

Отдаленные результаты противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С, достигших стойкого вирусологического ответа*

Т.М. Игнатова¹, Т.Н. Лопаткина², В.П. Чуланов³, Е.В. Гайдашева²,
С.Н. Бацких³, Г.В. Михайловская³, Д.Т. Абдурахманов², С.Ю. Карпов¹,
Е.Н. Никулкина², О.А. Чернова²

¹ Лаборатория изучения ревматологических проблем хронических заболеваний печени
ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН,

² Кафедра терапии и профзаболеваний ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России,

³ ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора

Long-term results of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C with sustained virologic response

T.M. Ignatova¹, T.N. Lopatkina², V.P. Chulanov³, Ye.V. Gaydasheva², S.N. Batskikh³,
G.V. Mikhaylovskaya³, D.T. Abdurakhmanov², S.Yu. Karpov¹, Ye.N. Nikulkina², O.A. Chernova²

¹ Laboratory of rheumatological issues of chronic liver diseases Federal State
Budget Institution Institute of Rheumatology of Russian Academy of Medical Science,

² Chair of internal and occupational diseases State educational government-financed institution
of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare
of the Russian Federation

³ Federal Budget scientific Institution «Central research institute of epidemiology» of The Federal service
on customers' rights protection and human well-being surveillance

Цель исследования. Оценить частоту поздних рецидивов и клинические исходы у больных хроническим гепатитом С (ХГС) со стойким вирусологическим ответом (СВО) в результате противовирусной терапии (ПВТ).

Материал и методы. Обследовано 208 больных ХГС, в том числе 12 на стадии цирроза печени (ЦП), достигших СВО. Длительность наблюдения составила в среднем 56,1±35,4 мес. Проводилось стандартное клиничко-лабораторное обследование и определение РНК HCV. У 114 больных РНК HCV и ДНК HBV в сыворотке крови и периферических

Aim of investigation. To estimate frequency of late relapses and clinical outcomes in patients with *chronic hepatitis C (CHC)* with *sustained virologic response (SVO)* achievement at *antiviral therapy (AVT)*.

Material and methods. Overall 208 patients with CHC, including 12 at the stage of *liver cirrhosis (LC)*, who achieved SVO were investigated. Mean duration of the follow-up was 56,1±35,4 months. Standard clinical and laboratory investigation and evaluation of RNA HCV was carried out. In 114 patients RNA HCV and DNA HBV in blood serum and peripheral mononuclear blood cells were studied by *polymerase chain reaction (PCR)* with

*Работа проведена в клинике нефрологии, внутренних и профессиональных болезней 3 УКБ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России. Контактная информация: 119021, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 5

*The study was carried out in the clinic of nephrology, internal and occupational diseases, UCH N 3 State educational state-funded institution of higher professional education State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: 119021, Moscow, Rossolimo street, 11, bld. 5

Игнатова Татьяна Михайловна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НИИ Ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН и НИО «Здоровьесберегающих технологий» ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: tmignatova@gmail.com; 119021, Москва, ул. Россолимо, д.11, стр. 5

Ignatova Tatyana M. — MD, PhD, leading research associate Federal State Budget Institution Nasonova scientific research institute of rheumatology, Russian Academy of Medical Science and Scientific and research institute «Health-preserving technologies», State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: tmignatova@gmail.com; 119021, Moscow, Rossolimo street, 11, bld. 5

моноклеарных клетках крови исследовались методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени» (чувствительность 10 МЕ/мл для HCV и 5 МЕ/мл для HBV).

Результаты. У 3 (1,5%) больных наблюдались поздние (в сроки более 6 мес после ПБТ) рецидивы HCV-инфекции. Применение ультрачувствительного метода ПЦР позволило в 2 случаях констатировать рецидив за полгода до его явных клинико-лабораторных признаков. Сведений о латентном течении HCV-инфекции не получено ни в одном случае, в том числе у пациентов с рецидивом криоглобулинемического синдрома. Основной причиной повышения активности аланинаминотрансферазы был неалкогольный стеатогепатит. У одной больной ЦП зарегистрировано формирование варикозно-расширенных вен пищевода. Не было наблюдений декомпенсации ЦП, гепатоцеллюлярной карциномы и смерти от заболевания печени.

Заключение. У пациентов, достигших СВО в результате ПБТ, поздние рецидивы HCV-инфекции редки и у большинства не отмечается прогрессирования болезни. Наблюдались рецидивы криоглобулинемического синдрома, но данных о наличии латентной HCV-инфекции не получено. Для определения СВО целесообразно применение высокочувствительных методов ПЦР.

Ключевые слова: хронический гепатит С, отдаленные результаты лечения, эрадикация HCV, поздний рецидив, латентная HCV-инфекция.

fluorescent hybridization detection in «real time» mode (sensitivity of 10 IU/ml for HCV and 5 IU/ml for HBV).

Results. In 3 (1,5%) patients late (i.e. over 6 months after AVT) relapses of HCV-infection were observed. Application of ultrasensitive PCR method allowed to reveal relapse half a year prior to its clinical and laboratory manifestation in 2 cases. No data on latent HCV-infection was obtained not in a single case, including patients with relapse of cryoglobulinemia syndrome. A principal cause of elevation of alanine transaminase activity was non-alcoholic steatohepatitis. In one LC patient development of esophageal varicose veins was detected. There were no cases of decompensation of LC, hepatocellular carcinoma and death due to liver disease.

Conclusion. At patients who have achieved SVO as a result of AVT, late relapses of HCV-infection are rare and in the majority no disease progression was found. Relapses of cryoglobulinemia syndrome were observed, but data on presence of latent HCV-infection were not received. Highly sensitive PCR methods are rational for assessment of SVO.

Key words: chronic hepatitis C, long-term treatment results, HCV eradication, late relapse, latent HCV-infection.

Целью современной *противовирусной терапии* (ПБТ) *хронического гепатита С* (ХГС) является эрадикация вируса *гепатита С* (HCV) и предотвращение прогрессирования заболевания. Конечной точкой ПБТ считается достижение авиремии через 24 нед после завершения лечения, что называется *стойким вирусологическим ответом* (СВО).

На протяжении двух десятилетий применения ПБТ для оценки СВО использовались методы *полимеразной цепной реакции* (ПЦР) с различной степенью чувствительности и специфичности, в связи с чем результаты исследований рецидивов HCV-инфекции после достижения СВО характеризовались значительной вариабельностью. В 90-е годы XX столетия и начале XXI века число поздних рецидивов колебалось от 0 до 92–100% [30]. По результатам мета-анализа исследований, изучавших исходы монотерапии препаратами интерферона-альфа (ИФН- α), частота поздних рецидивов достигла 4,7% [29]. По мере совершенствования ПБТ и повышения чувствительности ПЦР вариабельность результатов уменьшалась, а средняя частота поздних рецидивов в исследованиях последних лет составила менее 1% [9, 14–16, 20–22, 27, 28]. Это позволило рассматривать СВО в качестве кри-

терия излечения ХГС. Тем не менее, причины поздних рецидивов, факторы риска их развития, а также возможность сохранения латентной HCV-инфекции после достижения СВО остаются недостаточно изученными.

Целью настоящего исследования являлись оценка частоты и особенностей поздних рецидивов HCV-инфекции, а также наличия латентной HCV-инфекции и клинических исходов у пациентов с СВО в результате ПБТ.

Материал и методы исследования

Работа основана на проспективном изучении 208 больных ХГС, наблюдавшихся после успешной ПБТ в клинике нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева с 1995 по 2011 г. Диагноз устанавливался на основании данных анамнеза, клинико-лабораторного обследования, включая обнаружение антител к HCV и РНК HCV. Генотип HCV определяли с помощью набора реагентов «АмплиСенс® HCV Генотип-EPH» (ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора – далее ЦНИИЭ), вирусную нагрузку – с использованием «АмплиСенс® HCV Монитор-FRT» (ЦНИИЭ). У 72 больных было проведено морфологическое исследование печени с оценкой *индекса гистоло-*

Таблица 1

Общая характеристика больных ХГС ($n=208$) до ПВТ и в конце периода наблюдения после СВО

Клинико-лабораторные показатели	Перед ПВТ	В конце периода наблюдения (через 1–16 лет после достижения СВО)
Возраст, годы (средний $\pm$ SD)	От 18 до 74 37,3 $\pm$ 9,62	От 20 до 78 41,1 $\pm$ 11,7
Пол, n (%):		
мужчины	109 (52,4)	109 (52,4)
женщины	99 (47,6)	99 (47,6)
Индекс массы тела, кг/м ² (средний $\pm$ SD)	17–41 25,4	19–45 26,7
Генотип HCV, n (%):		
1-й	106 (51,0)	2
2-й	17 (8,2)	0
3-й	74 (35,6)	1
смешанный	3 (1,4)	0
не определялся	8 (3,8)	0
Вирусная нагрузка, n (%):		
высокая >800 000 МЕ/мл	81 (38,9)	2
низкая <800 000 МЕ/мл	99 (47,5)	1
не исследовалась	28 (13,5)	—
Стадия, n (%):		
ХГ	196 (94,2)	196 (94,2)
ЦП	12 (5,8)	12 (5,8)
Портальная гипертензия	6 (2,8)	7 (3,3)
Число больных с повышенным уровнем АлАТ, n (%)	190 (91,3)	12 (5,8)
Криоглобулинемия, n (%)*	26 (17,3)	13 (8,7)

*Исследование проводилось у 150 больных.

гической активности (ИГА) по Knodell и стадии фиброза (по шкале METAVIR). У всех пациентов исключались другие этиологические факторы поражения печени, ВИЧ-инфекция.

Применялись различные схемы ПВТ: монотерапия препаратами стандартного ИФН- α — у 7 (3,4%) больных, комбинированная терапия ИФН- α и *рибавирином* (РБВ) — у 31 (14,9%), препаратами *пегилированного ИФН- α* (ПЭГ ИФН- α) и РБВ — у 170 (81,7%). У 14 из 208 (6,7%) пациентов СВО был достигнут после повторного курса ПВТ, предпринятого в связи с неэффективностью предыдущего курса (рецидив в первые 24 нед после лечения или отсутствие вирусологического ответа).

Длительность наблюдения после достижения СВО составила от 12 до 192 мес, в среднем 56,1 $\pm$ 35,4 мес. Клинико-лабораторное обследование осуществлялось каждые 6 мес в первые 2 года после ПВТ и каждые 2–3 года в последующий период. Стадию фиброза оценивали методом ультразвуковой эластометрии на аппарате FibroScan в конце наблюдения у 82 больных. Выявление РНК HCV в плазме крови всех пациентов проводили методом ПЦР с использованием набора реагентов «АмплиСенс® HCV-EPh»

(аналитическая чувствительность 500 МЕ/мл). У 114 человек наличие РНК HCV и ДНК HBV в плазме крови и *периферических мононуклеарных клетках* (ПМНК) обнаруживали методом ПЦР с применением автоматической станции для экстракции нуклеиновых кислот NucliSENS easy MAG™ (bioMérieux, Франция) и наборов реагентов «АмплиСенс® HCV-FRT» и «АмплиСенс® HBV-FRT» (ЦНИИЭ). Аналитическая чувствительность данного исследования составила 10 МЕ/мл (РНК HCV) и 5 МЕ/мл (ДНК HBV). Молекулярно-биологические исследования и фиброэластометрия проводились в ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора.

Результаты исследования

Характеристика обследованных больных перед началом ПВТ и в конце наблюдения представлена в табл. 1. Возраст больных до лечения составлял от 18 до 74 лет (средний 37,2 $\pm$ 9,6). Почти половина больных — 106 (51%) — была инфицирована HCV генотипа 1, более трети — 81 (38,8%) — имели высокую вирусную нагрузку (>800 000 МЕ/мл). У 58 (27,8%) пациентов выявлялись маркеры HBV (HBcAb — у 18, HBsAb и HBsAb — у 40).

У 12 (5,8%) обследованных *индекс массы тела* (ИМТ) превышал 30 кг/м².

Стадия фиброза печени определена у 78 больных: у 72 — по результатам морфологического исследования, у 6 — на основании клинических признаков *цирроза печени* (ЦП) с портальной гипертензией (спленомегалия, варикозное расширение вен пищевода 1–2-й степени). Стадия ЦП класса А по Child–Pugh имела место у 12 (5,8%) пациентов. Стадии фиброза F3, F2 и F1 (по шкале METAVIR) установлены у 17, 25 и 24 больных соответственно. В 190 (91,3%) случаях до начала ПВТ фиксировалось повышение активности аминотрансфераз. У 26 больных зарегистрирована *смешанная криоглобулинемия* (СКГ): у 24 — в отсутствие клинических проявлений, у 2 — имелись признаки криоглобулинемического васкулита. Рецидив HCV-инфекции после достижения СВО отмечен у 3 (1,5%) пациентов.

Наблюдение 1. Больная 21 года. В анамнезе курс ПВТ с применением ИФН- α /РБВ и отменой лечения на 24-й неделе в связи с отсутствием вирусологического ответа. При обследовании в клинике им. Е.М. Тареева в 2003 г. диагностирован ХГС (генотип 1b, низкая вирусная нагрузка), ИГА 8 баллов, стадия фиброза F1. Проведен повторный курс ПВТ — ПЭГ ИФН/РБВ в течение 48 нед с *ранним вирусологическим ответом* (РВО), констатацией СВО и биохимического ответа, которые сохранялись спустя 48 нед после лечения. Еще через 26 нед, т. е. через 16 мес после окончания терапии, — рецидив HCV-инфекции (генотип 1b) с повышением активности *аланинаминотрансферазы* (АлАТ).

Наблюдение 2. Больная 64 лет. В анамнезе курс монотерапии ИФН- α с рецидивом в первые 3 мес после лечения. При обследовании в клинике им. Е.М. Тареева в 2007 г. диагностирован ЦП (стадия F4 по данным фиброэластометрии) с начальными признаками портальной гипертензии (расширение воротной вены, увеличение селезенки); генотип 3a, высокая вирусная нагрузка; лабораторные признаки активности. Начато лечение (ПЭГ ИФН/РБВ) с достижением быстрого вирусологического ответа. На 16-й неделе оно прекращено из-за развития тромбозов мелких ветвей печеночных вен вследствие наследственной тромбофилии, не распознанной до начала ПВТ. Через 24 и 48 нед после лечения РНК HCV не обнаруживалась методом ПЦР с чувствительностью 500 МЕ/мл, однако ультрачувствительным методом ПЦР она была выявлена в ПМНК и сыворотке крови спустя 48 нед после ПВТ. Еще через 24 нед — возвращение вирусной нагрузки к исходному уровню.

Наблюдение 3. Больной 38 лет. Диагностирован ХГС (генотип 1b, высокая вирусная нагрузка), ИГА 7 баллов, стадия F2. В 2007 г. в клинике им. Е.М. Тареева — повторный курс лечения (ПЭГ

ИФН/РБВ), предпринятый в связи с неэффективностью (рецидив) предшествовавшего курса ПВТ с применением ИФН- α /РБВ. Наблюдались РВО, биохимический ответ и СВО. Далее, как и в предыдущем наблюдении, РНК HCV была выявлена через 48 нед после лечения только при применении ультрачувствительного метода ПЦР, а еще через 24 нед — возвращение вирусной нагрузки к исходному уровню и повышение показателя АлАТ.

РНК HCV найдена в ПМНК в 2 из 114 исследованных образцов при рецидивах HCV-виремии (представленные выше наблюдения). Ни разу не отмечено латентной HCV-инфекции, т. е. случаев обнаружения РНК HCV в ПМНК при ее отсутствии в плазме крови, в том числе у 3 больных, получавших длительную иммуносупрессивную терапию по поводу развившихся за период наблюдения системной красной волчанки, В-лимфомы и обострения криоглобулинемического васкулита.

У 2 пациентов выявлена латентная HBV-инфекция: ДНК HBV обнаружена в ПМНК в одном случае одновременно с выявлением в плазме крови, в другом — в ткани печени.

Имело место хотя бы однократное повышение активности АлАТ у 12 (5,8%) больных, у 3 из которых оно сочеталось с поздним рецидивом HCV-инфекции. У 8 обследованных эпизоды повышения активности АсАТ и АлАТ были связаны с наличием неалкогольного стеатогепатита в рамках метаболического синдрома. У 1 больного наблюдалось стойкое 1,5–2-кратное повышение уровня АлАТ в течение 10 лет после достижения СВО и сохранялись морфологические признаки хронического гепатита низкой активности с минимальным фиброзом. У этого пациента обнаружены HBsAb и HBsAb в сыворотке крови и маркеры латентной HBV-инфекции (ДНК HBV в ПМНК и ткани печени) при отсутствии латентной HCV-инфекции и исключении других этиологических факторов поражения печени.

У 26 больных прослежена динамика СКГ во время и после лечения. Во всех случаях СКГ исчезала к концу лечения. У 13 пациентов за период наблюдения, несмотря на отсутствие РНК HCV в ПМНК, отмечалось возобновление продукции СКГ. У 2 из них зарегистрирован рецидив криоглобулинемического васкулита (у одного через 2, у другого — через 3 года после ПВТ), в том числе в одном наблюдении с развитием В-клеточной лимфомы.

Результаты фиброэластометрии показали уменьшение стадии фиброза с F4 до F3 у 2, с F3 до F2 — у 3, с F2 до F0–1 — у 13, с F1 до F0 — у 11 больных. Ни в одном случае не выявлено нарастания фиброза. Лишь у одной из 12 больных ЦП (исходно морфологически ИГА 12 баллов и стадия фиброза F3–F4, отсутствие признаков портальной гипертензии), получавшей

Таблица 2

Частота поздних рецидивов HCV-инфекции после достижения СВО*

Исследования	Число пациентов	Средняя длительность наблюдения, мес	Частота рецидивов (РНК HCV в сыворотке крови)
Formann E. и соавт., 2006, Австрия [15]	187	29 (12–172)	0
McHutchison J.G. и соавт., 2006, США [22]	302	65,5	5 (2%)
Chavalitdhamrong D. и соавт., 2006, Тайланд [9]	171	35 (8–134)	0
Manns M. и соавт., 2008, Германия [20]	336	57	4 (1,2%)
Maylin S. и соавт., 2008, Франция [21]	344	39 (6–216)	0
George S.L. и соавт., 2009, США [16]	150	61 (12–93)	0
Swain M.G. и соавт., 2010, Канада [27]	1343	47 (10–85)	12 (0,9%)
Ferreira S.C. и соавт., 2010, Бразилия [14]	174	47 (12–156)	0
Trapero-Marugan M., 2011, Испания [28]	153	76 (54–90)	0

*Представлены наиболее крупные исследования, включавшие не менее 150 обследованных пациентов.

в возрасте 65 лет ПЭГ ИФН/РБВ, несмотря на сохранение авиремии, биохимической ремиссии и отсутствие других этиологических факторов поражения печени, отмечено развитие портальной гипертензии (увеличение селезенки, варикозное расширение вен пищевода до 2-й степени), а также появление СКГ и моноклональной иммуноглобулинопатии. Не наблюдалось случаев декомпенсации печеночного процесса, развития *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК) и смерти от заболевания печени. Одна больная умерла от черепно-мозговой травмы.

У 3 пациентов в течение наблюдения сохранялись осложнения ПБТ: у 1 – системная красная волчанка, манифестировавшая во время ПБТ, у 2 – гипотиреоз как следствие обострения аутоиммунного тиреоидита.

Обсуждение результатов исследования

Частота поздних рецидивов HCV-инфекции при обследовании 208 больных, достигших СВО в результате ПБТ, составила 1,5%. Наши данные о редкости поздних рецидивов согласуются с результатами исследований последних лет, проведенных в других странах [9, 14–16, 20–22, 27, 28]. В наиболее крупном исследовании, включавшем 1343 пациента, частота поздних рецидивов составила 0,9% [27] (табл. 2). В России крупных исследований отдаленных результатов ПБТ не проводилось. В одной работе при наблюдении за 20 больными ХГС от 2 до 5 лет после СВО поздний рецидив отмечен у 1 больной, что составило 5% [3].

В исследованиях, представленных в табл. 2, для установления диагноза СВО применялись ПЦР-тесты с более высокой аналитической чувствительностью (от 30 до 100 МЕ/мл), чем в нашем исследовании. Низкая чувствительность диагностических систем, применяемых для установления диагноза СВО, рассматривается в качестве основной причины ошибочной диагностики

последнего, а также несвоевременной диагностики рецидива, общепринятым критерием которого является возобновление виремии в первые 24 нед после ПБТ. Можно допустить, что если бы через 24 нед после лечения в наших втором и третьем наблюдениях было бы проведено ультрачувствительное ПЦР-исследование, рецидив мог быть констатирован своевременно, и в таком случае частота поздних рецидивов могла быть ниже.

Подавляющее число поздних рецидивов в проведенных исследованиях, как и в нашей работе, фиксируется в течение 2 лет после ПБТ. Предполагается, что у незначительной части больных в первые 24 нед после лечения может сохраняться крайне низкий уровень репликации HCV, не поддающейся определению с помощью современных диагностических методов. Обращает внимание, что все наблюдения позднего рецидива в нашем исследовании касаются пациентов, у которых первый курс ПБТ был неэффективен и СВО достигался после повторного курса. Эти данные согласуются с результатами исследования, включавшего только пациентов с СВО, достигнутым в результате повторного курса лечения (применялся метод ПЦР с порогом чувствительности 50 МЕ/мл) [10]. Частота поздних рецидивов в этом исследовании составила 11% (у 11 из 97 пациентов), и все рецидивы наблюдались в течение 2 лет после ПБТ. Нельзя исключить, что в основе сохранения резидуальной HCV-инфекции и ее поздних рецидивов у таких больных может лежать наличие резистентности к лечению.

Рецидивы HCV-инфекции в сроки наблюдения более 2 лет описываются крайне редко, и в этих случаях рекомендуется тщательный дифференциальный диагноз между рецидивом и повторным инфицированием [5, 20, 27]. Так, представляет интерес высокая частота выявления HCV-инфекции после успешной ПБТ среди заключенных в тюрьмах Австралии. Все случаи повторного выявления HCV-инфекции (нередко в сроки наблюдения более 2 лет) были обусловлены

реинфицированием у лиц, продолжавших внутривенное введение психоактивных веществ [5].

В нашем исследовании не проводились повторные биопсии печени для оценки эффективности лечения, тем не менее, результаты фиброэластометрии, выполнявшейся в различные сроки после ПБТ у 78 больных, показали регресс фиброза у 35% пациентов, тогда как случаи нарастания стадии фиброза отсутствовали. Следует отметить, что снижение стадии фиброза до F3 у 2 больных, имевших до лечения ЦП, не позволило снять этот диагноз. Он может быть снят только при последующем наблюдении с повторной оценкой стадии фиброза морфологически и/или с помощью неинвазивных методов.

Данные литературы свидетельствуют, что у подавляющего большинства пациентов с СВО не только значительно улучшается качество жизни и сохраняется биохимическая ремиссия, но и регистрируются гистологическая ремиссия и регресс фиброза [4]. При проведении биопсии печени через 5–6 лет после ПБТ уменьшение стадии фиброза отмечают у 80–82% пациентов [16, 23]. Показано также значительное снижение риска декомпенсации ЦП, развития ГЦК и смерти от заболевания печени [4].

Повышение активности АлАТ, наблюдаемое, по сведениям литературы, у 0,6–10% пациентов с СВО, связано, как и в нашем исследовании, с другими этиологическими факторами (чаще неалкогольным стеатогепатитом), в некоторых исследованиях — с развитием ГЦК [15, 16, 20, 22]. Более трудны для интерпретации случаи прогрессирования фиброза (частота до 4–12%) [16, 21, 29], развития портальной гипертензии, включая варикозное расширение вен пищевода [12, 24], и декомпенсации ЦП [22, 29]. Ожирение (ИМТ >30 кг/м²) было единственным фактором, ассоциированным с прогрессированием фиброза у 12% больных в исследовании S. Maylin и соавт. [21]. Формирование портосистемных коллатералей перед эрадикацией HCV, по мнению японских исследователей, не устраняет риск прогрессирования признаков портальной гипертензии после завершения ПБТ [24], как это, по-видимому, имело место у одной нашей пациентки с ЦП. Сохранение опасности осложнений у больных ЦП с СВО, особенно риска ГЦК, обуславливает необходимость пожизненного наблюдения этих больных в отличие от пациентов без ЦП, которых эксперты Европейской ассоциации по изучению печени рекомендуют наблюдать в течение 2 лет [13].

В исследованиях последних лет установлено, что ПБТ приводит к стойкой ремиссии HCV-криоглобулинемического васкулита лишь у части больных [19]. Наблюдения рецидивов СКГ и HCV-криоглобулинемического васкулита первоначально связывали с сохраняющейся персистенцией HCV в В-лимфоцитах, т. е. с латентной

HCV-инфекцией, критерием которой считается обнаружение РНК HCV в ткани печени и/или ПМНК при отсутствии определяемой РНК HCV в сыворотке крови [6, 8]. Была показана корреляция выявления РНК HCV в ПМНК с рецидивами HCV-криоглобулинемического синдрома [17]. Однако проведенные исследования с применением ПЦР в режиме реального времени не подтвердили наличие латентной HCV-инфекции у таких больных, в связи с чем предполагается, что HCV может играть триггерную роль, и после его элиминации возможно сохранение автономной пролиферации В-лимфоцитов, лежащей в основе криоглобулинемического синдрома [18].

Два наблюдения рецидива криоглобулинемического васкулита (с развитием В-лимфомы в одном из них), представленные в данной работе, подробно описаны нами ранее [1, 2]. У обеих больных при развитии рецидива мы обнаруживали РНК HCV в ПМНК методом «nested» РТ-ПЦР с чувствительностью 50–100 МЕ/мл. Однако применение более чувствительного и имеющего меньшую вероятность ложноположительных результатов метода ПЦР в режиме реального времени не подтвердило наличия латентной HCV-инфекции, несмотря на проведение обследования на фоне длительного лечения ритуксимабом, иммуносупрессантами.

В ряде работ показано отсутствие реактивации HCV-инфекции у анти-HCV-положительных онкогематологических больных и больных после трансплантации при применении длительной иммуносупрессивной терапии, что свидетельствует против существования латентной HCV-инфекции [11, 25]. Результаты исследований по данному вопросу крайне противоречивы и продолжают дискутироваться [7, 11, 25, 26, 30]. Полагают, что даже если наличие латентной HCV-инфекции будет абсолютно доказано, клиническое значение ее невелико и влияние на частоту рецидивов и исходы ПБТ маловероятно [4].

Заключение

У пациентов с СВО в результате ПБТ поздние рецидивы HCV-инфекции редки (1,5%) и наблюдались у больных ХГС, получавших повторные курсы лечения. Данных о наличии латентной инфекции не зарегистрировано. У большинства пациентов с СВО не отмечается прогрессирования болезни, не было случаев развития ГЦК, декомпенсации ЦП и смерти от заболевания печени. Выявлялись рецидивы криоглобулинемического синдрома, развитие В-клеточной лимфомы. Необходимо применение высокочувствительных методов ПЦР для оценки СВО. После окончания ПБТ больные должны наблюдаться в течение 2 лет. Пациенты с ЦП и СКГ нуждаются в пожизненном наблюдении.

Список литературы

1. Игнатова Т.М., Милованова С.Ю., Чернова О.А., Байжанова Ж.Ж. В-лимфома у больной хроническим гепатитом С и смешанной криоглобулинемией 2-го типа // Тер. арх. — 2011. — № 4. — С. 69–71.
1. Ignatova T.M., Milovanova S.Yu., Chernova O.A., Bayzhanova Zh.Zh. B-cell lymphoma in a woman with chronic hepatitis C and mixed cryoglobulinemia of type 2 // Ter. arkh. — 2011. — N 4. — P. 69–71.
2. Игнатова Т.М., Чернова О.А., Гайдашева Е.В. Успешное лечение ритуксимабом HCV-криоглобулинемического васкулита с тяжелым язвенно-некротическим поражением кожи // Клин. мед. — 2012. — № 5. — С. 64–66.
2. Ignatova T.M., Chernova O.A., Gaydasheva Ye.V. Successful rituximab therapy of HCV-cryoglobulinemic vasculitis with severe ulcerative and necrotic skin lesions // Klin. med. — 2012. — N 5. — P. 64–66.
3. Ондос Ш.А., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т. Комбинированное противовирусное лечение пегилированным интерфероном- α -2а и рибавирином больных хроническим гепатитом С, принимающих умеренные дозы алкоголя // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2008. — Т. 18, № 2. — С. 35–41.
3. Ondos SH.A., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Ivashkin V.T. Combined antiviral treatment by pegylated interferon α -2a and ribavirin of chronic hepatitis C patients, consuming moderate doses of alcohol // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2008. — Vol. 18, N 2. — P. 35–41.
4. Alberti A. Impact of sustained virological response on the long-term outcome of hepatitis C // Liver Int. — 2011. — Vol. 31. — P. 18–22.
5. Bate J.P., Colman A.J., Frost P.J. et al. High prevalence of late relapse and reinfection in prisoners treated for chronic hepatitis C // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2010. — Vol. 25, N 7. — P. 1276–1280.
6. Carreno V. Occult hepatitis C virus infection: a new form of hepatitis C // World J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 12. — P. 6922–6925.
7. Carreno V., Bartalome J., Castillo I., Quiroga J.A. New perspectives in occult hepatitis C virus infection // World J. Gastroenterol. — 2012. — Vol. 18. — P. 2887–2894.
8. Castillo I., Bartolome J., Quiroga J.A. et al. Diagnosis of occult hepatitis C without the need for a liver biopsy // J. Med. Virol. — 2010. — Vol. 82. — P. 1554–1559.
9. Chavalitdhamrong D., Tanwadee T. Long-term outcomes of chronic hepatitis C patients with sustained virological response at 6 months after the end of treatment // World J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 12. — P. 5532–5535.
10. Ciano A., Smedile A., Giordanino C. et al. Long-term follow-up of previous hepatitis C virus positive nonresponders to interferon monotherapy successfully retreated with combination therapy: are they really cured? // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101. — P. 1811–1816.
11. Coppola N., Pisaturo M., Guastafiero S. et al. Absence of occult hepatitis C virus infection in patients under immunosuppressive therapy for oncohematological diseases // Hepatology. — 2011 — Vol. 54. — P. 1487–1489.
12. D'Ambrosio R., Aghemo A., Rumi M.G. et al. The course of esophageal varices in patients with hepatitis C cirrhosis responding to interferon/ribavirin therapy // Antivir. Ther. — 2011. — Vol. 16. — P. 677–684.
13. European Association for the Study of the Liver. Clinical practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection // J. Hepatol. — 2011. — Vol. 55. — P. 245–264.
14. Ferreira S.C., Carneiro M.V., Souza F.F. et al. Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis C with sustained virologic response to interferon // Braz. J. Infect. Dis. — 2010. — Vol. 14. — P. 330–334.
15. Formann E., Steindl-Munda P., Hofer H. et al. Long-term follow-up of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to various forms of interferon-based anti-viral therapy // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2006. — Vol. 23. — P. 507–511.
16. George S.L., Bacon B.R., Brunt E.M. et al. Clinical, virologic, histologic and biochemical outcomes after successful HCV therapy: a 5-year follow-up of 150 patients // Hepatology. — 2009. — Vol. 49. — P. 729–738.
17. Giannini C., Petrarca A., Monti M. et al. Association between persistent lymphatic infection by hepatitis C virus after antiviral treatment and mixed cryoglobulinemia // Blood. — 2008. — Vol. 111. — P. 2943–2945.
18. Halfon P., Bourliere M., Ouzan D. et al. Occult hepatitis C virus infection revisited with ultrasensitive real-time PCR assay // J. Clin. Microbiol. — 2008. — Vol. 46. — P. 2106–2108.
19. Landau D.A., Saadoun D., Halfon P. et al. Relapse of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis in patients with sustained viral response // Arthritis Rheumatism. — 2008. — Vol. 58. — P. 604–611.
20. Manns M., Lindsay K.L., Gordon S.C. et al. Sustained virologic response after peginterferon alfa-2b and ribavirin treatment predicts long-term clearance of HCV at 5-year follow-up [Abstract] // J. Hepatol. — 2008. — Vol. 48 (suppl. 2). — P. 300.
21. Maylin S., Martinot-Peignoux M., Moucari R. et al. Eradication of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C // Gastroenterology. — 2008. — Vol. 135. — P. 821–829.
22. McHutchison J.G., Shiffman M.L., Gordon S.C. et al. Sustained virologic response (SVR) to interferon- α -2b +/- ribavirin therapy at 6 months reliably predicts long-term clearance of HCV at 5-year follow-up [Abstract] // J. Hepatol. — 2006. — Vol. 44 (suppl. 2). — P. 275.
23. Moreno M., Perez-Alvarez R., Rodrigo L. et al. Long-term evolution of liver histopathology in patients with chronic hepatitis C and sustained response // Rev. Esp. Enferm. Dig. — 2005. — Vol. 97. — P. 860–869.
24. Nagaoki Y., Aikata H., Kobayashi T. et al. Risk factors for the exacerbation of esophageal varices or portosystemic encephalopathy after sustained virological response with IFN therapy for HCV-related compensated cirrhosis // J. Gastroenterol. — 2012. — Vol. 47. — P. 847–855.
25. Nicot F., Kamar N., Mariame B. et al. No evidence of occult hepatitis C virus (HCV) infection in serum of HCV antibody-positive HCVRNA-negative kidney-transplant patients // Transplant. Int. — 2010. — Vol. 23. — P. 594–601.
26. Pham T.N., Coffin C.S., Churchill N.D. et al. Hepatitis C virus persistence after sustained virological response to antiviral therapy in patients with or without past exposure to hepatitis B virus // J. Viral. Hepat. — 2012. — Vol. 19. — P. 103–111.
27. Swain M.G., Lai M.Y., Shiffman M.L. et al. A sustained virological response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin // Gastroenterology. — 2010. — Vol. 139. — P. 1593–1601.
28. Trapero-Marugan M., Mendoza J., Chaparro M. et al. Long-term outcome of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to peginterferon plus ribavirin // World J. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 17. — P. 493–498.
29. Veldt B.J., Saracco G., Boyer N. et al. Long term clinical outcome of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to interferon monotherapy // Gut. — 2004. — Vol. 53. — P. 1504–1508.
30. Welker M.W., Zeuzem S. Occult hepatitis C: how convincing are the current data? // Hepatology. — 2009. — Vol. 49. — P. 665–675.