

## Эффективность препаратов прямого противовирусного действия у пациентов с криоглобулинемией, ассоциированной с HCV, и моноклональной гаммапатией

С.В. Гавришева<sup>1</sup>, Д.Т. Абдурахманов<sup>2</sup>, Н.М. Буланов<sup>2</sup>, Е.Л. Танащук<sup>2</sup>, Т.П. Розина<sup>1,2</sup>, Е.Н. Никулкина<sup>2</sup>, С.Ю. Милованова<sup>2</sup>, А.Л. Филатова<sup>1,2</sup>, Т.Н. Краснова<sup>1,2</sup>, Е.Е. Старостина<sup>2</sup>, В.Г. Авдеев<sup>1</sup>, П.И. Новиков<sup>2</sup>, С.В. Моисеев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>МГУ им. М.В. Ломоносова, <sup>2</sup>Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

**Для корреспонденции:** С.В. Гавришева. Клиника им. Е.М. Тареева. Москва, 119435, Россолимо, 11/5. gavrishева.sofia@gmail.com

**Для цитирования:** Гавришева С.В., Абдурахманов Д.Т., Буланов Н.М. и др. Эффективность препаратов прямого противовирусного действия у пациентов с криоглобулинемией, ассоциированной с HCV, и моноклональной гаммапатией. *Клин фармакол тер* 2023;32(2): 15-20 [Gavrisheva S, Abdurakhmanov D, Bulanov N, et al. Efficacy of direct-acting antivirals in patients with HCV-associated cryoglobulinemia and monoclonal gammopathy. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(2): 15-20 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2023-2-15-20.

**Цель.** Изучить эффективность терапии препаратами прямого противовирусного действия (ПППД) у пациентов с криоглобулинемией, ассоциированной с вирусом гепатита С (HCV), и моноклональной гаммапатией (МГ).

**Материал и методы.** В ретроспективное исследование были включены 10 пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией (бессимптомная у 1, криоглобулинемический васкулит у 9) и МГ, которые получали терапию ПППД ± иммуносупрессивными препаратами. Определяли частоту вирусологического ответа, исчезновения криоглобулинов, элиминации МГ и развития лимфопрлиферативных и плазматочных заболеваний. У пациентов с васкулитом также оценивали частоту клинического ответа.

**Результаты.** Все пациенты достигли устойчивого вирусологического ответа. Медиана периода наблюдения после завершения терапии ПППД составила 62,0 (45,5-74,9) мес. У всех 9 пациентов с криоглобулинемическим васкулитом был отмечен клинический ответ (полный у 4 и частичный у 5), причем 6 из них получали только противовирусную терапию без иммуносупрессивных препаратов. Однако у 2 из 6 пациентов позднее развился рецидив системного васкулита, что потребовало назначения иммуносупрессивной терапии. Элиминация криоглобулинов наблюдалась у 9 (90%) из 10 больных, однако после лечения у 4 (40%) и 6 (60%) пациентов определялись повышенный уровень ревматоидного фактора и снижение С4, соответственно. Исчезновение МГ было отмечено у 7 (70%) пациентов. У 1 из 3 пациентов с сохранявшейся МГ наблюдалось

развитие макроглобулинемии Вальденстрема через 2 года после завершения терапии ПППД.

**Заключение.** Терапия ПППД ± иммуносупрессивными препаратами у пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией и МГ обеспечивает высокую частоту устойчивого вирусологического и клинического ответа, а также элиминацию МГ у большинства пациентов. У пациентов с сохраняющейся МГ после терапии ПППД необходимо мониторировать секрецию моноклонального парапротеина.

**Ключевые слова.** Криоглобулинемия, криоглобулинемический васкулит, препараты прямого противовирусного действия, гепатит С, моноклональная гаммапатия.

**И**нфекция, вызванная вирусом гепатита С (HCV), сопровождается широким спектром внепеченочных проявлений, включая смешанную криоглобулинемию, которая характеризуется циркуляцией в крови моноклональных иммуноглобулинов (тип I), моноклонального иммуноглобулина М (IgM) с активностью ревматоидного фактора (РФ) и поликлонального иммуноглобулина G (тип II) или поликлональных иммуноглобулинов с активностью РФ (тип III) [1]. Криоглобулинемия I типа, как правило, ассоциирована с В-клеточной неходжкинской лимфомой, макроглобулинемией Вальденстрема и множественной миеломой, в то время как смешанная криоглобулинемия (II и III типа) чаще всего встречается у пациентов с HCV-инфекцией [1]. В большинстве случаев HCV-ассоциированная криоглобулинемия

протекает бессимптомно, однако у 5-30% пациентов развивается криоглобулинемический васкулит, который характеризуется поражением кожи, суставов, нервной системы и почек [2].

НСV-ассоциированную криоглобулинемию можно рассматривать как этап В-клеточной лимфопрлиферации, на поздних стадиях которого возможно развитие В-клеточной неходжкинской лимфомы [3]. В патогенезе НCV-индуцированных лимфопрлиферативных заболеваний обсуждается роль хронической стимуляции рецепторов В-лимфоцитов антигенами вируса [3]. Вероятно, после захвата частиц НCV происходит высвобождение В-лимфоцитарного активирующего фактора (*BAFF – B-cell activating factor*) [4], который взаимодействует с рецепторами на поверхности В-лимфоцитов и стимулирует избыточную В-клеточную прлиферацию, что приводит к устойчивой клональной экспансии В-лимфоцитов, продуцирующих моноклональный IgM с активностью РФ. IgM-РФ может связываться с Fc-фрагментом IgG, несущим вирусный антиген, что приводит к формированию криоглобулиновых иммунных комплексов [4]. Избыточная В-клеточная прлиферация способствует постепенному накоплению генетических мутаций, ведущих к опухолевой трансформации и развитию В-клеточной неходжкинской лимфомы.

Риск развития лимфомы у пациентов с НCV-ассоциированной криоглобулинемией в 35 раз выше, чем в общей популяции [5]. Злокачественной прлиферации В-лимфоцитов в большинстве случаев предшествует моноклональная гаммапатия (МГ) [6], которая характеризуется наличием в сыворотке крови и/или моче моноклонального иммуноглобулина или фрагментов его молекул (κ или λ цепей), производимых аномальным клоном В-лимфоцитов [7]. Эрадикация НCV препаратами прямого противовирусного действия (ПППД) у пациентов с НCV-ассоциированной криоглобулинемией и МГ может снизить риск развития В-клеточной лимфомы. В то же время данные литературы об эффективности терапии ПППД у таких больных ограничены отдельными сообщениями и описанием клинических наблюдений [9,10]. В большинстве исследований, в которые включали пациентов с НCV-ассоциированной криоглобулинемией, не учитывалось наличие МГ.

Целью исследования было изучение эффективности терапии ПППД у пациентов с НCV-ассоциированной криоглобулинемией и МГ.

## Материал и методы

В ретроспективное исследование включали взрослых (≥18 лет) пациентов с хронической НCV-инфекцией (РНК НCV+), у которых перед началом терапии ПППД определялись криоглобулинемия и МГ, а длительность наблюдения после завершения курса противовирусной терапии составляла по крайней мере 6 мес. Все пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения служили ко-инфекция ВИЧ, подтвержденное злокачественное гематологическое заболевание на момент начала лечения ПППД или наличие

других этиологических факторов поражения печени. Концентрацию и тип моноклонального иммуноглобулина определяли методом электрофореза сыворотки крови и мочи с иммунофиксацией с панелью антисывороток. Для диагностики В-клеточной неходжкинской лимфомы проводилось гистологическое исследование биоптатов костного мозга. Диагноз криоглобулинемического васкулита устанавливали в соответствии с классификационными критериями S. De Vita и соавт. [8], а его активность исходно и в динамике оценивали с помощью Бирмингемской шкалы (BVAS.v3).

Пациентов обследовали до начала терапии ПППД (исходно), на момент ее окончания и далее каждые 6 месяцев. Оценивали устойчивый вирусологический ответ через 12 недель после завершения противовирусной терапии (неопределяемый уровень РНК НCV), исчезновение криоглобулинов, частоту нормализации иммунологических показателей (уровней РФ и С4 компонента комплемента), элиминацию моноклонального иммуноглобулина (по данным иммунохимического исследования), частоту развития плазматочных и лимфопрлиферативных заболеваний, а у пациентов с криоглобулинемическим васкулитом – полный (исчезновение всех симптомов; 0 баллов по шкале BVAS.v3) или частичный (улучшение клинической симптоматики при сохранении некоторых проявлений васкулита) клинический ответ, а также наличие рецидивов (повторное появление клинических признаков васкулита после достижения полного клинического ответа).

Количественные данные были представлены в виде медианы (Ме) и межквартильного размаха (25-75-й перцентили).

## Результаты

*Характеристика пациентов и противовирусной и иммуносупрессивной терапии.* Иммунохимическое исследование для определения наличия моноклонального иммуноглобулина (Ig) было проведено у 21 из 91 пациента с НCV-ассоциированной криоглобулинемией, обследованных в Клинике имени Е.М. Тареева с 2014 по 2022 г. Десять (8 женщин; медиана возраста 57,5 [49,0-64,8] лет) из 12 пациентов, у которых определялась МГ, были включены в исследование (у одного из двух невключенных пациентов срок наблюдения был менее 6 мес, а у второго – не проводилось повторное иммунохимическое исследование). У 1 из 10 пациентов имелась бессимптомная криоглобулинемия, а у 9 – диагностирован криоглобулинемический васкулит, основными проявлениями которого были кожная пурпура (у 9), периферическая полинейропатия (у 6), артралгии или артрит (у 5) и поражение почек (у 5) (табл. 1). Медиана суммы баллов по BVAS v.3 составила 10 (9-16).

Медиана длительности НCV-инфекции от момента выявления anti-НСV антител составила 11,0 (5,5-15,5) лет, медиана вирусной нагрузки – 5,5 (4,9-6,0) log<sub>10</sub> МЕ/мл. У всех пациентов был выявлен 1-й генотип НCV (Ib – у 8; у 2 больных субтип не определяли). У 6 пациентов имелись признаки цирроза печени, в том числе класса А по Child-Pugh у 4 и класса В у 2. Пять пациентов ранее получали противовирусную терапию интерферонсодержащими схемами. Медиана концентрации РФ (n=7) составила 96,4 (79,2-394,5) МЕ/мл, С4 компонента комплемента (n=3) – 7,8 (7,6-7,9) мг/дл,

ТАБЛИЦА 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов и результаты лечения

NN	Пол	Возраст, лет	Тип Ig	Ig, г/л	Проявления васкулита	ПППД	ИСТ*	Набл. мес	Клин. ответ	Элим. МГ
1	Жен.	65	IgMк	4,7	Пурпура, артралгии, поражение почек, лихорадка, миалгия, сенсорная полинейропатия, синдром Шегрена	СОФ+ЛЕД	-	83	част.	+
2	Муж.	52	IgMк	28,3	-	СОФ+СИМ	-	91	-	-
3	Жен.	35	IgMк	2,4	Артралгии, пурпура, поражение почек, сенсомоторная полинейропатия, интерстициальные изменения в легких, перикардит	СОФ+ЛЕД	-	63	част.	-
4	Жен.	56	IgАк	следы	Артралгии, пурпура, синдром Шегрена, сенсомоторная полинейропатия	СОФ+ЛЕД	-	76	полн.	+
5	Жен.	48	IgMк	следы	Пурпура, артралгии, сенсорная полинейропатия	АСУН+ДАК	-	71	полн.	+
6	Муж.	65	IgMк	нд	Пурпура, сенсорная полинейропатия	СОФ+ДАК	РТМ, ГКС	24	част.	+
7	Жен.	64	IgGλ, IgMк	нд	Пурпура	ДСВ+ОБВ+ПТВ/р	-	61	полн.	+
8	Жен.	35	нд	нд	Пурпура, поражение почек	АСУН+ДАК	ГКС, ЦФА	22	част.	+
9	Жен.	72	IgGκ	следы	Пурпура, поражение почек	ДСВ+ОБВ+ПТВ/р	ГКС	51	полн.	+
10	Жен.	59	нд	нд	Пурпура, артрит, лихорадка, поражение почек, сенсорная полинейропатия	СОФ+ДАК	-	44	част.	-

Примечание: СОФ - софосбувир, ЛЕД - ледипасвир, АСУН - асунапревир, ДАК - даклатасвир, ДАС - дасабувир, ОБВ - омбитасвир, ПТВ/р - паритапревир/ритонавир, СИМ - симепревир, РТМ - ритуксимаб, ГКС - глюкокортикостероид, ЦФА - циклофосфамид. ИСТ - иммуносупрессивная терапия, которую начинали одновременно с противовирусной. У пациентов 3 и 4 после завершения противовирусной терапии развился рецидив криоглобулинемического васкулита, для лечения которого применяли сульфасалазин и РТМ/ГКС, соответственно. У пациента 2 наблюдали развитие макроглобулинемии Вальденстрема, потребовавшей химиотерапии ритуксимаб-содержащими схемами.

IgG (n=4) – 11,2 (8,6-13,6) г/л.

При трепанобиопсии, выполненной у 4 пациентов до начала или во время терапии ПППД, признаков миеломы или лимфопролиферативного заболевания не выявили.

Всем пациентам проводилась противовирусная терапия различными комбинациями ПППД в течение 8-24 недель. Трех пациентам с криоглобулинемическим васкулитом с поражением почек или периферической нервной системы одновременно была назначена терапия глюкокортикостероидами ± циклофосфамидом или ритуксимабом (табл. 1). Медиана длительности наблюдения после завершения терапии ПППД составила 62,0 (45,5-74,9) мес (от 22 до 91 мес).

*Вирусологический ответ.* Устойчивый вирусологический ответ через 12 недель после завершения противовирусной терапии был достигнут у всех 10 пациентов.

*Исчезновение криоглобулинов и изменение иммунологических показателей.* Элиминация криоглобулинов была отмечена у 9 (90,0%) из 10 больных через 43 (12-54) мес после окончания терапии ПППД. У 2 пациентов, получавших только ПППД, и у 1 пациента, получавшего ПППД одновременно с иммуносупрессивными препаратами, исчезновение криоглобулинов произошло сразу после завершения курса противовирусной терапии.

У 4 (40,0%) больных после ПВТ определялся повышенный уровень РФ, у 6 (60,0%) – снижение содержания С4, в то время как элиминация криоглобулинов в сочетании с нормализацией уровней РФ и С4 была отмечена у 4 (40%) больных.

*Клинический ответ у пациентов с криоглобулинемическим васкулитом.* Клинический ответ был достигнут у всех 9 пациентов с криоглобулинемическим васкулитом, в том числе полный у 4 (44,4%) и частичный у 5 (55,6%). Регресс кожной пурпуры (n=9), суставного

синдрома (n=5) и синдрома Шегрена (n=2) наблюдали у всех пациентов, периферической полинейропатии (n=6) – у 2 (33,3%) и признаков поражения почек (n=5) – у 2 (40%). У 2 пациентов с поражением почек сохранялось снижение скорости клубочковой фильтрации, у 1 – протеинурия. У последнего пациента через 22 месяца после начала терапии ПППД при биопсии почки на фоне приема метилпреднизолона в дозе 8 мг/сут выявлен мембранопротрофиеративный гломерулонефрит с крупными субэндотелиальными депозитами, а при иммунофлуоресцентной микроскопии по периферии капиллярных петель обнаружены IgG++, IgM+, C3++, κ+, λ+-. Морфологические признаки множественной миеломы и амилоидоза отсутствовали.

Медиана времени до клинического ответа составила 6,0 (1,0-15,0) месяцев после завершения противовирусной терапии. У 6 (66,7%) пациентов уменьшение или исчезновение клинических проявлений системного васкулита было отмечено в результате противовирусной терапии, в то время как 3 (33,3%) пациента получали ПППД в сочетании с иммуносупрессивными препаратами. Однако у 2 из 6 больных, которым проводилась только противовирусная терапия, развился рецидив васкулита через 13 месяцев и 2 недели после завершения противовирусной терапии, в связи с чем им была назначена терапия сульфасалазином или ритуксимабом/глюкокортикостероидами, соответственно, с последующим купированием рецидива.

*Элиминация моноклональной гаммапатии.* Элиминация моноклонального иммуноглобулина была отмечена у 7 (70,0%) из 10 пациентов, в том числе у 3 – в результате противовирусной терапии (во время терапии или через 1 и 12 мес после ее завершения, соответственно), а у 4 – терапии ПППД и иммуносупрессивными препаратами (2 из них получали ритуксимаб, 1 – циклофос-

фамид, 1 – только глюкокортикостероиды). Медиана времени до элиминации моноклонального иммуноглобулина составила 9,0 (3,3-15,0) мес после завершения терапии ПППД. Ни у одного пациента не наблюдали рецидива МГ в течение периода наблюдения.

Концентрация моноклонального иммуноглобулина у 2 (20,0%) из 10 пациентов снизилась. Несмотря на элиминацию криоглобулинов, у данных пациентов сохранялось повышение уровня РФ и снижение концентрации С4, что, вероятно, свидетельствовало о сохранении аутореактивности клонов В-лимфоцитов и формировании иммунных комплексов, не способных к криопреципитации.

*Развитие лимфопролиферативных и плазматочных заболеваний.* У пациента с бессимптомной криоглобулинемией наблюдалось прогрессирование МГ с развитием макроглобулинемии Вальденстрема через 2 года после завершения терапии ПППД. Мужчина в возрасте 51 года был обследован в отделении гепатологии клиники им. Е.М. Тареева в ноябре 2014 г. в связи с рецидивом HCV-инфекции. При обследовании выявлены гиперпротеинемия (86,7 г/л), гипоальбуминемия (33,5 г/л), бессимптомная криоглобулинемия, а также моноклональная секреция IgMκ (28,3 г/л). Данных за злокачественную В-клеточную лимфопролиферацию или множественную миелому при трепанобиопсии и рентгенографии плоских костей не получено. После лечения софосбувиром и симепревиrom в течение 3 мес был достигнут устойчивый вирусологический ответ, однако МГ и криоглобулинемия сохранялись. Через 24 мес после противовирусной терапии содержание IgMκ увеличилось до 36 г/л, а при повторной трепанобиопсии диагностирована макроглобулинемия Вальденстрема. Химиотерапия не проводилась в связи с отсутствием показаний. Через 61 мес после завершения терапии ПППД в связи с развитием длительного носового кровотечения, анемии (гемоглобин 67 г/л) и спленомегалии проведено 4 курса химиотерапии, в том числе 2 курса по схеме R-EPON (ритуксимаб, этопозида фосфат, преднизолон, винкристина сульфат, циклофосфамид, доксорубин гидрохлорид) + ибрутиниб и 2 курса по схеме R-BAC (ритуксимаб, бендамустин, цитарабин) + ибрутиниб. После химиотерапии размеры селезенки и уровень гемоглобина нормализовались, однако наблюдалось дальнейшее увеличение концентрации IgMκ (до 46,2 г/л) с развитием вторичного иммунодефицита. Пациенту была выполнена трансфузия аутологичных стволовых клеток крови, после которой отмечены полное исчезновение МГ и криоглобулинемии и ремиссия макроглобулинемии Вальденстрема, которая сохранялась до конца наблюдения (91 мес).

### Обсуждение

В настоящее время обсуждается роль HCV в развитии МГ. P. Andreoni и соавт. выявили МГ неопределенного значения у 11% у 239 HCV-положительных пациентов с хроническим заболеванием печени и только у 1% из 98 пациентов с хроническим заболеванием печени, у кото-

рых HCV не определялся ( $p=0,004$ ) [9]. Предполагается, что МГ, как и криоглобулинемия, может быть следствием хронической стимуляции В-лимфоцитов антигенами HCV [10]. В состав смешанных криоглобулинов входят моноклональные иммуноглобулины, однако они определяются в сыворотке крови не всегда. Мы выявили МГ у 12 (57,1%) из 21 пациента с HCV-ассоциированной криоглобулинемией. Высокая частота МГ могла быть частично связана с пожилым возрастом обследованных пациентов (медиана 57,5 лет). Известно, что МГ неопределенного значения развивается у 3,2% людей в возрасте старше 50 лет [11].

В литературе имеются немногочисленные сообщения о результатах применения ПППД у пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией и МГ [10,12]. По данным ряда исследований, у пациентов с HCV-ассоциированным криоглобулинемическим васкулитом без сопутствующей МГ эрадикация вируса позволяла достичь ремиссии системного васкулита более чем в 80% случаев [13–15]. В нашем исследовании, несмотря на наличие МГ, полный или частичный ответ был достигнут у всех 9 пациентов с HCV-ассоциированным криоглобулинемическим васкулитом, причем 6 из них получали только противовирусную терапию без иммуносупрессивных препаратов. Следует отметить, что у 2 из 6 пациентов позднее развился рецидив системного васкулита, что потребовало назначения иммуносупрессивной терапии. Кроме того, терапия ПППД ± иммуносупрессивными препаратами у 9 из 10 пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией и МГ привела к исчезновению моноклонального иммуноглобулина или снижению его концентрации в сыворотке.

Таким образом, успешная противовирусная терапия даже без дополнительной иммуносупрессии может привести к регрессу клинических проявлений HCV-ассоциированного криоглобулинемического васкулита у пациентов с МГ. Соответственно, решение о назначении иммуносупрессивной терапии в дополнение к ПППД таким пациентам (как и при отсутствии МГ) должно диктоваться активностью и тяжестью проявлений васкулита, а не наличием моноклонального белка. Иммуносупрессивные препараты и глюкокортикостероиды следует назначать одновременно с ПППД пациентам с тяжелыми проявлениями HCV-ассоциированного криоглобулинемического васкулита, такими как гломерулонефрит, особенно быстропрогрессирующий, полиневрит и/или язвенно-некротическое поражение кожи. В то же время при наличии кожной пурпуры и/или артралгий/артрита можно на первом этапе лечения ограничиться только ПППД. Необходимо учитывать, что поражение почек при HCV-ассоциированном криоглобулинемическом васкулите и МГ может быть связано не только с гломерулонефритом в рамках системного васкулита, но и МГ ренального значения [16]. Алгоритм ведения пациентов с МГ ренального значения подробно освещен в рекомендациях Международной группы по изучению поражения почек и МГ [16].

Частота элиминации криоглобулинов, составившая в нашем исследовании 90%, даже превышала таковую в других длительных исследованиях (50-80%) [17-20] у пациентов с HCV-ассоциированным криоглобулинемическим васкулитом без МГ. Однако у 4 (40%) больных после противовирусной терапии определялся повышенный РФ, а у 6 (60%) – снижение содержания С4 компонента. Наши данные, как и результаты других исследований, указывают на то, что продукция моноклональных иммуноглобулинов с активностью РФ может стать независимой от наличия антигенов HCV [21,22].

В настоящее время стратегия ведения пациентов, у которых МГ сохраняется после эрадикации HCV и достижения клинического ответа, остается предметом дискуссий. Эксперты Международной рабочей группы по изучению миеломы (IMWG) рекомендуют стратифицировать риск развития злокачественных МГ у таких пациентов [23]. Риск считают низким (5% в течение 20 лет), если у пациента отсутствуют все три фактора риска, в том числе не IgG тип парапротеина, концентрация парапротеина  $\geq 15$  г/л и нарушение соотношения к/л свободных легких цепей. При наличии одного, двух и трех факторов риска вероятность развития лимфопротеративного или плазматочного заболевания в течение 20 лет увеличивается до 21%, 37% и 58%, соответственно [23]. Пациентам группы низкого риска целесообразно повторять лабораторные исследования (электрофорез белков сыворотки, общий анализ крови, креатинин, соотношение к/л цепей) через 6 месяцев после первого выявления МГ и далее при отсутствии динамики – каждые 2-3 года [23,24]. При наличии по крайней мере одного из указанных факторов риска пациентов следует направить к гематологу для исключения злокачественной МГ. При отрицательном результате соответствующих исследований лабораторные анализы повторяют через 6 мес, далее – ежегодно [23,24].

В нашем исследовании у одного пациента с бессимптомной HCV-ассоциированной криоглобулинемией и МГ, сохранявшейся после эрадикации HCV, через 5 лет после завершения противовирусной терапии отмечено развитие макроглобулинемии Вальденстрема. Ремиссия заболевания и элиминация моноклонального иммуноглобулина были достигнуты только после трансфузии аутологичных стволовых клеток крови. Роль HCV-инфекции в развитии макроглобулинемии Вальденстрема спорная [25], хотя в 17 из 24 исследований была показана возможная связь между ними [26]. При макроглобулинемии Вальденстрема, как правило, наблюдается криоглобулинемия I типа и лишь в единичных случаях – смешанная криоглобулинемия, особенно при HCV-инфекции. Мы не проводили иммунохимическое исследование криопреципитата у пациента с макроглобулинемией Вальденстрема, однако снижение уровня С4 компонента комплемента указывает на смешанную криоглобулинемию.

Наше исследование имеет ряд ограничений, таких как ретроспективный дизайн и малый размер выборки.

У некоторых пациентов отсутствовали данные о типе и концентрации моноклонального иммуноглобулина. Кроме того, мы не проводили иммунохимическое исследование криопреципитата и не могли определить, являются ли сывороточные моноклональные белки компонентами криоглобулиновых комплексов.

### Заключение

Терапия ПППД у пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией и МГ обеспечивает высокую частоту устойчивого вирусологического ответа, элиминации криоглобулинов и достижения ремиссии криоглобулинемического васкулита. В целом результаты лечения были сопоставимыми с таковыми у пациентов с HCV-ассоциированным криоглобулинемическим васкулитом без МГ. Наличие последней у пациентов с HCV-ассоциированным криоглобулинемическим васкулитом, вероятно, не требует назначения иммуносупрессивной терапии в дополнение к ПППД при отсутствии тяжелых проявлений васкулита, таких как гломерулонефрит, полиневрит и/или язвенно-некротическое поражение кожи, однако этот вопрос нуждается в изучении в более крупных исследованиях. В результате терапии ПППД  $\pm$  иммуносупрессивными препаратами у большинства пациентов наблюдались элиминация моноклонального иммуноглобулина или снижение его концентрации. В случае сохранения МГ пациенты не нуждаются в химиотерапии при отсутствии признаков злокачественной трансформации, однако их необходимо наблюдать и контролировать динамику моноклональной секреции, учитывая риск развития лимфопротеративных и плазматочных заболеваний.

### Конфликт интересов: нет.

1. Ferri C, Ramos-Casals M, Zignego AL, et al. International diagnostic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic manifestations. A multidisciplinary expert statement. *Autoimmun Rev* 2016;15(12):1145–60.
2. Zignego AL, Ramos-Casals M, Ferri C, et al. International therapeutic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic disorders. A multidisciplinary expert statement. *Autoimmun Rev* 2017;16(5):523–41.
3. Милованова С.Ю., Милованова Л.Ю., Мрыхин Н.Н. и соавт. HCV-ассоциированная смешанная криоглобулинемия и В-клеточная неходжкинская лимфома - патогенетически связанные проблемы. *Терапевтический архив* 2018;90(6):112–20 [Milovanova SYu, Mirovanova LYu, Mrykhin NN, et al. HCV-associated mixed cryoglobulinemia and B-cell non-Hodgkin's lymphoma – pathogenetically related problems. *Terapevticheskij arkhiv* 2018;90(6):112–20 (In Russ.)].
4. Dammaco F, Racanelli V, Russi S, et al. The expanding spectrum of HCV-related cryoglobulinemic vasculitis: a narrative review. *Clin Exp Med* 2016;16:233–42.
5. Monti G, Pioletti P, Saccardo F, et al. Incidence and characteristics of non-Hodgkin lymphomas in a multicenter case file of patients with hepatitis C virus-related symptomatic mixed cryoglobulinemias. *Arch Intern Med* 2005;165:101–5.
6. Weiss BM, Abadie J, Verma P, et al. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood* 2009;113(22):5418–22.
7. Ferman J-P, Bridoux F, Dispenzieri A, et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. *Blood* 2018;132:1478–85.
8. De Vita S, Soldano F, Isola M, et al. Preliminary classification criteria for the cryoglobulinemic vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(7):1183–90.
9. Andreone P, Zignego AL, Cursaro C, et al. Prevalence of monoclonal gammopathies in patients with hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med* 1998;129(4):294–8.
10. Rodríguez-García A, Linares M, Morales ML, et al. Efficacy of antiviral treatment in hepatitis C virus (HCV)-driven monoclonal gammopathies including myeloma. *Front Immunol* 2022;12:797209.
11. Urban VS, Ceglédi A, Mikala G. Multiple myeloma, a quintessential malignant disease of aging: a geroscience perspective on pathogenesis and treatment. *GeroScience* 2023;45(2):727–46.
12. Hannaford A, Del Bello D, Leng S, et al. Management of patients with hepatitis C virus, monoclonal gammopathy of undetermined significance, and multiple myeloma. *J Investig Med High Impact Case Reports* 2017;5:2324709617696854.
13. Bonacci M, Lens S, Londoño M-C, et al. Virologic, clinical, and immune response outcomes of patients with hepatitis C virus-associated cryoglobulinemia

- treated with direct-acting antivirals. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:575–83.
14. Gragnani L, Visentini M, Fognani E, et al. Prospective study of guideline-tailored therapy with direct-acting antivirals for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia. *Hepatology* 2016;64(5):1473–82.
  15. Saadoun D, Thibault V, Si Ahmed SN, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C virus-associated cryoglobulinemia vasculitis: VASCUVALDIC study. *Ann Rheum Dis* 2016;75(10):1777–82.
  16. Leung N, Bridoux F, Batuman V, et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol* 2019;15(1):45–59.
  17. Gragnani L, Lorini S, Marri S, et al. Predictors of long-term cryoglobulinemic vasculitis outcomes after HCV eradication with direct-acting antivirals in the real-life. *Autoimmun Rev* 2022;21(1):102923.
  18. Bonacci M, Lens S, Mariño Z, et al. Long-term outcomes of patients with HCV-associated cryoglobulinemic vasculitis after virologic cure. *Gastroenterology* 2018;155(2):311–5.
  19. Cacoub P, Si Ahmed SN, Ferfar Y, et al. Long-term Efficacy of interferon-free antiviral treatment regimens in patients with hepatitis C virus associated cryoglobulinemia vasculitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17(3):518–26.
  20. Saadoun D, Pol S, Ferfar Y, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir plus daclatasvir for treatment of HCV-associated cryoglobulinemia vasculitis. *Gastroenterology* 2017;153(1):49–52.
  21. Schiavinato A, Zanetto A, Pantano G, et al. Polyclonal and monoclonal B lymphocytes response in HCV-infected patients treated with direct-acting antiviral agents. *J Viral Hepat* 2017;24(12):1168–76.
  22. Visentini M, Del Padre M, Colantuono S, et al. Long-lasting persistence of large B-cell clones in hepatitis C virus-cured patients with complete response of mixed cryoglobulinemia vasculitis. *Liver Int* 2019;39(4):628–32.
  23. Kyle RA, Durie BGM, Rajkumar SV, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 2010;24(6):1121–7.
  24. Khouri J, Samaras C, Valent J, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: A primary care guide. *Cleve Clin J Med* 2019;86(1):39–46.
  25. Zhu X, Jing L, Li X. Hepatitis C virus infection is a risk factor for non-Hodgkin lymphoma: A MOOSE-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e14755.
  26. Nipp R, Mitchell A, Pishko A, et al. Waldenström macroglobulinemia in hepatitis C: case report and review of the current literature. *Case Rep Oncol Med* 2014;2014:165670.

### Efficacy of direct-acting antivirals in patients with HCV-associated cryoglobulinemia and monoclonal gammopathy

S. Gavrisheva<sup>1</sup>, D. Abdurakhmanov<sup>2</sup>, N. Bulanov<sup>2</sup>, E. Tanashuk<sup>2</sup>, T. Rozina<sup>1,2</sup>, E. Nikulkina<sup>2</sup>, S. Milovanova<sup>2</sup>, A. Filatova<sup>1,2</sup>, T. Krasnova<sup>1,2</sup>, E. Starostina<sup>2</sup>, V. Avdeev<sup>1</sup>, P. Novikov<sup>2</sup>, S. Moiseev<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Lomonosov Moscow State University, <sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

**Aim.** To evaluate the efficacy of direct-acting antivirals (DAA) in patients with hepatitis C virus (HCV) associated cryoglobulinemia and monoclonal gammopathy (MG).

**Material and methods.** In a retrospective study, we enrolled 10 patients with HCV-associated cryoglobulinemia (asymptomatic in 1 and cryoglobulinemic vasculitis in 9) and MG who received treatment with DAA ± immunosuppressive agents. We studied the rate of sustained virological response, cryoglobulins and MG elimination and development of lymphoproliferative and plasma cells disorders. In patients with cryoglobulinemic vasculitis the rate of clinical response was also evaluated.

**Results.** All patients have achieved a sustained virological response and were followed for a median of 62.0 months (45.5–74.9) after DAA therapy. All 9 patients with cryoglobulinemic vasculitis responded to treatment, although 2 of 6 patients treated with DAA only have relapsed later and required immunosuppressive therapy. Cryoglobulinemia was eliminated in 9 (90%) of 10 patients. However, 4 (40%) and 6 (60%) patients, respectively, presented with positive rheumatoid factor and low C4 complement after treatment. MG elimination was achieved in 7 (70%) patients. One of 3 patients with persisting MG developed Waldenström macroglobulinemia within 2 years after antiviral therapy.

**Conclusion.** Treatment with DAA ± immunosuppressive agents resulted in sustained virological response, clinical response and MG elimination in most patients with HCV-associated cryoglobulinemia and MG. Monoclonal paraprotein secretion should be monitored in patients with MG that persists after antiviral therapy.

**Key words.** *Cryoglobulinemia, cryoglobulinemic vasculitis, direct-acting antivirals, hepatitis C, monoclonal gammopathy.*

**Conflict of interest:** none declared.

**Correspondence to:** S. Gavrisheva. Rossolimo 11/5, Moscow, Russia. gavrisheva.sofiia@gmail.com.

**To cite:** Gavrisheva S, Abdurakhmanov D, Bulanov N, et al. Efficacy of direct-acting antivirals in patients with HCV-associated cryoglobulinemia and monoclonal gammopathy. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(2):15–20 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-2-15-20.