

ОБМЕН ОПЫТОМ

© Коллектив авторов, 2012

О.О. ЗНОЙКО¹, К.Р. ДУДИНА¹, Н.Х. САФИУЛЛИНА¹, И.В. КАРАНДАШОВА², В.П. ЧУЛАНОВ²

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВЫРАЖЕННОСТИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ В РЕЗУЛЬТАТЕ ТРЕХЛЕТНЕЙ ТЕРАПИИ ЭНТЕКАВИРОМ БОЛЬНОГО ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В С ИСХОДОМ В ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздравсоцразвития России;² Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

Описан клинический пример, демонстрирующий обратное развитие фиброза печени на фоне трехлетней терапии энтекавиром у больного хроническим гепатитом В с исходом в цирроз печени.

Ключевые слова: хронический гепатит В, цирроз печени, противовирусная терапия, энтекавир.

O.O. ZNOIKO¹, K.R. DUDINA¹, N.KH. SAFIULLINA¹, I.V. KARANDASHOVA², V.P. CHULANOV²

CHANGES IN THE DEGREE OF HEPATIC FIBROSIS DUE TO THREE-YEAR ENTECAVIR THERAPY IN A PATIENT WITH CHRONIC HEPATITIS B WITH AN OUTCOME TO HEPATIC CIRRHOSIS

¹A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health and Social Development of Russia;²Central Research Institute of Epidemiology, Russian Inspectorate for the Protection of Consumer Rights and Human Welfare, Moscow

The paper describes a clinical case demonstrating the reversal of hepatic fibrosis during three-year entecavir therapy in a patient with chronic hepatitis B with an outcome to hepatic cirrhosis.

Key words: chronic hepatitis B, hepatic cirrhosis, antiviral therapy, entecavir.

Пациент С., 49 лет, обратился к врачу-инфекционисту в связи с обнаружением HBsAg в крови. В 2009 г. он находился на стационарном и амбулаторном лечении по поводу затяжного течения гнойного паротита (в течение 3 мес). Со слов пациента, за время болезни отметил снижение веса примерно на 10 кг. При углубленном обследовании выявлено повышение активности АлАТ до 843 Ед/л (20-кратное), АсАТ до 703 Ед/л (18-кратное) в крови, в связи с чем обследован на наличие маркеров вирусных гепатитов. Обнаружены HBsAg, анти-HBe, анти-HBcore IgM на фоне отсутствия HBeAg в крови. Маркеры ВИЧ, HCV- и HDV-инфекций не выявлены (анти-HCV, анти-HDV «-»). По данным клинического анализа крови на фоне нормального содержания лейкоцитов, эритроцитов и гемоглобина выявлена тромбоцитопения ($110 \times 10^9/\text{л}$). При дополнительном обследовании: альбумин – 39 г/л, альфа-фетопротеин – 4,6 МЕ/мл (нормальное значение – до 10 МЕ/мл), высокий уровень вирусной нагрузки ($2,6 \times 10^5$ МЕ/мл), генотип D HBV.

Объективно при осмотре: повышенного питания (ИМТ – $28 \text{ кг}/\text{м}^2$), на коже воротниковой зоны единичные «сосудистые звездочки», пальмарной эритемы нет, печень выступает из-под края реберной

дуги на 2 см, селезенка не увеличена. По данным УЗИ органов брюшной полости: незначительное увеличение печени и селезенки, диффузные изменения печени, увеличение желчного пузыря с перегибом и перетяжкой, портальной гипертензии нет.

Из анамнеза: по данным амбулаторной карты районной поликлиники в 2006 г. было зафиксировано повышение активности АлАТ до 94 Ед/л на фоне злоупотребления алкоголем (2–3 раза в неделю по 300–400 г крепких алкогольных напитков – виски, водка), жалоб на момент обследования не было. В тот период пациент не был обследован на наличие в крови маркеров вирусных гепатитов. Парентеральный анамнез: переливания крови, оперативные вмешательства и травмы отрицает. В 2007 г. однократно был донором крови. Сопутствующие заболевания: псориаз.

Таким образом, результаты клинко-лабораторного и инструментального обследования в 2009 г. указывали на необходимость проведения клиницистом дифференциальной диагностики между острым гепатитом В без дельта-агента, обострением хронического гепатита В без дельта-агента и циррозом печени смешанной этиологии (HBV + алкоголь). В данном случае, учитывая отсутствие

данных о продолжительности HBsAg-емии, для постановки правильного клинического диагноза необходимо было динамическое наблюдение и обследование пациента. Также пациенту рекомендован полный отказ от приема алкоголя.

Данные динамического лабораторного обследования пациента С. представлены в табл. 1.

Несмотря на снижение активности АлАТ и АсАТ в крови до 1,5 норм, у пациента были зарегистрированы повышение уровня вирусной нагрузки до $4,0 \times 10^7$ МЕ/мл и стойкая тромбоцитопения (по данным клинического анализа крови). По результатам фиброэластометрии (фиброскан) 23.06.09 выявлена 4-я стадия фиброза печени (медиана эластичности – 46,4 кПа). Учитывая данные динамического наблюдения, по результатам консилиума пациенту назначена противовирусная терапия стандартным интерфероном (ИФН- α -2a) в дозе 3 млн Ед ежедневно в течение 1 мес, а затем – в той же дозе через день. Больной получал назначенную противовирусную терапию в течение 3 мес, однако, переносимость лечения была плохой. В течение всего периода лечения отмечались субфебрилитет, снижение работоспособности, к началу 3-го месяца терапии диагностировано обострение псориаза. На фоне противовирусной терапии не выявлено снижения уровня вирусемии ($3,8 \times 10^7$ МЕ/мл), активность АлАТ и АсАТ в крови сохранялась на прежнем уровне (в 1,5 раза выше верхней границы референсного значения), усугубилась тромбоцитопения ($65\,000 \times 10^9/\text{л}$), в связи с чем 02.10.09 ИФН- α -2a был отменен. В октябре 2009 г. повторно выполнена фиброэластометрия, по результатам которой также диагностирована 4-я стадия фиброза печени, однако медиана эластичности уменьшилась до 22 кПа.

Динамическое наблюдение в течение 6 мес показало, что у больного имеет место хроническая HBV-инфекция (сохраняющаяся HBsAg-емия в течение 6 мес). Очевидно, что в марте 2009 г. при первичном обнаружении HBsAg в крови у больного была клиничко-лабораторная картина обострения на фоне уже имеющегося к тому времени хронического гепатита В и сформировавшегося цирроза печени. Данное заключение подтверждается нали-

чием стойкой тромбоцитопении в течение 6 мес и результатами фиброэластометрии с интервалом в 4 мес. Изменения показателей медианы эластичности печени по данным фиброэластометрии можно объяснить стихающим воспалительным процессом в печени, о чем говорит снижение активности АлАТ и АсАТ в крови за 7 мес наблюдения. Это согласуется с данными исследований, показавших четкую связь между активностью печеночных трансаминаз и показателями эластичности печени по результатам фиброэластометрии [1–3].

Таким образом, к октябрю 2009 г. у пациента диагноз цирроза печени (класс А по Чайлду-Пью) в исходе хронического гепатита В на фоне злоупотребления алкоголем не вызывал сомнения. По рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени, больным хроническим гепатитом В с исходом в цирроз печени рекомендовано лечение нуклеозидными аналогами с высоким барьером к развитию резистентности (энтекавир, тенофовир) на фоне динамического контроля уровня вирусной нагрузки HBV для предупреждения прогрессирования цирроза печени до стадии декомпенсации и уменьшения риска развития гепато-целлюлярной карциномы [4]. При этом в рекомендациях указано, что у больных хроническим HBe-негативным гепатитом В с исходом в цирроз печени терапия должна быть долгосрочной, возможно пожизненной. В соответствии с данными рекомендациями пациенту предложено лечение энтекавиром в дозе 0,5 мг, от которого он отказался в октябре 2009 г., так как планировал зачатие ребенка.

В декабре 2009 г. в связи с ухудшением самочувствия (слабость, снижение работоспособности) вновь обратился к инфекционисту. С 26.01.10 назначен энтекавир (бараклюд®) в дозе 0,5 мг ежедневно 1 раз в сутки. На фоне проводимой терапии в течение 11 мес отмечено снижение уровня ДНК HBV до неопределяемого, увеличение количества тромбоцитов крови до $130 \times 10^9/\text{л}$ при сохраняющемся волнообразно повышенном уровне активности АлАТ и АсАТ в диапазоне от нормального до 1,5–2-кратного превышения верхней границы референсного значения (табл. 2).

Таблица 1. Данные динамического лабораторного обследования пациента С.

Показатель	Дата			
	26.03.09	28.04.09	12.05.09	23.06.09
АлАТ, Ед/л	843	236	138	71
АсАТ, Ед/л	703	184	119	53
Общий билирубин, ммоль/л	48	29	24	22
Непрямой билирубин, ммоль/л	23	23	18	18
Прямой билирубин, ммоль/л	25	6	6	4
ДНК HBV, МЕ/мл	$2,6 \times 10^5$	–	–	$4,0 \times 10^7$
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	110	88	99	97

Таблица 2. Данные динамического лабораторного обследования пациента С.

Показатель	Дата				
	19.01.10	23.04.10	18.08.10	15.09.10	23.11.10
АлАТ, Ед/л	106	64	50	78	55
АсАТ, Ед/л	62	40	35	53	37
Общий билирубин, ммоль/л	16	12	13	10	15
Непрямой билирубин, ммоль/л	13	10	10	8	11
Прямой билирубин, ммоль/л	3	2	3	2	4
ДНК HBV, МЕ/мл	$2,9 \times 10^7$	$2,3 \times 10^3$	580	350	Не выявлено
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	85	107	144	115	130

На протяжении проводимой противовирусной терапии не было выявлено мутаций в позициях 169, 173, 180, 184, 202, 204, 233, 236 и 250 RT-домена гена полимеразы вируса гепатита В, которые могут обуславливать возникновение устойчивости вируса к энтекавиру.

С декабря 2010 г. пациент не являлся на контрольное обследование, однако продолжал терапию энтекавиром. В сентябре 2012 г. он вновь обратился к лечащему врачу за консультацией, при этом сообщил, что с 14.08.12 самостоятельно прервал терапию бараклюдом в связи с планированием зачатия ребенка. Объективно при осмотре: повышенного питания (ИМТ — 31 кг/м²), «сосудистых звездочек», пальмарной эритемы нет, печень выступает из-под края реберной дуги на 1 см, селезенка не увеличена.

Через 2 нед после отмены противовирусной терапии по данным лабораторного обследования отмечены повышение активности АЛАТ (50 Ед/л), нормальные значения АсАТ (31 Ед/л), общего билирубина (12 ммоль/л), тромбоцитов (200x10⁹/л). ДНК HBV в крови обнаруживается только при ультрачувствительном исследовании (вирусная нагрузка < 150 МЕ/мл). В специальном лабораторном исследовании выявлена вирусная нагрузка 2 МЕ/мл. Эти данные говорят о глубоком подавлении вирусной репликации. Для оценки фиброзных изменений ткани печени на фоне трехлетней терапии бараклюдом назначена фиброэластометрия, результаты которой выявили выраженное изменение эластичности печени по сравнению с результатами 2009 г.: медиана плотности печени — 5,9 кПа, что соответствует 1-й стадии фиброза печени [5]. Положительная динамика выраженности фиброзных изменений в печени на фоне долгосрочной терапии энтекавиром была показана ранее в работах других исследователей [6, 7].

Данный клинический пример демонстрирует, что в результате долгосрочной (в течение 3 лет) терапии энтекавиром произошло значительное уменьшение выраженности фиброза печени на фоне положительной динамики клинико-лабораторных показателей, включая нормализацию количества тромбоцитов крови. Однако учитывая повышенную активность АЛАТ, наличие минимального уровня виремии, сохраняется угроза обострения хронического гепатита В с нарастанием вирусной нагрузки. Пациенту рекомендовано контролировать активность АЛАТ и АсАТ в крови каждые 2 нед. Очередной контроль уровня ДНК HBV — через месяц. Учитывая, что на фоне отмены терапии бараклюдом вероятность рецидива заболевания достаточно велика, пациенту рекомендовано возобновить лечение, как только будет решен вопрос с зачатием ребенка. Риска развития резистентности к терапии бараклюдом в данном случае нет, так как исходно мутаций резистентности к препарату выявлено не было, а терапию другими нуклеозидными аналогами пациент не получал.

Литература

1. *Coco B., Oliveri F., Maina A.M.* et al. Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases. *J. Viral. Hepat.* 2007; 14(5): 360–369.
2. *Arena U., Vizzutti F., Corti G.* et al. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology* 2008; 47(2): 380–384.
3. *Sagir A., Erhardt A., Schmitt M., Häussinger D.* Transient elastography is unreliable for detection of cirrhosis in patients with acute liver damage. *Hepatology* 2008; 47(2): 592–595.
4. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J. Hepatol.* 2012; 57(1): 167–185. Epub 2012 Mar 20.
5. *Enomoto M., Mori M., Ogawa T.* et al. Usefulness of transient elastography for assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B: Regression of liver stiffness during entecavir therapy. *Hepatology Res.* 2010; 40(9): 853–861.
6. *Chang T.T., Liaw Y.F., Wu S.S.* et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010; 52(3): 886–893.
7. *Schiff E.R., Lee S.S., Chao Y.C.* et al. Long-term treatment with entecavir induces reversal of advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 9(3): 274–276.

Поступила 17.09.12

Для корреспонденции:

Знойко Ольга Олеговна — д-р мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова Минздравсоцразвития России
Адрес: 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20/1
E-mail: olgaznoyko@yandex.ru

Сведения об авторах:

Дудина Кристина Рубеновна — д-р мед. наук, ассистент каф. инфекционных болезней и эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова Минздравсоцразвития России

Сафиуллина Наиля Ханифовна — канд. мед. наук, ассистент каф. инфекционных болезней и эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова Минздравсоцразвития России

Карандашова Инга Вадимовна — канд. биол. наук, ст. науч. сотр. Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора

Чуланов Владимир Петрович — канд. мед. наук, зав. научно-консультативным клинико-диагностическим центром Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, руководитель Референс-центра по мониторингу за вирусными гепатитами Роспотребнадзора