суставной синдром сохранялся у 6 (14,0%) из 43 больных.

Доля пациентов с поражением суставов снизилась уже к моменту окончания терапии ПППД (с 41,9% до 25,6%,  $p=0,016$ ) и продолжала снижаться через 6 месяцев (20,9%,  $p=0,04$ ) и 12 месяцев (18,6%,  $p=0,02$ ). В период между 12 и 24 месяцами было отмечено 3 случая рецидива и 1 эпизод развития артралгий, вследствие чего доля пациентов с поражением суставов вновь увеличилась до 20,9% ( $p=0,04$ ), однако уже к 36-му месяцу снизилась до 14,0% ( $p < 0,001$ ) (Рисунок 18). После 36-го месяца не было отмечено случаев ремиссии или рецидива суставного синдрома, и доля пациентов с поражением суставов сохранялась на уровне 14,0%.

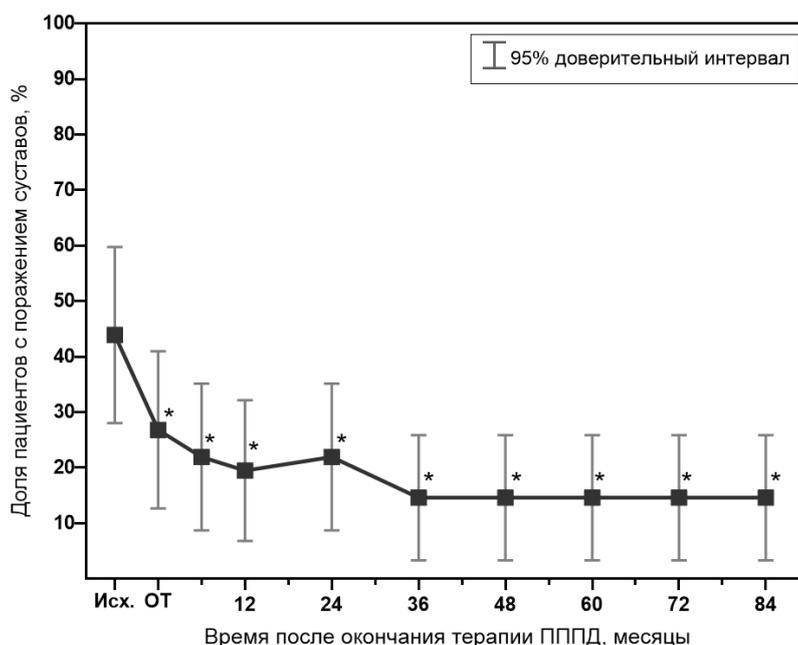


Рисунок 18 – Изменение доли пациентов с поражением суставов в течение периода наблюдения. Исх. – исходно; ОТ – окончание терапии; \* $p < 0,05$  при сравнении исходного значения и значения в данной точке наблюдения

### Поражение кожи

Ремиссия поражения кожи наблюдалась у 33 (91,7%) из 36 пациентов через 2,0 (0-6,0) месяцев после окончания терапии ПППД, у трети из них – уже к моменту окончания лечения. У 23 (69,7%) из 33 больных исчезновение поражения кожи произошло в результате терапии только ПППД, у 4 (12,1%) – в результате сочетанной терапии ПППД и ГКС, и у 6 (18,2%) - в результате начала или продолжения иммуносупрессивной терапии после окончания ПППД (ритуксимабом и ГКС- у 3 больных и только ГКС- у 3 больных).

У 10 (30,3%) пациентов отмечен рецидив кожной пурпуры через 15,0 (9,0-20,3) месяцев после окончания терапии ПППД. У большинства пациентов (8 из 10) рецидив наблюдался в течение 2 лет после окончания противовирусного лечения. В 5 случаях рецидив был купирован с помощью начала или усиления иммуносупрессивной терапии, у оставшихся 5 пациентов кожные проявления сохранялись до окончания наблюдения.

У 3 пациентов без исходного поражения кожи было отмечено появление кожной пурпуры через 6 месяцев после окончания терапии ПППД. У одного больного пурпура была купирована терапией ритуксимабом, у второго – исчезла самостоятельно, и в одном случае сохранялась до окончания наблюдения, несмотря на проводимую терапию ГКС. Таким образом, к окончанию наблюдения поражение кожи наблюдалось у 9 (20,9%) из 43 пациентов.

Доля пациентов с поражением кожи снижалась в течение 36 месяцев после окончания терапии ПППД: с 83,7% до 48,8% к моменту окончания лечения ( $p < 0,001$ ), до 32,6% через 6 и 12 месяцев ( $p < 0,001$ ), до 23,3% через 24 месяца ( $p < 0,001$ ), до 18,6% через 36 и 48 месяцев ( $p < 0,001$ ) (Рисунок 19). Вследствие 2 случаев рецидива на поздних сроках наблюдения доля больных с поражением кожи увеличилась до 20,9% ( $p < 0,001$ ) через 60 месяцев после окончания противовирусной терапии и до 23,3% ( $p < 0,001$ ) через 72 месяца наблюдения. С 84 месяца и до окончания наблюдения доля пациентов с поражением кожи сохранялась на уровне 20,9% ( $p < 0,001$ ).

### **Периферическая полинейропатия**

Улучшение симптомов периферической полинейропатии было отмечено у 3 (23,1%) из 13 пациентов, через 15 месяцев ( $n=2$ ) и 33 месяца ( $n=1$ ) после окончания терапии ПППД. В двух случаях улучшение произошло в результате терапии ПППД, в одном случае – после добавления ритуксимаба и ГКС. Все три пациента имели сенсорную форму периферической полинейропатии.

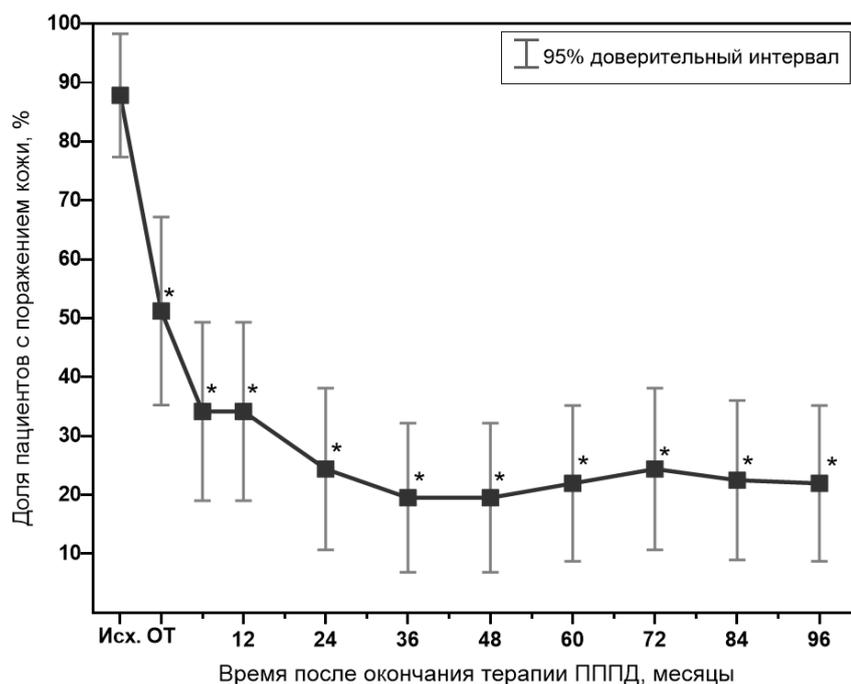


Рисунок 19 – Изменение доли пациентов с поражением кожи в течение периода наблюдения. Исх. – исходно; ОТ – окончание терапии; \* $p < 0,05$  при сравнении исходного значения и значения в данной точке наблюдения

Стоит отметить, что у 8 (61,5%) из 13 пациентов периферическая полинейропатия приобрела потенциально необратимый характер еще до начала терапии ПППД ( $\geq 1$  балла за пункты, относящиеся к периферической нервной системе, по VDI и/или CDA). При этом у 3 из 8 пациентов была достигнута ремиссия периферической полинейропатии, а у 5 оставшихся пациентов симптомы поражения периферической нервной системы сохранялись до окончания наблюдения.

У 4 пациентов отмечено развитие сенсорной периферической полинейропатии через 6 ( $n=2$ ), 21 ( $n=1$ ) и 30 ( $n=1$ ) месяцев после завершения курса ПППД, которая сохранялась до окончания наблюдения.

Доля пациентов с периферической полинейропатией не изменилась от исходного уровня к окончанию терапии ПППД и увеличилась с 30,2% до 34,9% через 6 месяцев после завершения лечения ( $p=0,500$ ) вследствие развития 2 случаев поражения периферической нервной системы. Через 24 месяца после окончания

терапии доля пациентов с периферической полинейропатией вновь снизилась до 32,6% ( $p=1,000$ ) и оставалась на данном уровне до конца наблюдения, (Рисунок 20).

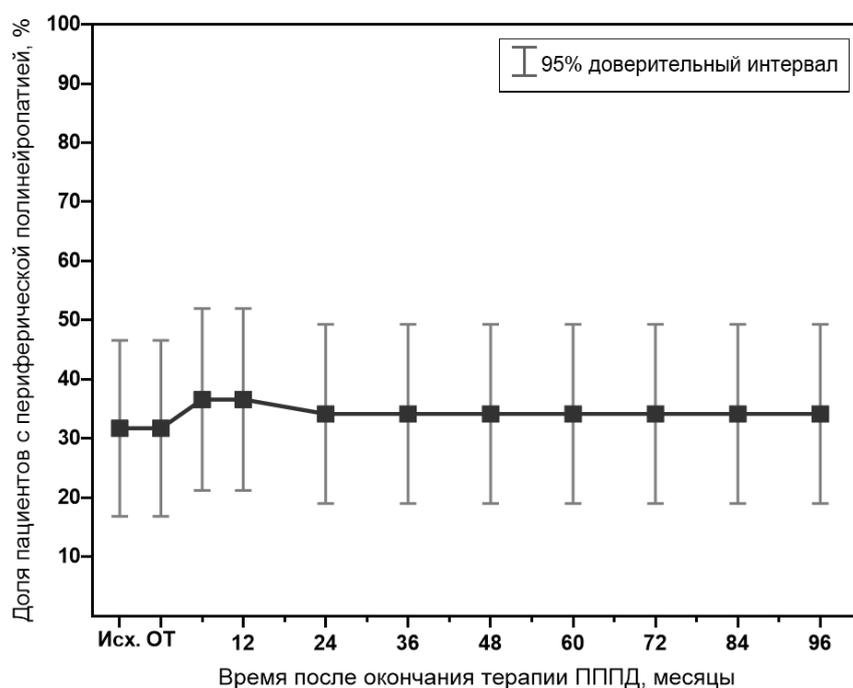


Рисунок 20 – Изменение доли пациентов с периферической полинейропатией в течение периода наблюдения. Исх. – исходно; ОТ – окончание терапии; \* $p < 0,05$  при сравнении исходного значения и значения в данной точке наблюдения

### Поражение почек

Ремиссия поражения почек была отмечена у 7 (46,7%) из 15 пациентов, у 4 (57,1%) из них – после лечения ПППД, и у 3 (42,9%) – после сочетанной терапии ПППД и ГКС.

Впоследствии у двух пациентов, получавших только ПППД, развился рецидив мочевого синдрома. В одном случае рецидив произошел через 21 месяц после окончания противовирусной терапии, проявлялся протеинурией со снижением СКФ и был купирован сульфасалазином, однако рСКФ оставалась менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> до окончания наблюдения. Во втором случае наблюдалось повторное появление изолированной эритроцитурии через 75 месяцев после окончания лечения, которая также сохранялась до конца наблюдения.

Таким образом, к концу наблюдения признаки поражения почек сохранялись у 10 (66,7%) из 15 пациентов с исходным вовлечением почек, в то время как

ремиссия была отмечена у 5 (33,3%) больных. У 1 из 10 пациентов сформировался нефротический и остроснефритический синдром, у 4 больных - умеренный мочевого синдром с сохранной СКФ, который в двух случаях проявлялся протеинурией, в одном – гематурией, и в одном – сочетанием протеинурии и гематурии. У трех больных персистировала протеинурия в сочетании со сниженной СКФ, и у двух оставшихся пациентов сформировалась ХБП без мочевого синдрома.

В течение периода наблюдения у 4 (26,7%) из 15 пациентов было отмечено прогрессирование поражения почек, преимущественно, за счет нарастания протеинурии. У одного больного с исходной следовой протеинурией (менее 0,3 г/л) и сохранной СКФ по окончании терапии ПППД развился нефротический и остроснефритический синдром, которые сопровождались выраженным снижением рСКФ (до 29 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>). У пациента с нефротическим синдромом после терапии ПППД отмечено нарастание уровня протеинурии и гематурии, прогрессирующее снижение рСКФ. У двух больных с протеинурией (в одном случае - нефротического уровня) сформировался нефротический синдром. Во всех 4 случаях было проведено лечение иммуносупрессивными препаратами: внутривенной пульс-терапией ГКС (n=3) и/или ритуксимабом (n=2).

У 1 пациента без исходных признаков поражения почек развился нефротический и остроснефритический синдром через 12 месяцев после окончания терапии ПППД. По результатам биопсии почки установлен мембранопролиферативный (мезангиокапиллярный) гломерулонефрит с преобладанием иммунных комплексов класса IgM (IgM ++; C1q-следы; C3 ++; каппа и лямбда свободные легкие цепи ++). После начала перорального лечения ГКС было отмечено снижение протеинурии и гематурии, повышение уровня альбумина, однако ремиссия поражения почек не была достигнута, в связи с чем планируется лечение ритуксимабом.

У 4 пациентов признаки поражения почек исчезли к моменту окончания терапии ПППД, у двух пациентов – через 3 месяца. Таким образом, доля пациентов с поражением почек снизилась с 34,9% до 25,6% (p=0,125) к моменту завершения

терапии ПППД и до 20,9% ( $p=0,031$ ) к 6-му месяцу (Рисунок 21). С 12 до 72 месяца доля пациентов с поражением почек составляла 23,3% ( $p=0,063$ ), в этот период был отмечен один случай манифестации почечных проявлений у пациента без исходных симптомов (через 12 недель), один случай ремиссии (через 18 месяцев), один случай рецидива (через 21 месяц). Через 84 месяца доля пациентов с поражением почек увеличилась до 25,6% ( $p=0,125$ ) вследствие развития рецидива у одного больного и сохранялась на этом уровне до окончания наблюдения.

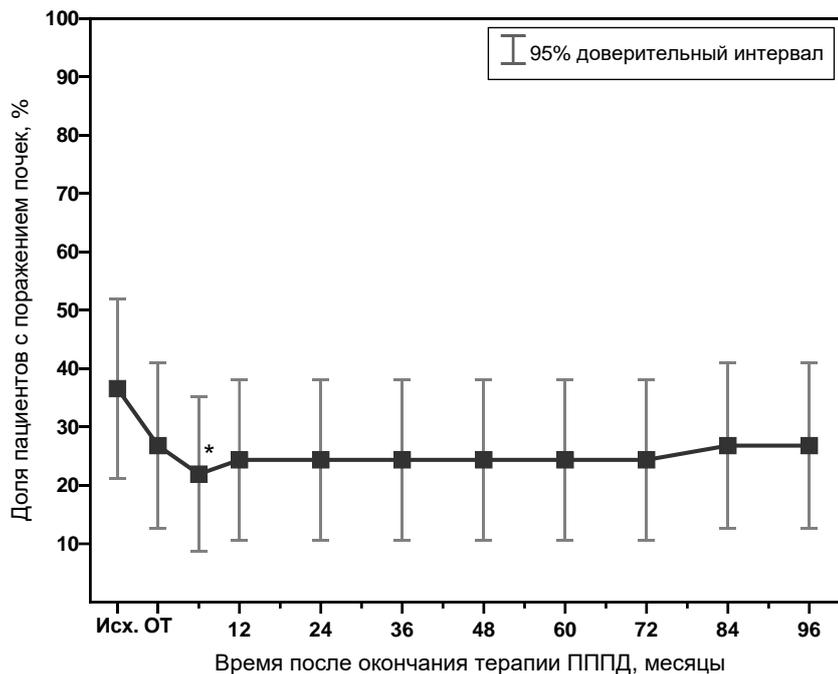


Рисунок 21 – Изменение доли пациентов с поражением почек в течение периода наблюдения. Исх. – исходно; ОТ – окончание терапии; \* $p < 0,05$  при сравнении исходного значения и значения в данной точке наблюдения

На момент начала противовирусной терапии у 7 пациентов отмечали потенциально необратимое повреждение почек ( $\geq 1$  балла за пункты VDI и/или SDA renal). К концу наблюдения поражение почек сохранялось у 6 (85,7%) из 7 пациентов. У 1 (14,3%) больного с нефротическим синдромом была отмечена ремиссия через 3 месяца после окончания терапии ПППД и ГКС. Представляем клиническое наблюдение успешного лечения ПППД в сочетании с ГКС у пациента с длительным персистированием поражения почек с нефротическим синдромом.

**Клиническое наблюдение 1, пациентка Р., 45 лет.**

*С 2018г. (с 43 лет) беспокоит пастозность голеней, повышение АД до 180 и 100 мм рт.ст., эритроцитурия. Была начата антигипертензивная терапия с эффектом в виде стабилизации АД на уровне 130-140 и 85-90 мм рт.ст.*

*В августе 2020г. впервые отметила нарастание отеков голеней, увеличение живота в объеме, появление очагов гиперемии на голенях. При обследовании выявлены антитела к HCV, РНК HCV (3а генотип) спленомегалия, асцит и признаки портальной гипертензии по данным УЗИ органов брюшной полости. По результатам ЭГДС было выявлено варикозное расширение вен пищевода 2 степени. Также был диагностирован нефротический синдром (протеинурия 3,9 г/сут, альбумин 28,9 г/л), эритроцитурия (эритроциты сплошь в поле зрения). Креатинин сыворотки крови сохранял нормальные значения (61 мкмоль/л). В связи с подозрением на HCV-ассоциированный криоглобулинемический гломерулонефрит пациентке была назначена терапия метилпреднизолоном 16 мг/сут с ноября 2020г., а также мочегонные препараты.*

*В декабре 2020г. пациентка впервые обратилась в Клинику имени Е.М. Тареева. На фоне диуретической терапии было отмечено уменьшение отеков голеней и асцита. Результаты эластометрии печени подтвердили фиброз F4 стадии по METAVIR. При обследовании выявлена криоглобулинемия, установлен диагноз: цирроз печени в исходе хронического гепатита С (генотип 3а) с синдромом портальной гипертензии (спленомегалия, ВРВП 2 ст.). Криоглобулинемический васкулит с поражением кожи (пурпура), почек (ХГН с нефротическим синдромом, артериальной гипертензией 3 степени, 3 стадии, ХБП С2).*

*С января 2021г. пациента получала терапию софосбувиром, велпатасвиром в сочетании с рибавирином в течение 12 недель в комбинации с метилпреднизолоном 16 мг с достижением устойчивого вирусологического ответа. При обследовании на момент окончания терапии отмечен регресс нефротического синдрома (протеинурия 0,1 г/сут, альбумин 43 г/л, отсутствие*

*отеков), исчезновение эритроцитурии, ремиссия кожной пурпуры и элиминация криоглобулинемии. Также наблюдалась нормализация размеров селезенки, уменьшение степени ВРВП, купирование асцита. Таким образом, в результате терапии ПППД в сочетании с ГКС у больной была отмечена ремиссия КГВ, которая сохраняется в течение 22 месяцев наблюдения после завершения курса противовирусного лечения. В то же время пациентка не достигла иммунологического ответа: несмотря на положительную динамику, сохраняются повышенные значения РФ (73 МЕ/мл) и снижение концентрации С4 компонента комплемента (менее 2 мг/дл).*

### **Сравнительная характеристика пациентов с ремиссией и без ремиссии/с рецидивом поражения почек**

У 5 пациентов с ремиссией поражения почек были отмечены более высокие исходные значения рСКФ и показатели гематурии, и более низкий уровень креатинина по сравнению с 10 пациентами без ремиссии или с рецидивом поражения почек (Таблица 14).

Шесть из девяти пациентов без ремиссии почечных проявлений имели хотя бы 1 балл по VDI и/или CDA renal, а исходная сумма баллов по CDA renal была достоверно выше у пациентов без ремиссии.

В то же время больные с ремиссией имели более высокую исходную сумму баллов по BVAS renal (пункты шкалы BVAS v.3, отражающие активность почечного процесса), несмотря на отсутствие статистической значимости различий между группами.

Данная особенность была связана с тем, что у пациентов, не достигших ремиссии, зачастую наблюдалось длительное персистирование поражения почек (в течение 3 и более месяцев). Такие почечные проявления не расценивались как признаки активности васкулита и не были учтены при расчете BVAS renal.

Таблица 14 – Характеристика пациентов с ремиссией поражения почек и без ремиссии поражения почек к концу наблюдения

Параметр	Пациенты с исходным поражением почек (n=15) <sup>1</sup>		
	Ремиссия поражения почек n=5	Нет ремиссии или рецидив поражения почек n=10	p-value
рСКФ мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	исходно, 77,0 (69,8-94,9)	45,6 (31,4-61,8)	<b>0,028*</b>
рСКФ мл/мин/1,73м <sup>2</sup> , n (%)	исходно <60 1 (20,0)	6 (60,0)	0,133
Креатинин мкмоль/л	исходно, 81,3 (71,6-87,0)	132,5 (93,8-177,5)	<b>0,025*</b>
Протеинурия исходно, n (%)	3 (60,0)	8 (80,0)	0,407
Протеинурия исходно, г/л	0,2 (0,1-0,3)	0,5 (0,2-1,0)	0,297
Гематурия исходно, n (%)	5 (100,0%)	6 (60,0)	0,154
Гематурия исходно, в п/з	30,0 (15,0-40,0)	8,0 (2,0-13,8)	<b>0,026*</b>
Нефротический исходно, n (%)	синдром 1 (20,0)	2 (20,0)	0,758
Остронефритический синдром исходно, n (%)	2 (40,0)	2 (20,0)	0,407
Моноклональная гаммапатия исходно, n (%)	3 (60,0)	4 (40,0)	0,427
Моноклональная гаммапатия в течение наблюдения <sup>2</sup> , n (%)	4 (80,0)	6 (60,0)	0,434

*Продолжение таблицы 14*

<b>BVAS renal, исходно, баллы</b>	6,0 (3,0-10,0)	3,0 (0,0-7,0)	0,288
<b>VDI renal, исходно, баллы</b>	0,0 (0,0-0,0)	0,5 (0,0-1,0)	0,280
<b>CDA renal исходно, баллы</b>	0,0 (0,0-0,0)	2,0 (0,0-2,0)	<b>0,040*</b>
<b>Длительность КГВ до начала терапии, мес.</b>	36,0 (24,0-96,0)	48,0 (15,0-60,0)	0,666
<b>Длительность поражения почек, мес.</b>	0,0 (0,0-36,0)	13,0 (4,0-29,0)	0,618
<b>Элиминация криоглобулинов, n (%)</b>	2 (40,0)	7 (70,0)	0,287
<b>ИСТ, n (%)</b>			
до ПППД	3 (60,0)	4 (40,0)	0,573
одновременно с ПППД	3 (60,0)	3 (30,0)	0,287
после окончания ПППД	2 (40,0)	8 (80,0)	0,167

*Примечания:*

*Количественные данные представлены в виде: медиана (25-75 перцентили).*

*\* $p < 0,05$ . <sup>1</sup>Из анализа был исключен пациент, у которого развитие поражения почек произошло после окончания терапии ПППД. <sup>2</sup>Выявление моноклональной гаммапатии по данным, как минимум, одного исследования в течение наблюдения.*

Таким образом, низкий исходный уровень креатинина и высокая рСКФ, более высокие показатели гематурии и отсутствие потенциально необратимого повреждения почек (отсутствие баллов по CDA renal) выступали благоприятными факторами для достижения ремиссии поражения почек.

Среди 15 больных с исходным поражением почек терапия ГКС одновременно с ПППД была назначена 6 пациентам: в двух случаях - в связи с нефротическим синдромом, в двух - с остроснефритическим синдромом, в одном - с протеинурией и снижением СКФ после ранее перенесенного острого повреждения почек, и пациенту с умеренной протеинурией и сохранной СКФ, но с сопутствующей

периферической полинейропатией. Все 6 пациентов продолжили терапию ГКС после окончания ПППД. Четверо больных, получавших ГКС вместе с противовирусной терапией, имели потенциально необратимое повреждение почек ( $\geq 1$  балла за пункты VDI и/или CDA renal).

Из 6 пациентов, получавших ГКС в сочетании с ПППД, ремиссия поражения почек была достигнута только у 3 (50%). В то же время уровень креатинина и величина протеинурии в конце наблюдения были ниже, а рСКФ – выше у больных, получавших ГКС вместе с ПППД, чем у пациентов, получавших только ПППД, однако различия не были достоверны для всех показателей, кроме рСКФ (Таблица 15).

Медиана концентрации креатинина у больных с поражением почек незначительно снизилась к концу наблюдения и составила 82,9 (72,6-114,0) мкмоль/л ( $p=0,496$ ). Стойкое повышение уровня креатинина ( $>133$  мкмоль/л у мужчин и  $>124$  мкмоль/л у женщин) к концу наблюдения сохранялось у 3 (7,0%) из 43 пациентов. У одного из трех больных наблюдалось развитие остронефритического и нефротического синдромов с выраженным снижением клубочковой фильтрации, у второго – нефротического синдрома с развитием терминальной почечной недостаточности, и у третьего – гиперкреатининемии вследствие прогрессирования нефропатии в рамках плохо контролируемого сахарного диабета и гипертонической болезни.

Медиана рСКФ по СКD-EPI у пациентов с поражением почек к концу наблюдения увеличилась с 61,0 (34,5-73,5) мл/мин/1,73м<sup>2</sup> до 66,0 (45,9-101,1) мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, однако различия не были достоверны ( $p=0,233$ ).

Таблица 15 – Сравнительная характеристика клинических проявлений поражения почек у пациентов, получавших терапию только ПППД и ПППД в сочетании с ГКС

Параметр	Пациенты с исходным поражением почек (n=15) <sup>1</sup>		p-value
	ПППД n=9	ПППД+ГКС <sup>2</sup> n=6	
<b>Показатели на момент окончания терапии ПППД</b>			
рСКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	53,5 (48,0-63,5)	71,0 (51,9-80,7)	0,522
Креатинин, мкмоль/л	115,9 (84,9-146,0)	93,9 (86,0-110,3)	0,394
Протеинурия, г/л	0,1 (0,0-1,4)	0,0 (0,0-1,0)	0,444
Гематурия, в п/з	5,0 (1,0-9,0)	4,0 (2,0-5,0)	0,853
<b>Показатели на момент окончания наблюдения</b>			
Ремиссия поражения почек, n (%)	2 (22,2)	3 (50,0)	0,287
рСКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	51,5 (29,0-66,0)	101,7 (93,9-104,7)	<b>0,025*</b>
Креатинин, мкмоль/л	110,2 (82,9-148,0)	74,9 (61,7-80,0)	0,099
Протеинурия, г/л	0,2 (0,0-0,5)	0,1 (0,0-0,1)	0,465
Гематурия, в п/з	2,0 (0,0-15,0)	0,5 (0,0-1,0)	0,261
Нефротический синдром, n (%)	2 (22,2)	0 (0,0)	0,343
Остронефритический синдром, n (%)	1 (11,1)	0 (0,0)	0,600
VDI renal, баллы	1,0 (0,0-1,0)	1,0 (0,3-1,0)	0,678
CDA renal, баллы	2,0 (1,0-2,0)	1,5 (0,3-2,0)	0,746

*Примечания:*

*Количественные данные представлены в виде: медиана (25-75 перцентили).*

*\*p<0,05. <sup>1</sup>Из анализа был исключен пациент, у которого развитие поражения почек произошло после окончания терапии ПППД. <sup>2</sup>Терапия ГКС одновременно с ПППД*

Развитие хронической болезни почек к концу наблюдения отмечали у 7 (46,7%) из 15 пациентов с поражением почек (Таблица 16). При этом у 5 из 7 больных ХБП была установлена еще до начала терапии ПППД. Прогрессирование ХБП до терминальной стадии (рСКФ <15 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) было отмечено у одного пациента. После проведения противовирусной терапии у данного больного был достигнут УВО, однако сохранялся нефротический синдром, прогрессирующая почечная недостаточность (гиперкреатининемия до 560 мкмоль/л), неконтролируемая артериальная гипертензия. Пациент получал лечение циклофосфамидом (суммарная доза 29,2г) в сочетании с преднизолоном, в том числе, пульс-терапией, проводились сеансы гемодиализа, что не привело к стабилизации почечного процесса. Более выраженный эффект в виде снижения уровня креатинина был достигнут после лечения курсами ритуксимаба в сочетании с преднизолоном и бендамустином. В настоящее время больной находится в листе ожидания трансплантации почки.

Таблица 16 – Частота формирования различных стадий ХБП у пациентов с исходным поражением почек к концу наблюдения

<b>рСКФ мл/мин/1,73м<sup>2</sup></b>	<b>(СКД-ЕРІ) Стадия ХБП</b>	<b>Пациенты с поражением почек n (%)</b>
≥90	С1,	1 (6,7)
60-89	С2	0 (0)
45-59	С3А	2 (13,3)
30-44,9	С3Б	1 (6,7)
15-29	С4	2 (13,3)
<15	С5	1 (6,7)

Протеинурия была купирована у 5 (45,5%) из 11 больных, у 3 (27,3%) пациентов наблюдали снижение концентрации белка в моче. При этом в 3 из 5 случаев исчезновение протеинурии произошло в результате терапии только ПППД.

Нефротический синдром регрессировал у 1 из 3 больных после терапии ПППД в сочетании с пероральным приемом ГКС.

В то же время у 3 пациентов протеинурия увеличилась до нефротического уровня. Таким образом, к концу наблюдения доля пациентов с протеинурией снизилась с 25,6% до 18,6%, однако различия не были статистически достоверны (Таблица 17).

Таблица 17 – Изменение клинических проявлений поражения почек от исходного уровня к концу наблюдения

Параметр	Исходно (n=43)	Конец наблюдения (n=43)	p-value
Креатинин, мкмоль/л	103,3 (78,2-156,0)	82,9 (72,6-114,0)	0,496
рСКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	61,0 (34,5-73,5)	66,0 (45,9-101,1)	0,233
СКФ <60 мл/мин/1,73м <sup>2</sup> , n (%)	7 (16,3)	6 (14,0)	0,625
Протеинурия, n (%)	11 (25,6)	8 (18,6)	0,219
Протеинурия, г/л	0,4 (0,1-1,0)	0,1 (0,0-0,4)	0,158
Гематурия, n (%)	11 (25,6)	5 (11,6)	<b>0,039*</b>
Гематурия, в п/з	10,0 (4,0-25,0)	1,0 (0,0-10,5)	<b>0,016*</b>
Остронефритический синдром, n (%)	4 (9,3)	0 (0)	0,375
Нефротический синдром, n (%)	3 (7,0)	3 (7,0)	1,000
Артериальная гипертензия, n (%)	10 (23,3)	10 (23,3)	1,000

*Примечания:*

*Количественные данные представлены в виде: медиана (25-75 перцентили). \*p < 0,05.*

Исчезновение и уменьшение гематурии отмечено у 9 (81,8%) и 1 (9,6%) больных соответственно. Остронефритический синдром регрессировал у всех 4 пациентов: у 2 больных в результате противовирусной терапии, и в 2 случаях - после терапии ПППД в сочетании с пероральным приемом ГКС.

Впоследствии у 2 пациентов отмечено развитие поражения почек, сопровождавшееся в одном случае – остронефритическим синдромом, и в другом – гематурией, а у одного пациента развился рецидив гематурии через 75 месяцев после окончания терапии. Таким образом, доля пациентов с гематурией к концу наблюдения снизилась с 25,6% до 11,6% ( $p=0,039$ ). В то же время к концу наблюдения отмечено достоверное снижение медианы количества эритроцитов в разовой порции мочи: с 10,0 (4,0-25,0) до 1,0 (0,0-10,5) в поле зрения ( $p=0,016$ ).

### **Другие клинические проявления КГВ**

К концу наблюдения лихорадка купировалась у всех 8 пациентов. Повторное появление лихорадки после окончания терапии ПППД наблюдалось при рецидиве или развитии новых клинических проявлений васкулита, таких как поражение почек ( $n=2$ ) или кожная пурпура ( $n=2$ ). У одного пациента субфебрильная лихорадка через 18 месяцев после противовирусного лечения была одним из ранних симптомов В-клеточной неходжкинской лимфомы.

Миалгия исчезла у обоих пациентов. После окончания терапии ПППД у одного больного наблюдали развитие миалгии, которая купировалась самостоятельно вместе с ремиссией других симптомов васкулита.

Ремиссия вторичного синдрома Шегрена была отмечена у 1 (50%) из 2 пациентов по завершении терапии ПППД. У одного больного произошло развитие сухого синдрома через 9 месяцев после окончания противовирусной терапии, который купировался самостоятельно через 3 месяца.

У пациента с интерстициальными изменениями в легких не наблюдалось рецидивов легочного васкулита, а также развития респираторных симптомов или дыхательной недостаточности. Через 21 месяц после окончания терапии ПППД

интерстициальное поражение легких разрешилось с формированием очагов легочного фиброза в нижних и базальных отделах.

### **3.3. Клинический ответ на терапию ПППД**

Полный клинический ответ (исчезновение всех симптомов КГВ) в течение периода наблюдения отмечен у 21 (48,8%) пациента через 3,0 (0,0-6,0) месяцев после окончания терапии ПППД. Кумулятивная частота полного клинического ответа на момент окончания терапии ПППД составила 23,3%, через 3 месяца (или ко времени УВО12) - 27,9%, через 6 месяцев - 37,5%, через 12 месяцев – 40,4%, и через 33 месяца – 52,8% и сохранялась на данном уровне до 84 месяца. У 22 пациентов, не достигших полного клинического ответа, сохранялась периферическая полинейропатия (n=14), поражение почек (n=11), кожная пурпура (n=9), артралгии (n=6) и сухой синдром (n=1).

Частичный клинический ответ (исчезновение, как минимум, половины из исходных симптомов КГВ) наблюдали у 15 (34,9%) пациентов через 3,0 (0,0-6,0) месяцев после окончания терапии ПППД. У двух пациентов с полным клиническим ответом развился рецидив, после которого сохранялся лишь частичный клинический ответ.

Таким образом, полный или частичный клинический ответ в течение всего периода наблюдения был отмечен у 34 (79,1%) пациентов через 2,5 (0,0-6,0) месяцев.

На момент окончания терапии ПППД кумулятивная частота клинического ответа составила 37,2%, через 3 месяца (или ко времени УВО12) – 46,5%, через 6 месяцев – 62,8%. Через 1 год после завершения противовирусной терапии кумулятивная доля пациентов с клиническим ответом увеличилась до 65,4%, через 2 года – до 73,4%, через 3-6 лет оставалась на уровне 79,3%, и к 7-му году достигла 89,7% (Рисунок 22).

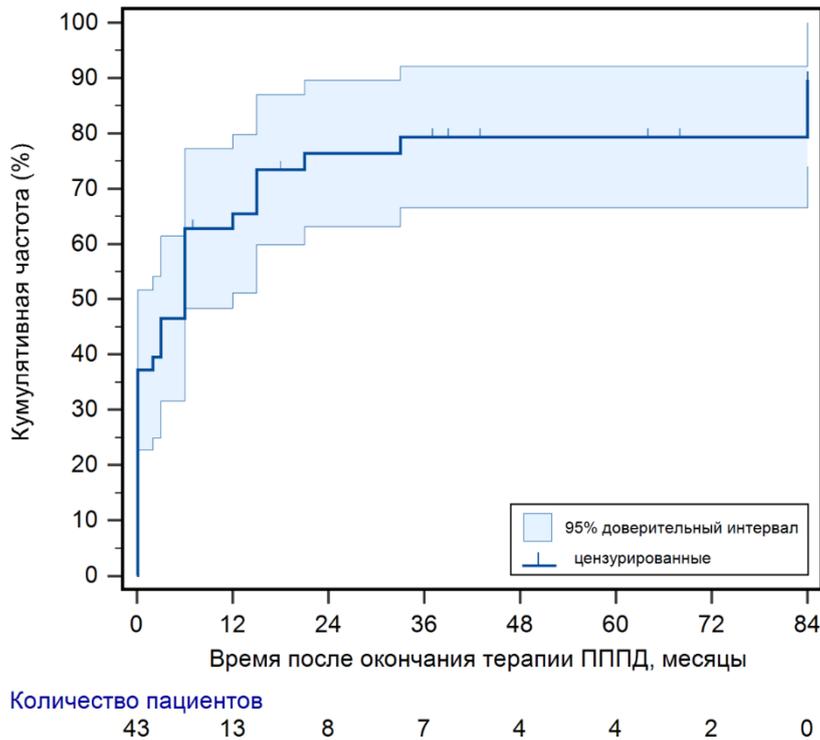


Рисунок 22 – Кумулятивная частота клинического ответа (полного и частичного) после окончания терапии ПППД

У пациентов, получавших в течение наблюдения только терапию ПППД без иммуносупрессивных препаратов, клинический ответ наступал в течение 3 лет после окончания лечения, в большинстве (55%) случаев – ко времени окончания терапии, чуть реже (в 30% случаев) – в течение 6 месяцев после окончания терапии.

При этом криоглобулины исчезли лишь у 19 (55,9%) из 34 пациентов с клиническим ответом (у 12 – с полным, и у 7 – с частичным клиническим ответом). Иммунологический ответ оценивали у 20 из 34 пациентов с клиническим ответом и известными данными о концентрации РФ и С4. Из 20 пациентов только 6 (30,0%) достигли иммунологического ответа к концу наблюдения.

В 5 из 6 случаях наступление клинического ответа предшествовало иммунологическому ответу или совпадало с ним по времени. Лишь у одного пациента иммунологический ответ развился на 1 год раньше, чем была достигнута ремиссия КГВ. Представляем клиническое наблюдение пациента, у которого иммунологический ответ наступил самопроизвольно через 3,5 года после развития клинического ответа.

**Клиническое наблюдение 2, пациентка Ш., 59 лет**

*С 2015г. отмечала периодическое появление геморрагических высыпаний на коже голеней и стоп, припухлости, покраснения и боли в плюснефаланговых суставах, эпизоды повышения температуры тела до субфебрильных значений, повышение АД до 150 и 90 мм рт.ст.*

*В 2018г. в возрасте 59 лет при плановом обследовании выявлен цирроз печени, РНК HCV  $7,5 \times 10^4$  МЕ/мл, 1b генотип, незначительное повышение уровня трансаминаз.*

*В декабре 2018г. впервые госпитализирована в Клинику имени Е.М. Тареева. При поступлении были выявлены признаки портальной гипертензии (асцит, гепатоспленомегалия, гидроторакс), незначительное повышение АСТ до 50 Ед/л. Сохранялись единичные геморрагические высыпания, артриты плюснефаланговых суставов, также обращали на себя внимание симптомы поражения почек: протеинурия 1,56 г/сут, эритроцитурия 20-25 в поле зрения, снижение рСКФ до 47 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. При обследовании была выявлена криоглобулинемия, повышение РФ до 55,3 МЕ/мл, М-градиент. Также пациентка была консультирована неврологом, диагностирована дистальная сенсорная полинейропатия нижних конечностей.*

*Был установлен диагноз: цирроз печени класса В по Чайлд-Пью с синдромом портальной гипертензии в исходе хронического гепатита С (генотип 1b) с системными проявлениями-криоглобулинемический васкулит с поражением кожи (пурпура), суставов (артриты), почек, периферической нервной системы (дистальная сенсорная полинейропатия).*

*После выписки была начата терапия софосбувиром, даклатасвиром и рибавирином в течение 16 недель, достигнут устойчивый вирусологический ответ. К моменту окончания противовирусного лечения был достигнут частичный клинический ответ: ремиссия кожной пурпуры и артралгий, исчезновение эритроцитурии, однако сохранялась следовая протеинурия и снижение рСКФ до 57 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. Также персистировали симптомы*

*периферической полинейропатии, по-прежнему определялась криоглобулинемия, однако наблюдалось исчезновение моноклонального белка.*

*Через 5 месяцев после окончания лечения было отмечено купирование протеинурии восстановление рСКФ до 66,3 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. Несмотря на частичную ремиссию КГВ, развитие иммунологического ответа произошло лишь через 43 месяца после окончания терапии ПППД. При этом на протяжении всего периода наблюдения у пациентки сохранялась ремиссия поражения кожи, суставов и почек, из клинических признаков КГВ персистировала только периферическая полинейропатия, моноклональная гаммапатия не рецидивировала, пациентка не получала иммуносупрессивной терапии.*

### **3.3.1. Факторы, ассоциированные с клиническим ответом**

Было установлено, что пациенты, достигшие клинического ответа (полного или частичного), достоверно чаще имели поражение кожи (в 94,1% случаев), чем пациенты, не ответившие на терапию (в 44,4% случаев,  $p=0,002$ ). Стоит отметить, что у 12 (35,3%) из 34 пациентов с клиническим ответом поражение кожи было единственным или одним из двух клинических проявлений КГВ на момент начала терапии ПППД. Таким образом, у трети пациентов регресс поражения кожи приводил к наступлению полного или частичного клинического ответа.

При проведении однофакторного логистического регрессионного анализа было установлено, что вероятность (ОШ) достижения клинического ответа была достоверно выше у пациентов с исходным поражением кожи (ОШ 20,0; 95% ДИ 2,87-139,38;  $p=0,002$ ). После проведения поправки регрессионной модели на пол и возраст поражение кожи сохранило свою значимость как фактор, ассоциированный с клиническим ответом (ОШ 20,0; 95% ДИ 2,87-139,38;  $p=0,002$ ). Подробные данные регрессионного анализа для всех изучаемых факторов клинического ответа представлены в таблице А.30.

Также были определены факторы, ассоциированные с достижением полного клинического ответа. В однофакторном логистическом регрессионном анализе было установлено, что исходное поражение почек и периферическая

полинейропатия, а также более высокая сумма баллов по шкале BVAS v.3 и по CDA достоверно снижали вероятность (ОШ) наступления полного клинического ответа.

При построении многофакторной регрессионной модели с поправкой на пол и возраст высокая исходная сумма баллов по шкале BVAS v.3 и по шкале CDA были определены как независимые факторы, ассоциированные с полным клиническим ответом (Таблица 18). Было установлено, что увеличение суммы баллов по шкале BVAS v.3 на 1 единицу снижается в 0,27 (95% ДИ 0,57-0,97) раз (или на 75%) вероятность (ОШ) наступления полного клинического ответа. Увеличение исходной суммы баллов по шкале CDA на единицу снижает вероятность (ОШ) наступления полного клинического ответа в 0,27 раз (или на 27%). Подробные данные регрессионного анализа для всех изучаемых факторов полного клинического ответа представлены в таблице А.31.

Таблица 18 – Однофакторный и многофакторный (с поправкой на пол и возраст) регрессионный анализ факторов, ассоциированных с полным клиническим ответом. Подробные данные представлены в таблице А.31

Фактор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p-value	ОШ (95% ДИ)	p-value
<b>Исходные факторы</b>				
Поражение почек, n (%)	0,07 (0,01-0,39)	<b>0,002*</b>	0,49 (0,06-4,04)	0,506
Периферическая полинейропатия, n (%)	0,20 (0,05-0,88)	<b>0,033*</b>	0,31 (0,02-4,02)	0,372
BVAS v.3, сумма баллов	0,74 (0,58-0,95)	<b>0,019*</b>	0,75 (0,57-0,98)	<b>0,033*</b>
CDA, сумма баллов	0,27 (0,09-0,79)	<b>0,016*</b>	0,27 (0,09-0,85)	<b>0,025*</b>

*Примечания:*

*Для многофакторного анализа:  $R^2 = 0,35$  (Cox & Snell);  $0,47$  (Nagelkerke). Модель была статистически достоверна ( $p < 0,001$ ). \* $p < 0,05$ .*

### 3.4. Рецидив и развитие новых симптомов КГВ

Рецидив КГВ в течение периода наблюдения был отмечен у 10 (29,4%) из 34 пациентов с клиническим ответом: у 8 – после достижения полного клинического ответа, и у 2 – после частичного клинического ответа. Кумулятивная частота рецидива составила 6,2%, через 3 месяца после окончания терапии (или ко времени УВО12), через 6-12 месяцев - 16,3%, через 2, 3 и 4 года - 27,7% (Рисунок 23). Через 5 лет кумулятивная частота рецидива достигла 41,6% и оставалась на этом уровне до окончания наблюдения.

Медиана времени от окончания терапии до развития рецидива составила 14,0 (9,0-20,3) месяцев. Длительность безрецидивного периода (от наступления клинического ответа до развития рецидива или до окончания наблюдения) составила 24,5 (6,8-56,3) месяца.

У всех 10 пациентов наблюдался рецидив кожной пурпуры, который в 2 случаях сопровождался рецидивом артралгии, и в 2 случаях – рецидивом поражения почек.

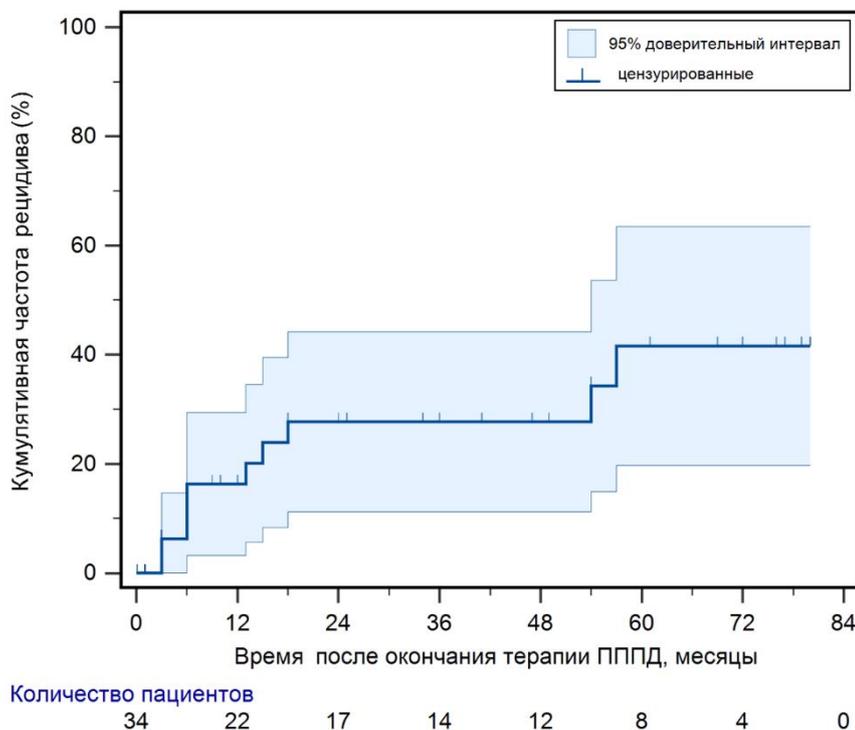


Рисунок 23– Кумулятивная частота рецидива после развития клинического ответа

У большинства пациентов развитие рецидива наблюдалось в течение 2 лет после окончания противовирусной терапии, однако мы наблюдали 2 случая рецидива, развившихся через 4 и 5 лет после завершения лечения. Представляем случай позднего рецидива у пациента, ранее сохранявшего ремиссию КГВ в течение 57 месяцев.

### **Клинический случай 3, пациент О., 18 лет**

*В 2003г. в возрасте 14 лет впервые отметил появление геморрагических высыпаний на коже голени, артралгии.*

*В 2017г. после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции появилась лихорадка, геморрагические высыпания распространились на кожу туловища и конечностей. При обследовании было выявлено повышение уровня РФ до 168 МЕ/мл, СРБ до 8,2 мг/л, АЛТ и АСТ принимали нормальные значения. Впервые была обнаружена РНК HCV в концентрации  $2,2 \times 10^5$  копий/мл. Начата терапия преднизолоном 10 мг, на фоне которого отмечен регресс кожных высыпаний, однако после отмены преднизолона пурпура вновь рецидивировала.*

*В 2017г. впервые обратился в Клинику имени Е.М. Тареева с жалобами на геморрагические высыпания на коже голени, артралгии. При обследовании была выявлена криоглобулинемия, снижение концентрации С4 компонента комплемента, наличие РНК HCV, стадия фиброза печени F1 по METAVIR. Установлен диагноз: хронический гепатита С (1b генотип), низкой степени активности, стадия фиброза F1 с системными проявлениями в виде криоглобулинемического васкулита с поражением кожи (пурпура), суставов (артралгии).*

*Проведена терапия комбинацией дасабувира, омбитасвира, паритапревира и ритонавира с достижением устойчивого вирусологического ответа. Через 2 недели после начала противовирусной терапии наблюдалась ремиссия КГВ с исчезновением пурпуры и артралгий. Иммунологический ответ с исчезновением криоглобулинов и нормализацией уровня С4 был достигнут только через 2 года после окончания терапии ПППД.*

*Клиническая и иммунологическая ремиссия заболевания сохранялись в течение 57 месяцев после завершения противовирусного лечения, однако в 2022г. пациент вновь обратился в Клинику с жалобами на появление геморрагических высыпаний на коже голеней. Известно, что за 1 год до рецидива пациент перенес новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) в легкой форме, получал терапию преднизолоном, что могло послужить провоцирующим фактором для рецидива васкулита.*

*После развития рецидива пациент находится под наблюдением ревматолога, получает иммуносупрессивную терапию.*

В 7 (70%) из 10 случаев рецидива васкулита была назначена или усилена иммуносупрессивная терапия. В 2 оставшихся случаях пациенты были потеряны из под наблюдения, у 1 пациента после рецидива кожной пурпуры была диагностирована В-клеточная неходжкинская лимфома, которая требовала специфической химиотерапии. У 6 из 7 больных в результате иммуносупрессивной терапии рецидив был купирован, у 1 больного непрерывно рецидивирующий характер кожной пурпуры сохранялся до окончания наблюдения.

У 9 (20,9%) из 43 больных наблюдали появление новых симптомов КГВ: в 3 случаях – артралгии, в 2 – периферической полинейропатии, в 2 – изолированной кожной пурпуры, у 1 больного – поражения почек (нефротического синдрома, гематурии, снижения СКФ), и у 1 – пурпуры в сочетании с периферической полинейропатией. У 3 (33,3%) из 9 пациентов появление новых симптомов васкулита сочеталось с рецидивом ранее имевшихся проявлений, у 1 больного – с прогрессированием поражения почек.

Исходная концентрация РФ была достоверно выше у пациентов с развитием рецидива и и/или новых симптомов васкулита в сравнении с пациентами без рецидива и новых симптомов (276,5 [147,5-529,5] МЕ/мл и 84,0 [52,3-208,8] МЕ/мл, соответственно,  $p=0,045$ ). По остальным исходным характеристикам группы не имели достоверных различий.

Стоит отметить, что лишь у одного (11,1%) пациента с рецидивом или новыми проявлениями КГВ отмечен иммунологический ответ, и у 7 (41,2%) – элиминация криоглобулинов, в отличие от 6 (46,2%) и 16 (61,5%) в группе пациентов без рецидива и новых симптомов, однако различия не были достоверны ( $p=0,101$ ;  $p=0,160$ , соответственно).

### 3.4.1. Факторы, ассоциированные с отсутствием ремиссии или рецидивом КГВ

У 13 (30,2%) из 43 пациентов ремиссия васкулита (полный клинический ответ) сохранялась до окончания периода наблюдения, в то время как у 30 (69,8%) ремиссия не была достигнута или развился рецидив КГВ. У пациентов с отсутствием ремиссии или рецидивом васкулита достоверно чаще наблюдалось исходное поражение почек (Таблица 19). Кроме того, у данной группы пациентов была отмечена достоверно более высокая исходная сумма баллов по шкале BVAS v.3, CDA и BVAS renal (Таблица 19).

Таблица 19 – Сравнение характеристик пациентов с ремиссией КГВ без рецидива и без ремиссии/с рецидивом. Представлены факторы, для которых получена значимость  $p < 0,05$ . Подробные данные представлены в таблице А.32

Параметр	Пациенты с КГВ (n=43)		
	Ремиссия КГВ без рецидива n=13	Нет рецидива или рецидив n=30	p-value
	<b>Исходные параметры</b>		
Поражение почек, n (%)	1 (7,7)	14 (46,7)	<b>0,013*</b>
BVAS v.3, сумма баллов	2,0 (2,0-3,0)	5,0 (3,0-8,0)	<b>0,002*</b>
BVAS renal	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-3,0)	<b>0,035*</b>
CDA, сумма баллов	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-1,0)	<b>0,030*</b>

*Примечания:*

*Количественные данные представлены в виде: медиана (25-75 перцентили). \* $p < 0,05$ .*

При однофакторном логистическом регрессионном анализе исходное поражение почек (ОШ 10,01; 95% ДИ 1,21-91,27;  $p=0,033$ ) и высокая исходная сумма баллов по BVAS v.3 (ОШ 1,53; 95% ДИ 1,02-2,30;  $p=0,039$ ) были ассоциированы с отсутствием ремиссии или рецидивом КГВ. В многофакторном регрессионном анализе с поправкой на пол и возраст только более высокая исходная сумма баллов по BVAS v.3 показала свою значимость как независимый фактор рецидива или отсутствия ремиссии васкулита (ОШ 1,70; 95% ДИ 1,01-2,70;  $p=0,025$ ). Подробные данные регрессионного анализа для всех изучаемых факторов полного клинического ответа представлены в таблице А.33.

Для оценки информативности исходной суммы баллов BVAS v.3 как фактора рецидива или отсутствия ремиссии КГВ было выполнено построение и анализ ROC-кривой (Рисунок 24).

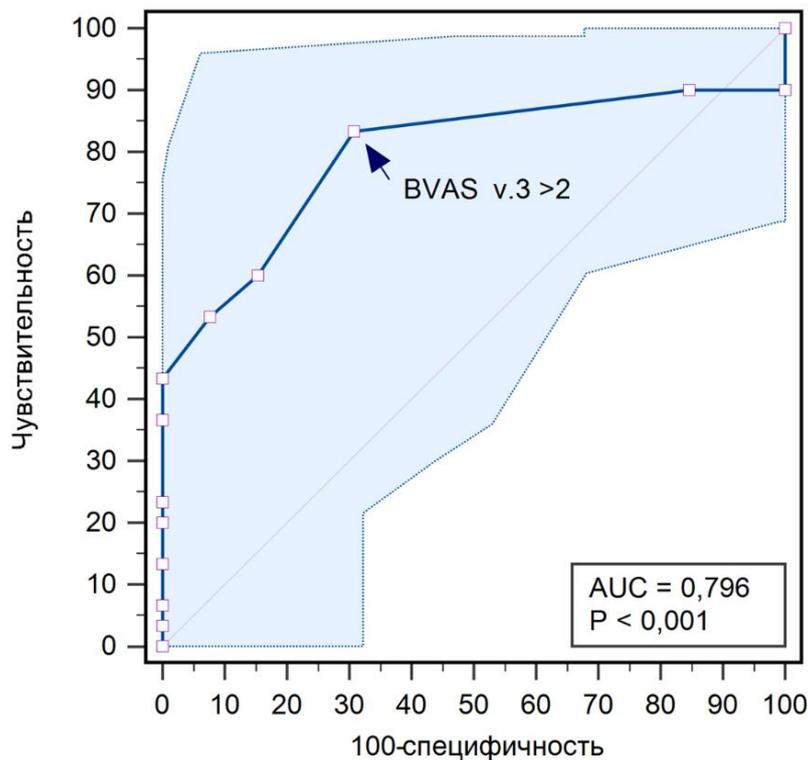


Рисунок 24 – ROC-кривая исходной суммы баллов по шкале BVAS v.3 для прогнозирования рецидива или отсутствия ремиссии КГВ

С помощью расчета индекса Юдена был определен пороговый уровень исходной суммы баллов по BVAS v.3  $>2$ , который обладает высокой чувствительностью (83,3%), но лишь удовлетворительной специфичностью (69,2%) (Таблица 20). Таким образом, в более, чем 80% случаев у пациентов с суммой баллов по BVAS v.3  $>2$  не будет достигнута ремиссия васкулита или произойдет развитие рецидива. В то же время лишь у 69% больных с суммой баллов  $\leq 2$  будет достигнута полная ремиссия васкулита без рецидива.

Таблица 20 – Информативность исходной суммы баллов по BVAS v.3 для предсказания рецидива или отсутствия ремиссии КГВ

<b>Фактор</b>	<b>Исходная сумма баллов по BVAS v.3</b>
<b>AUC (95% ДИ)</b>	0,796 (0,646-0,903)
<b>Пороговое значение</b>	$>2$
<b>Индекс Юдена</b>	0,525
<b>Чувствительность (95% ДИ)</b>	83,3 % (65,3 – 94,4)
<b>Специфичность (95% ДИ)</b>	69,2% (38,6 – 90,9)
<b>PPV (95% ДИ)</b>	84,8% (67,0-95,2)
<b>NPV (95% ДИ)</b>	66,9% (36,4-89,5)
<b>+LR (95% ДИ)</b>	2,7 (1,2 - 6,2)
<b>-LR (95% ДИ)</b>	0,2 (0,1 - 0,6)

*Примечания:*

*AUC-area under curve; PPV - положительная прогностическая ценность; NPV- отрицательная прогностическая ценность; +LR- отношение правдоподобия положительного результата; -LR- отношение правдоподобия отрицательного результата; ДИ- доверительный интервал*

### 3.5. Результаты терапии у пациентов с моноклональной гаммапатией

Моноклональная гаммапатия в течение наблюдения была выявлена у 20 (71,4%) из 28 пациентов, которым, как минимум, однократно, проводилось иммунохимическое исследование белков крови и мочи. При этом у 14 больных моноклональная гаммапатия была диагностирована до начала терапии ПППД, а в 6 случаях - после завершения противовирусного лечения. Характеристика пациентов с моноклональной гаммапатией представлена в таблице 21.

Таблица 21 – Характеристика пациентов с моноклональной гаммапатией

<b>Характеристика</b>	<b>Пациенты с моноклональной гаммапатией n=20</b>
Пол, n (%)	
Мужской	6 (30,0)
Женский	14 (70,0)
Возраст, лет	51,0 (41,8-63,3)
Длительность HCV-инфекции, мес.	126,0 (48,0-195,0)
Цирроз печени, n (%)	8 (40,0)
Бессимптомная криоглобулинемия, n (%)	3 (15,0)
КГВ, n (%)	17 (85,0)
РФ, МЕ/мл	143,6 (79,2-208,8)
С4, мг/дл	7,6 (3,3-10,7)
Тип моноклонального Ig, n (%)	
IgM kappa	14 (70,0)
IgG kappa	2 (10,0)
IgA kappa	1 (5,0)
IgG lambda+IgM kappa	1 (5,0)
Не определен	2 (10,0)

*Продолжение таблицы 21*

Концентрация моноклонального Ig, г/л <sup>1</sup>	3,5 (2,1-6,7)
Наблюдение, мес. <sup>2</sup>	38,6 (23,9-66,3)

*Примечания:*

*Количественные данные представлены в виде: медиана (25-75 перцентили).*

*<sup>1</sup>При первом определении; <sup>2</sup>После окончания терапии ПППД.*

У 17 (85%) из 20 больных был выявлен КГВ, у 3 (15%) – бессимптомная криоглобулинемия. У пациентов с КГВ наиболее часто наблюдалась кожная пурпура- в 16 (94,1%) случаях и поражение почек – в 10 (58,8%). Поражение суставов встречалось в 9 (52,9%) случаях, периферическая полинейропатия – в 8 (47,1%) случаях. Среди клинических проявлений поражения почек преобладал остроснефритический синдром (у 4 больных) и гломерулонефрит с сохранной СКФ, который в 2 случаях сопровождался эритроцитурией, и в 1 – протеинурией и гематурией. У двух больных отмечалась протеинурия со сниженной СКФ, у одного больного наблюдалось развитие нефротического синдрома, а у одного пациента развитие нефротического синдрома и гематурии произошло после окончания терапии ПППД.

Трепанобиопсия до начала терапии ПППД была выполнена 4 пациентам, во всех случаях признаков лимфопролиферативного или плазматочного заболевания выявлено не было.

Оценка элиминации моноклонального иммуноглобулина была проведена у 14 пациентов с моноклональной гаммапатией, выявленной до начала терапии ПППД. Элиминация моноклонального белка наблюдалась у 8 (57,1%) из 14 больных через 12,0 (2,8-75,8) месяцев после окончания противовирусной терапии. У 3 из 8 пациентов элиминация моноклонального иммуноглобулина наступила в результате лечения ПППД, у 3-после сочетанной противовирусной и иммуносупрессивной терапии ритуксимабом (n=1) и ГКС (n=2), и у оставшихся 2 больных – в результате применения ритуксимаба (n=1) и ГКС (n=1) после

окончания ПППД. Ни у одного пациента не наблюдалось рецидива моноклональной гаммапатии в течение всего периода наблюдения.

У 2 пациентов было отмечено только снижение концентрации моноклонального иммуноглобулина к концу наблюдения. У одного пациента наблюдалось развитие макроглобулинемии Вальденстрема через 2 года после окончания терапии ПППД, ремиссия заболевания была достигнута в результате химиотерапии и трансфузии аутологичных стволовых клеток крови (подробные данные приведены в разделе 3.10).

Результаты терапии ПППД у 20 пациентов с моноклональной гаммапатией представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Результаты терапии у 20 пациентов с моноклональной гаммапатией

<b>Результаты терапии</b>	<b>Пациенты с моноклональной гаммапатией n=20</b>
Элиминация криоглобулинов, n (%)	13 (65,0)
Иммунологический ответ, n (%)	4 (33,3) <sup>1</sup>
Клинический ответ, n (%)	14 (82,4) <sup>2</sup>
Полный	4
Частичный	10
Рецидив, n (%)	3 (17,6) <sup>2</sup>
Потребность в ИСТ после окончания ПППД, n (%)	12 (70,6) <sup>2</sup>

*Примечания:*

<sup>1</sup>Из 12 пациентов с известными данными об уровнях РФ и С4 компонента комплемента. <sup>2</sup>Из 17 пациентов с КГВ.

Стоит отметить, что более 80% больных с моноклональной гаммапатией достигли клинического ответа (полного или частичного), при этом 8 (57,1%) получали только ПППД, 5 (35,7%) - ПППД в сочетании с ГКС или ритуксимабом, и у одного больного (7,2%) клинический ответ был достигнут только после лечения ритуксимабом через 7 лет после окончания противовирусной терапии. В то же время, 12 (70,6%) из 17 пациентов с КГВ нуждались в иммуносупрессивной терапии после окончания лечения ПППД. Таким образом, у 12 (60,0%) из 20 пациентов с КГВ, которым была назначена иммуносупрессивная терапия, была диагностирована моноклональная гаммапатия. Полученные результаты могут быть обусловлены тем, что одной из ведущих причин назначения ИСТ после окончания противовирусной терапии, было поражение почек, которое имело место у 10 из 17 больных с моноклональной гаммапатией и КГВ.

Представляем клиническое наблюдение пациента, достигшего ремиссии КГВ и элиминации моноклонального белка в результате терапии только ПППД.

### **Клиническое наблюдение 3, пациентка А., 55 лет**

*В возрасте 53 лет (2003г.) впервые отметила появление мелкоточечной сыпи на коже голеней, отечность голеностопных суставов, боли жгущего характера в области стоп и голеней. При обследовании выявлено повышение АЛТ, АСТ, антитела к HCV и РНК HCV, генотип 1b.*

*Впервые госпитализирована в Клинику имени Е.М. Тареева в 2005г., где был установлен диагноз цирроза печени в исходе хронического гепатита С с синдромом портальной гипертензии и системными проявлениями. Анализ на криоглобулины не проводился. Была начата терапия ПЕГ-ИФН и рибавирином с временным исчезновением РНК HCV, однако через 3 месяца после начала противовирусного лечения был отмечен вирусологический прорыв, развитие гриппоподобного синдрома. Жалобы на высыпания, отечность суставов и боли в нижних конечностях сохранялись.*

*В 2006г. -повторная попытка противовирусной терапией ПЕГ-ИФН и рибавирином, вирусологический ответ не достигнут. Однако во время терапии и в течение последующих 3 лет наблюдалась ремиссия симптомов васкулита.*

*В 2009г. пациентка отметила появление лихорадки до 39°C, появление обильных геморрагических высыпаний на коже голеней, миалгии, сухость и покраснение глаз, отечность голеностопных суставов и боли в области стоп. При обследовании выявлено повышение РФ до 579 МЕ/мл, криоглобулинемия, М-градиент. По результатам обследования установлен диагноз криоглобулинемического васкулита с поражением кожи (пурпура), суставов (артралгии), мышц (миалгия), нервной системы (сенсорная полинейропатия), почек и вторичных синдромом Шегрена (кератоконъюнктивит). Пациентка была направлена к гематологу, исключены лимфопролиферативные и плазматочные заболевания. С 2009 по 2015г. наблюдался самостоятельный регресс лихорадки, периоды регресса и рецидивы кожной пурпуры и отеков голеностопных суставов, попыток возобновления противовирусной терапии не проводилось.*

*В 2015г. вновь госпитализирована в связи с увеличением интенсивности высыпаний, отеками голеностопных суставов, выраженной потерей массы тела (6 кг за 6 месяцев), эпизоды повышения температуры тела до 38,2°C, увеличением живота в объеме. При лабораторном исследовании определялась криоглобулинемия, повышение РФ до 3720 МЕ/мл, АЛТ-дл 96 ЕД/л, АСТ – 156 Ед/л, в анализе мочи – протеинурия 0,22 г/сут, эритроцитурия 43 тыс/мл, моноклональная секреция IgM каппа 4,7 г/л.*

*Была начата терапия софосбувиром и ледипасвиром в течение 24 недель, достигнут устойчивый вирусологический ответ. После установления авиремии было отмечено восстановление функции печени (нормализация трансаминаз), исчезновение асцита, ремиссия симптомов КГВ, за исключением периферической полинейропатии. В то же время сохранялась криоглобулинемия, повышенный уровень РФ и М-градиент в сыворотке крови.*

*После окончания терапии ПППД пациентка находилась под наблюдением и не получала иммуносупрессивного лечения. Через 1 год после завершения противовирусной терапии у пациентки сохранялась ремиссия поражения кожи, суставов и почек, и был достигнут иммунологический ответ (исчезновение криоглобулинов, нормализация РФ и С4 компонента комплемента). Также была отмечена элиминация моноклонального белка.*

*В течение 83 месяцев (более 6 лет) наблюдения после окончания терапии ПППД у пациентки сохранялась ремиссия кожной пурпуры, поражения суставов и почек, не было отмечено рецидивов КГВ или повторного появления криоглобулинов, М-градиента или повышения РФ. Единственным проявлением КГВ, которое не ответило на терапию ПППД, оставалась периферическая полинейропатия.*

В то же время у пациентов с длительным персистированием или частыми рецидивами симптомов васкулита и моноклональной гаммапатией может потребоваться проведение иммуносупрессивной терапии после курса ПППД. Ниже представлено клиническое наблюдение пациента с непрерывно рецидивирующим течением КГВ и моноклональной гаммапатией, у которого ремиссия васкулита и исчезновение моноклонального белка произошло в результате проведения иммуносупрессивного лечения после ПППД.

#### **Клиническое наблюдение 4, пациентка М., 53 года**

*В возрасте 35 лет (1995г.) впервые выявлена РНК HCV, в 2004г. при обследовании впервые обнаружено повышение уровня АЛТ до 60 Ед/л. Противовирусная терапия ПЕГ-ИФН и рибавирином была проведена лишь в 2009г., однако эффекта в виде исчезновения вирусной нагрузки не имела.*

*В 2011г. в возрасте 50 лет пациентка впервые отметила появление отеков голеней, предплечий, лица, участков гиперемии на коже голеней, болей в голеностопных суставах и мелких суставах кисти, лихорадку до 39,5°C. При*

обследовании у ревматолога криоглобулины не определялись, пациентка получала терапию дексаметазоном с эффектом в виде регресса отеков и гиперемии кожи.

В августе 2013г. в связи с рецидивом высыпаний на коже голени была госпитализирована в ревматологический стационар. При обследовании выявлено повышение АЛТ и АСТ до 450 и 620 Ед/л, спленомегалия и расширение воротной и селезеночной вен, цирроз печени по данным эластометрии. Геморрагические высыпания расценены в рамках внепеченочного проявления HCV-инфекции, проведен один сеанс плазмафереза, начата терапия преднизолоном 25 мг/сут с эффектом в виде снижения интенсивности высыпаний, однако при нескольких попытках уменьшения дозы пурпура вновь рецидивировала.

В октябре 2013г. впервые госпитализирована в Клинику имени Е.М. Тареева. При поступлении обращала на себя внимания кожная пурпура, отеки голени, боли в суставах, снижение чувствительности стоп, шаткость при ходьбе. Согласно лабораторным исследованиям, определялось выраженное повышение уровня РФ до 332 МЕ/мл, криоглобулинемия, увеличение АЛТ до 160 Ед/л. По результатам анализа мочи и данных за поражение почек получено не было. По данным иммунохимического исследования, определялась следовая моноклональная секреция IgA каппа. Пациентка была консультирована неврологом, выявлена дистальная сенсорная полинейропатия. В отделении диагностирован цирроз печени в исходе хронического гепатита С (1b генотип) с синдромом портальной гипертензии и внепеченочными проявлениями: криоглобулинемический васкулит с поражением кожи (пурпура), суставов (артралгии), периферической нервной системы (сенсорная полинейропатия), лихорадочным синдромом.

В течение 4 месяцев пациентка продолжала терапию преднизолоном с эффектом в виде снижения частоты рецидивов кожной пурпуры, интенсивности отеков и лихорадки. В январе 2014г. при очередном обследовании впервые выявлена эритроцитурия, лейкоцитурия, протеинурия 0,2 г/сут, при нормальном уровне креатинина и рСКФ, которые были расценены как проявление криоглобулинемического гломерулонефрита.

*В мае 2014г. было проведено 4 инфузии ритуксимаба 500 мг с эффектом в виде купирования пурпуры и артралгий, однако в 2016г. пурпура и артралгии вновь рецидивировали, при лабораторном исследовании определялась криоглобулинемия и повышение РФ до 69 МЕ/мл. Кожная пурпура до начала терапии представлена на рисунке 25, а. Была начата терапия софосбувиром, даклатасвиром и рибавирином в течение 12 недель, достигнут устойчивый вирусологический ответ. После начала терапии было отмечено купирование эритроцитурии и артралгий, уменьшение интенсивности высыпаний, однако к моменту окончания противовирусного лечения кожная пурпура вновь рецидивировала, симптомы периферической полинейропатии сохранялись.*

*В связи с рецидивом КГВ пациентка была вновь госпитализирована. Для исключения В-НХЛ проведена трепанобиопсия, по результатам которой данных за лимфопролиферативное заболевание получено не было. В то же время сохранялась следовая моноклональная секреция IgA каппа. Был проведен повторный курс терапии ритуксимабом, с временным эффектом, однако через 4 месяца пурпура вновь рецидивировала.*

*В связи с рецидивом КГВ пациентке была назначена пульс-терапия преднизолоном 250 мг внутривенно капельно, достигнута ремиссия кожной пурпуры. Среди симптомов КГВ продолжала персистировать периферическая полинейропатия. Кроме того, несмотря на нормальные показатели РФ и С4 компонента комплемента, у пациентки сохранялась криоглобулинемия.*

*После проведения пульс-терапии пациентка находилась под наблюдением в течение 67 месяцев (более 5 лет) и не получала иммуносупрессивного лечения. В ходе наблюдения у пациентки была достигнута ремиссия КГВ (кожная пурпура, артралгии и эритроцитурия не рецидивировали, отмечено купирование симптомов периферической полинейропатии), (Рисунок 25, б). Также наблюдалась элиминация криоглобулинов и моноклонального белка.*

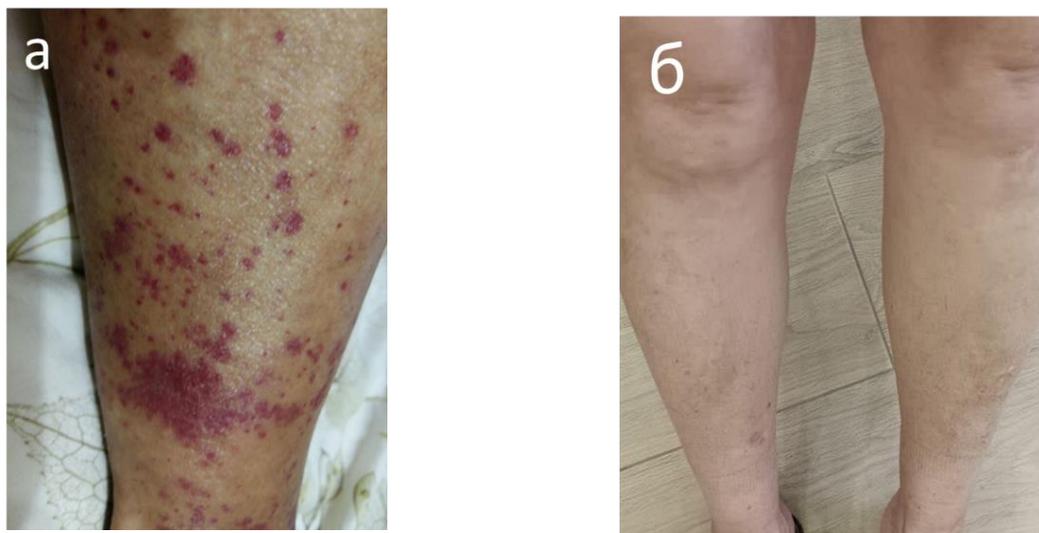


Рисунок 25 – Пурпура на коже голени у пациентки с КГВ и моноклональной гаммапатией: *а)* до начала терапии ПППД и *б)* ремиссия пурпуры с сохранением пигментации после проведение терапии ПППД, ритуксимабом и ГКС

### **3.6. Эффективность комбинированной иммуносупрессивной и противовирусной терапии у пациентов с КГВ**

Десять (23,3%) из 43 пациентов с КГВ получали одновременно иммуносупрессивную и противовирусную терапию (в 10 случаях – ГКС, и в одном – ритуксимаб), 33 пациента – только ПППД. Результаты лечения в обеих группах достоверно не различались, за исключением одного фактора: иммуносупрессивная терапия после окончания ПППД, чаще назначалась пациентам, ранее получавшим сочетанную терапию ПППД+ИСТ, чем только терапию ПППД (Таблица 23). Ни у одного из пациентов, получавших комбинированную иммуносупрессивную и противовирусную терапию, лечение иммуносупрессивными препаратами не было прекращено после достижения устойчивого вирусологического ответа.

При анализе методом Каплана-Майера кумулятивная частота клинического ответа (полного и частичного) составила 89,2% у пациентов, получавших только ПППД, и 80,0% у пациентов на терапии ПППД в сочетании с ИСТ ( $p=0,761$ ).

Таблица 23 – Сравнение характеристик пациентов, которые получали только ПППД и иммуносупрессивную терапию (ИСТ) одновременно с ПППД

Исход	ПППД n=33	ПППД+ИСТ n=10	p-value
Элиминация криоглобулинов, n (%)	19 (57,6)	6 (60,0)	1,000
Иммунологический ответ, n (%)	7 (41,2)	0 (0)	0,135
<b>Клинический ответ, n (%)</b>			
Общий	26 (78,8)	8 (80,0)	1,000
Полный	18 (54,5)	3 (30,0)	0,281
Частичный	10 (30,3)	5 (50,0)	0,281
Клинический ответ без рецидива, n (%)	19 (57,6)	5 (50,0)	0,728
Рецидив, n (%) <sup>1</sup>	7 (26,9) <sup>1</sup>	3 (37,5) <sup>2</sup>	0,666
ИСТ после окончания ПППД, n (%)	10 (30,3)	10 (100,0)	<0,001*

*Примечания:*

\* $p < 0,05$ ; <sup>1</sup>Из 34 пациентов с клиническим ответом.

В то же время, у пациентов, получавших иммуносупрессивную терапию вместе с ПППД, изначально была отмечена более высокая активность васкулита, частота поражения почек и более высокие значения индексов VDI и CDA. По этой причине был проведен анализ факторов, при наличии которых эффективность комбинированной терапии ПППД и ИСТ будет выше, чем при лечении только ПППД.

В однофакторном логистическом регрессионном анализе у пациентов с исходным поражением почек вероятность (ОШ) развития клинического ответа на терапии ПППД в сочетании с ИСТ была выше, чем на терапии только ПППД (Таблица 24). В многофакторном регрессионном анализе с поправкой на пол и возраст поражение почек подтвердило свою значимость как фактор, независимо ассоциированный с достижением клинического ответа на терапии ПППД одновременно с ИСТ (Таблица 24).

Таблица 24 – Однофакторный и многофакторный (с поправкой на пол и возраст) регрессионный анализ факторов, ассоциированных с достижением клинического ответа на комбинированной терапии ПППД и ИСТ

Фактор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p-value	ОШ (95% ДИ)	p-value
<b>Исходные факторы</b>				
Мужской пол, n (%)	1,35 (0,26-7,07)	0,722	2,34 (0,33-16,55)	0,394
Возраст, лет	0,99 (0,94-1,07)	0,973	1,04 (0,96-1,13)	0,326
Длительность инфекции, мес.	<b>НСV-</b> 1,01 (0,99-1,01)	0,157		
Длительность КГВ, мес.	0,99 (0,97-1,01)	0,278		
Цирроз печени, n (%)	0,89 (0,61-1,84)	0,134		
РФ, МЕ/мл <sup>1</sup>	1,00 (0,99-1,01)	0,673		
С4, мг/дл <sup>2</sup>	0,85 (0,68-1,05)	0,136		
IgG, г/л <sup>3</sup>	0,43 (0,06-3,15)	0,409		
Моноклональная гаммапатия, n (%)	8,08 (0,00- 10,54)	0,999		
Поражение суставов, n (%)	0,14 (0,12-1,33)	0,087		
Поражение кожи, n (%)	5,38 (0,00-7,41)	0,999		
Поражение почек, n (%)	7,00 (1,24- 39,57)	<b>0,028*</b>	7,00 (1,24-39,57)	<b>0,028*</b>
Периферическая полинейропатия, n (%)	0,63 (0,11-3,78)	0,613		
BVAS v.3, сумма баллов	1,02 (0,90-1,17)	0,722		
VDI, сумма баллов	2,72 (0,66-11,22)	0,165		
CDA, сумма баллов	2,07 (0,79-5,42)	0,141		

---

*Продолжение таблицы 24*

---

*Примечания:*

*Для многофакторного анализа:  $R^2 = 0,14$  (Cox & Snell);  $0,21$  (Nagelkerke). Модель была статистически достоверна ( $p=0,023$ ).  $*p < 0,05$ . <sup>1</sup>Концентрация РФ известна у 23 пациента. <sup>2</sup>Концентрация С4 известна у 26 пациентов. <sup>3</sup>Концентрация IgG известна у 11 пациентов.*

---

Клинический ответ был достигнут у 5 (55,6%) из 9 больных с поражением почек, получавших только ПППД, и у 5 (83,3%) из 6 пациентов, получавших ПППД в сочетании с ИСТ, однако различия не были достоверны ( $p=0,294$ ). Таким образом, у пациентов с исходным поражением почек назначение ИСТ одновременно с ПППД способствует развитию клинического ответа.

### **3.7. Начало или усиление иммуносупрессивной терапии после окончания ПППД**

После эрадикации HCV иммуносупрессивная терапия была начата или усилена у 20 (45,5%) из 43 пациентов. В большинстве случаев назначение или усиление иммуносупрессивной терапии было обусловлено сохранением ( $n=8$ ), рецидивом ( $n=5$ ) или появлением новых симптомов ( $n=3$ ) васкулита, после окончания противовирусного лечения, а также прогрессированием поражения почек ( $n=2$ ). У 2 пациентов ИСТ была назначена в связи с рецидивом и появлением новых симптомов васкулита одновременно.

Иммуносупрессивную терапию (ИСТ) после окончания ПППД достоверно чаще применяли у больных с более высокой исходной активностью заболевания по BVAS v.3 (в том числе, активностью почечного процесса по BVAS renal) и поражением почек (Таблица 25). Кроме того, ИСТ с достоверно большей частотой назначалась пациентам, которые получали ее до начала терапии ПППД (преимущественно, ГКС). Подробные данные представлены в таблице А.34.

Таблица 25 – Сравнение характеристик пациентов, которым потребовалось и не потребовалось назначение или усиление иммуносупрессивной терапии (ИСТ)

после окончания ПППД. Представлены факторы, для которых получена значимость  $p < 0,05$ . Подробные данные представлены в таблице А.34

Параметр	Пациенты с КГВ (n=43)		p-value
	ИСТ окончания ПППД n=20	после Нет ИСТ после окончания ПППД n=23	
<b>Исходные факторы</b>			
Длительность КГВ, мес.	24,0 (0,0-51,0)	54,0 (15,0-141,0)	<b>0,031*</b>
Цирроз печени, n (%)	5 (25,0)	15 (65,2)	<b>0,009*</b>
Поражение почек, n (%)	11 (55,0)	4 (17,3)	<b>0,011*</b>
Протеинурия	8 (40,0)	3 (13,0)	<b>0,047*</b>
Гематурия	8 (40,0)	3 (13,0)	<b>0,037*</b>
<b>BVAS v.3, сумма баллов</b>	5,0 (3,0-6,5)	3,0 (2,0-6,0)	<b>0,043*</b>
<b>BVAS renal</b>	0,0 (0,0-3,0)	0,0 (0,0-0,0)	<b>0,043*</b>
<b>VDI renal, сумма баллов</b>	0,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-0,0)	<b>0,007*</b>
<b>CDA renal, сумма баллов</b>	0,0 (0,0-1,3)	0,0 (0,0-0,0)	<b>0,031*</b>
ИСТ до начала ПППД, n (%)	12 (60,0)	5 (21,7)	<b>0,012*</b>
ГКС	11 (55,0)	5 (21,7)	<b>0,026*</b>

*Примечания:*

*Количественные данные представлены в виде: медиана (25-75 перцентили).*

*\* $p < 0,05$ .*

При однофакторном логистическом регрессионном анализе было показано, что исходное поражение почек (ОШ 5,81; 95% ДИ 1,44-23,36;  $p=0,013$ ) и проведение иммуносупрессивной терапии до начала лечения ПППД (ОШ 5,40; 95% ДИ 1,42-20,52;  $p=0,013$ ) были ассоциированы с более высоким риском назначения ИСТ после противовирусной терапии. В то же время у пациентов с более длительным течением КГВ (ОШ 0,98; 95% ДИ 0,97-0,99;  $p=0,033$ ) и большей

длительностью наблюдения (ОШ 0,97; 95% ДИ 0,95-0,99;  $p=0,036$ ) вероятность назначения ИСТ после терапии ПППД была ниже.

В многофакторном регрессионном анализе с поправкой на пол и возраст было показано, что вероятность (ОШ) назначения ИСТ после терапии ПППД увеличивалась у пациентов с исходным поражением почек (ОШ 5,21; 95% ДИ 1,18-22,93;  $p=0,029$ ) и у пациентов, получавших иммуносупрессивные препараты до начала противовирусного лечения (ОШ 4,86; 95% ДИ 1,17-20,19;  $p=0,030$ ). Подробные данные регрессионного анализа для всех изучаемых факторов полного клинического ответа представлены в таблице А.35.

### 3.8. Выживаемость

При анализе методом Каплана-Майера общая 1-летняя, 3-летняя и 5-летняя выживаемость пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией после терапии ПППД составила 97,7%, 94,2% и 86,3%, соответственно (Рисунок 26).

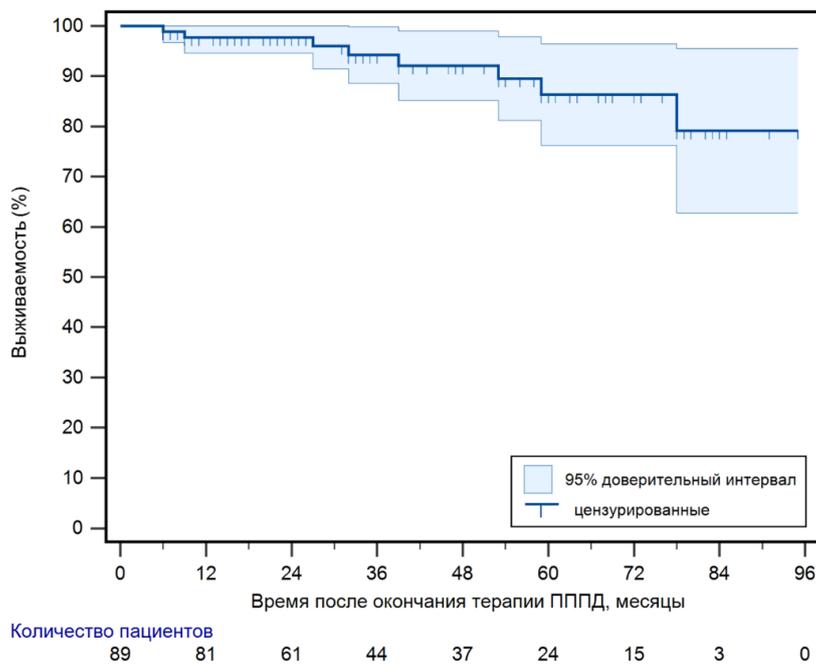


Рисунок 26 – Анализ выживаемости пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией

Выживаемость больных с бессимптомной криоглобулинемией и КГВ достоверно не различалась: 1-летняя выживаемость составила 97,8% и 97,6%,

соответственно, 5-летняя выживаемость- 80,9% и 90,3%, соответственно ( $p=0,397$ ), (Рисунок 27).

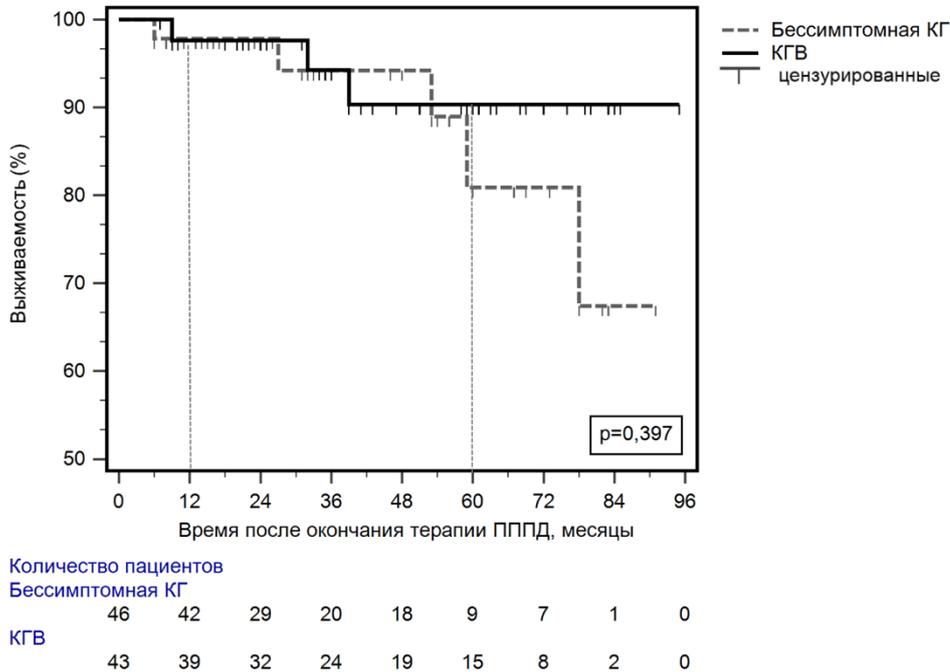


Рисунок 27 – Сравнение выживаемости пациентов с HCV-ассоциированной бессимптомной криоглобулинемией и КГВ с помощью теста log-rank

В течение периода наблюдения было отмечено 8 (9,0%) летальных исходов среди 89 пациентов. Медиана продолжительности жизни от момента окончания терапии ПППД составила 35,5 (22,5-54,5) месяцев.

Наиболее частой причиной смерти были осложнения коронавирусной инфекции COVID-19, которые наблюдались у 3 (37,5%) из 8 пациентов (Таблица 26). У 2 (25%) больных с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) летальный исход наступил вследствие развития тяжелой печеночной недостаточности. От сердечно-сосудистых осложнений (декомпенсации сердечной недостаточности) умерли 2 (25%) пациента: один больной с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом и один больной с тяжелым поражением почек в рамках КГВ (нефротический синдром, гематурия, снижение функции почек). Осложнения цирроза печени с развитием кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода стали причиной смерти у одного (12,5%) пациента.

Таблица 26 – Причины смерти 8 пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией

Пациент	Причина смерти	Диагноз	Возраст на момент смерти, лет	Время от окончания терапии ПППД, мес.
1	Осложнения COVID-19	Бессимптомная криоглобулинемия	69	59
2	ГЦК	Бессимптомная криоглобулинемия	66	27
3	Кровотечение из ВРВП	Бессимптомная криоглобулинемия	46	78
4	Сердечно-сосудистые осложнения	КГВ	51	39
5	ГЦК	Бессимптомная криоглобулинемия	52	6
6	Осложнения COVID-19	Бессимптомная криоглобулинемия	73	53
7	Сердечно-сосудистые осложнения	КГВ	64	9
8	Осложнения COVID-19	КГВ	68	32

*Примечания:*

*COVID-19- коронавирусная инфекция 2019 года; ГЦК-гепатоцеллюлярная карцинома; ВРВП-варикозно расширенные вены пищевода; ГЦК–гепатоцеллюлярная карцинома; КГВ–криоглобулинемический васкулит*

При проведении однофакторного логистического регрессионного анализа мужской пол, более высокий индекс массы тела и наличие сахарного диабета были ассоциированы с повышенным риском смерти. В многофакторном регрессионном анализе все три параметра выступали независимыми факторами риска летального исхода (Таблица 27). Подробные данные регрессионного анализа для всех изучаемых факторов полного клинического ответа представлены в таблице А.36. Таблица 27 – Однофакторный и многофакторный регрессионный анализ факторов, ассоциированных со смертью. Представлены только ковариаты, имевшие статистическую значимость  $p < 0,05$  при однофакторном анализе. Подробные данные представлены в таблице А.36

Фактор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p-value	ОШ (95% ДИ)	p-value
<b>Исходные факторы</b>				
Мужской пол, n (%)	5,68 (1,08-30,00)	<b>0,041*</b>	42,89 (2,32-794,63)	<b>0,012*</b>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	1,17 (1,01-1,35)	<b>0,038*</b>	1,34 (1,05-1,70)	<b>0,020*</b>
Сахарный диабет, n (%)	8,72 (1,85-41,05)	<b>0,006*</b>	31,59 (2,67-375,06)	<b>0,006*</b>

*Примечания:*

*Для многофакторного анализа:  $R^2 = 0,26$  (Cox & Snell);  $0,51$  (Nagelkerke). Модель была статистически достоверна ( $p < 0,001$ ). \* $p < 0,05$ . ИМТ-индекс массы тела; ОШ-отношение шансов; ДИ-доверительный интервал.*

Выживаемость пациентов мужского пола была достоверно ниже, чем пациентов женского пола: 1-летняя выживаемость составила и 93,8% и 100%, соответственно, 5-летняя – 77,0% и 92,0%, соответственно ( $p=0,005$ ), (Рисунок 28).

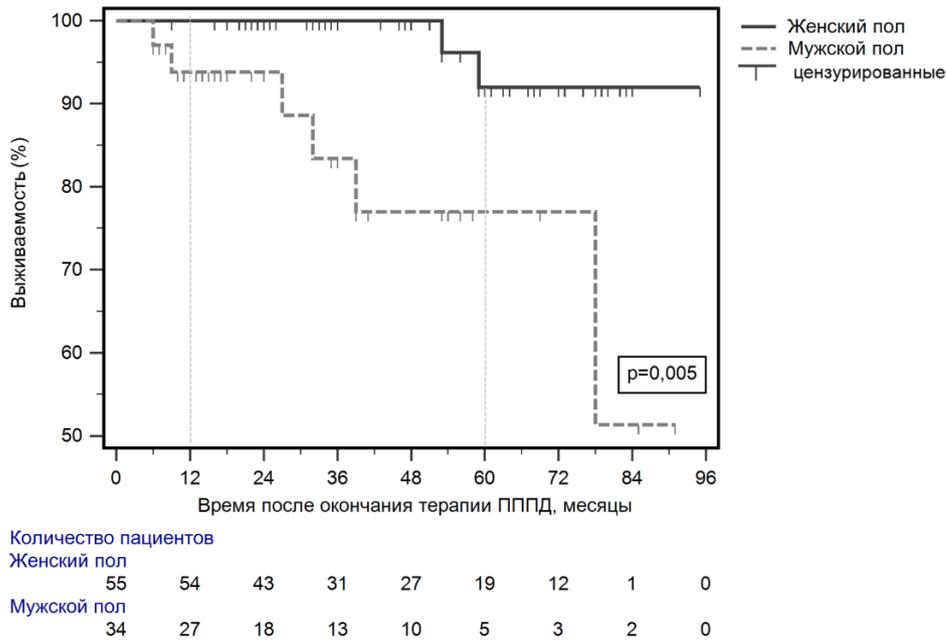


Рисунок 28 – Сравнение выживаемости пациентов мужского и женского пола с HCV-ассоциированной криоглобулинемией с помощью теста log-rank

Выживаемость пациентов с наличием сахарного диабета была достоверно ниже, чем пациентов без сахарного диабета: 1-летняя выживаемость составила и 88,5% и 100%, соответственно, 5-летняя – 57,2% и 95,0%, соответственно ( $p=0,002$ ), (Рисунок 29).

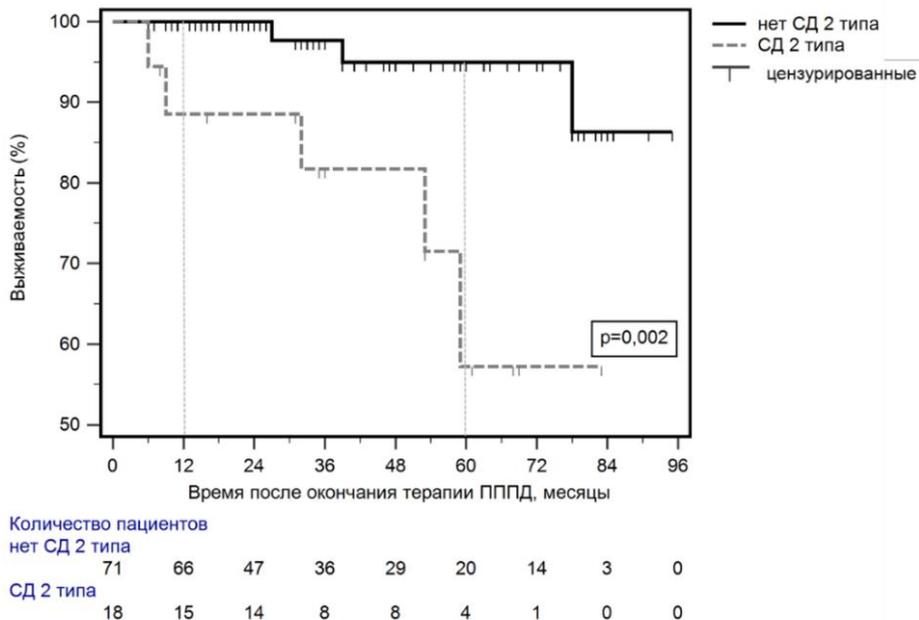


Рисунок 29 – Сравнение выживаемости пациентов в зависимости от наличия сахарного диабета с помощью теста log-rank. СД 2 типа-сахарный диабет 2 типа

Для оценки информативности и порогового уровня индекса массы тела как фактора риска летального исхода, было проведено построение и анализ ROC-кривой (Рисунок 30).

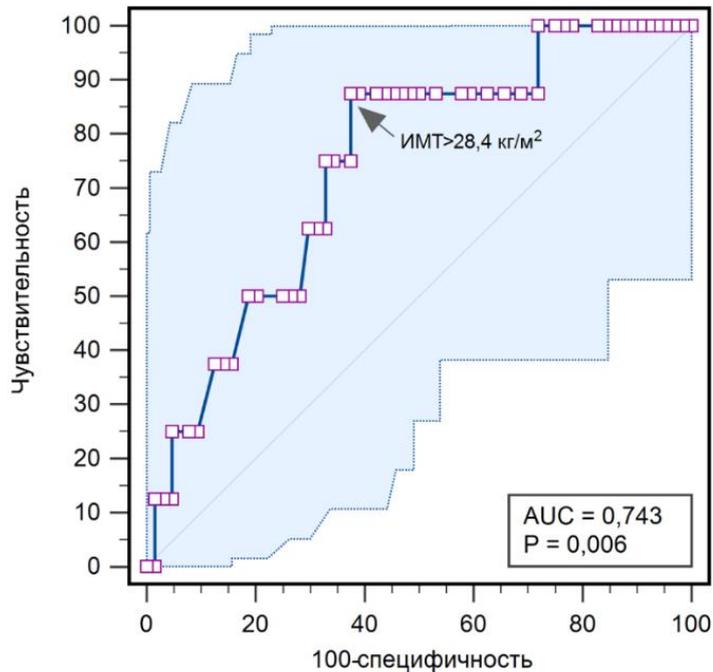


Рисунок 30 – ROC-кривая индекса массы тела (ИМТ) для предсказания наступления летального исхода

С помощью индекс Юдена было определено пороговое значение индекса массы тела  $>28,4 \text{ кг/м}^2$ , которое обладает наибольшей чувствительностью и специфичностью для предсказания наступления смерти (Таблица 28).

Таблица 28 – Информативность индекса массы тела (ИМТ) для предсказания наступления летального исхода

Фактор	Исходный ИМТ
AUC (95% ДИ)	0,743 (0,627-0,839)
Пороговое значение	$>28,4 \text{ кг/м}^2$
Индекс Юдена	0,500
Чувствительность (95% ДИ)	87,5% (47,3-99,7)
Специфичность (95% ДИ)	62,5% (49,5-74,3)
PPV (95% ДИ)	74,9% (34,9 -96,8)

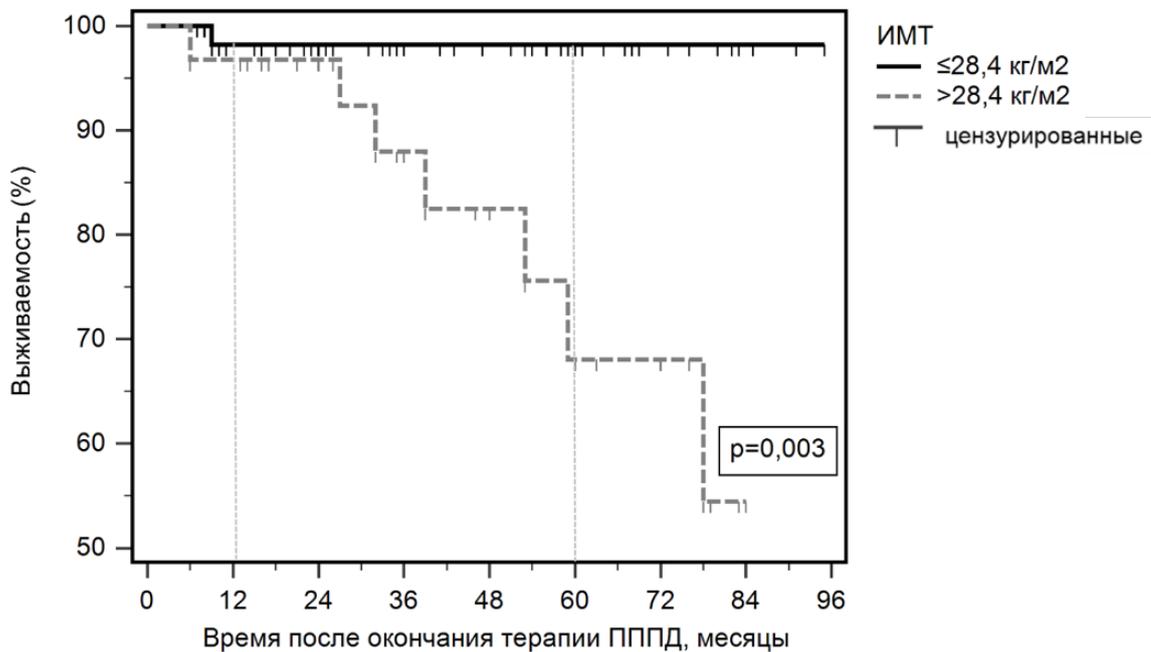
Продолжение таблицы 28

<b>NPV (95% ДИ)</b>	84,8% (75,0-91,8)
<b>+LR (95% ДИ)</b>	2,3 (1,6- 3,5)
<b>-LR (95% ДИ)</b>	0,2 (0,0-1,3)

Примечания:

*AUC-area under curve; PPV – положительная прогностическая ценность; NPV- отрицательная прогностическая ценность; +LR-отношение правдоподобия положительного результата; -LR- отношение правдоподобия отрицательного результата; ДИ-доверительный интервал*

При сравнении выживаемости пациентов в зависимости от ИМТ были выявлены достоверные различия (Рисунок 31). У пациентов с ИМТ  $>28,4$  кг/м<sup>2</sup> и  $\leq 28,4$  м<sup>2</sup> 1-летняя выживаемость составила 96,8% и 98,2%, соответственно, 5-летняя выживаемость-68,0% и 98,2%, соответственно ( $p=0,003$ ).



Количество пациентов

$\leq 28,4$ кг/м <sup>2</sup>	58	52	38	28	25	16	9	3	0
$> 28,4$ кг/м <sup>2</sup>	31	29	23	16	12	8	6	0	0

Рисунок 31 – Сравнение выживаемости пациентов в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) с помощью теста log-rank

## **Гепатоцеллюлярная карцинома**

Развитие гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) наблюдали у 6 (6,7%) из 89 пациентов, все они имели цирроз печени. У одного пациента отмечали многократные рецидивы ГЦК с развитием метастазов опухоли, было проведено 3 процедуры радиочастотной абляции очагов, а также хирургическое лечение. Один пациент перенес трансплантацию печени через 1 месяц после установления диагноза ГЦК.

Из 6 пациентов двое умерли через 5 месяцев и 2 года после выявления опухоли. Трое больных, в числе которых были пациент с метастазами и пациент, перенесший трансплантацию печени, живы (наблюдение в течение 37 и 83 месяцев с момента выявления ГЦК, соответственно). Один пациент после выявления опухоли был направлен в профильное учреждение, после чего утерян из-под наблюдения.

### **3.9. Лимфопролиферативные и плазматочные заболевания**

У 1 (1,1%) пациента с полным клиническим ответом и последующим рецидивом васкулита развилась В-клеточная неходжкинская лимфома через 10 месяцев после окончания противовирусной терапии.

Представляем клиническое наблюдение, демонстрирующее развитие В-клеточной неходжкинской лимфомы у пациента после эрадикации HCV и ремиссии васкулита.

#### **Клиническое наблюдение 5, Пациентка К., 52 года**

*С возраста 49 лет (с 2016г.) беспокоят высыпания на коже голеней по типу узловатой эритемы, артралгии, общая слабость и утомляемость, боль в правом подреберье и увеличение живота в объеме. При обследовании была выявлена анемия легкой степени тяжести (гемоглобин 94 г/л), тромбоцитопения (97 тыс/мкл), по данным УЗИ органов брюшной полости-гепатомегалия, спленомегалия, асцит, лимфаденопатия в области ворот печени), плотность печени 30,7кПа (стадия фиброза F4 по METAVIR), криоглобулинемия. Также по результатам ПЦР определялась РНК HCV  $4,2 \times 10^5$  копий/мл, генотип 3а.*

*Установлен диагноз цирроза печени в исходе хронического гепатита С с синдромом портальной гипертензии (спленомегалия, асцит). Была начата терапия софосбувиром, даклатасвиром и рибавирином в течение 24 недель с последующим достижением устойчивого вирусологического ответа, диуретическая терапия.*

*В течение года после завершения противовирусной терапии у пациентки отмечалась нормализация уровня гемоглобина и тромбоцитов, ремиссия КГВ (исчезновение узловатой эритемы и артралгий), однако с октября 2017г. при обследовании вновь выявлена анемия легкой степени и тромбоцитопения (97 тыс/мкл), а также эритропения ( $3,8 \times 10^{12}/л$ ) и лейкопения ( $2,6 \times 10^9/л$ ).*

*Отрицательная динамика количества эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов продолжалась в течение 9 месяцев до июня 2018г., когда пациентка впервые отметила появление озноба в ночное время суток, повышение температуры тела до  $38^{\circ}C$ , мелкоочечные кожные высыпания на голенях, боли в нижних конечностях, увеличение лимфоузлов шейной, подмышечной, паховой области.*

*В июне 2018г. пациента была консультирована гематологом, выявлена значительная спленомегалия (нижний полюс селезенки у входа в малый таз), гепатомегалия, трехростковая цитопения (эритроциты  $3,8 \times 10^{12}/л$ , тромбоциты 69 тыс/мкл, лейкоциты  $1,1 \times 10^9/л$ ). По результатам биопсии костного мозга данных за лимфопролиферативное заболевание не получено, при биопсии пахового лимфоузла убедительных данных за наличие лимфомы также выявлено не было.*

*В октябре 2018г. выполнена диагностическая спленэктомия, по результатам морфологического исследования диагностирована лимфома селезенки из клеток маргинальной зоны.*

*В 2018г. при поступлении в Клинику имени Е.М. Тареева обращали на себя внимание повышенное потоотделение, субфебрилитет, снижение массы тела. Также был отмечен рецидив КГВ с повторным появлением кожной пурпуры и развитием периферической полинейропатии. По данным лабораторного*

*исследования были выявлены криоглобулины, повышение РФ до 53,4 МЕ/мл, гипокомplementемия, анемия средней степени тяжести, тромбоцитопения (73 тыс/мкл), лейкопения ( $1,16 \times 10^9/\text{л}$ ).*

*С 2019г. инициирована терапия ритуксимабом, в результате которой достигнута ремиссия лимфомы и симптомов КГВ, была отмечена элиминация криоглобулинов, нормализация РФ и С4 компонента complementa.*

У 1 (1,1%) пациента с бессимптомной криоглобулинемией была диагностирована макроглобулинемия Вальденстрема через 2 года после окончания терапии ПППД. До начала лечения у больного была выявлена моноклональная гаммапатия IgM kappa, выполнена трепанобиопсия, исключены плазматочные и лимфопролиферативные заболевания.

В результате эрадикации HCV у пациента было отмечено снижение концентрации моноклонального иммуноглобулина, однако иммунологического ответа достигнуто не было. Через 2 года после окончания терапии ПППД вновь наблюдалось повышение уровня IgM kappa, была выполнена повторная трепанобиопсия, установлен диагноз макроглобулинемии Вальденстрема, однако показаний к специфической терапии выявлено не было. Через 5 лет после окончания противовирусной терапии у пациента развился синдром гипервязкости (длительное носовое кровотечение, анемия средней степени тяжести). Больному было проведено 2 курса химиотерапии и трансфузия аутологичных стволовых клеток крови, после чего была достигнута ремиссия заболевания: исчезновение моноклонального иммуноглобулина, достижение иммунологического ответа, нормализация гемоглобина.

#### ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Внедрение в клиническую практику ПППД привело к значительному увеличению частоты авиремии, иммунологического и клинического ответа у пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией. В то же время исследования с более длительным периодом наблюдения после окончания противовирусной терапии показали, что у значительного числа пациентов симптомы КГВ могут рецидивировать после транзиторного периода ремиссии, а криоглобулины зачастую циркулируют в сыворотке, несмотря на отсутствие вирусных антигенов [36; 50; 64; 68] .

В нашем исследовании впервые в отечественной медицинской практике представлены результаты длительного наблюдения пациентов с HCV-ассоциированной бессимптомной криоглобулинемией и КГВ, получавших терапию ПППД. Медиана периода наблюдения после окончания противовирусной терапии составляла 34,6 (21,3-63,0) месяцев.

Популяция исследования соответствовала ранее описанным данным: в выборке преобладали женщины (61,8%) с медианой возраста 53,0 (46,0-61,0) года [61; 68; 88]. Наиболее часто у пациентов обнаруживали 1b генотип HCV (52,0%) и 3 генотип (30,9%), что согласуется с эпидемиологическими данными по российской популяции больных HCV-инфекцией [8].

У пациентов с КГВ среди симптомов преобладали поражение кожи и суставов (в 83,7 и 41,9% случаях, соответственно), реже встречались поражение почек и периферической нервной системы (34,9 и 30,2%, соответственно), сухой синдром (4,7%) и поражение легких (2,3%). Представленная распространенность проявлений КГВ была неоднократно подтверждена данными отечественных и зарубежных авторов [1; 11; 50; 92; 109].

В то же время стоит отметить, что частота периферической полинейропатии в представленной выборке была несколько ниже, чем по данным некоторых исследований (30,2% против 51-72%) [36; 64; 92]. Данная особенность может быть связана с затруднением диагностики и более редким проведением ЭНМГ у

пациентов с начальными или слабовыраженными проявлениями периферической полинейропатии.

Также мы наблюдали меньшую частоту тяжелого поражения почек (нефротического синдрома-у 7% пациентов, остронефритического синдрома – у 9,3% пациентов) в исследуемой популяции, по сравнению с работами других авторов. В частности, Милованова С.Ю. наблюдала развитие нефротического синдрома в 28,6% случаев, остронефритического – в 25% случаях, а по данным Черновой О.А. тяжелое поражение почек имело место у 31,9% больных [11; 17]. Вероятно, это связано с тем, что 7 из 15 пациентов с поражением почек в нашей выборке получали иммуносупрессивную терапию до противовирусной, что привело к регрессу более тяжелых форм криоглобулинемического гломерулонефрита к моменту начала исследования.

Все пациенты с бессимптомной формой криоглобулинемии и КГВ, достигли устойчивого вирусологического ответа (УВО). При этом высокие показатели УВО соответствовали ранее описанным результатам у пациентов без криоглобулинемии, что позволяет предположить отсутствие влияния криоглобулинов на эффективность достижения авиремии при лечении ПППД [50; 76]. В ранее проведенных исследованиях частота устойчивого вирусологического ответа у пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией в результате терапии ПППД также превышала 95% вне зависимости от наличия симптомов васкулита [1; 36; 64; 66; 86; 92; 109]. Полученные данные подтверждают преимущество терапии ПППД перед интерферон-содержащими схемами, так как частота УВО при лечении ПЕГ-ИФН значительно снижалась у пациентов с криоглобулинемией, в особенности у больных с КГВ [61].

Элиминация криоглобулинов была отмечена у 61,8% пациентов, в большинстве случаев - в течение 36 месяцев после окончания терапии ПППД. При этом более высокие исходные значения РФ способствовали сохранению криоглобулинов после противовирусного лечения, что было также продемонстрировано в работе Артемовой М.Г. [1].

В исследованиях с меньшей продолжительностью периода наблюдения (61-96 недель) исчезновение криоглобулинов было отмечено лишь у 12-42% пациентов [36; 86; 109]. В то же время, результаты длительного наблюдения (в среднем, 137 недель) Gragnani и соавт. показали, что элиминация криоглобулинов происходит в 76% случаев, что согласуется с полученными нами данными [64]. Вероятно, увеличение продолжительности наблюдения ассоциировано с более высокой частотой исчезновения криоглобулинов, что было также продемонстрировано другими авторами [26; 27; 68]. В основе данного явления может лежать изменение экспрессии факторов, регулирующих дифференцировку В-лимфоцитов, которое происходит в результате терапии ПППД [43]. Известно, что под воздействием вирусных антигенов происходит не только избыточная пролиферация, но и изменение фенотипа В-лимфоцитов с образованием аутореактивных  $IgM^+CD21^-$  В-клеток памяти, которые могут высвобождать  $IgM$  с активностью РФ. Устранение хронической антигенной стимуляции с помощью ПППД приводит к постепенному восстановлению В-клеточной дифференцировки, снижению количества аутореактивных  $IgM^+CD21^-$  В-клеток памяти и уменьшению продукции криоглобулинов с течением времени.

У 38,2% больных криоглобулинемия сохранялась через 96 месяцев наблюдения. В настоящее время причины сохранения криоглобулинемии после успешной эрадикации HCV изучены недостаточно. Согласно работе Артемовой М.Г., персистенция криоглобулинов может быть обусловлена наличием генетических полиморфизмов rs9461776 и rs2071286 в локусе HLA на 6-й хромосоме, а также большей продолжительностью HCV-инфекции [1]. По результатам другого исследования, персистирование криоглобулинемии после эрадикации HCV было ассоциировано с продвинутыми стадиями фиброза печени (F3-F4 по METAVIR) [23]. Авторы предполагали, что наличие тяжелого фиброза приводит к снижению способности элиминировать криоглобулиновые иммунные комплексы [23]. Однако в нашем исследовании цирроз печени чаще наблюдался у пациентов с элиминацией криоглобулинов, чем у пациентов без элиминации.

В литературе обсуждаются и другие механизмы сохранения криоглобулинов, после достижения устойчивого вирусологического ответа. В частности, причина может заключаться в изменении фенотипа В-лимфоцитов, длительное время подверженных антигенной стимуляцией со стороны HCV, в результате чего В-клеточные клоны становятся независимы от антигенов вируса и могут синтезировать криоглобулины в отсутствие HCV [43]. Также многие авторы рассматривали возможность сохранения частиц HCV в периферических мононуклеарах и других внепеченочных компартментах после успешной противовирусной терапии, однако данная гипотеза не подтверждается результатами исследований [17; 69].

Иммунологический ответ (исчезновение криоглобулинов, нормализация уровня РФ и С4 компонента комплемента) был отмечен у 37,8% пациентов, при этом кумулятивная частота иммунологического ответа через 7 лет после окончания терапии составила 72,4%, что превышало результаты, полученные в исследованиях с меньшим периодом наблюдения (20-67%) [50; 60; 66; 86].

При этом у 87,0% пациентов, не достигших иммунологического ответа, сохранялся сниженный уровень С4 компонента комплемента, а высокая исходная концентрация С4 ( $>11,4$  мг/дл) выступала независимым фактором, ассоциированным с иммунологическим ответом. Вероятно, терапия ПППД в меньшей степени может воздействовать на иммунологические компоненты патогенеза криоглобулинемии, в особенности, на систему комплемента, даже при длительном наблюдении.

В группе бессимптомной криоглобулинемии частота иммунологического ответа к окончанию наблюдения была выше, чем в группе КГВ (79,1% и 57,6%, соответственно), однако различия не имели статистической значимости ( $p=0,952$ ). Вероятно, более высокий уровень иммунологического ответа в группе бессимптомной КГВ был обусловлен большей частотой нормализации С4 компонента комплемента, так как доля пациентов с элиминацией криоглобулинов и нормализацией РФ в данных группах значимо не различались. Следует отметить,

что значения уровня С4 компонента комплемента у пациентов с бессимптомной криоглобулинемией изначально были достоверно выше, чем у больных с КГВ.

Среди проявлений КГВ наиболее часто отмечалась ремиссия поражения кожи (пурпуры, язвенно-некротического поражения и узловатой эритемы) и суставов (в 91,7 и 77,8% случаев, соответственно), что согласуется с работами других авторов [26; 36; 64; 92; 94]. Практически у половины пациентов признаки поражения кожи и суставов регрессировали к моменту окончания терапии ПППД. В то же время у трети (30,3%) пациентов наблюдался рецидив кожной пурпуры через 15,0 (9,0-20,3) месяцев после окончания лечения. В научной литературе описана меньшая частота рецидива поражения кожи: 6,5% и 6,9% в работах с длительностью периода наблюдения 24 месяца и 18,5 недель, соответственно [27; 109]. Однако в более продолжительном исследовании (наблюдение, в среднем, 30,5 месяцев) кожная пурпура и язвенное поражение рецидивировали у 18,3% больных [41]. Вероятно, более высокая частота рецидива кожных проявлений в нашем исследовании может быть связана с большей продолжительностью наблюдения после окончания терапии.

Ремиссия периферической полинейропатии была отмечена лишь у 3 (23,1%) больных. Согласно данным других авторов, частота ремиссии периферической полинейропатии значительно варьировала от 9,5% до 77,1% [26; 36; 50; 60; 77; 92]. Возможной причиной такой вариабельности является развитие необратимого повреждения периферических нервов вследствие длительного персистирования или высокой активности КГВ, частота которого различалась в зависимости от исследования. В нашей работе у 61,5% пациентов признаки периферической полинейропатии были выявлены за 3 и более месяца до начала терапии ПППД, то есть периферическая полинейропатия приобрела потенциально необратимый характер. Полученные данные обуславливают необходимость тщательного обследования пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией как до лечения, так и после эрадикации вируса, с проведением неврологического осмотра

и ЭНМГ для выявления периферической полинейропатии до развития необратимого повреждения.

Лечение поражения периферической нервной системы у пациентов с КГВ, достигших авиремии, остается актуальным вопросом. На сегодняшний день единственной доступной терапевтической опцией является применение ритуксимаба, в то же время, имеются лишь немногочисленные данные об эффективности препарата у пациентов с периферической полинейропатией при КГВ. Согласно работе Черновой О.А., терапия ритуксимабом была ассоциирована с полным регрессом проявлений периферической полинейропатии у 50% больных [17]. В более раннем рандомизированном исследовании De Vita и соавт. у 12 из 14 больных наблюдалось улучшение по визуальной аналоговой шкале боли и парестезий в результате лечения ритуксимабом [111]. В нашей работе ритуксимаб получали 2 пациента с поражением периферической нервной системы, при этом ремиссия была достигнута лишь у одного из них. Важным аспектом является отсутствие данных, подтверждающих эффективность ритуксимаба при лечении длительно персистирующего и потенциально необратимого повреждения периферических нервов, в связи с чем эксперты Итальянской Группы по Изучению Криоглобулинемии (GISC) рекомендуют как можно более раннее начало терапии ритуксимабом у пациентов с периферической полинейропатией [87].

Ремиссия поражения почек была отмечена у 46,7% пациентов, у 4 (57,1%) из них – в результате лечения только ПППД, и у 3 (42,9%) – после сочетанной терапии ПППД и ГКС. Частота ремиссии в нашем исследовании была выше, чем в работах Saadoun и Gragnani и соавт. (40% и 33%) с периодом наблюдения 36 и 24 недели, соответственно, и значительно ниже, чем в исследованиях Bonacci, Casoub и Gragnani и соавт. (66,7%, 91,5% и 75%) с периодом наблюдения 24 месяца, 15,3 месяцев и 24 недели, соответственно [27; 36; 60; 66; 92]. Вероятно, частота ремиссии поражения почек в большей степени определяется тяжестью течения и длительностью гломерулонефрита до начала терапии, и в меньшей степени зависит от длительности наблюдения после эрадикации вируса. В частности, низкий

исходный уровень креатинина, высокая рСКФ и отсутствие потенциально необратимого повреждения почек (отсутствие баллов по CDA renal) выступали благоприятными факторами для достижения ремиссии поражения почек в нашем исследовании.

На момент начала противовирусной терапии у 7 пациентов отмечали потенциально необратимое повреждение почек ( $\geq 1$  балла за пункты VDI и/или CDA renal). Ремиссия поражения почек была достигнута только у 1 из 7 больных с нефротическим синдромом в результате сочетанной терапии ПППД и метилпреднизолоном. У данного пациента не было проведено биопсии почки, в связи с чем не представлялось возможным определить морфологический вариант поражения. Не исключено, что в данном случае имел место некриоглобулинемический мезангиокапиллярный (мембранопролиферативный) гломерулонефрит, который разрешился вследствие эрадикации HCV.

Клинический ответ (полный и частичный) был отмечен у 79,1% пациентов, кумулятивная частота клинического ответа через 84 месяца после окончания терапии ПППД составила 89,7%. В большинстве случаев клинический ответ развивался в течение 6 месяцев после окончания терапии ПППД. При этом полный клинический ответ (исчезновения всех симптомов КГВ) наблюдали у 48,8% пациентов, частичный клинический ответ (исчезновение, как минимум, половины из исходных симптомов КГВ) – в 34,9% случаев. Наши результаты были сопоставимы с данными других исследований с длительным периодом наблюдения, где частота клинического ответа составляла 88%-96% [27; 36; 68; 109].

Стоит отметить, что элиминация криоглобулинов наблюдалась только у 55,9%, а иммунологический ответ – у 30,0% пациентов с клиническим ответом. Отсутствие взаимосвязи между сохранением криоглобулинемии и клиническим ответом было также подтверждено в работах Артемовой и соавт. и Visentini и соавт. [22; 109]. Таким образом, исчезновение криоглобулинов не является обязательным условием клинического ответа на терапию ПППД у пациентов с КГВ.

Было установлено, что вероятность наступления клинического ответа была достоверно выше у пациентов с наличием поражением кожи, чем у больных без поражения кожи. Полученные результаты обусловлены тем, что 35,3% пациентов с клиническим ответом поражение кожи было единственным или одним из двух клинических проявлений КГВ на момент начала терапии ПППД. Соответственно, у трети пациентов регресс поражения кожи приводил к наступлению полного или частичного клинического ответа.

Рецидив после клинического ответа был отмечен у 29,4% пациентов, кумулятивная частота рецидива через 7 лет наблюдения составила 41,6%. У большинства (80%) пациентов развитие рецидива наблюдалось с 6-го по 24-й месяцы после окончания противовирусной терапии, однако было отмечено 2 поздних рецидива через 57 и 69 месяцев. В литературе представлено недостаточное количество данных о частоте рецидива КГВ после успешной терапии ПППД, так как в большинстве исследований период наблюдения не превышает 1 год. Наиболее часто развивался рецидив поражения кожи (пурпуры или язвенного поражения), реже - рецидив артралгий и поражения почек. Таким образом, пациенты, достигшие клинического ответа в результате терапии ПППД, нуждаются в пожизненном наблюдении в связи с высокой вероятностью развития рецидива даже в отдаленные сроки после завершения противовирусного лечения.

В работе Chang и соавт. с периодом наблюдения 4 года рецидив был отмечен у 40% больных, что согласуется с нашими результатами [39]. В то же время исследованиях с меньшим периодом наблюдения частота рецидива была значительно ниже (11-18%), а Casoub и соавт. не было определено ни одного случая рецидива в течение 15,3 месяцев исследования [27; 36; 41; 68]. Причины подобных различий требуют дальнейшего изучения с проведением более длительного анализа, однако возможное объяснение заключается в высокой распространенности кожной пурпуры в нашей работе (более 80%), которая была основной причиной рецидива как в нашем исследовании, так и в работах других авторов.

Установлено, что высокая сумма баллов по BVAS v.3 ( $>2$ ) до начала терапии ПППД ассоциирована с отсутствием ремиссии или рецидивом васкулита. Как правило, повышение индекса активности васкулита более 2 наблюдается у пациентов с поражением нескольких органов и систем в рамках КГВ или при сочетании различных синдромов в рамках поражения одного органа (например, гематурии и протеинурии). Таким образом, пациенты с индексом BVAS v.3, превышающим 2 балла, составляют группу риска по отсутствию ответа на терапию или развитию рецидива и требуют более тщательного наблюдения после окончания противовирусной терапии.

У 71,4% пациентов, которым было проведено иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи, была выявлена моноклональная гаммапатия. Моноклональная гаммапатия зачастую предшествует злокачественной пролиферации В-лимфоцитов и может выступать ранним маркером лимфопролиферативных и плазматочных заболеваний. Однако эффективность терапии ПППД у пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией и моноклональной гаммапатией на сегодняшний день изучена недостаточно, а данные литературы ограничены отдельными наблюдениями [91].

У большинства (57,1%) больных с исходной моноклональной гаммапатией была отмечена элиминация, а у 14,3% - снижение концентрации моноклонального иммуноглобулина к концу наблюдения. При этом исчезновение моноклонального белка у большинства пациентов произошло в результате терапии только ПППД или ПППД в сочетании с иммуносупрессивными препаратами (ритуксимабом или ГКС). Частота клинического ответа составила 82,4% и была аналогична показателям в общей выборке пациентов, при этом большинство пациентов достигло клинического ответа в результате терапии только ПППД без иммуносупрессивных препаратов.

Таким образом, лечение ПППД даже без дополнительной иммуносупрессивной терапии может привести к элиминации моноклонального белка и ремиссии КГВ у пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией и

моноклональной гаммапатией. Назначении иммуносупрессивной терапии в дополнение к ПППД у этих пациентов должно быть обусловлено активностью и тяжестью проявлений васкулита, а не наличием моноклонального белка.

В то же время на сегодняшний день в литературе отсутствуют данные о возможности рецидива моноклональной гаммапатии после терапии ПППД. В нашем исследовании не было отмечено случаев повторного выявления моноклональной гаммапатии у пациентов, достигших элиминации моноклонального белка, однако данный вопрос требует дальнейшего изучения с исследованием выборки большего размера. Вероятно, пациенты нуждаются в проведении регулярного иммунохимического исследования даже после элиминации моноклонального иммуноглобулина.

Мы наблюдали развитие макроглобулинемии Вальденстрема у одного пациента с моноклональной гаммапатией через 2 года после окончания терапии ПППД. Стоит отметить, что у данного пациента не произошло элиминации моноклонального иммуноглобулина после достижения устойчивого вирусологического ответа, несмотря на отсутствие признаков лимфопролиферативных и плазматочных заболеваний в течение 2 лет после завершения противовирусного лечения. Приведенное наблюдение обуславливает необходимость не только мониторинга уровня моноклональной секреции, но и регулярного наблюдения у гематолога пациентов с сохраняющейся после терапии ПППД моноклональной гаммапатией.

На сегодняшний день остается актуальным вопрос об эффективности сочетанной противовирусной и иммуносупрессивной терапии у пациентов с КГВ. В нашем исследовании 23,3% пациентов получали одновременно лечение ПППД и иммуносупрессивными препаратами (в большинстве случаев - ГКС, и в одном – ритуксимабом). Частота иммунологического, клинического ответа и рецидива в обеих группах достоверно не различались. Однако иммуносупрессивная терапия после окончания ПППД, чаще назначалась пациентам, ранее получавшим сочетанную терапию ПППД и ИСТ, чем только терапию ПППД. Данные различия

могут быть обусловлены более высокой исходной активностью КГВ у пациентов, которые получали ПППД одновременно с ИСТ, вследствие чего пациенты хуже отвечали на терапию и нуждались в продолжении или назначении ИСТ после завершения лечения ПППД.

Было установлено, что у пациентов с исходным поражением почек вероятность развития клинического ответа на терапии ПППД в сочетании с ИСТ была выше, чем на терапии только ПППД. Клинический ответ был достигнут у 55,6% больных с поражением почек, получавших только ПППД, и у 83,3%, получавших ПППД в сочетании с ГКС. Вероятно, использование ГКС вместе с ПППД позволяет одновременно воздействовать на несколько звеньев патогенеза мезангиопролиферативного гломерулонефрита при HCV-ассоциированном КГВ. Считается, что эрадикация HCV с помощью ПППД приводит к прекращению антигенной стимуляции В-лимфоцитов, тем самым блокируя образование иммунных комплексов, повреждающих базальную мембрану почечных клубочков, а терапия ГКС подавляет активность провоспалительных цитокинов, повреждающих эндотелий гломерулярных сосудов.

Ранее в литературе было показано преимущество сочетанной терапии ритуксимабом и ПЕГ-ИФН перед изолированной противовирусной терапией в лечении поражения почек при HCV-ассоциированном КГВ [93]. Комбинированная терапия ритуксимабом и противовирусными препаратами позволяет замедлить или остановить избыточную В-клеточную пролиферацию и одновременно предотвратить повышение вирусной нагрузки, вызванное применением ритуксимаба. Однако эффективность комбинированной терапии ПППД и иммуносупрессивными препаратами у пациентов с поражением почек требует дальнейшего изучения.

Отказ от интерферон-содержащей терапии в пользу ПППД способствовал сокращению частоты использования иммуносупрессивной терапии у пациентов с HCV-ассоциированным КГВ [36]. Однако в нашем исследовании иммуносупрессивная терапия была начата или усилена у 45,5% пациентов с КГВ

после эрадикации HCV, в большинстве случаев – по причине сохранения симптомов васкулита, что может быть обусловлено высокой продолжительностью периода наблюдения после окончания терапии. Вероятность назначения ИСТ после терапии ПППД увеличивалась у пациентов с исходным поражением почек и у пациентов, получавших иммуносупрессивные препараты до начала противовирусного лечения.

Общая 1-летняя и 5-летняя выживаемость пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией после терапии ПППД составила 97,7% и 86,3%, соответственно. При этом выживаемость больных с бессимптомной криоглобулинемией и КГВ достоверно не различалась. Согласно исследованиям, проведенным после внедрения в клиническую практику интерферон-содержащих схем терапии, 5-летняя выживаемость пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией составляла 73-75%, 10-летняя - 59% [17; 105]. Данные литературы о выживаемости пациентов, получавших лечения ПППД, ограничены единичными сообщениями. В работе Casoub и соавт. были получены аналогичные нашим результаты по 1-летней выживаемости, которая составила 97% [36].

В течение периода наблюдения летальный исход наступил у 9,0% пациентов. Наиболее частой причиной смерти были осложнения коронавирусной инфекции COVID-19, реже причиной смерти были ГЦК и развитие сердечно-сосудистых осложнений. Наши данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований (в том числе, до появления ПППД), где причинами смерти больных с HCV-ассоциированной криоглобулинемией, как правило, выступали инфекционные заболевания, осложнения цирроза печени и сердечно-сосудистые заболевания [17; 29; 36; 105].

Исходными факторами, негативно влияющими на прогноз больных с HCV-ассоциированной криоглобулинемией, выступали мужской пол, высокий индекс массы тела ( $>28,4$  кг/м<sup>2</sup>) и наличие сахарного диабета. В отличие от результатов, полученных другими авторами, выделенные факторы не были непосредственно связаны с тяжестью течения КГВ или поражением печени. По данным литературы,

наиболее часто факторами риска смерти у пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией, получавших интерферон-содержащую терапию, были наличие цирроза печени, высокая активность КГВ, поражение почек и нервной системы [17; 29; 105]. Таким образом, прогноз пациентов, достигших авиремии в результате лечения ПППД, в большей степени определяется не тяжестью течения васкулита и хронического гепатита, а соматическими факторами. Для улучшения прогноза пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией необходим контроль факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета, в особенности, у пациентов мужского пола.

## ВЫВОДЫ

1. После окончания терапии ПППД элиминация криоглобулинов была отмечена у 55 (61,8%) пациентов, а иммунологический ответ наблюдали у 14 (37,8%) больных с HCV-ассоциированной криоглобулинемией. Кумулятивная частота иммунологического ответа на момент УВО12 составила 5,4%, через 7 лет после окончания терапии ПППД – 72,4%. Единственным независимым фактором, ассоциированным с иммунологическим ответом, был высокий исходный уровень С4 компонента комплемента (ОШ 1,12; 95% ДИ 1,02-1,30;  $p=0,025$ ), при этом наибольшая информативность в ROC-анализе была подтверждена для концентрации более 11,4 мг/дл.

2. Клинический ответ был отмечен у 34 из 43 (79,1%) больных, при этом полный клинический ответ (исчезновение всех симптомов КГВ) был достигнут у 21 (48,8%) пациента. Кумулятивная частота клинического ответа составила 46,5% ко времени УВО12 и увеличилась до 89,7% через 7 лет после окончания терапии. Лечение ПППД привело к ремиссии поражения кожи у 33 из 36 (91,7%), суставов – у 14 из 18 (77,8%), поражения почек - у 7 из 15 (46,7%) пациентов и к улучшению симптомов периферической полинейропатии у 3 из 13 (23,1%) больных.

3. Рецидив КГВ наблюдали у 10 (29,4%) пациентов. Кумулятивная частота рецидива составила 6,2% ко времени УВО12 и 41,6% через 7 лет после окончания терапии. Высокая сумма баллов по BVAS v.3 до начала терапии ПППД ассоциирована с отсутствием ремиссии или рецидивом васкулита (ОШ 1,70; 95% ДИ 1,01-2,70;  $p=0,025$ ), при этом наибольшая информативность в ROC-анализе была подтверждена для суммы баллов по BVAS.v3 более 2.

4. У 20 пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией была выявлена моноклональная гаммапатия. После окончания терапии ПППД элиминация криоглобулинов наблюдалась у 13 (65,0%), иммунологический ответ – у 4 (33,3%), клинический ответ – у 14 (82,5%) пациентов с моноклональной гаммапатией. Развитие рецидива КГВ отмечали в 3 (17,6%) случаях.

5. После эрадикации вируса гепатита С у 20 из 43 (45,5%) пациентов с КГВ проводилась иммуносупрессивная терапия вследствие сохранения или появления новых симптомов васкулита, а также рецидива. У пациентов с поражением почек вероятность достижения клинического ответа была выше при комбинированной иммуносупрессивной и противовирусной терапии, чем при лечении только ПППД (ОШ 7,00; 95% ДИ 1,24-39,57;  $p=0,028$ ). Поражение почек было независимым фактором назначения иммуносупрессивной терапии после противовирусного лечения (ОШ 5,21; 95% ДИ 1,18-22,93;  $p=0,029$ ).

6. Выживаемость пациентов в течение 1, 3 и 5 лет после терапии ПППД составила 97,7%, 94,2% и 86,3%, соответственно. Мужской пол (ОШ 42,89; 95% ДИ 2,32-794,63;  $p=0,012$ ), высокий индекс массы тела (ОШ 1,34; 95% ДИ 1,05-1,70;  $p=0,020$ ) и наличие сахарного диабета (ОШ 31,59; 95% ДИ 2,67-375,06;  $p=0,006$ ) были ассоциированы с повышенным риском смерти.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенты с HCV-ассоциированной криоглобулинемией требуют неопределенно долгого наблюдения с контролем криоглобулинемии, уровня РФ, С4 компонента комплемента, показателей общего анализа мочи и оценкой клинической симптоматики после достижения устойчивого вирусологического ответа и ремиссии КГВ.

2. У пациентов с поражением почек следует в первую очередь рассмотреть необходимость назначения иммуносупрессивной терапии одновременно и/или после окончания лечения ПППД. Комбинированная иммуносупрессивная и противовирусная терапия повышает шансы на достижение клинического ответа у пациентов с поражением почек.

3. Наличие моноклональной гаммапатии у пациентов с HCV-ассоциированным КГВ не требует назначения иммуносупрессивной терапии в дополнение к ПППД при отсутствии тяжелых проявлений васкулита, таких как гломерулонефрит, периферическая полинейропатия или язвенно-некротическое поражение кожи. У пациентов с сохранением моноклональной гаммапатии после эрадикации HCV необходимо контролировать динамику моноклональной секреции, учитывая риск развития лимфопролиферативных и плазматочных заболеваний.

4. Пациентам с HCV-ассоциированной криоглобулинемией после эрадикации вируса необходима коррекция метаболических нарушений (при их наличии), прежде всего, избыточной массы тела и сахарного диабета.

**ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ**

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

В-НХЛ – В-клеточная неходжкинская лимфома

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ГКС – глюкокортикостероиды

ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома

ДИ – доверительный интервал

ИМТ – индекс массы тела

ИСТ – иммуносупрессивная терапия

КГВ – криоглобулинемический васкулит

МКГН – мезангиокапиллярный гломерулонефрит

ММ – множественная миелома

ОШ – отношение шансов

ПВТ – противовирусная терапия

ПЕГ-ИФН $\alpha$  – пегилированный интерферон альфа

ПППД – препараты прямого противовирусного действия

РНК – рибонуклеиновая кислота

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

РФ – ревматоидный фактор

СЛЦ – свободные легкие цепи

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

УВО – устойчивый вирусологический ответ

ХБП – хроническая болезнь почек

ЦП – цирроз печени

ЭНМГ – электронейромиография

AUC – area under curve – площадь под кривой

BAFF – B-cell activating factor – активирующий фактор В-лимфоцитов

BVAS.v3 – Birmingham Vasculitis Activity Score version 3 – Бирмингемский Индекс Активности Васкулита версии 3

C4 – C4 компонент комплемента

CDA – Combined Damage Assessment Index – Комбинированный индекс оценки повреждения

HBV – hepatitis B virus – вирус гепатита В

HCV – hepatitis C virus – вирус гепатита С

MGUS – monoclonal gammopathy of indetermined significance – моноклональная гаммапатия неопределенного значения

NPV – negative predictive value – отрицательная прогностическая ценность

PPV – positive predictive value – положительная прогностическая ценность

ROC – Receiver Operating Characteristic

Se – sensitivity – чувствительность

Sp – specificity – специфичность

VDI – Vasculitis Damage Index – Индекс повреждения при васкулите

+LR – positive likelihood ratio – отношение правдоподобия положительного результата

-LR – negative likelihood ratio – отношение правдоподобия отрицательного результата

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Артемова, М.Г. Генетические полиморфизмы, ассоциированные с развитием криоглобулинемии у больных хроническим гепатитом С: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 14.01.04 / Артемова Марина Геннадьевна. – Москва, 2017. – 104 с.
2. Ассоциация нефрологов. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). / Ассоциация нефрологов // Нефрология. – 2021. – Т. 25. – № 5. – С. 10-82.
3. Всемирная Организация Здравоохранения. Гепатит С [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c> (date of access: 17.02.2023).
4. Головач, И.Ю. Криоглобулинемия и криоглобулинемический васкулит в ревматологической практике: вопросы менеджмента и лечения / И.Ю. Головач, Е.Д. Егудина, Д.Г. Рекалов, Л.В. Сапожниченко // Практикующий лікар. – 2019. – № 4. – С. 17-28.
5. Гордовская, Н.Б. Криоглобулинемический васкулит с поражением почек, ассоциированный с вирусом гепатита С: современные возможности лечения / Н.Б. Гордовская, Л.В. Козловская, С.Ю. Милованова и др. // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85. – № 6. – С. 78-84.
6. Зорников, Д.Л. Основы противоинфекционной иммунологии / Д.Л. Зорников, Н.В. Литусов. – Екатеринбург: Уральский государственный медицинский университет, 2016. – 35 с.
7. Зубкин, М.Л. Смешанная криоглобулинемия при хроническом гепатите С: трансформация представлений в условиях современной противовирусной терапии / М.Л. Зубкин, Т.А. Семенов, В.И. Червинко и др. // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2022. – Т. 11. – № 3 (42). – С. 138-150.
8. Ивашкин, В.Т. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации,

Национального научного общества инфекционистов по диагностике и лечению хронического вирусного гепатита С / В.Т. Ивашкин, В.П. Чуланов, Н.А. Мамонова и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2023. – Т. 33. – № 1. – С. 84-124.

9. Игнатова, Т.М. Криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита С: 20-летний опыт лечения / Т.М. Игнатова, Л.В. Козловская, Н.Б. Гордовская и др. // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89. – № 5. – С. 46-52.

10. Игнатова, Т.М. Эффективность лечения криоглобулинемического васкулита, ассоциированного с вирусом гепатита с: анализ 60 наблюдений / Т.М. Игнатова, Л.В. Козловская, Н.Б. Гордовская и др. // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95. – № 5. – С. 425-431.

11. Милованова, С.Ю. Смешанная криоглобулинемия, ассоциированная с хроническим гепатитом С: значение в развитии внепеченочных проявлений, методы лечения: автореф. дисс.... докт. мед наук: 14.01.04 / Милованова Светлана Юрьевна. – Москва, 2013. – 49 с.

12. Милованова, С.Ю. HCV-ассоциированная смешанная криоглобулинемия и В-клеточная неходжкинская лимфома-патогенетически связанные проблемы / С.Ю. Милованова, Л.Ю. Милованова, Н.Н. Мрыхин и др. // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90. – № 6. – С. 112-120.

13. Милованова, С.Ю. Особенности поражения почек у больных хроническим гепатитом С с криоглобулинемией / С.Ю. Милованова, С.В. Тэгай, А.В. Русских, Л.В. Козловская // Терапевтический архив. – 2011. – Т. 83. – № 11. – С. 38-44.

14. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. – 340 с.

15. Пименов, Н.Н. Гепатит С и его исходы в России: анализ заболеваемости, распространенности и смертности до начала программы

элиминации инфекции / Н.Н. Пименов, С.В. Комарова, И.В. Карандашова и др. // *Инфекционные болезни*. – 2018. – Т. 16. – № 3. – С. 37-45.

16. Тэгай, С.В. Поражение почек, ассоциированное с вирусами гепатитов В и С / С.В. Тэгай, Т.Н. Лопаткина, Е.Н. Косминкова, Л.В. Козловская // *Consilium medicum*. – 2002. – Т. 4. – № 7. – С. 337-341.

17. Чернова, О.А. Факторы, влияющие на эффективность лечения внепеченочных поражений, ассоциированных с HCV-криоглобулинемией: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 14.01.04 / Чернова Ольга Алексеевна. – М., 2016. – 24 с.

18. Adinolfi, L.E. Epidemiology, clinical spectrum and prognostic value of mixed cryoglobulinaemia in hepatitis C virus patients: a prospective study. / L.E. Adinolfi, R. Utili, V. Attanasio et al. // *The Italian journal of gastroenterology*. – 1996. – Vol. 28. – № 1. – P. 1-9.

19. Andreone, P. Prevalence of Monoclonal Gammopathies in Patients with Hepatitis C Virus Infection / P. Andreone, A.L. Zignego, C. Cursaro et al. // *Annals of Internal Medicine*. – 1998. – Vol. 129. – № 4. – P. 294-298.

20. Antonelli, A. Thyroid disorders in chronic hepatitis C / A. Antonelli, C. Ferri, A. Pampana et al. // *The American Journal of Medicine*. – 2004. – Vol. 117. – № 1. – P. 10-13.

21. Arase, Y. Glomerulonephritis in autopsy cases with hepatitis C virus infection / Y. Arase, K. Ikeda, N. Murashima et al. // *Internal medicine*. – 1998. – Vol. 37. – № 10. – P. 836-840.

22. Artemova, M. Persistent hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis following virus eradication after direct-acting antiviral therapy / M. Artemova, D. Abdurakhmanov, T. Ignatova, N. Mukhin // *Hepatology*. – 2017. – Vol. 65. – № 5. – P. 1770-1771.

23. Batsaikhan, B. Persistent cryoglobulinemia after antiviral treatment is associated with advanced fibrosis in chronic hepatitis C patients / B. Batsaikhan, C.I. Huang, M.L. Yeh et al. // *PLoS ONE*. – 2022. – Vol. 17. – № 5 May. – P. e0268180.

24. Bichard, P. High prevalence of hepatitis C virus RNA in the supernatant and the cryoprecipitate of patients with essential and secondary type II mixed cryoglobulinemia / P. Bichard, A. Ounanian, M. Girard et al. // *Journal of hepatology*. – 1994. – Vol. 21. – № 1. – P. 58-63.
25. Boleto, G. Cryoglobulinemia after the era of chronic hepatitis C infection / G. Boleto, P. Ghillani-Dalbin, L. Musset et al. // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. – 2020. – Vol. 50. – № 4. – P. 695-700.
26. Bonacci, M. Virologic, Clinical, and Immune Response Outcomes of Patients With Hepatitis C Virus-Associated Cryoglobulinemia Treated With Direct-Acting Antivirals / M. Bonacci, S. Lens, M.-C. Londoño et al. // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2017. – Vol. 15. – № 4. – P. 575-583.
27. Bonacci, M. Long-Term Outcomes of Patients With HCV-Associated Cryoglobulinemic Vasculitis After Virologic Cure / M. Bonacci, S. Lens, Z. Mariño et al. // *Gastroenterology*. – 2018. – Vol. 155. – № 2. – P. 311-315.
28. Brouet, J.-C. Biologic and clinical significance of cryoglobulins: a report of 86 cases / J.-C. Brouet, J.-P. Clauvel, F. Danon et al. // *The American journal of medicine*. – 1974. – Vol. 57. – № 5. – P. 775-788.
29. Bunchorntavakul, C. Advances in HCV and Cryoglobulinemic Vasculitis in the Era of DAAs: Are We at the End of the Road? / C. Bunchorntavakul, R. Mitrani, K.R. Reddy // *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. – 2018. – Vol. 8. – № 1. – P. 81-94.
30. Cacoub, P. Cryoglobulinemia Vasculitis / P. Cacoub, C. Comarmond, F. Domont et al. // *The American Journal of Medicine*. – 2015. – Vol. 128. – № 9. – P. 950-955.
31. Cacoub, P. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection / P. Cacoub, C. Comarmond, F. Domont et al. // *Therapeutic advances in infectious disease*. – 2016. – Vol. 3. – № 1. – P. 3-14.
32. Cacoub, P. HCV-related lymphoproliferative disorders in the direct-acting antiviral era: From mixed cryoglobulinaemia to B-cell lymphoma / P. Cacoub, C.

Comarmond, M. Vieira et al. // *Journal of Hepatology*. – 2022. – Vol. 76. – № 1. – P. 174-185.

33. Cacoub, P. Mixed cryoglobulinemia and hepatitis C virus / P. Cacoub, F.L. Fabiani, L. Musset et al. // *The American journal of medicine*. – 1994. – Vol. 96. – № 2. – P. 124-132.

34. Cacoub, P. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C / P. Cacoub, T. Poynard, P. Ghillani et al. // *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. – 1999. – Vol. 42. – № 10. – P. 2204-2212.

35. Cacoub, P. Long-term Efficacy of Interferon-Free Antiviral Treatment Regimens in Patients With Hepatitis C Virus-Associated Cryoglobulinemia Vasculitis / P. Cacoub, S.N. Si Ahmed, Y. Ferfar et al. // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2019. – Vol. 17. – № 3. – P. 518-526.

36. Cacoub, P. Long-term Efficacy of Interferon-Free Antiviral Treatment Regimens in Patients With Hepatitis C Virus-Associated Cryoglobulinemia Vasculitis / P. Cacoub, S.N. Si Ahmed, Y. Ferfar et al. // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2019. – Vol. 17. – № 3. – P. 518-526.

37. Cacoub, P. Effectiveness and cost of hepatitis C virus cryoglobulinaemia vasculitis treatment: From interferon-based to direct-acting antivirals era / P. Cacoub, M. Vautier, A.C. Desbois et al. // *Liver International*. – 2017. – Vol. 37. – № 12. – P. 1805-1813.

38. Casato, M. Cryoglobulinaemia and hepatitis C virus / M. Casato, L.P. Pucillo, B. Lagana et al. // *The Lancet*. – 1991. – Vol. 337. – № 8748. – P. 1047-1048.

39. Chang, M.L. Evolution of Cryoglobulinemia in Direct-Acting Antiviral-Treated Asian Hepatitis C Patients With Sustained Virological Responses: A 4-Year Prospective Cohort Study / M.L. Chang, J.S. Cheng, Y.H. Chuang et al. // *Frontiers in Immunology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 823160.

40. Cheng, Y.-T. Rheumatoid factor and immunoglobulin M mark hepatitis C-associated mixed cryoglobulinaemia: an 8-year prospective study / Y.-T. Cheng, J.-S. Cheng, C.-H. Lin et al. // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2020. – Vol. 26. – № 3.

– P. 366-372.

41. Colantuono, S. Clinico-immunological outcomes of HCV-cured cryoglobulinemia: Lower relapse rate with interferon-based than interferon-free therapy / S. Colantuono, R. Marrapodi, M. Del Padre et al. // *Liver International*. – 2021. – Vol. 41. – № 1. – P. 70-75.

42. Comarmond, C. Treatment of chronic hepatitis C-associated cryoglobulinemia vasculitis at the era of direct-acting antivirals / C. Comarmond, P. Cacoub, D. Saadoun // *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 13. – P. 1756284820942617.

43. Comarmond, C. Direct-Acting Antiviral Therapy Restores Immune Tolerance to Patients With Hepatitis C Virus-Induced Cryoglobulinemia Vasculitis / C. Comarmond, M. Garrido, S. Pol et al. // *Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 152. – № 8. – P. 2052-2062.

44. Dammacco, F. Clinical practice: hepatitis C virus infection, cryoglobulinemia and cryoglobulinemic vasculitis / F. Dammacco, G. Lauletta, S. Russi et al. // *Clinical and Experimental medicine*. – 2019. – Vol. 19. – P. 1-21.

45. Dammacco, F. The wide spectrum of cryoglobulinemic vasculitis and an overview of therapeutic advancements / F. Dammacco, G. Lauletta, A. Vacca // *Clinical and Experimental Medicine*. – 2022.

46. Dammacco, F. The expanding spectrum of HCV-related cryoglobulinemic vasculitis: a narrative review / F. Dammacco, V. Racanelli, S. Russi, D. Sansonno // *Clinical and Experimental Medicine*. – 2016. – Vol. 16. – № 3. – P. 233-242.

47. Danishwar, M. Persistence of Cryoglobulinemic Vasculitis after DAA Induced HCV Cure / M. Danishwar, Z. Jamil, S. Khan et al. // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 11. – № 4. – P. 984.

48. Desbois, A.C. Cryoglobulinemia: An update in 2019 / A.C. Desbois, P. Cacoub, D. Saadoun // *Joint bone spine*. – 2019. – Vol. 86. – № 6. – P. 707-713.

49. El-Serag, H.B. Extrahepatic manifestations of hepatitis C among United States male veterans / H.B. El-Serag, H. Hampel, C. Yeh, L. Rabeneck // *Hepatology*. –

2002. – Vol. 36. – № 6. – P. 1439-1445.

50. Emery, J.S. Efficacy and Safety of Direct Acting Antivirals for the Treatment of Mixed Cryoglobulinemia / J.S. Emery, M. Kuczynski, D. La et al. // Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG. – 2017. – Vol. 112. – № 8. – P. 1298-1308.

51. Exley, A.R. Development and initial validation of the vasculitis damage index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides / A.R. Exley, P.A. Bacon, R.A. Luqmani et al. // Arthritis & Rheumatism. – 1997. – Vol. 40. – № 2. – P. 371-380.

52. Femand, J.-P. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications / J.-P. Femand, F. Bridoux, A. Dispenzieri et al. // Blood. – 2018. – Vol. 132. – № 14. – P. 1478-1485.

53. Ferri, C. Mixed cryoglobulinemia / C. Ferri // Orphanet Journal of Rare Diseases. – 2008. – Vol. 3. – P. 1-17.

54. Ferri, C. Antibodies to hepatitis C virus in patients with mixed cryoglobulinemia / C. Ferri, F. Greco, G. Longombardo et al. // Arthritis & Rheumatism. – 1991. – Vol. 34. – № 12. – P. 1606-1610.

55. Ferri, C. International diagnostic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic manifestations. A multidisciplinary expert statement / C. Ferri, M. Ramos-Casals, A.L. Zignego et al. // Autoimmunity Reviews. – 2016. – Vol. 15. – № 12. – P. 1145-1160.

56. Ferri, C. Hepatitis C virus syndrome: A constellation of organ-and non-organ specific autoimmune disorders, B-cell non-Hodgkin's lymphoma, and cancer / C. Ferri, M. Sebastiani, D. Giuggioli et al. // World journal of hepatology. – 2015. – Vol. 7. – № 3. – P. 327.

57. Ferri, C. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients / C. Ferri, M. Sebastiani, D. Giuggioli et al. // Seminars in Arthritis and Rheumatism. – 2004. – Vol. 33. – № 6. – P. 355-374.

58. Flossmann, O. Development of comprehensive disease assessment in

systemic vasculitis / O. Flossmann, P. Bacon, K. de Groot et al. // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2007. – Vol. 66. – № 3. – P. 283 LP - 292.

59. Freitas-de Aguiar, M. Prevalence of cryoglobulinemia and cryoglobulinemic vasculitis in chronically HCV-infected Brazilian patients / M. Freitas-de Aguiar, A.L. Faria-Janes, G.I. Garcia-Brandes et al. // *Annals of Hepatology*. – 2019. – Vol. 18. – № 5. – P. 685-692.

60. Gragnani, L., Cerretelli, G., Lorini, S., Steidl, C., Giovannelli, A., Monti, M., Petraccia, L., Sadalla, S., Urraro, T., Caini, P., Xheka, A., Simone, A., Arena, U., Matucci-Cerinic, M., Vergani, D., Laffi, G., & Zignego, A.L. Interferon-free therapy in hepatitis C virus mixed cryoglobulinaemia: a prospective, controlled, clinical and quality of life analysis / A.L. Gragnani, L., Cerretelli, G., Lorini, S., Steidl, C., Giovannelli, A., Monti, M., Petraccia, L., Sadalla, S., Urraro, T., Caini, P., Xheka, A., Simone, A., Arena, U., Matucci-Cerinic, M., Vergani, D., Laffi, G., & Zignego // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2018. – Vol. 48. – № 4. – P. 440–450.

61. Gragnani, L., Fognani, E., Piluso, A., Boldrini, B., Urraro, T., Fabbrizzi, A., Stasi, C., Ranieri, J., Monti, M., Arena, U., Iannacone, C., Laffi, G., Zignego, A. L., & M.S.G. Long-term effect of HCV eradication in patients with mixed cryoglobulinemia: a prospective, controlled, open-label, cohort study / & M.S.G. Gragnani, L., Fognani, E., Piluso, A., Boldrini, B., Urraro, T., Fabbrizzi, A., Stasi, C., Ranieri, J., Monti, M., Arena, U., Iannacone, C., Laffi, G., Zignego, A. L. // *Hepatology (Baltimore, Md.)*. – 2015. – Vol. 61. – № 4. – P. 1145–1153.

62. Gragnani, L. Notch4 and mhc class II polymorphisms are associated with hcv-related benign and malignant lymphoproliferative diseases / L. Gragnani, E. Fognani, V. De Re et al. // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8. – № 42. – P. 71528.

63. Gragnani, L. Hematological and genetic markers in the rational approach to patients with HCV sustained virological response with or without persisting cryoglobulinemic vasculitis / L. Gragnani, S. Lorini, S. Marri et al. // *Hepatology*. – 2021. – Vol. 74. – № 3. – P. 1164-1173.

64. Gragnani, L. Predictors of long-term cryoglobulinemic vasculitis outcomes

after HCV eradication with direct-acting antivirals in the real-life / L. Gragnani, S. Lorini, S. Marri et al. // *Autoimmunity Reviews*. – 2022. – Vol. 21. – № 1. – P. 102923.

65. Gragnani, L. Genetic determinants in hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia: Role of polymorphic variants of BAFF promoter and Fc $\gamma$  receptors / L. Gragnani, A. Piluso, C. Giannini et al. // *Arthritis & Rheumatism*. – 2011. – Vol. 63. – № 5. – P. 1446-1451.

66. Gragnani, L. Prospective study of guideline-tailored therapy with direct-acting antivirals for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia / L. Gragnani, M. Visentini, E. Fognani et al. // *Hepatology*. – 2016. – Vol. 64. – № 5. – P. 1473-1482.

67. Gulli, F. Cryoglobulin test and cryoglobulinemia hepatitis C-virus related / F. Gulli, S.A. Santini, C. Napodano et al. // *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*. – 2017. – Vol. 9. – № 1.

68. Kondili, L.A. A prospective study of direct-acting antiviral effectiveness and relapse risk in HCV cryoglobulinemic vasculitis by the Italian PITER cohort / L.A. Kondili, M. Monti, M.G. Quaranta et al. // *Hepatology*. – 2022. – Vol. 76. – № 1. – P. 220-232.

69. Landau, D. Relapse of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis in patients with sustained viral response / D. Landau, D. Saadoun, P. Halfon et al. // *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. – 2008. – Vol. 58. – № 2. – P. 604-611.

70. Lauletta, G. Impact of cryoglobulinemic syndrome on the outcome of chronic hepatitis C virus infection: a 15-year prospective study / G. Lauletta, S. Russi, V. Conteduca et al. // *Medicine*. – 2013. – Vol. 92. – № 5. – P. 245.

71. Lerner, A.B. Studies of cryoglobulins; unusual purpura associated with the presence of a high concentration of cryoglobulin (cold precipitable serum globulin) / A.B. Lerner, C.J. Watson // *The American journal of the medical sciences*. – 1947. – Vol. 214. – № 4. – P. 410-415.

72. Levo, Y. Association between hepatitis B virus and essential mixed cryoglobulinemia / Y. Levo, P.D. Gorevic, H.J. Kassab et al. // *New England Journal of*

Medicine. – 1977. – Vol. 296. – № 26. – P. 1501-1504.

73. Lingala, S. Natural History of Hepatitis C / S. Lingala, M.G. Ghany // Gastroenterology Clinics of North America. – 2015. – Vol. 44. – № 4. – P. 717-734.

74. Lospalluto, J. Cryoglobulinemia based on interaction between a gamma macroglobulin and 7S gamma globulin / J. Lospalluto, B. Dorward, W. Miller, M. Ziff // The American journal of medicine. – 1962. – Vol. 32. – № 1. – P. 142-147.

75. Lunel, F. Cryoglobulinemia in chronic liver diseases: role of hepatitis C virus and liver damage / F. Lunel, L. Musset, P. Cacoub et al. // Gastroenterology. – 1994. – Vol. 106. – № 5. – P. 1291-1300.

76. Majumdar, A. Systematic review: current concepts and challenges for the direct-acting antiviral era in hepatitis C cirrhosis / A. Majumdar, M.T. Kitson, S.K. Roberts // Alimentary Pharmacology & Therapeutics. – 2016. – Vol. 43. – № 12. – P. 1276-1292.

77. Mazzaro, C. Long-term effects of the new direct antiviral agents (DAAs) therapy for HCV-related mixed cryoglobulinaemia without renal involvement: a multicentre open-label study / C. Mazzaro, L. Dal Maso, L. Quartuccio et al. // Clinical and Experimental Rheumatology. – 2018. – Vol. 36. – № 2, Suppl. 111. – P. S107-S114.

78. Meltzer, M. Cryoglobulinemia - A study of twenty-nine patients: I. IgG and IgM cryoglobulins and factors affecting cryoprecipitability / M. Meltzer, E.C. Franklin // The American Journal of Medicine. – 1966. – Vol. 40. – № 6. – P. 828-836.

79. Monti, G. Incidence and Characteristics of Non-Hodgkin Lymphomas in a Multicenter Case File of Patients With Hepatitis C Virus–Related Symptomatic Mixed Cryoglobulinemias / G. Monti, P. Pioltelli, F. Saccardo et al. // Archives of Internal Medicine. – 2005. – Vol. 165. – № 1. – P. 101-105.

80. Mukhtyar, C. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3) / C. Mukhtyar, R. Lee, D. Brown et al. // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2009. – Vol. 68. – № 12. – P. 1827 LP - 1832.

81. Napodano, C. Cryoglobulins: Identification, classification, and novel biomarkers of mysterious proteins / C. Napodano, F. Gulli, G.L. Rapaccini et al. //

Advances in clinical chemistry. – 2021. – Vol. 104. – P. 299-340.

82. Pascual, M. Hepatitis C Virus in Patients with Cryoglobulinemia Type II / M. Pascual, L. Perrin, E. Giostra, J.A. Schifferli // *The Journal of Infectious Diseases*. – 1990. – Vol. 162. – № 2. – P. 569-570.

83. Pawlotsky, J.-M. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: final update of the series / J.-M. Pawlotsky, F. Negro, A. Aghemo et al. // *Journal of hepatology*. – 2020. – Vol. 73. – № 5. – P. 1170-1218.

84. Pawlotsky, J.-M. Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: A prospective case-control study / J.-M. Pawlotsky, M. Ben Yahia, C. Andre et al. // *Hepatology*. – 1994. – Vol. 19. – № 4. – P. 841-848.

85. Pontet, F. Biclonal immunoglobulin M dysglobulinaemia: evolving aspects in a case of primary Sjögren's syndrome / F. Pontet, C. Halimi, A. Brocard, T. Delacour. – 1997.

86. Pozzato, G. Direct-acting antiviral agents for hepatitis C virus-mixed cryoglobulinaemia: dissociated virological and haematological responses / G. Pozzato, C. Mazzaro, M. Artemova et al. // *British Journal of Haematology*. – 2020. – Vol. 191. – № 5. – P. 775-783.

87. Quartuccio, L. Management of mixed cryoglobulinemia with rituximab: evidence and consensus-based recommendations from the Italian Study Group of Cryoglobulinemia (GISC) / L. Quartuccio, A. Bortoluzzi, C.A. Scirè et al. // *Clinical rheumatology*. – 2022. – P. 1-12.

88. Quartuccio, L. Validation of the classification criteria for cryoglobulinaemic vasculitis / L. Quartuccio, M. Isola, L. Corazza et al. // *Rheumatology*. – 2014. – Vol. 53. – № 12. – P. 2209-2213.

89. Ramos-Casals, M. The cryoglobulinaemias / M. Ramos-Casals, J.H. Stone, M.C. Cid, X. Bosch // *The Lancet*. – 2012. – Vol. 379. – № 9813. – P. 348-360.

90. Roccatello, D. Cryoglobulinaemia / D. Roccatello, D. Saadoun, M. Ramos-Casals et al. // *Nature Reviews Disease Primers*. – 2018. – Vol. 4. – № 1. – P. 11.

91. Rodríguez-García, A. Efficacy of Antiviral Treatment in Hepatitis C Virus

(HCV)-Driven Monoclonal Gammopathies Including Myeloma / A. Rodríguez-García, M. Linares, M.L. Morales et al. // *Frontiers in Immunology*. – 2022. – Vol. 12. – P. 797209.

92. Saadoun, D. Efficacy and Safety of Sofosbuvir Plus Daclatasvir for Treatment of HCV-Associated Cryoglobulinemia Vasculitis / D. Saadoun, S. Pol, Y. Ferfar et al. // *Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 153. – № 1. – P. 49-52.

93. Saadoun, D. Rituximab plus Peg-interferon- $\alpha$ /ribavirin compared with Peg-interferon- $\alpha$ /ribavirin in hepatitis C-related mixed cryoglobulinemia / D. Saadoun, M. Resche Rigon, D. Sene et al. // *Blood*. – 2010. – Vol. 116. – № 3. – P. 326-334.

94. Saadoun, D. Sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemia vasculitis: VASCUVALDIC study / D. Saadoun, V. Thibault, S.N. Si Ahmed et al. // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2016. – Vol. 75. – № 10. – P. 1777-1782.

95. Salama, I.I. Impact of direct-acting antiviral regimens on hepatic and extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection / I.I. Salama, H.M. Raslan, G.A. Abdel-Latif et al. // *World Journal of Hepatology*. – 2022. – Vol. 14. – № 6. – P. 1053.

96. Sanjose, S. De. Hepatitis C and non-Hodgkin lymphoma among 4784 cases and 6269 controls from the International Lymphoma Epidemiology Consortium / S. De Sanjose, Y. Benavente, C.M. Vajdic et al. // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2008. – Vol. 6. – № 4. – P. 451-458.

97. Schwartz, J. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the writing committee of the American society for apheresis: the seventh special issue / J. Schwartz, A. Padmanabhan, N. Aqui et al. // *Journal of clinical apheresis*. – 2016. – Vol. 31. – № 3. – P. 149-338.

98. Sene, D. Longterm course of mixed cryoglobulinemia in patients infected with hepatitis C virus. / D. Sene, P. Ghillani-Dalbin, V. Thibault et al. // *The Journal of Rheumatology*. – 2004. – Vol. 31. – № 11. – P. 2199 LP - 2206.

99. Sene, D. Rituximab may form a complex with iGm $\kappa$  mixed cryoglobulin and induce severe systemic reactions in patients with hepatitis C virus-induced vasculitis / D.

Sene, P. Ghillani-Dalbin, Z. Amoura et al. // *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. – 2009. – Vol. 60. – № 12. – P. 3848-3855.

100. Seo, P. The future of damage assessment in vasculitis. / P. Seo, R.A. Luqmani, O. Flossmann et al. // *The Journal of Rheumatology*. – 2007. – Vol. 34. – № 6. – P. 1357 LP - 1371.

101. Shen, Y. Thyroid Disturbance in Patients with Chronic Hepatitis C Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. / Y. Shen, X.-L. Wang, J.-P. Xie et al. // *Journal of Gastrointestinal & Liver Diseases*. – 2016. – Vol. 25. – № 2.

102. Sollima, S. Persistent mixed cryoglobulinaemia vasculitis despite hepatitis C virus eradication after interferon-free antiviral therapy / S. Sollima, L. Milazzo, A.M. Peri et al. // *Rheumatology*. – 2016. – Vol. 55. – № 11. – P. 2084-2085.

103. Songtanin, B. Burden, Outcome, and Comorbidities of Extrahepatic Manifestations in Hepatitis C Virus Infection / B. Songtanin, K. Nugent // *Biology*. – 2023. – Vol. 12. – № 1.

104. Terrier, B. Cryoglobulinemia vasculitis: an update / B. Terrier, P. Cacoub // *Current Opinion in Rheumatology*. – 2013. – Vol. 25. – № 1.

105. Terrier, B. Prognostic factors in patients with hepatitis C virus infection and systemic vasculitis / B. Terrier, O. Semoun, D. Saadoun et al. // *Arthritis & Rheumatism*. – 2011. – Vol. 63. – № 6. – P. 1748-1757.

106. Tissot, J.-D. Clinical implications of the types of cryoglobulins determined by two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis / J.-D. Tissot, M. Pietrogrande, L. Testoni, F. Invernizzi // *Haematologica*. – 1998. – Vol. 83. – № 8. – P. 693-700.

107. Trendelenburg, M. Cryoglobulins are not essential / M. Trendelenburg, J.A. Schifferli // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 1998. – Vol. 57. – № 1. – P. 3-5.

108. Visentini, M. A phase II, single-arm multicenter study of low-dose rituximab for refractory mixed cryoglobulinemia secondary to hepatitis C virus infection / M. Visentini, S. Ludovisi, A. Petrarca et al. // *Autoimmunity reviews*. – 2011. – Vol. 10. – № 11. – P. 714-719.

109. Visentini, M. Long-lasting persistence of large B-cell clones in hepatitis C

virus-cured patients with complete response of mixed cryoglobulinaemia vasculitis / M. Visentini, M. Del Padre, S. Colantuono et al. // *Liver International*. – 2019. – Vol. 39. – № 4. – P. 628-632.

110. Visentini, M. Late relapses of hepatitis C virus-cured mixed cryoglobulinaemia associated with infection or cancer / M. Visentini, L. Quartuccio, M. Del Padre et al. // *Rheumatology*. – 2018. – Vol. 57. – № 10. – P. 1870-1871.

111. Vita, S. De. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis / S. De Vita, L. Quartuccio, M. Isola et al. // *Arthritis & Rheumatism*. – 2012. – Vol. 64. – № 3. – P. 843-853.

112. Vita, S. De. Preliminary classification criteria for the cryoglobulinaemic vasculitis / S. De Vita, F. Soldano, M. Isola et al. // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2011. – Vol. 70. – № 7. – P. 1183-1190.

113. Wintrobe, M. Hyperproteinemia associated with multiple myeloma. Report of a case in which an extraordinary hyperproteinemia was associated with thrombosis of the retinal veins and symptoms suggesting Raynaud's disease. / M. Wintrobe, M. Buell // *Bull Johns Hopkins Hosp*. – 1933. – Vol. 52. – P. 156-165.

114. Younossi, Z. Extrahepatic manifestations of hepatitis C: a meta-analysis of prevalence, quality of life, and economic burden / Z. Younossi, H. Park, L. Henry et al. // *Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 150. – № 7. – P. 1599-1608.

115. Zignego, A.L. International therapeutic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic disorders. A multidisciplinary expert statement / A.L. Zignego, M. Ramos-Casals, C. Ferri et al. // *Autoimmunity Reviews*. – 2017. – Vol. 16. – № 5. – P. 523-541.

116. Zignego, A.L. Genome-wide association study of hepatitis C virus- and cryoglobulin-related vasculitis / A.L. Zignego, G.L. Wojcik, P. Cacoub et al. // *Genes & Immunity*. – 2014. – Vol. 15. – № 7. – P. 500-505.

**ПРИЛОЖЕНИЕ А**

Таблица А.29 – Анкета для телефонного опроса пациентов

<b>Дата</b>	
<b>ФИО</b>	
<b>Дата последнего визита в Клинику</b>	
Получали ли Вы терапию ПППД?	Да/Нет
<i>Если пациент получал терапию ПППД:</i>	
1. Дата приема первой дозы ПППД	
2. Длительность курса	
3. Препараты в режиме ПППД	
4. Был ли использован рибавирин?	
<i>Лабораторные исследования в течение 1 года:</i>	Дата      Результат
1. Криоглобулины	
2. Ревматоидный фактор	
3. Иммуноглобулин G	
4. C4 компонент комплемента	
5. Креатинин	
6. Общий анализ мочи	
7. При наличии – анализ мочи на суточную протеинурию	
8. РНК HCV кач. на момент УВО12	
Проводилось ли иммунохимическое исследование в течение 1 года? <i>Да/Нет</i>	
<i>Если да:</i>	Дата      Результат
1. Концентрация моноклонального белка	
2. Тип моноклонального белка	
3. Концентрация каппа-свободных легких цепей	
4. Концентрация лямбда-свободных легких цепей	
5. Соотношения каппа и лямбда свободных легких цепей	
6. Проводилась ли Вам биопсия костного мозга? Если да, какое заключение было выдано	

---

*Продолжение таблицы А.29*

---

Отмечали/-ете ли Вы какие-то из следующих симптомов? (*Нужное подчеркнуть, написать дату появления и окончания*)

1. Повышение температуры  $\geq 38^{\circ}\text{C}$
2. Необоснованная потеря веса  $\geq 2$  кг в течение 4 недель
3. Боль в мышцах
4. Незудящие высыпания на коже в виде мелких красных точек или крупных бляшек
5. Появление язв на коже
6. Боль в суставах
7. Припухлость и/или покраснение в области суставов
8. Появление крови в моче
9. Повышение артериального давления выше 140 и 90 мм рт.ст.
10. Потеря чувствительности в области верхних/нижних конечностей
11. Ощущение жжения, покалывания, ползания, мурашек в области конечностей
12. Мышечная слабость в области верхних/нижних конечностей
13. Судороги в конечностях
14. Сухость слизистой оболочки полости рта
15. Сухость поверхности глаза
16. Другой симптом:

*Если положительный ответ на 10/11/12/13:*

Обращались ли Вы за консультацией к неврологу? Если да – какое заключение было получено?

Была ли проведена ЭНМГ?

---

Как изменились симптомы с момента последнего визита в Клинику?

---

При наличии одного из симптомов: получаете ли Вы какую-либо терапию в связи с данными симптомами? (*Если да, написать дату начала, окончания, дозировки*)

ГКС (преднизолон/метилпреднизолон/дексаметазон)

---

---

*Окончание таблицы А.29*

---

Ритуксимаб

Азатиоприн

Циклофосфамид

Сульфасалазин

Другой препарат

---

Как изменились симптомы после начала иммуносупрессивной терапии?

---

Отмечали ли Вы один из следующих симптомов? (*написать дату появления/окончания*)

Увеличение каких-либо лимфоузлов? Если да, то в какой области

Ночную потливость?

Немотивированную слабость и утомляемость?

---

С момента последнего визита в Клинику был ли у Вас диагностирован:

В-клеточная неходжкинская лимфома

Макроглобулинемия Вальденстрема

Другое гематологическое заболевание (уточнить).

---

С момента последнего визита в Клинику были ли у Вас диагностированы:  
(*да/нет, написать дату диагностики*)

Острое нарушение мозгового кровообращения

Транзиторная ишемическая атака

Инфаркт миокарда

Тромбоз глубоких вен

Тромбоэмболия легочной артерии

Почечная недостаточность, требующая проведения гемодиализа

Гепатоцеллюлярная карцинома

Были ли вы включены в лист ожидания трансплантации печени?

---

*Если пациент умер: Дата смерти Причина*

---

Таблица А.30 – Однофакторный и многофакторный (с поправкой на пол и возраст) регрессионный анализ факторов, ассоциированных с клиническим ответом

Фактор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p-value	ОШ (95% ДИ)	p-value
<b>Исходные факторы</b>				
Мужской пол, n (%)	0,60 (0,13-2,68)	0,501	0,83 (0,13-5,45)	0,842
Возраст, лет	1,05 (0,99-1,13)	0,120	1,05 (0,98-1,14)	0,184
Длительность инфекции, мес.	<b>НСV-</b> 1,00 (0,99-1,01)	0,970		
Длительность КГВ, мес.	1,00 (0,99-1,01)	0,864		
Цирроз печени, n (%)	2,00 (0,43-9,33)	0,378		
РФ, МЕ/мл <sup>1</sup>	1,00 (0,99-1,01)	0,773		
С4, мг/дл <sup>2</sup>	0,97 (0,85-1,10)	0,610		
IgG, г/л <sup>3</sup>	1,64 (0,00-9,74)	0,989		
Моноклональная гаммапатия, n (%)	16,15 (0,00-22,57)	0,999		
Поражение суставов, n (%)	0,88 (0,20-3,85)	0,860		
Поражение кожи, n (%)	20,00 (2,87-139,38)	<b>0,002*</b>	20,00 (2,87-139,38)	<b>0,002*</b>
Поражение почек, n (%)	0,33 (0,07-1,51)	0,153		
Периферическая полинейропатия, n (%)	1,67 (0,30-9,42)	0,559		
Лихорадка, n (%)	0,75 (0,12-4,55)	0,754		
BVAS v.3, сумма баллов	0,98 (0,87-1,11)	0,744		
VDI, сумма баллов	1,95 (0,38-9,98)	0,421		
CDA, сумма баллов	0,79 (0,34-1,85)	0,588		

*Продолжение таблицы А.30*

**ИСТ до начала ПППД, n (%)** 2,76 (0,50-15,29) 0,244

**Факторы на момент окончания наблюдения**

**Время наблюдения после отмены ПППД, мес.** 1,01 (0,98-1,04) 0,570

**Иммунологический ответ, n (%)<sup>4</sup>** 0,43 (0,02-8,04) 0,571

**Элиминация криоглобулинов, n (%)** 1,58 (0,36-6,95) 0,542

**Моноклональная**

**гаммапатия в течение наблюдения, n (%)<sup>5</sup>** 11,25 (0,97-130,22) 0,053

**ИСТ, n (%)**

**одновременно с ПППД** 1,01 (0,19-6,26) 0,934

**после окончания ПППД** 0,31 (0,07-1,46) 0,138

**Ритуксимаб, n (%)**

**одновременно с ПППД** 4,41 (0,00-6,98) 1,000

**после окончания ПППД** 1,38 (0,14-13,56) 0,783

**ГКС, n (%)**

**одновременно с ПППД** 1,08 (0,19-6,26) 0,934

**после окончания ПППД** 0,33 (0,07-1,51) 0,153

*Примечания:*

*Для многофакторного анализа:  $R^2 = 0,22$  (Cox & Snell); 0,34 (Nagelkerke). Модель была статистически достоверна ( $p=0,001$ ). \* $p<0,05$ . <sup>1</sup>Концентрация РФ известна у 23 пациента. <sup>2</sup>Концентрация С4 известна у 26 пациентов. <sup>3</sup>Концентрация IgG известна у 11 пациентов. <sup>4</sup>Оценка иммунологического ответа проводилась у 22 пациентов. <sup>5</sup>Выявление моноклональной гаммапатии по данным, как минимум, одного исследования в течение наблюдения.*

Таблица А.31 – Однофакторный и многофакторный (с поправкой на пол и возраст) регрессионный анализ факторов, ассоциированных с полным клиническим ответом

Фактор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p-value	ОШ (95% ДИ)	p-value
<b>Исходные факторы</b>				
Мужской пол, n (%)	0,88 (0,25-3,07)	0,835	0,55 (0,10-2,92)	0,482
Возраст, лет	1,04 (0,99-1,10)	0,146	1,04 (0,97-1,11)	0,259
Длительность НСV-инфекции, мес.	1,00 (1,00-1,01)	0,245		
Длительность КГВ, мес.	1,00 (1,00-1,02)	0,244		
Цирроз печени, n (%)	3,48 (0,99-12,24)	0,052		
РФ, МЕ/мл <sup>1</sup>	1,00 (1,00-1,00)	0,371		
С4, мг/дл <sup>2</sup>	1,10 (0,98-1,25)	0,117		
IgG, г/л <sup>3</sup>	1,16 (0,85-1,59)	0,346		
Моноклональная гаммапатия, n (%)	0,24 (0,05-1,07)	0,061		
Поражение суставов, n (%)	0,74 (0,22-2,49)	0,625		
Поражение кожи, n (%)	5,59 (0,59-52,73)	0,133		
Поражение почек, n (%)	0,07 (0,01-0,39)	<b>0,002*</b>	0,49 (0,06-4,04)	0,506
Периферическая полинейропатия, n (%)	0,20 (0,05-0,88)	<b>0,033*</b>	0,31 (0,02-4,02)	0,372
Лихорадка исходно, n (%)	0,28 (0,05-1,59)	0,151		
BVAS v.3, сумма баллов	0,74 (0,58-0,95)	<b>0,019*</b>	0,75 (0,57-0,98)	<b>0,033*</b>
VDI, сумма баллов	0,29 (0,08-1,07)	0,062		

*Продолжение таблицы А.31*

<b>СДА, сумма баллов</b>	0,27 (0,09-0,79)	<b>0,016*</b>	0,27 (0,09-0,85)	<b>0,025*</b>
<b>ИСТ до начала ПППД, n (%)</b>	0,60 (0,17-2,07)	0,418		
<b>Ритуксимаб до начала ПППД, n (%)</b>	0,50 (0,04-5,97)	0,584		
<b>ГКС до начала ПППД, n (%)</b>	0,72 (0,21-2,50)	0,608		
<b>Факторы на момент окончания наблюдения</b>				
<b>Время наблюдения после отмены ПППД, мес.</b>	1,01 (0,99-1,04)	0,366		
<b>Иммунологический ответ, n (%)<sup>4</sup></b>	2,4 (0,21-27,72)	0,483		
<b>Элиминация криоглобулинов, n (%)</b>	1,33 (0,40-4,44)	0,639		
<b>Моноклональная гаммапатия в течение наблюдения, n (%)<sup>5</sup></b>	0,50 (0,06-4,00)	0,513		

*Примечания:*

*Для многофакторного анализа:  $R^2 = 0,35$  (Cox & Snell); 0,47 (Nagelkerke). Модель была статистически достоверна ( $p < 0,001$ ). \* $p < 0,05$ .<sup>1</sup>Концентрация РФ известна у 23 пациентов; <sup>3</sup>Концентрация С4 известна у 26 пациентов. <sup>3</sup>Концентрация IgG известна у 11 пациентов. <sup>4</sup>Оценка иммунологического ответа проводилась у 22 пациентов с КГВ. <sup>5</sup>Выявление моноклональной гаммапатии по данным, как минимум, одного исследования в течение наблюдения.*

Таблица А.32 – Сравнение характеристик пациентов с полным клиническим ответом без рецидива и без полного клинического ответа/с рецидивом

Параметр	Пациенты с КГВ (n=43)		p-value
	Полный КО без рецидива n=13	Нет полного КО или рецидив n=30	
<b>Исходные факторы</b>			
Мужской пол, n (%)	4 (30,8)	11 (36,7)	0,496
Возраст, лет	51,0 (43,3-60,0)	61,0 (48,0-68,0)	0,055
Длительность НСV-инфекции, мес.	144,0 (84,0-192,0)	72,0 (18,0-159,0)	0,419
Длительность КГВ, мес.	54,0 (21,0-105,0)	30,0 (12,0-60,0)	0,340
Наличие ЦП, n (%)	8 (61,5)	12 (40,0)	0,167
Креатинин, мкмоль/л	81,3 (81,3-81,3)	106,6 (78,0-160,0)	0,487
рСКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	69,8 (69,8-69,8)	58,7 (34,4-75,3)	0,800
РФ исходно <sup>1</sup> , МЕ/мл	149,0 (54,3-207,0)	127,0 (63,6-476,3)	0,488
С4 исходно <sup>2</sup> , мг/дл	14,4 (6,3-17,1)	3,9 (2,7-11,2)	0,261
IgG исходно <sup>3</sup> , г/л	12,3 (5,3-17,3)	10,2 (4,0-12,2)	0,931
Моноклональная гаммапатия, n (%)	0 (0)	7 (23,3)	0,632
Поражение суставов, n (%)	4 (30,8)	14 (46,7)	0,256
Поражение кожи, n (%)	11 (84,6)	25 (83,3)	0,648
Поражение почек, n (%)	1 (7,7)	14 (46,7)	<b>0,013*</b>
Периферическая полинейропатия, n (%)	2 (15,4)	11 (36,7)	0,151
Лихорадка, n (%)	1 (7,7)	7 (23,3)	0,233
Синдром Шегрена, n (%)	0 (0)	2 (6,9)	0,472
VDI, сумма баллов	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-1,0)	0,112

*Продолжение таблицы А.32*

<b>CDA, сумма баллов</b>	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-1,0)	<b>0,030*</b>
<b>BVAS v.3, сумма баллов</b>	2,0 (2,0-3,0)	5,0 (3,0-8,0)	<b>0,002*</b>
<b>BVAS renal</b>	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-3,0)	<b>0,035*</b>
<b>ИСТ до начала ПППД, n (%)</b>	4 (30,8)	13 (43,3)	0,336
<b>ГКС</b>	4 (30,8)	12 (40,0)	0,413
<b>Ритуксимаб</b>	0 (0)	3 (10,0)	0,329
<b>Факторы на момент окончания наблюдения</b>			
<b>Моноклональная гаммапатия в течение наблюдения<sup>4</sup>, n (%)</b>	1 (7,7)	9 (30,0)	0,526
<b>Элиминация криоглобулинов, n (%)</b>	8 (61,5)	18 (60,0)	0,600
<b>Иммунологический ответ<sup>5</sup>, n (%)</b>	3 (42,9)	2 (11,8)	0,126
<b>ИСТ одновременно с ПППД, n (%)</b>	1 (7,7)	9 (30,0)	0,113
<b>ГКС</b>	1 (7,7)	9 (30,0)	0,113
<b>Ритуксимаб</b>	0 (0)	1 (3,3)	0,698
<b>Наблюдение после отмены ПППД, мес.</b>	59,0 (35,5-69,0)	36,6 (21,6-67,0)	0,122

*Примечания:*

*Количественные данные представлены в виде: медиана (25-75 перцентили).*

*\* $p < 0,05$ . <sup>1</sup>Концентрация РФ известна у 23 пациента. <sup>2</sup>Концентрация С4 известна у 26 пациентов. <sup>3</sup>Концентрация IgG известна у 11 пациентов. <sup>4</sup>Выявление моноклональной гаммапатии по данным, как минимум, одного исследования в течение наблюдения. <sup>5</sup>Оценка иммунологического ответа проводилась у 22 пациентов.*

Таблица А.33 – Однофакторный и многофакторный (с поправкой на пол и возраст) регрессионный анализ факторов, ассоциированных с отсутствием ремиссии или рецидивом КГВ

Фактор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p-value	ОШ (95% ДИ)	p-value
<b>Исходные факторы</b>				
Мужской пол, n (%)	1,30 (0,32-5,24)	0,710	1,64 (0,28-9,58)	0,585
Возраст, лет	0,95 (0,89-1,01)	0,085	0,94 (0,88-1,01)	0,056
Длительность HCV-инфекции, мес.	1,00 (0,99-1,01)	0,727		
Длительность КГВ, мес.	1,00 (0,99-1,01)	0,433		
Цирроз печени, n (%)	0,42 (0,11-1,58)	0,199		
РФ, МЕ/мл <sup>1</sup>	1,00 (0,99-1,00)	0,303		
С4, мг/дл <sup>2</sup>	0,92 (0,82-1,03)	0,157		
IgG, г/л <sup>3</sup>	0,99 (0,85-1,16)	0,921		
Моноклональная гаммапатия, n (%)	1,47 (0,99-1,64)	0,999		
Поражение суставов, n (%)	1,97 (0,50-7,82)	0,336		
Поражение кожи, n (%)	0,91 (1,15-5,43)	0,917		
Поражение почек, n (%)	10,50 (1,21-91,27)	<b>0,033*</b>	2,68 (0,24-30,37)	0,427
Периферическая полинейропатия, n (%)	3,18 (0,59-17,08)	0,177		
BVAS v.3, сумма баллов	1,53 (1,02-2,30)	<b>0,039*</b>	1,70 (1,01-2,70)	<b>0,025*</b>
VDI, сумма баллов	3,58 (0,71-18,13)	0,124		
CDA, сумма баллов	3,48 (0,89-13,56)	0,073		

*Продолжение таблицы А.33*

<b>ИСТ до начала ПППД, n (%)</b>	1,72 (0,43-6,85)	0,441
<b>Факторы на момент окончания наблюдения</b>		
<b>Время наблюдения после отмены ПППД, мес.</b>	0,98 (0,96-1,01)	0,236
<b>Иммунологический ответ, n (%)<sup>4</sup></b>	0,49 (0,07-3,19)	0,451
<b>Элиминация криоглобулинов, n (%)</b>	0,63 (1,17-2,36)	0,488
<b>Моноклональная гаммапатия в течение наблюдения, n (%)<sup>5</sup></b>	0,01 (0,00-2,01)	0,999
<b>ИСТ одновременно с ПППД, n (%)</b>	5,14 (0,58-65,49)	0,142

*Примечания:*

*Для многофакторного анализа:  $R^2 = 0,29$  (Cox & Snell); 0,41 (Nagelkerke). Модель была статистически достоверна ( $p=0,001$ ). \* $p < 0,05$ . <sup>1</sup>Концентрация РФ известна у 23 пациента. <sup>2</sup>Концентрация С4 известна у 26 пациентов. <sup>3</sup>Концентрация IgG известна у 11 пациентов. <sup>4</sup>Оценка иммунологического ответа проводилась у 22 пациентов. <sup>5</sup>Выявление моноклональной гаммапатии по данным, как минимум, одного исследования в течение наблюдения.*

Таблица А.34 – Сравнение характеристик пациентов, которым потребовалось и не потребовалось назначение или усиление иммуносупрессивной терапии (ИСТ) после окончания ПППД

Параметр	Пациенты с КГВ (n=43)		p-value
	ИСТ окончания ПППД n=20	после Нет ИСТ окончания ПППД n=23	
<b>Исходные факторы</b>			
Мужской пол, n (%)	8 (40,0)	7 (30,4)	0,368
Возраст, лет	48,5 (41,8-57,0)	60,0 (48,0-65,0)	0,061
Длительность НСV-инфекции, мес.	60,0 (30,0-213,0)	108,0 (42,0-168,0)	0,922
Длительность КГВ, мес.	24,0 (0,0-51,0)	54,0 (15,0-141,0)	<b>0,031*</b>
Цирроз печени, n (%)	5 (25,0)	15 (65,2)	<b>0,009*</b>
Креатинин, мкмоль/л	110,0 (78,2-165,0)	95,8 (84,2-118,4)	0,794
рСКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	62,0 (34,5-82,5)	54,0 (42,7-65,0)	0,514
РФ, МЕ/мл <sup>1</sup>	135,0 (81,6-529,5)	149,0 (52,3-226,8)	0,333
С4, мг/дл <sup>2</sup>	7,4 (2,3-12,2)	7,8 (2,8-16,2)	0,590
IgG, г/л <sup>3</sup>	4,0 (3,9-12,2)	12,5 (9,9-17,3)	0,465
Моноклональная гаммапатия, n (%)	7 (70)	5 (71,4)	0,686
Поражение суставов, n (%)	8 (40,0)	10 (43,5)	0,532
Поражение кожи, n (%)	17 (85,0)	19 (86,4)	0,620
Поражение почек, n (%)	11 (55,0)	4 (17,3)	<b>0,011*</b>
Протеинурия	8 (40,0)	3 (13,0)	<b>0,047*</b>
Гематурия	8 (40,0)	3 (13,0)	<b>0,037*</b>
Синдром Шегрена, n (%)	1 (5,3)	1 (4,3)	0,706

*Продолжение таблицы А.34*

<b>Периферическая полинейропатия, n (%)</b>	4 (20,0)	9 (39,1)	0,152
<b>BVAS v.3, сумма баллов</b>	5,0 (3,0-6,5)	3,0 (2,0-6,0)	<b>0,043*</b>
<b>BVAS renal</b>	0,0 (0,0-3,0)	0,0 (0,0-0,0)	<b>0,043*</b>
<b>VDI, сумма баллов</b>	0,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,095
<b>VDI renal</b>	0,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-0,0)	<b>0,007*</b>
<b>CDA, сумма баллов</b>	0,0 (0,0-1,3)	0,0 (0,0-0,5)	0,146
<b>CDA renal</b>	0,0 (0,0-1,3)	0,0 (0,0-0,0)	<b>0,031*</b>
<b>ИСТ до начала ПППД, n (%)</b>	12 (60,0)	5 (21,7)	<b>0,012*</b>
<b>ГКС</b>	11 (55,0)	5 (21,7)	<b>0,026*</b>
<b>Ритуксимаб</b>	3 (15,0)	0 (0)	0,092
<b>Факторы на момент окончания наблюдения</b>			
<b>Моноклональная гаммапатия в течение наблюдения, n (%)<sup>4</sup></b>	12 (80,0)	5 (71,4)	0,523
<b>Элиминация криоглобулинов, n (%)</b>	10 (50,0)	16 (69,6)	0,160
<b>Иммунологический ответ, n (%)<sup>5</sup></b>	1 (10,0)	6 (50,0)	0,059
<b>Наблюдение после отмены ПППД, мес.</b>	27,8 (19,8-52,8)	60,0 (34,5-70,5)	0,221

*Примечания:*

*Количественные данные представлены в виде: медиана (25-75 перцентили). \*p < 0,05. <sup>1</sup>Концентрация РФ известна у 23 пациента. <sup>2</sup>Концентрация С4 известна у 26 пациентов. <sup>3</sup>Концентрация IgG известна у 11 пациентов. <sup>4</sup>Выявление моноклональной гаммапатии по данным, как минимум, одного исследования в течение наблюдения. <sup>5</sup>Оценка иммунологического ответа проводилась у 22 пациентов.*

Таблица А.35 – Однофакторный и многофакторный (с поправкой на пол и возраст) регрессионный анализ факторов, ассоциированных с риском назначения иммуносупрессивной терапии после ПППД

Фактор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p-value	ОШ (95% ДИ)	p-value
<b>Исходные факторы</b>				
Мужской пол, n (%)	1,52 (0,43-5,38)	0,513	2,81 (0,59-13,41)	0,195
Возраст, лет	0,95 (0,90-1,01)	0,085	0,98 (0,92-1,04)	0,431
Длительность НСV-инфекции, мес.	1,00 (0,99-1,01)	0,578		
Длительность КГВ, мес.	0,98 (0,97-0,99)	<b>0,033*</b>	0,97 (0,95-1,04)	0,129
Цирроз печени, n (%)	0,11 (0,01-0,17)	0,068		
РФ, МЕ/мл <sup>1</sup>	1,00 (0,99-1,00)	0,911		
С4, мг/дл <sup>2</sup>	0,99 (0,89-1,09)	0,776		
IgG, г/л <sup>3</sup>	0,95 (0,81-1,12)	0,554		
Моноклональная гаммапатия, n (%)	0,93 (0,11-7,82)	0,949		
Поражение суставов, n (%)	0,87 (0,26-2,93)	0,818		
Поражение кожи, n (%)	1,19 (0,23-6,11)	0,832		
Поражение почек, n (%)	5,81 (1,44-23,36)	<b>0,013*</b>	5,21 (1,18-22,93)	<b>0,029*</b>
Периферическая полинейропатия, n (%)	0,39 (0,10-1,54)	0,179		
BVAS v.3, сумма баллов	1,03 (0,93-1,15)	0,544		
VDI, сумма баллов	2,98 (0,85-10,39)	0,087		

<i>Продолжение таблицы А.35</i>				
<b>СДА, сумма баллов</b>	1,88 (0,85-4,19)	0,120		
<b>ИСТ до начала ПППД, n (%)</b>	5,40 (1,42-20,52)	<b>0,013*</b>	4,86 (1,17-20,19)	<b>0,030*</b>
<b>Факторы на момент окончания наблюдения</b>				
<b>Время наблюдения после отмены ПППД, мес.</b>	0,97 (0,95-0,99)	<b>0,036*</b>	0,99 (0,94-1,03)	0,472
<b>Иммунологический ответ, n (%)<sup>4</sup></b>	0,11 (0,01-1,17)	0,068		
<b>Элиминация криоглобулинов, n (%)</b>	0,44 (0,13-1,52)	0,194		
<b>Моноклональная гаммапатия в течение наблюдения, n (%)<sup>5</sup></b>	1,60 (0,20-12,69)	0,656		
<b>ИСТ одновременно с ПППД, n (%)</b>	3,71 (0,00-5,84)	0,999		

**Примечания:**

Для многофакторного анализа:  $R^2 = 0,24$  (Cox & Snell);  $0,32$  (Nagelkerke). Модель была статистически достоверна ( $p=0,003$ ). \* $p < 0,05$ . <sup>1</sup>Концентрация РФ известна у 23 пациента. <sup>2</sup>Концентрация С4 известна у 26 пациентов. <sup>3</sup>Концентрация IgG известна у 11 пациентов. <sup>4</sup>Оценка иммунологического ответа проводилась у 22 пациентов. <sup>5</sup>Выявление моноклональной гаммапатии по данным, как минимум, одного исследования в течение наблюдения.

Таблица А.36 – Однофакторный и многофакторный (с поправкой на возраст) регрессионный анализ факторов, ассоциированных выживаемостью

Фактор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p-value	ОШ (95% ДИ)	p-value
<b>Все пациенты (n=89)</b>				
Мужской пол, n (%)	5,68 (1,08-30,00)	<b>0,041*</b>	42,89 (2,32-794,63)	<b>0,012*</b>
Возраст исходно, лет	1,03 (0,96-1,11)	0,348	1,04 (0,94-1,15)	0,443
ИМТ исходно, кг/м <sup>2</sup>	1,17 (1,01-1,35)	<b>0,038*</b>	1,34 (1,05-1,70)	<b>0,020*</b>
Сахарный диабет, n (%)	8,72 (1,85-41,05)	<b>0,006*</b>	31,59 (2,67-375,06)	<b>0,006*</b>
Онкологическое заболевание, n (%)	1,14 (0,13-10,39)	0,906		
Гипертоническая болезнь, n (%)	2,69 (0,60-12,05)	0,196		
Длительность HCV-инфекции, мес.	0,99 (0,98-1,00)	0,195		
Цирроз печени исходно, n (%)	3,00 (0,34-26,19)	0,320		
РФ исходно, МЕ/мл <sup>1</sup>	1,00 (0,99-1,01)	0,922		
С4 исходно, мг/дл <sup>2</sup>	1,08 (0,95-1,23)	0,221		
IgG исходно, г/л <sup>3</sup>	0,82 (0,66-1,02)	0,076		
АЛТ исходно, Ед/л	1,00 (0,99-1,01)	0,829		
Креатинин исходно, мкмоль/л	1,01 (0,99-1,02)	0,198		
Моноклональная гаммапатия в течение наблюдения, n (%) <sup>4</sup>	1,00 (0,99-1,01)	0,999		

*Продолжение таблицы А.36*

<b>Элиминация криоглобулинов, n (%)</b>	2,17 (0,41-11,41)	0,360
<b>Иммунологический ответ, n (%)<sup>5</sup></b>	0,51 (0,05-5,48)	0,581
<b>Пациенты с КГВ (n=43)</b>		
<b>Поражение суставов исходно, n (%)</b>	1,00 (0,99-1,02)	0,998
<b>Поражение кожи исходно, n (%)</b>	1,40 (0,99-2,23)	0,999
<b>Поражение почек исходно, n (%)</b>	0,93 (0,08-11,16)	0,953
<b>Периферическая полинейропатия исходно, n (%)</b>	1,00 (0,99-1,01)	0,999
<b>BVAS v.3 исходно, сумма баллов</b>	1,03 (0,86-1,23)	0,783
<b>VDI исходно, сумма баллов</b>	1,00 (0,99-1,01)	0,999
<b>CDA исходно, сумма баллов</b>	1,00 (0,99-1,02)	0,998
<b>Длительность КГВ, мес.</b>	0,98 (0,94-1,02)	0,338
<b>Клинический ответ, n (%)</b>	0,50 (0,04-6,23)	0,590
<b>Рецидив, n (%)</b>	1,00 (0,99-1,01)	0,999
<b>ИСТ до начала ППД, n (%)</b>	1,00 (0,99-1,01)	0,999

---

*Окончание таблицы А.36*

---

**ИСТ одновременно с ПППД, n (%)**      1,00 (0,99-1,01)      0,999

---

**ИСТ после ПППД, n (%)**      0,93 (0,08-11,16)      0,953

---

*Примечания:*

*Для многофакторного анализа:  $R^2 = 0,26$  (Cox & Snell); 0,51 (Nagelkerke). Модель была статистически достоверна ( $p < 0,001$ ). \* $p < 0,05$ . <sup>1</sup>Концентрация РФ известна у 71 пациента. <sup>2</sup>Концентрация С4 известна у 43 пациентов. <sup>3</sup>Концентрация IgG известна у 30 пациентов. <sup>4</sup>Выявление моноклональной гаммапатии по данным, как минимум, одного исследования в течение наблюдения. <sup>5</sup>Оценка иммунологического ответа проводилась у 37 пациентов.*

---