

*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

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» на факультете фундаментальной медицины, кафедре внутренних болезней

**Научный руководитель:**

**Краснова Татьяна Николаевна**, кандидат медицинских наук, доцент.

**Официальные оппоненты:**

**Зубкин Михаил Леонидович**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель клинико-диагностического отдела Федерального бюджетного учреждения науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора;

**Никитин Игорь Геннадиевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

**Климова Елена Анатольевна**, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «\_\_»\_\_\_\_\_ 2024 года в \_\_\_ час. 00 мин. на заседании диссертационного совета 0300.004 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, ГБУЗ «ГКБ им. В.В.Виноградова ДЗМ»)

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Автореферат разослан «\_\_»\_\_\_\_\_ 2024 года

Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук, доцент

Шаваров Андрей Анатольевич

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы**

Инфекция вирусом гепатита С (HCV-инфекция) может привести к развитию не только цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, но и целого ряда внепеченочных поражений, таких как смешанная криоглобулинемия (СКГ) и В-клеточная неходжкинская лимфома [Милованова С., 2018; Ferri С., 2008].

СКГ отмечается у 40-60% пациентов с HCV-инфекцией и в большинстве случаев протекает бессимптомно, однако у 5-30% пациентов развивается криоглобулинемический васкулит (КГВ), характеризующийся поражением, прежде всего, кожи, суставов, почек и периферической нервной системы [Игнатова Т., 2017; Zignego А., 2017].

Основной целью терапии HCV-ассоциированной СКГ является эрадикация вируса. Достижение устойчивого вирусологического ответа устраняет хроническую стимуляцию В-лимфоцитов вирусными антигенами и, следовательно, подавляет избыточную В-клеточную пролиферацию, лежащую в основе развития КГВ и В-клеточной неходжкинской лимфомы [Salama I., 2022].

В настоящее время золотым стандартом терапии HCV-инфекции стали 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 HCV-ассоциированной СКГ [Dammasso F., 2022].

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 [Salama I., 2022]. Вместе с тем криоглобулинемия может сохраняться более, у чем половины пациентов, достигших авиремии в результате противовирусной терапии [Артемова М., 2017]. Кроме того, проявления криоглобулинемического васкулита, в особенности, поражение почек и периферической нервной системы, могут персистировать или рецидивировать после достижения устойчивого вирусологического ответа, что зачастую требует присоединения иммуносупрессивной терапии [Danishwar M., 2022].

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

### **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 [Gagnani L.,

2022]. 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 [Kondili L., 2022].

Согласно результатам исследований, частота клинического ответа на противовирусную терапию варьирует в зависимости от характера проявлений и тяжести КГВ [Cacoub P., 2019; Gragnani L., 2022; Kondili L., 2022]. 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 [Salama I., 2022].

### **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 и 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, клинического ответа и рецидива, 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 нуждаются в назначении иммуносупрессивной терапии после окончания противовирусного лечения вследствие сохранения или рецидива симптомов васкулита. Выделены группы пациентов, которым будет необходима иммуносупрессивная терапия после окончания 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 криоглобулинемии и проявлений КГВ, рецидива или развития новых симптомов васкулита. Выделены факторы, ассоциированные с достижением иммунологического и клинического ответа, рецидива. Определены группы пациентов, которым с большей вероятностью будет необходима иммуносупрессивная терапия. Проведена оценка выживаемости и факторов риска неблагоприятного прогноза. 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.

## **Личный вклад**

Автор работы принимала непосредственное участие во всех этапах диссертационного исследования – осуществляла анализ научной литературы, устанавливала цели и задачи исследования, разрабатывала дизайн и методы исследования, обрабатывала первичную медицинскую документацию и создавала базу данных пациентов, проводила телефонное анкетирование больных, осуществляла анализ, обобщение, статистическую обработку и интерпретацию данных, подготовку и обсуждение полученных результатов в научных публикациях.

## **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация, выполненная Гавришевой Софией Владимировной, соответствует паспорту специальности 3.1.18. Внутренние болезни, а именно п.2: «Изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований» и п.4: «Изучение

механизмов действия, эффективности и безопасности лекарственных препаратов и немедикаментозных способов воздействия».

### **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.), European Association for the Study of the Liver (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.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

В исследование были включены 89 пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией, 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.).

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

Диагноз КГВ был установлен в соответствии с предварительными классификационными критериями по De Vita и соавт. [De Vita S., 2011]. Пациенты, у которых была выявлена криоглобулинемия, но отсутствовали клинические признаки КГВ, составили группу бессимптомной криоглобулинемии.

Наличие HCV-инфекции было подтверждено с помощью выявления антител к HCV и РНК HCV на момент начала исследования или в анамнезе. Все пациенты получали терапию ПППД. Период наблюдения после окончания лечения ПППД составлял, как минимум, 6 месяцев и максимально - 98 месяцев, медиана - 34,6 (21,3-63,0) месяцев. Из исследования исключались пациенты с наличием других этиологических факторов поражения печени, сочетанных аутоиммунных заболеваний и ко-инфекции ВИЧ.

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.

Анкета для телефонного опроса включала информацию о дате начала, продолжительности и схеме терапии ПППД, данные лабораторных исследований (в том числе, качественного определения криоглобулинемии, уровня РФ и С4 компонента комплемента, общего анализа мочи), о проявлениях КГВ (имевшихся ранее и вновь возникших), применении иммуносупрессивной терапии.

Всем пациентам было проведено стандартное клинико-лабораторное и инструментальное обследование. Среди лабораторных методов также осуществлялось

качественное определение криоглобулинов осадочным методом, оценка концентрации ревматоидного фактора (у 71 пациента) и С4 компонента комплемента (у 43 пациентов).

Диагностика моноклональной гаммапатии была проведена 28 пациентам с помощью метода электрофореза с иммунофиксацией белков сыворотки крови и мочи (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.

Для диагностики периферической полинейропатии пациенты с КГВ были осмотрены неврологом, у 5 больных 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).

Диагностика лимфопролиферативных и плазмноклеточных заболеваний проводилось с помощью гистологического исследования трепанобиоптатов костного мозга (у 5 пациентов с моноклональной гаммапатией). У одного пациента была также выполнена биопсия пахового лимфоузла, диагностическая и лечебная спленэктомия (ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии»).

Активность КГВ оценивалась до начала терапии ПППД с помощью Бирмингемского индекса активности васкулита версии 3 (Birmingham Vasculitis Activity Score version 3, BVAS.v3) в баллах [Mukhtyar C., 2009]. 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) [Exley A., 1997; Seo P., 2007].

### **Оценка эффективности терапии**

**Устойчивый вирусологический ответ (УВО12)** - неопределяемый уровень РНК HCV через 12 недель после окончания противовирусной терапии.

**Иммунологический ответ** определяли как отсутствие криоглобулинов в сочетании с нормализацией уровня ревматоидного фактора и С4 компонента комплемента.

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).

### Характеристика пациентов исследования

Среди 89 пациентов, включенных в исследование, криоглобулинемический васкулит (КГВ) был диагностирован у 43, бессимптомная криоглобулинемия - у 46 больных. Исходные характеристики пациентов до начала терапии ПППД представлены в Таблице 1.

**Таблица 1** – Исходные характеристики пациентов исследования

Характеристика	Все пациенты n=89	Бессимптомная криоглобулинемия n=46	КГВ n=43	p- value
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. <sup>1</sup>	84,0 (15,0-168,0)	66,0 (12,0-147,0)	96,0 (36,0-192,0)	0,218
Наблюдение, мес. <sup>2</sup>	34,6 (21,3-63,0)	32,5 (18,3-53,9)	38,6 (24,4-64,0)	0,284
РФ >20 МЕ/мл, n (%) <sup>3</sup>	43 (60,6)	17 (44,7)	26 (78,8)	<b>0,004*</b>
С4 <16 мг/дл, n (%) <sup>4</sup>	28 (65,1)	10 (52,6)	18 (75,0)	0,198
IgG >16 г/л, n (%) <sup>5</sup>	10 (33,3)	7 (36,8)	3 (27,3)	0,452

*Примечания:*

*Количественные данные представлены в виде: медиана (25-75 перцентили). \*p < 0,05. <sup>1</sup>От момента выявления anti-HCV антител; <sup>2</sup>После окончания терапии ПППД.*

*<sup>3</sup>Концентрация РФ известна у 71 пациента. Референсные значения для РФ: 0-20 МЕ/мл.*

*<sup>4</sup>Концентрация С4 известна у 43 пациентов. Референсные значения для С4: 16-38 мг/дл.*

*<sup>5</sup>Концентрация IgG известна у 30 пациентов. Референсные значения для IgG: 7-16 г/л.*

Наиболее часто у пациентов обнаруживали 1b (52,0%) и 3-й (30,9%) генотип HCV. Цирроз печени чаще наблюдался у больных с бессимптомной криоглобулинемией, чем у пациентов с КГВ (87,0% и 47,6%, соответственно, p < 0,001).

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.

Наиболее частым проявлением КГВ было поражение кожи, которое встречалось у 36 (83,7%) из 43 пациентов. 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.

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 3 пациентов с поражением почек наблюдалось развитие нефротическим синдромом, и у 4 – остроснефритического синдрома.

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

Лихорадка и миалгия встречались у 8 (18,6%) и 2 (4,7%) пациентов, соответственно. У одного (2,3%) пациента за 9 месяцев до начала терапии были выявлены интерстициальные изменения в базальных отделах легких в виде участков «матового стекла» с развитием гидроторакса и выпотом в полость перикарда, по поводу которых проводилось лечение ритуксимабом и пероральными глюкокортикостероидами (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.

Медиана длительности КГВ от момента установления диагноза до начала терапии ПППД составила 36,0 (12,0-72,0) месяцев. У большинства пациентов симптомы КГВ впервые появились за 12 и более месяцев до начала противовирусного лечения, и лишь у 9 (20,9%) из 43 больных 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 с помощью индексов VDI и CDA. 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).

Противовирусную терапию проводили с использованием как пангенотипных (софосбувир+даклатасвир, софосбувир+велпатасвир), так и генотип-специфичных схем

(дасабувир+омбитасвир + паритапревир/ритонавир; софосбувир+ледипасвир). Трое (3,4%) больных с КГВ дополнительно получали пегилированный интерферон альфа, а 33 (37,1%) – 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 также были достоверно выше у пациентов, которые получали иммуносупрессивную терапию ( $p=0,042$  и  $p=0,047$ , соответственно).

## **Результаты**

### **Устойчивый вирусологический ответ (УВО12) и элиминация криоглобулинов**

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

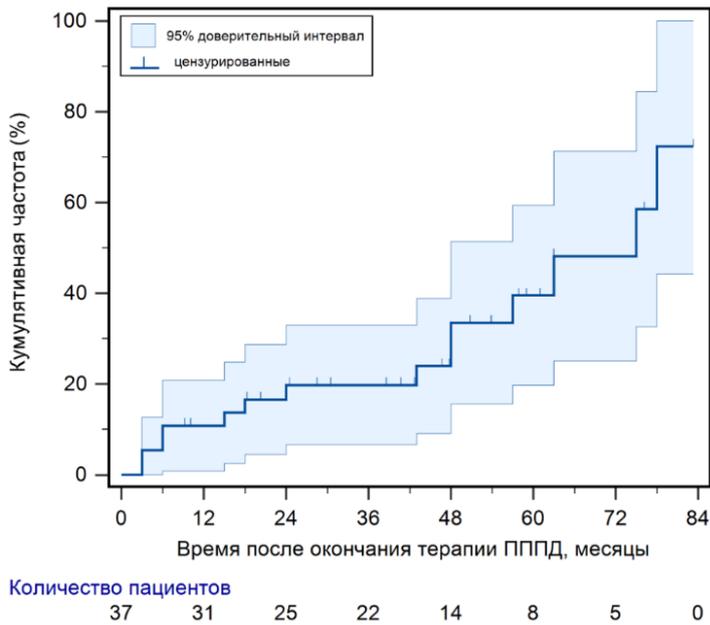
В течение всего периода наблюдения криоглобулины исчезли у 55 (61,8%) из 89 пациентов через 21,0 (6,0-36,0) месяцев после окончания терапии ПППД. Кумулятивная частота элиминации криоглобулинов к моменту окончания терапии составила 7,9%, к моменту УВО12 – 14,6%, через 1 год – 23,7%, через 2 года – 46,6%, 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%.

У 4 (4,5%) пациентов 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.

### **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 1).



**Рисунок 1** – Кумулятивная частота иммунологического ответа

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

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.

#### **Факторы, ассоциированные с иммунологическим ответом**

При построении многофакторной регрессионной модели с поправкой на пол и возраст высокая исходная концентрация С4 компонента комплемента выступала независимым фактором, ассоциированным с иммунологическим ответом (ОШ 1,12; 95% ДИ 1,02-1,30;  $p=0,025$ ).

В результате построения и анализа ROC-кривой было показано, что исходная концентрация С4 компонента комплемента более 11,4 мг/дл обладает наибольшей чувствительностью и специфичностью для предсказания иммунологического ответа (Таблица 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 противовирусной терапии. Рецидив артралгии был отмечен у 2 (14,3%) больных через 13 и 15 месяцев после окончания терапии ПППД, что потребовало назначения сульфасалазина.

**Таблица 2** – 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)

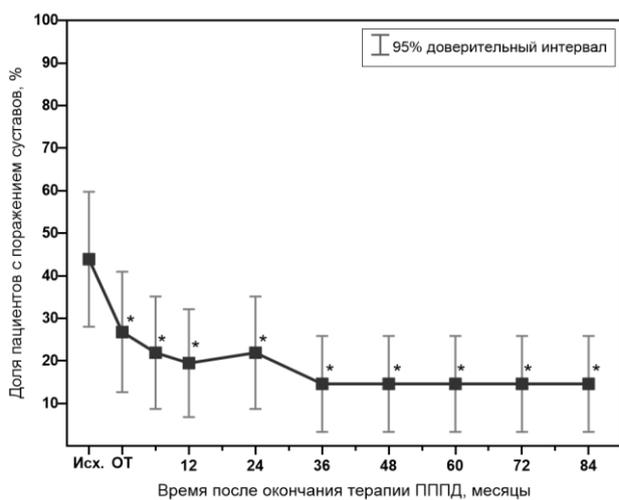
*Примечания:*

*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*

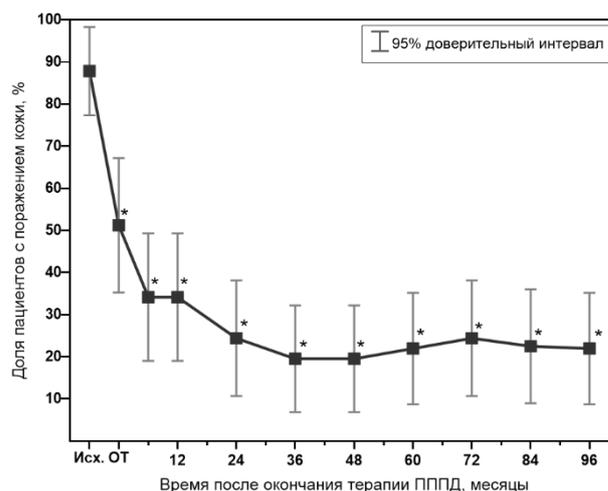
У 3 пациентов без исходного поражения суставов артралгии появились к моменту окончания противовирусной терапии (n=1) и через 15 месяцев после окончания терапии (n=2). Таким образом, к концу наблюдения доля пациентов с суставным синдромом снизилась с 41,9% до 14,0% (p <0,001) (Рисунок 2).

**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 10 (30,3%) пациентов был отмечен рецидив кожной пурпуры через 15,0 (9,0-20,3) месяцев после окончания терапии ПППД. 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 кожная пурпура впервые появилась через 6 месяцев после окончания терапии ПППД. Таким образом, к окончанию наблюдения доля пациентов с поражением кожи снизилась с 83,7% до 20,9% (p <0,001), (Рисунок 3).



**Рисунок 2** – Изменение доли пациентов с поражением суставов. Исх. – исходно; ОТ – окончание терапии; \* $p < 0,05$  при сравнении исходного значения и значения в данной точке наблюдения



**Рисунок 3** – Изменение доли пациентов с поражением кожи. Исх. – исходно; ОТ – окончание терапии; \* $p < 0,05$  при сравнении исходного значения и значения в данной точке наблюдения

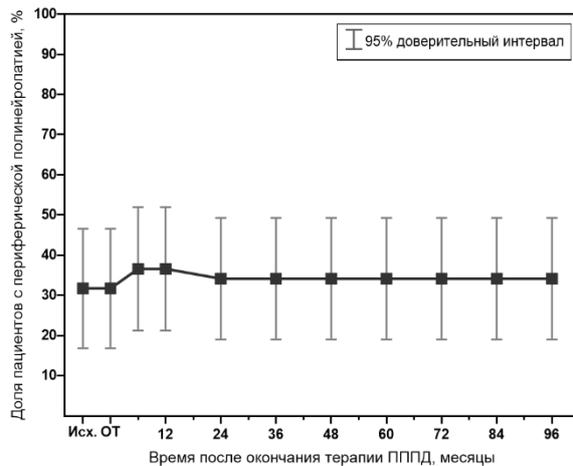
**Периферическая полинейропатия.** Улучшение симптомов периферической полинейропатии было отмечено у 3 (23,1%) из 13 пациентов, через 15 месяцев ( $n=2$ ) и 33 месяца ( $n=1$ ) после окончания терапии ПППД. В двух случаях исчезновение периферической полинейропатии произошло в результате лечения ПППД, в одном случае – после добавления ритуксимаба и ГКС. Стоит отметить, что у 8 из 13 (61,5%) пациентов признаки периферической полинейропатии были выявлены за 3 и более месяца до начала противовирусной терапии. Таким образом, у большинства больных периферическая полинейропатия приобрела потенциально необратимый характер еще до начала лечения.

У 4 пациентов было отмечено развитие сенсорной периферической полинейропатии через 6 ( $n=2$ ), 21 ( $n=1$ ) и 30 ( $n=1$ ) месяцев после завершения курса ПППД. К концу наблюдения поражение периферической нервной системы наблюдалось у 14 (32,6%) из 43 больных, (Рисунок 4).

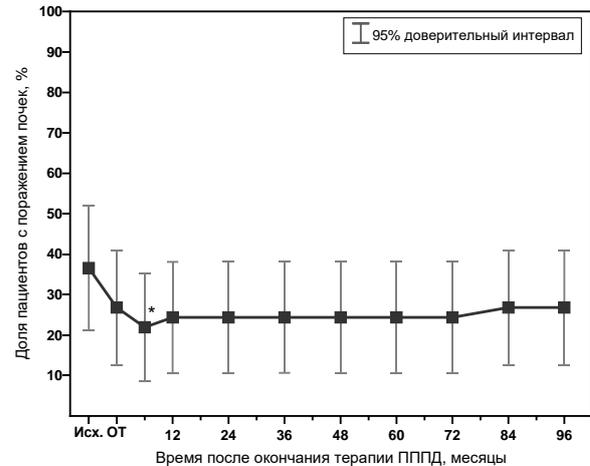
**Поражение почек.** Ремиссия поражения почек была отмечена у 7 (46,7%) из 15 пациентов, у 4 (57,1%) из них – после лечения ПППД, и у 3 (42,9%) – после сочетанной терапии ПППД и ГКС. Впоследствии у двух пациентов, получавших только ПППД, развился рецидив мочевого синдрома через 21 и 75 месяцев после окончания терапии. Таким образом, к концу наблюдения признаки поражения почек сохранялись у 10 (23,3%) пациентов, в то время как ремиссия была отмечена у 5 больных.

У 1 пациента без исходных признаков поражения почек развился нефротический и остроснефритический синдром через 12 месяцев после окончания терапии ПППД, что

потребовало назначения ГКС и ритуксимаба. К концу наблюдения доля пациентов с поражением почек снизилась с 34,9% до 25,6% ( $p=0,125$ ), (Рисунок 5).



**Рисунок 4** – Изменение доли пациентов с периферической полинейропатией в течение периода наблюдения. Исх. – исходно; ОТ – окончание терапии.



**Рисунок 5** – 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.

В течение периода наблюдения у 4 (26,7%) из 15 пациентов было отмечено прогрессирование поражения почек, преимущественно, за счет нарастания протеинурии с формированием нефротического синдрома ( $n=2$ ), нефротического и остронефритического синдромов ( $n=1$ ) и нарастания уровня протеинурии и гематурии с выраженным снижением рСКФ ( $n=1$ ).

#### Клинический ответ

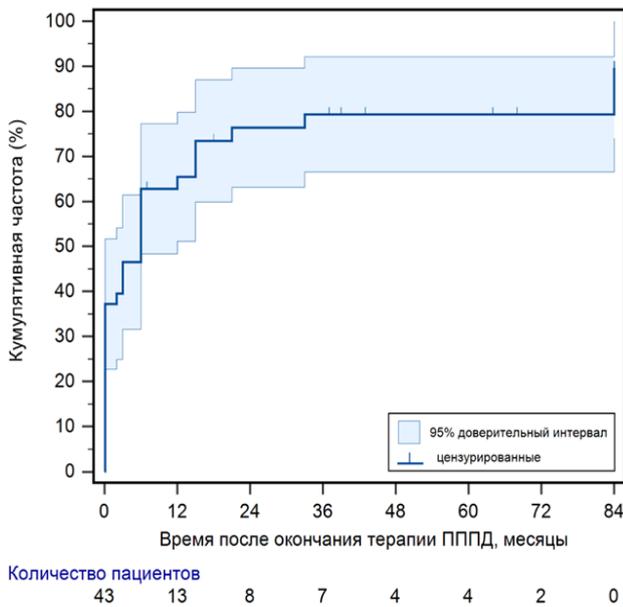
Полный клинический ответ (исчезновение всех симптомов КГВ) в течение периода наблюдения был отмечен у 21 (48,8%) пациента, частичный клинический ответ (исчезновение, как минимум, половины из исходных симптомов КГВ) - у 15 (34,9%) пациентов. У двух больных с полным клиническим ответом развился рецидив, после которого сохранялся лишь частичный клинический ответ.

Таким образом, полный или частичный клинический ответ в течение всего периода наблюдения наблюдали у 34 (79,1%) пациентов. На момент окончания терапии ПППД кумулятивная частота клинического ответа составила 37,2%, через 3 месяца (или ко времени УВО12) – 46,5%, и к концу наблюдения (через 7 лет) достигла 89,7% (Рисунок 6). Медиана времени от завершения курса ПППД до клинического ответа составила 2,5 (0,0-6,0) месяцев.

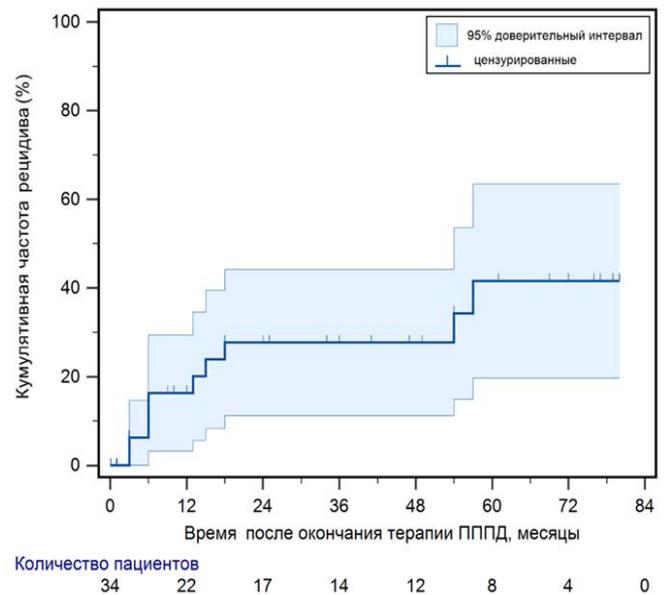
У пациентов, получавших в течение наблюдения только терапию ПППД без иммуносупрессивных препаратов, клинический ответ наступал в течение 3 лет после окончания лечения, в большинстве (55%) случаев – ко времени окончания терапии, чуть реже (в 30% случаев) – в течение 6 месяцев после окончания терапии.

### Рецидив и развитие новых симптомов КГВ

Рецидив КГВ в течение периода наблюдения был отмечен у 10 (29,4%) из 34 пациентов с клиническим ответом. 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%, через 5-7 лет - 41,6% (Рисунок 7).



**Рисунок 6** – Кумулятивная частота клинического ответа (полного и частичного) после окончания терапии ПППД



**Рисунок 7** – Кумулятивная частота рецидива после развития клинического ответа

Медиана времени от окончания терапии до развития рецидива составила 14,0 (9,0-20,3) месяцев. У всех 10 пациентов наблюдался рецидив кожной пурпуры, который в 2 случаях сопровождался рецидивом артралгии, и в 2 случаях – рецидивом поражения почек.

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

У 13 (30,2%) из 43 пациентов полный клинический ответ сохранялся до окончания периода наблюдения, в то время как у 30 (69,8%) больных ремиссия не была достигнута или развился рецидив КГВ. При многофакторном логистическом регрессионном анализе высокая исходная сумма баллов по BVAS v.3 (ОШ 1,70; 95% ДИ 1,01-2,70;  $p=0,025$ ) была ассоциирована с отсутствием ремиссии или рецидивом КГВ. При анализе ROC-кривых был определен пороговый уровень исходной сумма баллов по BVAS v.3  $>2$ , который

обладает высокой чувствительностью (83,3%), но лишь удовлетворительной специфичностью (69,2%) для предсказания рецидива или отсутствия ремиссии КГВ (Таблица 3).

**Таблица 3** – 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*

### **Результаты терапии у пациентов с моноклональной гаммапатией**

Моноклональная гаммапатия была выявлена у 20 (71,4%) из 28 пациентов (17 – с КГВ, 3 – с бессимптомной криоглобулинемией). При этом у 14 больных моноклональная гаммапатия была диагностирована до начала терапии ПППД, а в 6 случаях – после завершения противовирусного лечения. У 14 (70,0%) пациентов моноклональный белок был представлен IgM kappa, у 2 (10,0%) - IgG kappa, у 1 (5,0%) - IgA kappa, и у 1 (5,0%) - IgG lambda+IgM kappa. В 2 случаях определение типа моноклонального белка не проводилось.

У пациентов с КГВ и моноклональной гаммапатией наиболее часто наблюдалась кожная пурпура – в 16 (94,1%) случаях и поражение почек – в 10 (58,8%) случаях. Поражение суставов встречалось в 9 (52,9%) случаях, периферическая полинейропатия – в 8 (47,1%) случаях. Оценка элиминации моноклонального иммуноглобулина была проведена у 14 пациентов с моноклональной гаммапатией, выявленной до начала терапии ПППД. Элиминация моноклонального белка наблюдалась у 8 из 14 (57,1%) больных через 12,0 (2,8 - 75,8) месяцев после окончания противовирусной терапии. Трое из 8 пациентов получали ПППД, 2 – сочетание ПППД и ГКС, 1-ПППД в сочетании с ритуксимабом, и 2

– ритуксимаб (n=1) или ГКС (n=1) после окончания ПППД. У 2 пациентов отмечено только снижение концентрации моноклонального иммуноглобулина к концу наблюдения. Ни у одного пациента не было отмечено рецидива моноклональной гаммапатии в течение всего периода наблюдения.

Элиминацию криоглобулинов наблюдали у 13 (65,0%) пациентов с моноклональной гаммапатией, иммунологический ответ – у 4 (33,3%) из 12 больных с известными данными об уровнях РФ и С4 компонента комплемента. Клинический ответ был достигнут у 14 (82,5%) из 17 пациентов с моноклональной гаммапатией и КГВ, 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. Рецидив КГВ наблюдали у в 3 (17,6%) случаях.

### **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 – также ритуксимаб). При проведении многофакторного логистического регрессионного анализа было показано, что у пациентов с исходным поражением почек вероятность (ОШ) развития клинического ответа на терапии ПППД в сочетании с иммуносупрессивным препаратом была выше, чем на терапии только ПППД (ОШ 7,00; 95% ДИ 1,24-39,57;  $p=0,028$ ).

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

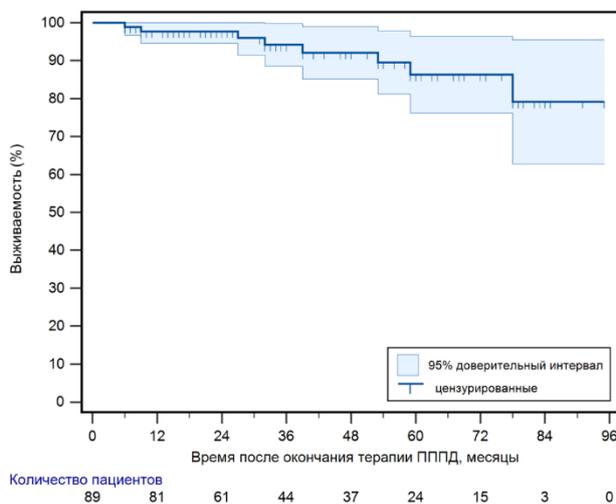
После эрадикации HCV иммуносупрессивная терапия была начата или усилена у 20 (45,5%) из 43 пациентов. В большинстве случаев это было обусловлено сохранением (n=8), рецидивом (n=5) или появлением новых симптомов (n=3) васкулита. В многофакторном регрессионном анализе с поправкой на пол и возраст было показано, что вероятность (ОШ) назначения иммуносупрессивной терапии 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;  $p=0,030$ ).

### **Выживаемость**

При анализе методом Каплана-Майера общая 1-летняя, 3-летняя и 5-летняя выживаемость пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией составила 97,7%, 94,2% и 86,3%, соответственно (Рисунок 8). 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 ( $p=0,397$ ).

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. 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.



**Рисунок 8** – Анализ выживаемости пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией

При проведении многофакторного логистического регрессионного анализа 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 независимо ассоциированы с повышенным риском смерти.

#### **Лимфопролиферативные и плазматочные заболевания**

У 1 (1,1%) пациента с полным клиническим ответом и последующим рецидивом васкулита было отмечено развитие В-клеточной неходжкинской лимфомы через 10 месяцев после окончания противовирусной терапии. Ремиссия лимфомы и симптомов КГВ была достигнута в результате терапии ритуксимабом и спленэктомии. 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 плазмноклеточные и лимфопротиферативные заболевания. Ремиссия заболевания была достигнута после 2 курсов химиотерапии и трансфузии аутологичных стволовых клеток крови.

### **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 C4 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 плазматочечных 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.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. **Gavrisheva, S.** Letter to the editor: High rate of clinical and immunological response in patients with hcv-associated cryoglobulinemia / **S. Gavrisheva, D. Abdurakhmanov, S. Milovanova, E. Nikulkina, T. Rozina, E. Tanashchuk, E. Nabatchikova, N. Bulanov, T. Krasnova, S. Moiseev** // *Hepatology*. – 2022. – Т. 76, №. 1. – С. E9-E10.

2. **Гавришева, С. В.** Эффективность препаратов прямого противовирусного действия в лечении пациентов с криоглобулинемическим васкулитом, ассоциированным с вирусом гепатита С: результаты длительного наблюдения / **С.В. Гавришева, Д.Т. Абдурахманов, Н.М. Буланов, Е.Л. Танащук, Т.П. Розина, Е.Н. Никулкина, С.Ю.**

Милованова, Е.А. Набатчикова, А.Л. Филатова, Е.Е. Старостина, Т.Н. Краснова, С.В. Моисеев // Научно-практическая ревматология. – 2023. – Т. 61, № 2. – С.181-187.

3. **Гавришева, С. В.** Эффективность препаратов прямого противовирусного действия у пациентов с криоглобулинемией, ассоциированной с HCV, и моноклональной гаммапатией / **С.В. Гавришева**, Д.Т. Абдурахманов, Н.М. Буланов, Е.Л. Танащук, Т.П. Розина, Е.Н. Никулкина, С.Ю. Милованова, А.Л. Филатова, Т.Н. Краснова, Е.Е. Старостина, В.Г. Авдеев, П.И. Новиков, С.В. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. – 2023. – Т. 32, № 2. – С.15-20.

4. **Panevkina, S.** High Rate of Virologic Response After Discontinuation of Nucleos(T)ide Analogues in Caucasian Chronic Hepatitis B Patients / **S. Panevkina**, E. Ibragimov, D. Abdurakhmanov // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2022. – Т. 20, №. 4. – С. e909-e910.

### **Обозначения и сокращения**

ГКС – глюкокортикостероиды

ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома

ДИ – доверительный интервал

КГВ – криоглобулинемический васкулит

ОШ – отношение шансов

ПППД – препараты прямого противовирусного действия

РНК – рибонуклеиновая кислота

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

РФ – ревматоидный фактор

СКГ – смешанная криоглобулинемия

УВО – устойчивый вирусологический ответ

ЭНМГ – электронейромиография

AUC – area under curve – площадь под кривой

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

HCV – hepatitis C virus – вирус гепатита С

NPV – negative predictive value – отрицательная прогностическая ценность

PPV – positive predictive value – положительная прогностическая ценность

ROC – Receiver Operating Characteristic

VDI – Vasculitis Damage Index – Индекс повреждения при васкулите

+LR – positive likelihood ratio – отношение правдоподобия положительного результата

-LR – negative likelihood ratio – отношение правдоподобия отрицательного результата

**Гавришева София Владимировна (Российская Федерация)**  
**Эффективность препаратов прямого противовирусного действия при**  
**криоглобулинемическом васкулите и криоглобулинемии, ассоциированными с**  
**инфекцией вирусом гепатита С**

В диссертационном исследовании представлены результаты длительного наблюдения у пациентов с HCV-ассоциированной бессимптомной криоглобулинемией и криоглобулинемическим васкулитом, которые получали терапию ПППД и достигли устойчивого вирусологического ответа. В работе подчеркнута необходимость неопределенно долгого наблюдения пациентов после достижения устойчивого вирусологического ответа и ремиссии КГВ по причине возможного сохранения криоглобулинемии, персистирования, рецидива или развития новых симптомов заболевания.

Установлено, что у большинства пациентов с КГВ в результате терапии ПППД отмечается регресс поражения кожи и суставов, в то время как ремиссия поражения почек и периферической полинейропатии – у менее, чем половины больных. Клинический ответ у больных с КГВ наблюдается более, чем в 70% случаев, однако после достижения ремиссии у 30% пациентов развивается рецидив симптомов васкулита. Высокая активность васкулита до начала терапии ПППД является фактором риска отсутствия ремиссии или рецидива васкулита.

Показано, что около половины всех пациентов с КГВ нуждаются в назначении или усилении иммуносупрессивной терапии после эрадикации HCV. Поражение почек было независимым фактором, ассоциированными с необходимостью назначения иммуносупрессивной терапии одновременно и/или после противовирусной терапии.

**Gavrisheva Sofiia Vladimirovna (Russian Federation)**  
**Efficacy of direct-acting antivirals in cryoglobulinemic vasculitis and cryoglobulinemia**  
**associated with hepatitis C virus infection**

The research demonstrates the results of long-term follow-up in patients with HCV-associated asymptomatic cryoglobulinemia and cryoglobulinemic vasculitis who received DAA therapy and achieved a sustained virological response. The results emphasize the need for an indefinitely long-term follow-up after achieving a sustained virological response and remission of cryoglobulinemic vasculitis due to the possible presence of cryoglobulinemia, persistence, relapse or development of new symptoms of the disease.

It has been shown that regression of skin and joint lesions occurred in most patients with cryoglobulinemic vasculitis after DAA therapy, while remission of kidney damage and peripheral polyneuropathy – in less than half of patients. Clinical response was observed in more than 70% of patients with cryoglobulinemic vasculitis, however, 30% of them developed a relapse. High activity of vasculitis prior the DAA therapy was associated with nonresponse or relapse of vasculitis.

It has been shown that about half of all patients with cryoglobulinemic vasculitis require the starting or enhancing of immunosuppressive therapy after HCV eradication. Kidney damage was an independent factor associated with the need for immunosuppressive therapy concomitantly and/or after antiviral therapy.