

ВИРУСОЛОГИЧЕСКИЕ НЕУДАЧИ ПЕРВИЧНОЙ БЕЗИНТЕРФЕРОНОВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ВИРЕМИЕЙ RNA HCV И УСПЕШНАЯ ПОВТОРНАЯ БЕЗИНТЕРФЕРОНОВАЯ ТЕРАПИЯ

¹Д. Л. Сулима, ^{1,2,5}С. С. Сулейманова, ³А. А. Яковлев, ¹В. Н. Корягин, ^{4,5,6}В. В. Рассохин*

¹Многопрофильная медицинская клиника «ЭКСКЛЮЗИВ», Санкт-Петербург, Россия

²Клиническая инфекционная больница имени С. П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

³Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

⁴Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

⁵Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

⁶Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Цель. Описание клинических форм хронической HCV-инфекции у наблюдавшихся больных, уточнение вариантов и причин вирусологических неудач первичной безинтерфероновой терапии (ДААТ/1) и результатов повторного безинтерферонового лечения (ДААТ/2).

Материалы и методы. Проспективно наблюдали 8 больных с хронической вирусемией RNA HCV (субтипы 1b+/-1a и 3a/3ab), которые потерпели вирусологическую неудачу первичной безинтерфероновой терапии оригинальными ингибиторами в виде рецидива вирусемии RNA HCV и авиремической низкоуровневой репликации RNA HCV в РВМС (периферических мононуклеарах), но затем достигли эрадикации HCV с помощью повторного курса безинтерфероновой терапии.

Результаты. Отмечены два варианта вирусологических неудач первичной безинтерфероновой терапии — рецидив вирусемии RNA HCV и авиремическая низкоуровневая репликация RNA HCV в периферических мононуклеарах РВМС. Выявлен ряд неблагоприятных прогностических признаков (отдельных клинико-лабораторных синдромов и лабораторных показателей), которые наблюдались у большинства больных, не достигших эрадикации HCV с помощью первичной безинтерфероновой терапии противовирусными препаратами: связанные с HCV синдромы системного воспаления низкой интенсивности (LGSИ), доброкачественной лимфопролиферации и аутоантителопродукции, высокий уровень вирусной нагрузки RNA HCV в плазме крови, сопутствующая хроническая HBV-инфекция без HBsAg-емии и цирроз печени в исходе хронического гепатита С. Целевой результат повторной безинтерфероновой терапии, подтвержденный состоянием полного плазменно-клеточного УВО через 12 недель после окончания повторного курса лечения, был достигнут у всех «неудачников» первичной безинтерфероновой терапии.

Заключение. Выявленные у большинства «неудачников» первичной безинтерфероновой терапии неблагоприятные прогностические признаки в виде отдельных клинико-лабораторных синдромов и лабораторных показателей могут быть ассоциированы с потенциальной вирусологической неэффективностью терапии. На основе логистического регрессионного анализа показана ценность каждого из выявленных признаков для прогнозирования различных исходов первичной безинтерфероновой терапии в большой группе пациентов с HCV. Пангенотипные комбинации ингибиторов GLE/PIB+SOF+/-RBV и VEL/SOF+RBV показали свою высокую противовирусную эффективность при лечении рецидива вирусемии RNA HCV и авиремической низкоуровневой репликации RNA HCV в периферических мононуклеарах РВМС у «неудачников» первичной безинтерфероновой терапии.

Ключевые слова: вирусологическая неудача, рецидив вирусемии RNA HCV, вторичная оккультная HCV-инфекция, повторная безинтерфероновая терапия, синдром системного воспаления низкой интенсивности, хроническая HCV-инфекция

*Контакт: Рассохин Вадим Владимирович, ras-doc@mail.ru

VIROLOGICAL FAILURES OF PRIMARY INTERFERON-FREE THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC HCV RNA VIREMIA AND SUCCESSFUL REPEATED INTERFERON-FREE THERAPY

¹D. L. Sulima, ^{1,2,5}S. S. Suleymanova, ³A. A. Yakovlev, ¹V. N. Koryagin, ^{4,5,6}V. V. Rassokhin*

¹EXCLUSIVE medical clinic, St. Petersburg, Russia

²The Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital, St. Petersburg, Russia

³St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

⁴Pavlov First State Medical University, St. Petersburg, Russia

⁵St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia

⁶Institute of experimental medicine, St. Petersburg, Russia

Objective. Description of clinical forms of chronic HCV infection in the observed patients, clarifications of options and causes of virological failures of primary interferon-free therapy (DAAT/1) and the results of repeated interferon-free treatment (DAAT/2).

Materials and methods. 8 patients with chronic RNA HCV viremia (subtypes 1b+/-1a and 3a/3ab) were prospectively observed who suffered a virological failure of primary interferon-free therapy with original inhibitors in the form of relapse of RNA HCV viremia and aviremic low-level replication RNA HCV in PBMCs (peripheral mononuclears), but then achieved HCV eradication with a repeated course of interferon-free therapy.

Results. Two variants of virological failures of primary interferon-free therapy were noted — relapse of RNA HCV viremia and aviremic low-level replication of RNA HCV in PBMCs. A number of unfavorable prognosis signs (individual clinical and laboratory syndromes and laboratory parameters) were revealed, which were observed in most patients who did not achieve HCV eradication using primary interferon-free therapy with antiviral drugs: HCV-associated syndromes of low-grade systemic inflammation (LGSi), benign lymphoproliferation and autoantibody production, a high level viral load of HCV RNA viral load in blood plasma, HBV-coinfection without HBsAg and cirrhosis of the liver in the outcome of chronic hepatitis C. The target result of repeated interferon-free therapy, confirmed by the sustainable virological response after 12 weeks after the end of the treatment (SVR12), was achieved in all «losers» of primary interferon-free therapy.

Conclusion. The unfavorable prognostic signs identified in the majority of «losers» of primary interferon-free therapy in the form of individual clinical and laboratory syndromes and laboratory parameters may be associated with potential virological inefficiency of therapy. Based on logistic regression analysis, the value of each of the identified features for predicting different outcomes of primary interferon-free therapy in a large group of patients with HCV is shown. Pangenotypic combinations of GLE/PIB+SOF+/-RBV and VEL/SOF+RBV inhibitors have shown their high antiviral efficacy in the treatment of relapse of RNA HCV viremia and aviremic low-level replication of RNA HCV in peripheral mononuclears for all the patients for whom primary interferon-free therapy was unsuccessful.

Keywords: DAA-failure, relapse of HCV RNA viremia, secondary OCI (occult HCV), DAAT/2 (re-treatment), Low Grade Systemic Inflammation syndrome, chronic HCV-infection

*Contact: Vadim V. Rassokhin, ras-doc@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Сулима Д.Л., Сулейманова С.С., Яковлев А.А., Корягин В.Н., Рассохин В.В. Вирусологические неудачи первичной безинтерфероновой терапии у больных с хронической вирусемией RNA HCV и успешная повторная безинтерфероновая терапия // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2022. Т. 14, № 3. С. 100–109, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-3-100-109>.

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Sulima D.L., Suleymanova S.S., Yakovlev A.A., Koryagin V.N., Rassokhin V.V. Virological failures of primary interferon-free therapy in patients with chronic HCV RNA viremia and successful repeated interferon-free therapy // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2022. Vol. 14, No. 3. P. 100–109, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-3-100-109>.

Введение. Широкое применение полностью безинтерфероновых режимов противовирусной терапии с 2014 г. практически у всех так называемых наивных больных с хронической вирусемией

RNA HCV привело к достижению лабораторного феномена авиремии RNA HCV и состояния УВО/SVR (устойчивого вирусологического ответа, англ. sustained virological response). Тем не менее в 5–10% случаев DAAT/1 (англ. direct-acting antiviral therapy first line — первичная безинтерфероновая терапия) может оказаться неэффективной: после достигнутого ПВО/ЕОТ (промежуточного вирусологического ответа; англ. end of treatment response) у пациентов возникает relapse of viremia («возобновление виремии») RNA HCV [1–3]. В отечественной литературе данный клинический феномен обычно обозначают термином «рецидив виремии RNA HCV».

К числу наиболее вероятных причин/факторов риска рецидива виремии RNA HCV можно отнести:

- цирротическую (F4) или «продвинутую» (F3, F3–4) стадию печеночного фиброза;
- наличие RASs (англ. resistance-associated substitutions) — аминокислотных замен, связанных с лекарственной устойчивостью в различных регионах генома вируса;
- отсутствие контроля межлекарственных взаимодействий, несоблюдение правил приема препаратов, выбор некорректного режима терапии [3–6].

Все пациенты, так называемые «неудачники», у которых с помощью DAAT/1 не удалось достигнуть эрадикации вируса, нуждаются в назначении DAAT/2 (повторной безинтерфероновой терапии), правильный выбор которой по ряду причин является непростой задачей. Так, в качестве единственного режима DAAT/2 у больных без цирроза печени (ЦП) и у больных с ЦП класса Child-A на сегодняшний день официально рекомендован только один трехкомпонентный пангенотипный режим VOX/VEL/SOF с добавлением или без RBV длительностью 12, 16 или 24 недели. Также у данной категории больных вне клинических рекомендаций по решению врачебного консилиума возможно применение еще одного пангенотипного режима GLE/PIB+SOF+/-RBV длительностью 12, 16 или 24 недели [2]. Более тяжелым с клинической точки зрения «неудачникам» с ЦП классов Child-B и Child-C возможно назначение только двухкомпонентной пангенотипной комбинации VEL/SOF с добавлением RBV длительностью не менее 24 недель [2].

Основываясь на последних достижениях в области изучения «гепатита С», авторы рассматривают хроническую инфекцию вирусом гепатита С не с точки зрения длительно текущего воспалительного заболе-

вания печени, а значительно более широко и многогранно — как системное заболевание инфекционной природы, в основе которого лежит непрерывная репликация HCV и которое затрагивает практически каждую систему и орган человека [7–9]. Персистирующий в организме вирус помимо различных клеток печени может поражать клетки иммунной системы (В-лимфоциты, Т-лимфоциты, моноциты, внепеченочные резидентные макрофаги), что сопровождается их стойкой патологической активацией, а также клетки эндотелия кровеносных сосудов, что вызывает эндотелиальную дисфункцию [10–14]. Многогранное воздействие персистирующего в организме вируса лежит в основе системного воспаления низкой интенсивности (англ. LGSИ — low grade systemic inflammation), которое постепенно развивается и находит свое подтверждение у всех больных с хронической виремией RNA HCV [15–18].

Широкий спектр клинических проявлений системного заболевания в зависимости от длительности инфицирования бывает представлен сочетанием клинических проявлений хронического гепатита с различными иммунными аномалиями и медленно прогрессирующими нарушениями функций кожи, почек, опорно-двигательного аппарата, мышц, нервной системы, эндокринных и экзокринных желез, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и даже легких [9–19]. В качестве лабораторного подтверждения синдрома LGSИ рассматривают умеренно повышенные (не более чем в 5–7 раз) уровни в крови провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-6, IL-1 β , а также CRP [15–18, 20–25]. В качестве лабораторных показателей эндотелиальной дисфункции общепризнаны изменения концентраций в крови больных фактора Виллебранда, сосудистого эндотелиального фактора роста, ангиопоэтина-2 и E-селектина [11–14].

Для понимания патогенеза различных клинических форм хронической HCV-инфекции, прогноза заболевания, а также причин неэффективности противовирусной терапии (ПВТ) имеет определяющее значение знание сложных механизмов, лежащих в основе воздействия вируса HCV на органы и ткани человека [17].

Цель. Описание клинических форм хронической HCV-инфекции у наблюдавшихся больных, уточнение вариантов и причин вирусологических неудач DAAT/1 и результатов DAAT/2.

Материалы и методы. В период с 01.01.2016 г. по 31.12.2021 г. в медицинской клинике «ЭКС-КЛЮЗИВ» (Санкт-Петербург, ООО «ЛКСЦ

«Эксклюзив», ОГРН 5067847102846) проспективно наблюдались 8 пациентов, которые после неудачной DAAT/1 получали два разных режима DAAT/2, отличавшихся как по составу ингибиторов (GLE/PIB+SOF+/-RBV и VEL/SOF+RBV), так и по длительности курса терапии (12, 16 и 24 недели).

Проводилось обследование лабораторными и неинвазивными инструментальными методами диагностики. Стадии фиброза печени оценивали с помощью FibroTest и/или непрямой эластометрии. Перед началом курса DAAT/2 всем пациентам проводили тестирование на наличие RASs (мута-

ций лекарственной устойчивости). Во время проведения курса DAAT/2 у всех пациентов дважды выполняли анализ Real-Time PCR-test RNA HCV в периферических мононуклеарах PBMCs, методология которого подробно описана в предыдущих работах авторов [26]. Статистическую обработку результатов исследования осуществляли в программе «STATISTICA». Нулевую гипотезу об отсутствии различий между сравниваемыми признаками отвергали при значении $p < 0,01$.

Результаты и их обсуждение. В табл. 1 представлена краткая клиничко-лабораторная характеристика восьми наблюдавшихся пациентов. Также

Таблица 1

Краткая клиничко-лабораторная характеристика больных с хронической вирусемией RNA HCV перед началом курса DAAT/1 и результаты первичной безинтерфероновой терапии

Table 1

Brief clinical and laboratory characteristics of patients with chronic RNA HCV viremia before starting the DAAT/1 course and the results of primary interferon-free therapy

Показатель	Пациенты							
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6	№ 7	№ 8
1	2	3	4	5	6	7	8	9
ИМТ, кг/м ²	27,5	26,7	42,4	21,6	36,4	24,3	21,4	31,3
Генотип	1b	3a	1b	1a+1b	3ab	1b	1b	3a
ВН, МЕ/мл	2 930 000	5 900 000	290 000	530 000	4 450 000	1 300 000	1 760 000	390 000
АЛТ, ед./л	99	158	69	53	148	55	39	43
Стадия фиброза	F0–F1	F1–F2	F4 / ЦП Child-A	F1	F4 / ЦП Child-A	F4 / ЦП Child-A	F0	F4 / ЦП Child-C
КГ (+/-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)
КК (%)	3	6	3	12	4	0	30	0
RF, МЕ/мл	34	70	42	89	130	Normal	115	Normal
BVAS 3.0, баллы	4	6	11	9	10	Тест н/в	7	Тест н/в
Наличие аутоантител (+/-)	RF(+), ANA IgG(+)	RF(+)	RF(+)	RF(+), ANA IgG(+)	RF(+), anti-TPO(+), anti-Tg(+), anti-Platelet IgG(+)	(-) не выявлены	RF(+); anti-TPO(+), anti-Tg(+)	(-) не выявлены
LGS1-syndrome	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)
TNF- α , пг/мл	10,80	12,44	48,70	24,60	39,90	Normal	17,60	24,50
IL-6, пг/мл	8,20	9,93	12,57	8,55	9,77	Normal	Normal	14,50
CRP, мг/л	Normal	2,44	10,61	Normal	4,24	Normal	3,88	9,70
VWF, %	Normal	Normal	163,2	Normal	186,3	Normal	Normal	148,4
ИР (+/-)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)	(+)
НОМА-IR	3,6	5,9	16,5	Normal	7,6	Normal	Normal	10,3
Ко-инфекция HBV (+/-):								
DNA HBV	-	-	-	-	-	-	-	-
HBsAg	-	-	-	-	-	-	-	-
anti-HBs	(+)	-	-	-	(+)	(+)	(+)	-
anti-HBc	(+)	-	-	-	(+)	(+)	(+)	(+)
anti-HBe	-	-	-	-	-	(+)	-	-
Режим DAAT/1	PrOD 8 нед	D+S 12 нед	V/S+R 12 нед	PrOD+R 12 нед	D+S+R 24 нед	G/E+R 12 нед	PrOD 8 нед	D+S+R 24 нед

Окончание таблицы 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
RNA HCV в плазме после окончания DAAT/1	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
RNA HCV в PBMCs после окончания DAAT/1	Тест н/в	(+)	Тест н/в					
RNA HCV в плазме на этапе УВО12	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
RNA HCV в PBMCs на этапе УВО12	Тест н/в	(+)	Тест н/в					
*Вариант неудачи ПБТ (по RNA HCV)	Рецидив виремии	*Авиремическая низкоуровневая репликация в PBMCs/WBCtf	Рецидив виремии					

Примечание. *Здесь и в табл. 2:* *Оценка вирусологической неудачи ПБТ производилась на основании определения уровня репликации RNA HCV; ИМТ — индекс массы тела; ВН — вирусная нагрузка HCV; КГ — криоглобулин; КК — криокрит; ИР — инсулинорезистентность; ПБТ — противовирусная терапия; PrOD — PTV/r/OBV+DSV (Paritaprevir/ritonavir/Ombitasvir + Dasabuvir); D+S — DCV+SOF (Daclatasvir + Sofosbuvir); D+S+R: DCV+SOF+RBV (Daclatasvir + Sofosbuvir + Ribavirin); V/S+R: VEL/SOF+RBV (Velpatasvir/Sofosbuvir + Ribavirin); G/E+R: GZR/EBR+RBV (Grazoprevir/Elbasvir + Ribavirin); Тест н/в — тест не выполняли; normal — значение в пределах референсного диапазона; RF — rheumatoid factor, ревматоидный фактор; BVAS 3.0 — Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3), Бирмингемская шкала балльной оценки тяжести васкулита, версия № 3; ANA IgG — antinuclear antibodies IgG, антиядерные антитела; anti-TPO — thyroperoxidase autoantibody, аутоантитела к тиреопероксидазе; anti-Tg — thyroglobulin autoantibody, аутоантитела к тиреоглобулину; anti-Platelet IgG — антитела к тромбоцитам класса IgG; LGSИ-Syndrome — low grade systemic inflammation syndrome — синдром системного воспаления низкой интенсивности; TNF- α — tumor necrosis factor-alpha, фактор некроза опухоли-альфа; IL-6 — interleukin-6, интерлейкин-6; CRP — C-reactive protein, C-реактивный белок; VWF — von Willebrand factor antigen test, фактор фон Виллебранда, антиген; ПВО — промежуточный вирусологический ответ; УВО — устойчивый вирусологический ответ.

Note. *Here and in the table. 2:* *Evaluation of the virological failure of HTP was performed based on the determination of the level of replication of HCV RNA; BMI — body mass index; HH — HCV viral load; KG — cryoglobulin; CC — cryocrit; IR — insulin resistance; HTP — antiviral therapy; PrOD — PTV/r/OBV+DSV (Paritaprevir/ritonavir/Ombitasvir + Dasabuvir); D+S — DCV+SOF (Daclatasvir + Sofosbuvir); D+S+R: DCV+SOF+RBV (Daclatasvir + Sofosbuvir + Ribavirin); V/S+R: VEL/SOF+RBV (Velpatasvir/Sofosbuvir + Ribavirin); G/E+R: GZR/EBR+RBV (Grazoprevir/Elbasvir + Ribavirin); n/a test — the test was not performed; normal — value within the reference range; RF — rheumatoid factor, rheumatoid factor; BVAS 3.0 — Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3), Birmingham Vasculitis Severity Score Scale, version No. 3; ANA IgG — antinuclear antibodies IgG, antinuclear antibodies; anti-TPO — thyroperoxidase autoantibody, autoantibody to thyroperoxidase; anti-Tg — thyroglobulin autoantibody, autoantibodies to thyroglobulin; anti-Platelet IgG — antibodies to IgG class platelets; LGSИ-Syndrome — low grade systemic inflammation syndrome — low intensity systemic inflammation syndrome; TNF- α — tumor necrosis factor-alpha, tumor necrosis factor-alpha; IL-6 — interleukin-6, interleukin-6; CRP — C-reactive protein, C-reactive protein; VWF — von Willebrand factor antigen test, von Willebrand factor, antigen; PVO — intermediate virological response; UVR is a stable virological response.

приводим пример формулировки диагноза одного пациента, иллюстрированный клиническими фотографиями (рисунок).

Диагноз: хроническая HCV-инфекция 1b субтипа, репликативный вариант — хроническая виремия RNA HCV, низкая вирусная нагрузка $2,9 \times 10^5$ МЕ/мл; клиническая форма — комбинированный HCV-синдром, сочетавший в себе: 1) хронический гепатит в стадии компенсированного ЦП класса Child-A; 2) HCV-ассоциированная смешанная криоглобулинемия, КГ васкулит 11 баллов по шкале BVAS/3.0; 3) HCV-ассоциированный LGSИ-Syndrome в сочетании с эндотелиальной дисфункцией: инсулинорезистентность с гиперинсулинемией 63 мкМЕ/мл (черный акантоз) и ожирением III ст.; атеросклероз брахиоцефальных и общих бедренных артерий.

На момент начала DAAT/1 возраст пациентов варьировал от 27 до 63 лет (Me 52 года), в группу вошли 3 мужчин. У 4 из 8 больных имела место цирротическая стадия хронического гепатита, при этом у трех больных был ЦП класса Child-A (5–6 баллов) и у одного больного — ЦП класса Child-C (11 баллов). Четверо из восьми «неудачников» были инфицированы 1b субтипом HCV, у трех пациентов была HCV-инфекция 3 генотипа (субтипы 3a, 3a и 3ab), и у одного больного — симультанная инфекция 1a+1b субтипов HCV.

В ряду внепеченочных проявлений чаще всего выявляли лабораторные признаки синдрома LGSИ [17, 18]. Так, у 7 из 8 больных в крови были выявлены умеренно повышенные уровни провоспалительных цитокинов TNF- α (Me 24,50 пг/мл), IL-6

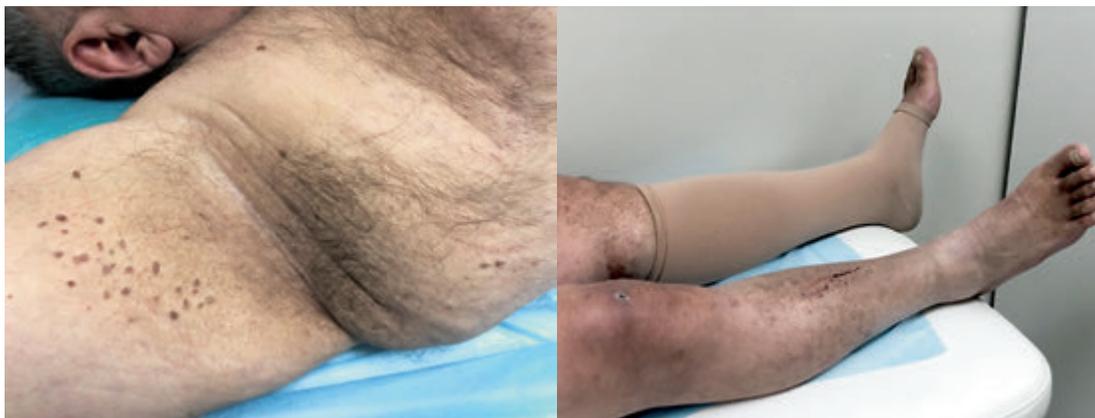


Рисунок. Пациент № 3, М., 50 лет
Figure. Patient No. 3, M., 50 years old

(Me 9,85 пг/мл) и белка острой фазы CRP (Me 4,24 мг/л) в различных сочетаниях. Клинические проявления синдрома LGSI были представлены хроническим пародонтитом (6 больных), инсулинорезистентностью без сахарного диабета 2-го типа (3 больных), инсулинорезистентностью в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа (2 больных) и распространенным атеросклерозом (3 больных). Несколько реже, у 6 из 8 больных, была выявлена смешанная криоглобулинемия. Уровень криокрита (КК) варьировал от 3 до 30% (Me 5%). Уровень активности RF варьировал от 34 до 130 МЕ/мл (Me 79,5 МЕ/мл). У всех шести пациентов имел место полный криоглобулинемический синдром, при котором лабораторный феномен криоглобулинемии сочетался с системными проявлениями криоглобулинемического васкулита (миалгии/артралгии), кожной пурпурой, в том числе с кожными язвами (КГ васкулит сосудов кожи) и/или периферической нейропатией (КГ васкулит *vasa nervorum*). Значения показателя балльной оценки активности васкулита по шкале BVAS/3.0 варьировали от 4 до 11 баллов (Me 8 баллов). Наряду с упоминанием аномального синтеза криоглобулинов (доброкачественная лимфопролиферация) следует также отметить аномальный синтез аутоантител (аутоантителопродукция). Так, аутоантитела различных классов были выявлены у 6 «неудачников», в том числе ревматоидный фактор (RF) у всех 6 больных, антитела к тиреоглобулину (anti-Tg) у 2 больных, антитела к тиреопероксидазе (anti-TPO) у 2 больных, антинуклеарные антитела класса IgG (ANA IgG) у 2 больных и антитела к тромбоцитам (anti-Platelet) у 1 больного.

У 7 из 8 «неудачников» (87,5%) была диагностирована особая клиническая форма хронической HCV-инфекции, которая обозначается термином

«комбинированный HCV-синдром» [4, 28]. В числе других признаков, связанных с вирусологической неэффективностью, рассматривали высокую концентрацию RNA HCV в плазме крови в интервале от $8,0 \times 10^5$ до $6,0 \times 10^6$ МЕ/мл (выявлена у 5 из 8 больных, 62,5%), сопутствующую хроническую HBV-инфекцию без HBsAg-емии (выявлена у 5 из 8 больных, 62,5%) и цирротическую стадию хронического гепатита С (диагностирована у 4 из 8 больных, 50%). Ни у одного «неудачника» не было выявлено эпизодов несоблюдения правил приема препаратов-ингибиторов, отсутствия контроля межлекарственных взаимодействий или фактов повторного заражения.

Несмотря на относительно короткий промежуток времени между окончанием курса DAAT/1 и началом курса DAAT/2 (Me 10,7 мес) у 6 из 8 «неудачников» констатировали медленное прогрессирование печеночного фиброза. Также обращало на себя внимание отсутствие статистически достоверной положительной динамики при сравнении медианных значений наиболее важных лабораторных показателей, которые оценивали перед началом DAAT/1 (Me₁) и началом DAAT/2 (Me₂). Так, у «неудачников» регистрировали недостоверное снижение медианы следующих показателей:

- 1) уровней вирусной нагрузки RNA HCV в плазме крови с 1 530 000 МЕ/мл до 760 000 МЕ/мл и активности АЛТ с 62 Ед/л до 48,5 Ед/л;
- 2) уровней криокрита с 5% до 4% и значений показателей балльных оценок активности КГ васкулита по шкале BVAS 3.0 с 8 баллов до 7 баллов;
- 3) уровней активности RF с 71,5 МЕ/мл до 49 МЕ/мл;
- 4) концентраций в крови провоспалительного цитокина TNF- α с 21,50 пг/мл до 14,52 пг/мл и индексов инсулинорезистентности с 7,7 до 5,95.

В процессе обследования перед началом курса DAAT/2 у всех 8 «неудачников» проводили тестирование RASs. Аминокислотные замены, связанные с лекарственной устойчивостью вируса HCV, были выявлены всего у 3 больных (в 37,5% случаев), однако их наличие не оказало никакого влияния на выбор препаратов для DAAT/2 (табл. 2).

является так называемая вторичная скрытая HCV-инфекция [3, 5, 26–28].

Вторичную скрытую HCV-инфекцию рассматривают в качестве легкой клинической формы хронической HCV-инфекции с менее выраженной «травмой» печени и нечастыми внепеченочными расстройствами. Показана причинно-следственная

Таблица 2

Краткая клинико-лабораторная характеристика «неудачников» DAAT/1 перед началом курса DAAT/2 и результаты повторной безинтерфероновой терапии

Table 2

Brief clinical and laboratory characteristics of the «losers» of DAAT/1 before the start of the DAAT/2 course and the results of the repeated interferon-free therapy

Показатель	Пациенты							
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6	№ 7	№ 8
ИМТ, кг/м ²	26,5	24,1	39,1	20,8	34,8	26,6	22,2	30,6
Генотип/субтип HCV	1b	3a	1b	1a+1b	3ab	1b	1b	3a
ВН, МЕ/мл	88 000	Репликация только в PBMcs	110 000	760 000	3 230 000	1 110 000	860 000	260 000
Стадия фиброза	F1–F2	F2	F4 / ЦП Child-A	F1–F2	F4/ЦП Child-A	F4/ЦП Child-B	F0	F4/ЦП Child-C
RASs в NS3 перед началом курса DAAT/2	R117H, P86Q, V132I, F147M, S16A	(–) не выявлены	Y56F	(–) не выявлены	(–) не выявлены	(–) не выявлены	(–) не выявлены	(–) не выявлены
RASs в NS5A перед началом курса DAAT/2	T7D, Q54H, A62P, K78R, S103P	(–)	L31M, Y93H	(–)	(–)	(–)	(–)	Y93H, A62S
КГ, +/-	+/- следы	+/- следы	(+)	(+)	(+)	(–)	(+)	(–)
Наличие аутоантител, +/-	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(–)	(+)	(–)
LGSI-syndrome	(+)	(–)	(+)	(+)	(+)	(–)	(+)	(+)
ИР, +/-	(–)	(+)	(+)	(–)	(+)	(–)	(–)	(+)
Режим DAAT/2	G/P+S 12 нед	G/P+S 12 нед	G/P+S+R 24 нед	G/P+S+R 16 нед	G/P+S 12 нед	V/S+R 24 нед	G/P+S 12 нед	V/S+R 24 нед
ПВО, +/-	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
RNA HCV в плазме/УВО12	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)
RNA HCV в PBMcs/УВО12	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)

См. примечание к табл. 1.

Учитывая собственный опыт и последние зарубежные рекомендации, в качестве вариантов вирусологических неудач DAAT/1 у наблюдавшихся больных рассматривали не только рецидив виремии RNA HCV, но и малоизученный клинико-лабораторный феномен авиремической низкоуровневой репликации RNA HCV в периферических мононуклеарах PBMcs (англ. peripheral blood mononuclear cells), клиническим эквивалентом которого

связь вторичной скрытой HCV-инфекции с некро-воспалительными изменениями в печени и иммунными аномалиями, которые сохраняются после окончания противовирусной терапии у большинства «успешно пролеченных» пациентов [27, 30].

У больных с вторичной скрытой HCV-инфекцией печеночный фиброз, как правило, не регрессирует, а иногда даже прогрессирует. Так, авторы наблюдали быстро прогрессирующий фиброз

от F1–F2 ст. (FibroTest 0,39) до F2 ст. (FibroTest 0,48) при относительно коротком интервале в 4,5 мес между окончанием курса DAAT/1 и началом курса DAAT/2 (пациент № 2).

На основании вышеизложенного в качестве наиболее объективного лабораторного показателя вирусологической эффективности DAAT/2 авторы рассматривали ситуацию, при которой через 12 недель после окончания курса лечения не удается с помощью анализа Real-Time PCR-test обнаружить RNA HCV не только в плазме крови, но и в периферических мононуклеарах PBMcs. Данный лабораторный феномен авторы традиционно обозначают термином «полный плазменно-клеточный УВО12» [26].

Впервые в России представлена информация о возможных неблагоприятных прогностических признаках и разных вариантах вирусологических неудач DAAT/1 в режимах PTV/r/OBV+DSV+/-RBV, DCV+SOF+/-RBV, EBR/GZR+RBV и VEL/SOF+RBV, которые применяли у 8 больных с хронической вирусемией RNA HCV 1b+/-1a и 3a/3ab субтипов. Вирусологические неудачи DAAT/1 у наблюдавшихся больных были представлены двумя вариантами — рецидивом вирусемии RNA HCV и авиремической низкоуровневой репликацией RNA HCV в периферических мононуклеарах PBMcs. Перед началом курса DAAT/1 у 7 из 8 больных был диагностирован так называемый комбинированный HCV-синдром, сочетавший в себе клинико-лабораторные проявления хронического гепатита, синдрома LGSi и иммунопатологического синдрома вследствие длительной персистенции в организме вируса HCV, и свидетельствовавший о внепеченочной репликации HCV в периферических мононуклеарах PBMcs, что, по мнению авторов, с высокой вероятностью оказывало негативное влияние на эффективность DAAT/1 в части достижения эрадикации HCV. Получены предварительные основания рассматривать в качестве

неблагоприятных прогностических признаков эффективности DAAT/1 ряд синдромов и отдельных лабораторных показателей, в числе которых комбинированный HCV-синдром, а также HCV-ассоциированная доброкачественная лимфопролиферация/аутоантителопродукция, высокий уровень вирусной нагрузки RNA HCV в плазме крови, сопутствующая хроническая HBV-инфекция без HBsAg-емии и ЦП классов Child-A, Child-B и Child-C в исходе хронического гепатита С. В качестве режимов DAAT/2 применяли пангенотипные комбинации ингибиторов GLE/PIB+SOF+/-RBV и VEL/SOF+RBV, которые показали свою высокую противовирусную эффективность в процессе лечения «трудных» пациентов с рецидивом вирусемии RNA HCV и авиремической низкоуровневой репликацией RNA HCV в периферических мононуклеарах PBMcs. Множественные RASs в различных регионах генома HCV были выявлены после окончания курса DAAT/1 всего у 3 из 8 пациентов (37,5% случаев), в связи с чем негативный характер их влияния на эффективность DAAT/1 представляется сомнительным.

Заключение. Таким образом, у большинства «неудачников» первичной безинтерфероновой терапии удалось выявить клинико-лабораторные синдромы и лабораторные показатели в качестве неблагоприятных прогностических признаков, предположительно связанных с вирусологическими неудачами. На основе логистического регрессионного анализа показана ценность каждого из выявленных признаков для прогнозирования различных исходов первичной безинтерфероновой терапии у пациентов с HCV.

Пангенотипные комбинации ингибиторов GLE/PIB+SOF+/-RBV и VEL/SOF+RBV показали свою высокую противовирусную эффективность при лечении рецидива вирусемии RNA HCV и авиремической низкоуровневой репликации RNA HCV в периферических мононуклеарах PBMcs у «неудачников» первичной безинтерфероновой терапии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Pawlotsky J.M. Retreatment of Hepatitis C Virus-Infected Patients with Direct-Acting Antiviral Failures // *Semin. Liver Dis.* 2019. Vol. 39, No. 3. P. 354–368. doi: 10.1055/s-0039-1687823.
2. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series // *Journal of Hepatology.* 2020. Vol. 73. P. 1170–1218. doi: 10.1016/j.jhep.2020.08.018.
3. Wróblewska A., Bielawski K.P., Sikorska K. Occult Infection with Hepatitis C Virus: Looking for Clear-Cut Boundaries and Methodological Consensus // *J. Clin. Med.* 2021. Vol. 10, No. 24. P. 5874. doi: 10.3390/jcm10245874.
4. Parlati L., Pol S. Direct acting antivirals failure: cause and retreatment options // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2018. Vol. 12, No. 12. P. 1245–1250. doi: 10.1080/17474124.2018.1541237.

5. Mekky M.A., Sayed H.I., Abdelmalek M.O. et al. Prevalence and predictors of occult hepatitis C virus infection among Egyptian patients who achieved sustained virologic response to sofosbuvir/daclatasvir therapy: a multi-center study // *Infect. Drug Resist.* 2019. Vol. 12. P. 273–279. doi: 10.2147/IDR.S181638.
6. Russelli G., Pizzillo P., Iannolo G. et al. HCV replication in gastrointestinal mucosa: Potential extra-hepatic viral reservoir and possible role in HCV infection recurrence after liver transplantation // *PLoS One.* 2017. Vol. 12, No. 7. e0181683. doi: 10.1371/journal.pone.0181683; PMID: 28750044; PMCID: PMC5531480.
7. Gill K., Ghazianian H., Manch R. et al. Hepatitis C virus as a systemic disease: reaching beyond the liver // *Hepatol. Int.* 2016; 10, No. 3. P. 415–423. doi: 10.1007/s12072-015-9684-3; PMID: 26660706; PMCID: PMC4819925.
8. Nevola R., Acierno C., Pafundi P.C. et al. Chronic hepatitis C infection induces cardiovascular disease and type 2 diabetes: mechanisms and management // *Minerva Med.* 2021. Vol. 112, No. 2. P. 188–200. doi: 10.23736/S0026-4806.20.07129-3; PMID: 33205641.
9. Okutan O., Ayten Ö. Hepatitis C and pulmonary fibrosis // *Tuberk Toraks.* 2017. Vol. 65, No. 2. P. 131–137. doi: 10.5578/tt.35288; PMID: 28990892.
10. Babiker A., Hassan M., Muhammed S. et al. Inflammatory and cardiovascular diseases biomarkers in chronic hepatitis C virus infection: A review // *Clinical cardiology.* 2020. Vol. 433. P. 222–234. doi: 10.1002/clc.23299.
11. Hodowanec A.C., Lee R.D., Brady K.E. et al. A matched cross-sectional study of the association between circulating tissue factor activity, immune activation and advanced liver fibrosis in hepatitis C infection // *BMC Infect Dis.* 2015. Vol. 15. P. 190. doi: 10.1186/s12879-015-0920-1; PMID: 25884329; PMCID: PMC4411753.
12. Costa-Rocha I.A.D., Silva L.D., Fonseca L. et al. Remodeling of immunological biomarkers in patients with chronic hepatitis C treated with direct-acting antiviral therapy // *Antiviral Res.* 2021. Vol. 190. P. 105073. doi: 10.1016/j.antiviral.2021.105073; PMID: 33887350.
13. Davis J.S., Young M., Lennox S. et al. The effect of curing hepatitis C with direct-acting antiviral treatment on endothelial function // *Antivir. Ther.* 2018. Vol. 23, No. 8. P. 687–694. doi: 10.3851/IMP3257; PMID: 30048244.
14. Muñoz-Hernández R., Ampuero J., Millán R. et al. Hepatitis C Virus Clearance by Direct-Acting Antivirals Agents Improves Endothelial Dysfunction and Subclinical Atherosclerosis: HEPICAR Study // *Clin Transl Gastroenterol.* 2020. Vol. 11, No. 8. e00203. doi: 10.14309/ctg.000000000000203; PMID: 32955194; PMCID: PMC7431267.
15. Priora M., Realmuto C., Parisi S. et al. Rheumatologic manifestations of hepatitis C in the era of direct-acting antiviral agents // *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2020. Vol. 66, No. 3. P. 280–289. doi: 10.23736/S1121-421X.20.02680-X; PMID: 32218427.
16. Rosenthal E., Cacoub P. Extrahepatic manifestations in chronic hepatitis C virus carriers // *Lupus.* 2015. Vol. 24, No. 4–5. P. 469–482. doi: 10.1177/0961203314556140; PMID: 25801890.
17. Zampino R., Marrone A., Restivo L., et al. Chronic HCV infection and inflammation: Clinical impact on hepatic and extra-hepatic manifestations // *World J. Hepatol.* 2013. Vol. 5, No. 10. P. 528–540. doi: 10.4254/wjh.v5.i10.528.
18. Mezher M., Jawad D.H.A. Evaluation of tumor necrosis factor- α in hepatitis C virus with diabetes mellitus and non diabetes mellitus patients // *Research Journal of Pharmacy and Technology.* 2017. Vol. 10, No. 10. P. 3260–3263. doi: 10.5958/0974-360X.2017.00578.9.
19. Cacoub P., Comarmond C., Domont F. et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection // *Ther. Adv. Infect Dis.* 2016. Vol. 3, No. 1. P. 3–14. doi: 10.1177/2049936115585942.
20. Mourtzikouab A., Alepakia M., Stamoulic M. Evaluation of serum levels of IL-6, TNF- α , IL-10, IL-2 and IL-4 in patients with chronic hepatitis // *Immunologia.* 2014. Vol. 14, No. 2. P. 41–50. doi: 10.1016/j.inmuno.2014.01.001.
21. Al-Jiffri H.O. Adhesive molecules and inflammatory markers among hepatitis C virus Saudi patients // *Eur. J. Gen. Med.* 2017. Vol. 14 (4), No. 6. P. 89–93. doi: 10.29333/ejgm/81737.
22. Migita K., Abiru S., Maeda Y. et al. Serum levels of interleukin-6 and its soluble receptors in patients with hepatitis C virus infection // *Hum. Immunol.* 2006. Vol. 67, No. 1–2. P. 27–32. doi: 10.1016/j.humimm.2006.02.025.
23. Khan S., Bhargava A., Pathak N. et al. Circulating Biomarkers and their Possible Role in Pathogenesis of Chronic Hepatitis B and C Viral Infections // *Indian J. Clin. Biochem.* 2011. Vol. 26, No. 2. P. 161–168. doi: 10.1007/s12291-010-0098-7.
24. Farag N.H., Rashed H.A., Hassan M. et al. Hepatitis C infection, Cognition, and inflammation in an Egyptian sample // *J. Med. Virol.* 2011. Vol. 83, No. 2. P. 261–266. doi: 10.1002/jmv.21879.
25. Afzal N., Abbas S., Ahmed A. et al. Effect of hepatitis C virus on C-reactive protein and interleukin-6 in hemodialysis patients // *Iran. J. Kidney Dis.* 2011. Vol. 5, No. 3. P. 182–186. PMID: 21525578.
26. Яковлев А., Сулима Д., Ларионов В. и др. Авиремическая низкоуровневая репликация RNA HCV в иммунных клетках крови РВМС/ВБС как один из результатов первичной безинтерфероновой ДАА-терапии в реальной клинической практике у ПБТ-наивных пациентов с хронической вирусемией RNA HCV (описание серии случаев) // *Врач.* 2020. Т. 31, № 2. С. 57–64. [Yakovlev A., Sulima D., Laaroinov V. et al. Aviremic low-level replication of RNA HCV in PBMC/WBC immune blood cells as one of the results of primary interferon-free DAA therapy in

- real clinical practice in naive patients with chronic RNA HCV viremia. *Doctor*, 2020, Vol. 31, No. 2, pp. 57–64 (In Russ.]. doi: 10.29296/25877305-2020-02-13.
27. Wróblewska A., Lorenc B., Cheba M. et al. Neutrocyte-to-lymphocyte ratio predicts the presence of a replicative hepatitis C virus strand after therapy with direct-acting antivirals // *Clin. Exp. Med.* 2019. Vol. 19. P. 401–406. doi: 10.1007/s10238-019-00561-y.
28. Сулима Д.Л., Соколова О.И., Ларионов В.А. и др. Безинтерфероновая DAA-терапия у пациентов с хронической HCV-инфекцией // *Современная медицина*. 2019. № 3 (15). С. 7–29. [Sulima D.L., Sokolova O.I., Larionov V.A. et al. Interferon-free DAA therapy in patients with chronic HCV infection. *Modern medicine*, 2019, No. 3 (15), pp. 7–29 (In Russ.)].
29. Pardo M., López-Alcorocho J.M., Rodríguez-Iñigo E. et al. Comparative study between occult hepatitis C virus infection and chronic hepatitis C // *J. Viral. Hepat.* 2007. Vol. 14, No. 1. P. 36–40. doi: 10.1111/j.1365-2893.2006.00783.x; PMID: 17212642.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 02.09.2022 г.

Авторство: Вклад в концепцию и план исследования — Д.Л. Сулима, В.В. Рассохин, А.А. Яковлев. Вклад в сбор данных — Д.Л. Сулима, В.Н. Корягин, С.С. Сулейманова. Вклад в анализ данных, выводы и подготовку рукописи — Д.Л. Сулима, В.В. Рассохин, С.С. Сулейманова.

Сведения об авторах:

Сулима Дмитрий Леонидович — доктор медицинских наук, медицинский директор многопрофильной медицинской клиники «ЭКСКЛЮЗИВ», врач-инфекционист, заведующий отделением инновационной гепатологии медицинской клиники «ЭКСКЛЮЗИВ»; 199058, Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, д. 33, корп. 26; e-mail: unclimed@mail.ru; ORCID 0000-0002-3735-5783; SPIN-код 1934-1788;

Сулейманова Сафура Сардаровна — внешний соискатель на звание кандидата медицинских наук федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; врач-инфекционист Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая инфекционная больница имени С. П. Боткина», врач-инфекционист отделения инновационной гепатологии медицинской клиники «ЭКСКЛЮЗИВ»; 199058, Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, д. 33, корп. 26; e-mail: safuqaalieva@gmail.com; ORCID 0000-0002-2822-8686; SPIN-код 8470-4353;

Яковлев Алексей Авенирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 13; e-mail: inf.dis.spbu@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4163-5769;

Корягин Владислав Николаевич — кандидат медицинских наук, врач-инфекционист высшей квалификационной категории, отделение инновационной гепатологии медицинской клиники «ЭКСКЛЮЗИВ»; 199058, Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, д. 33, корп. 26; e-mail: exclusive_dantist@mail.ru;

Рассохин Вадим Владимирович — доктор медицинских наук, заведующий лабораторией хронических вирусных инфекций федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины»; 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; профессор кафедры социально-значимых инфекций федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; эксперт Российской академии наук, ведущий научный сотрудник Северо-Западного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: gasdoc@mail.ru; ORCID 0000-0002-1159-0101.