

© Коллектив авторов, 2012

Длительное сохранение эффективности энтекавира при лечении хронического гепатита В с исходом в цирроз печени, вызванного резистентным штаммом вируса

О.О. ЗНОЙКО¹, К.Р. ДУДИНА¹, Н.Х. САФИУЛЛИНА¹, И.В. КАРАНДАШОВА², В.П. ЧУЛАНОВ²¹ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России; ²ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора

Long-term entecavir efficacy retention in the treatment of chronic hepatitis B with an outcome to hepatic cirrhosis caused by its resistant virus strain

O.O. ZNOIKO¹, K.R. DUDINA¹, N.KH. SAFIULLINA¹, I.V. KARANDASHOVA², V.P. CHULANOV²¹A.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

Аннотация

В статье приведены краткие сведения об эффективности энтекавира при лечении хронического гепатита В, вызванного резистентным штаммом вируса, а также описание соответствующего клинического случая.

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

The paper gives concise data on the efficacy of entecavir in the treatment of chronic hepatitis B caused by its resistant virus strain and describes a relevant clinical case.

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

АсАТ — аспаратаминотрансфераза
АлАТ — аланинаминотрансфераза
ПВТ — противовирусная терапия
ХГВ — хронический гепатит В

ЦП — цирроз печени
ЭГДС — эзофагогастроуденоскопия
HBV — вирус гепатита В

Хронический гепатит В (ХГВ) является инфекционным заболеванием, развивающимся в результате попадания вируса в кровь или заражения половым путем. Возможна передача вируса от матери ребенку в процессе родов и трансплацентарно. В зависимости от возраста пациента частота развития ХГВ после перенесенного острого гепатита В составляет от 90% у детей первого года жизни до 5% у взрослых. В настоящее время в мире живут не менее 370 млн людей с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита В — HBV (хроническая HBV-инфекция) [1]. Хроническое вирусное поражение печени развивается вследствие выраженного воспалительного процесса, вызванного репликацией вируса в гепатоцитах, что может привести к формированию цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы. Принципом, лежащим в ос-

нове терапии ХГВ, является достижение полного подавления вирусной репликации. В различных клинических исследованиях вероятность ответа на 48-недельную терапию пегилированными интерферонами (ДНК HBV < 10000 коп/мл) составила в среднем 30%, а при длительном (1–5 лет) лечении нуклеозидными или нуклеотидными аналогами вирусологический ответ (ДНК HBV < 400 коп/мл) достигал 97%.

Крупные исследования III фазы с длительным периодом лечения и последующий многолетний опыт применения препаратов в клинической практике позволили установить, что из числа аналогов нуклеоз(т)идов, применяющихся для лечения ХГВ, энтекавир и тенофовир обладают наибольшей эффективностью и минимальным риском развития устойчивости.

Существенно меньшая доказательная база накоплена в отношении результатов лечения пациентов с неэффективностью предыдущей схемы терапии. Как правило, неэффективность лечения аналогами нуклеоз(т)идов обусловлена лекарственной устойчивостью или низкой степенью соблюдения пациентами схемы назначенного лечения. Установить причину неэффективности проводимой терапии и оптимизировать последующее лечение

Сведения об авторах:

Дудина Кристина Рубеновна — к.м.н., асс. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

Сафиуллина Наиля Ханифовна — к.м.н., асс. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

Карандашова Инга Вадимовна — к.б.н., с.н.с. ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора

Чуланов Владимир Петрович — к.м.н., зав. научно-консультативным клинико-диагностическим центром ФБУН Центральный НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, рук. Референс-центра по мониторингу за вирусными гепатитами Роспотребнадзора

Контактная информация:

Знойко Ольга Олеговна — д.м.н., проф. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, e-mail: olgaznoyko@yandex.ru

может помочь обследование в целях выявления мутаций устойчивости вируса. Развитие в геноме вируса мутаций устойчивости к одному препарату обуславливает снижение чувствительности к другим препаратам, принадлежащим к тому же самому классу. Наличие данного эффекта, называемого перекрестной устойчивостью, в случае развития лекарственной устойчивости диктует необходимость добавления препарата другого класса или замены им («переключение»). Назначение лекарственного средства того же самого класса может оказаться неэффективным или дать кратковременный эффект. Стратегически решение вопроса выбора терапии для пациентов с лекарственной устойчивостью при лечении аналогами нуклеозидов сводится к добавлению нуклеотидного аналога тенофовира или заменой им. Наоборот, при развитии устойчивости к аналогам нуклеотидов следует добавить энтекавир или заменить им.

В тех странах, где недоступен тенофовир, при развитии лекарственной устойчивости к ламивудину или телбивудину возможна замена энтекавиром. Однако в таких ситуациях существенно выше риск появления дополнительных мутаций в геноме вируса и развития устойчивости к энтекавиру. Факторами эффективности данной тактики могут быть раннее «переключение» на энтекавир при сравнительно низкой вирусемии (<10⁷ копий/мл), высокая степень соблюдения больными схемы назначенного лечения и частый контроль (1 раз в 3–6 мес) вирусной нагрузки.

Клинический пример. Пациентка И., 65 лет. В 1992 г. в возрасте 48 лет у нее был выявлен HBsAg в крови в отсутствие клинических признаков заболевания печени. Регулярно у инфекциониста не наблюдалась, результатов обследования не помнит.

В 2002 г. обратилась к гастроэнтерологу по поводу снижения аппетита, дискомфорта в животе. При осмотре: нормального питания (индекс массы тела 23 кг/м²), на коже воротниковой зоны, шеи и плечах единичные «сосудистые звездочки», пальмарная эритема, печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см, селезенка не увеличена. По данным эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) варикозное расширение вен пищевода не выявлено. По данным УЗИ органов брюшной полости: выраженные диффузные изменения печени, ЦП? Портальной гипертензии нет. Пункционная биопсия печени не выполнялась. С учетом данных лабораторного обследования (в крови обнаружены HBsAg, HBeAg, повышенная активность аланинаминотрансферазы — АлАТ 50–60 ед/л, отсутствие анти-ВИЧ, анти-HBe, анти-HCV, анти-HDV) диагностирован HBe-положительный ХГВ без дельта-агента. Данных об уровне вирусемии HBV нет. По результатам обследования пациентке назначена противовирусная терапия (ПВТ): стандартный интерферон «Интрон А» 5 млн ЕД ежедневно в течение 4 мес, затем пегилированный интерферон пегинтрон 80 мкг 1 раз в неделю в сочетании с нуклеозидным аналогом зеффиксом 100 мг ежедневно в течение года. Суммарная длительность курса лечения составила 16 мес, пегинтрон и зеффикс отменены одновременно.

Но фоне ПВТ регистрировались снижение массы тела с 60 до 44 кг, депрессия, диагностирован сахарный диабет 2-го типа, не достигнута сероконверсия по HBeAg (HBeAg+/анти-HBe-) ДНК HBV в крови не выявлялась с 7-го месяца лечения. Возврат вирусемии зарегистрирован через 4 мес после отмены ПВТ.

С 2003 по 2007 г. пациентка к врачу не обращалась, самочувствие было удовлетворительным. В 2007 г. поступила на лечение в инфекционный стационар с жалобами на слабость, повышение температуры тела до 37,5 °С, тошноту, кашицеобразный стул, дискомфорт в области живота, нарушение сна, головокружение. Объективно при осмотре: печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см, селезенка не увеличена, асцит нет. На основании клинико-лабораторного обследования (АлАТ 37–38 ед/л, аспаратаминотрансфераза — АсАТ 45 — 58 ед/л, тромбоциты 73 000 в мм³, общий белок 82 г/л, альбумин 37 г/л, общий билирубин 15 мкмоль/л, α-фетопротеин 4,7 нг/л, УЗИ органов брюшной полости: *v. lienalis* 6,5 см, *v. portae* 13 мм, асцит нет; ЭГДС: эрозивный антральный гастрит, рефлюкс эзофагит I степени, варикозное расширение вен пищевода II степени без признаков угрозы желудочно-кишечного кровотечения) диагностирован ЦП, класс А по Чайлд—Пью в исходе HBe-положительного ХГВ. Сопутствующий диагноз: гипертоническая болезнь II стадии. Уровень ДНК HBV 1,0·10⁸ МЕ/мл, генотип С HBV. Рекомендованы освидетельствование комиссией медико-социальной экспертизы, противовирусная терапия.

С октября 2007 г. по февраль 2009 г. пациентка наблюдалась у инфекциониста, оформила инвалидность, лечение не получала в связи с отсутствием нуклеозидных аналогов в списке лекарственных препаратов для льготного обеспечения. В ноябре 2008 г. отказалась от предложенного лечения в рамках клинического исследования, ознакомившись с текстом информированного согласия. В рамках Национального проекта «Здоровье» с 26 февраля 2009 г. пациентка стала получать телбивудин (себиво) 600 мг/сут. Однако выбор препарата в данном случае был неверным. Согласно рекомендациям EASL по лечению пациентов с HBe-положительным ХГВ с исходом в ЦП телбивудин не является препаратом выбора у пациентов данной категории вследствие высокого риска развития устойчивости к препарату и возможности декомпенсации ЦП из-за неэффективности лечения. Кроме того, пациентка уже получала лечение ламивудином, а при применении указанных препаратов описаны мутации перекрестной устойчивости в гене полимеразы HBV [1].

Тем не менее на фоне 24-недельного лечения телбивудином зафиксировано снижение уровня вирусемии до 6,0·10³ МЕ/мл, сохранились повышенная активность АлАТ и АсАТ (АсАТ>АлАТ до 2,5-кратного превышения верхней границы нормы), тромбоцитопения (43–73 тыс. в 1 мм³). На 34-й неделе лечения появилась возможность перевода пациентки на терапию энтекавиром (бараклюдом), который был назначен в дозе 0,5 мг ежедневно 1 раз в сутки (с октября 2009 г). На 4-й неделе от начала лечения энтекавиром регистрировалось снижение вирусемии до 400 МЕ/мл при сохраняющейся повышенной активности трансаминаз.

Ретроспективно проведено молекулярно-генетическое исследование образцов крови пациентки для выявления мутаций в гене полимеразы HBV. Результаты генетического анализа показали, что к началу терапии телбивудином у пациентки уже выявлялись мутации устойчивости как к ламивудину, так и к телбивудину (L180M, M204V — 2007 г.). К 30-й неделе лечения телбивудином выявлена мутация T184S. Появление ее при наличии ранее сформировавшихся мутаций L180M и M240I опреде-

ляет возникновение устойчивости к энтекавиру. Таким образом, к началу лечения энтекавиrom пул HBV уже содержал генетические варианты, обладающие устойчивостью к данному препарату.

Учитывая данные молекулярно-генетического обследования, с января 2010 г. пациентка продолжила лечение энтекавиrom уже в дозе 1 мг/сут ежедневно (дозировка для резистентных к ламивудину пациентов) в течение 2,5 года, однако до августа 2012 г. на контрольное обследование не являлась. При обследовании в августе 2012 г. АлАТ 39,4 ед/л, АсАТ 41,7 ед/л, HBeAg положительно, тромбоцитопения (66 000/мм³), по данным фиброэластометрии — IV стадия фиброза печени (медиана эластичности 22 кПа), вирусная нагрузка менее 150 МЕ/мл, мутации в гене полимеразы HBV — *L180M*, *M204V* и ранее не выявлявшаяся *S202G*, которая также характерна для комплекса мутаций, обуславливающих устойчивость к энтекавиру. Обращало внимание, что ДНК HBV в крови обнаруживалось только при ультрачувствительном исследовании (вирусная нагрузка менее 150 МЕ/мл). Эти данные свидетельствуют о глубоком подавлении вирусной репликации, несмотря на сфор-

мировавшиеся мутации устойчивости. Тем не менее существование пула HBV, содержащего генетические варианты, обладающие устойчивостью к данному препарату, определяет высокий риск вирусологического прорыва в ходе дальнейшего лечения [2, 3]. В связи с этим пациентке рекомендован переход на терапию тенофовиrom — препаратом, не имеющим перекрестной устойчивости к энтекавиру.

Заключение

Данный клинический пример демонстрирует важность своевременного исследования для выявления мутаций устойчивости к противовирусным препаратам у пациентов, ранее проходивших лечение аналогами нуклеозидов или нуклеотидов. С одной стороны, это позволяет принять правильное решение при выборе терапии с учетом перекрестной устойчивости. С другой стороны, данный случай показывает, что энтекавир в дозе 1 мг/сут может в течение длительного времени эффективно подавлять репликацию HBV даже при наличии у вируса неблагоприятного профиля мутаций устойчивости.

ЛИТЕРАТУРА

1. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection *J Hepatol* 2012; 57 (1): 167—185.
2. Tenney D.J., Rose R.E., Baldick C.J. et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve

patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology* 2009; 49 (5): 1503—1514.

Поступила 20.09.2012