

Реактивация хронического гепатита В после отмены терапии

Д.м.н. В.В. Макашова^{1,2}, к.м.н. Х.Г. Омарова¹

¹ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

²ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ, Москва

РЕЗЮМЕ

Последние десятилетия ознаменовались огромным прогрессом как в диагностике, так и в создании новых препаратов для лечения хронического гепатита В (ХГВ), в частности аналогов нуклеозидов (АН). Однако остается много вопросов по их применению: как долго лечить, каков риск возникновения резистентности при длительной терапии, каковы критерии отмены АН без вероятности реактивации ХГВ, влияет ли терапия на предотвращение цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы?

В статье представлен клинический случай ХГВ без дельта-агента, фаза 2 (HbeAg+), с высокой биохимической и вирусной нагрузкой, фиброзом 2 стадии. Больная получала в течение 10 лет аналог нуклеозида, активность печеночных ферментов на фоне его приема быстро нормализовалась и была стабильной. После самостоятельной отмены АН произошла реактивация ХГВ. При назначении тенофовира активность АЛТ нормализовалась, вирусная нагрузка уменьшилась на 2 log — до $1,45 \times 10^4$ МЕ/мл и держится в этих пределах. Приведенный клинический случай показывает, что пациенты с ХГВ должны постоянно принимать АН, чтобы остановить прогрессирование и трансформацию заболевания в цирроз печени или гепатоцеллюлярную карциному. Остаются актуальными выявление маркеров, которые позволят определить возможность отмены АН, и разработка новых препаратов, воздействующих на ДНК вируса, чем сейчас и занимаются многие исследователи.

Ключевые слова: хронический гепатит В, лечение, аналоги нуклеозидов, реактивация HBV.

Для цитирования: Макашова В.В., Омарова Х.Г. Реактивация хронического гепатита В после отмены терапии. РМЖ. 2019;10:50–52.

ABSTRACT

Chronic hepatitis B reactivation after treatment discontinuation

V.V. Makashova^{1,2}, Kh.G. Omarova¹

¹Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow

²Infectious Clinical Hospital No. 2, Moscow

The last decades have witnessed dramatic progress both in the diagnosis and development of novel drugs for chronic hepatitis B, in particular, nucleoside analogues. However, many aspects are still challenging, i.e., treatment duration, the risk of resistance in long-term treatment, criteria for drug discontinuation without any risk of chronic hepatitis B reactivation, the effect on the prevention of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma etc.

The paper addresses case history of chronic hepatitis B without delta agent, phase 2 (HbeAg+), characterized by high biochemical marker levels, high viral load, and liver fibrosis stage 2. This woman has received nucleoside analogue for 10 years. Liver enzyme levels have returned to normal quickly and were stable. However, after discontinuing the treatment, hepatitis B reactivation has occurred. The patient was prescribed with tenofovir. ALT has returned to normal levels, viral load has reduced by 2 logs (to 1.45×10^4 IU/ml) and was stable.

This case history demonstrates that patients should not discontinue the treatment with nucleoside analogues to prevent disease progression and its transformation to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Identification of markers to assess the possibility of nucleoside analogue discontinuation and the development of novel drugs targeting viral DNA are still important.

Keywords: chronic hepatitis B, treatment, nucleoside analogues, hepatitis B reactivation.

For citation: Makashova V.V., Omarova Kh.G. Chronic hepatitis B reactivation after treatment discontinuation. RMJ. 2019;10:50–52.

Вирусный гепатит В (ВГВ) представляет собой важную проблему здравоохранения во всем мире в связи с широкой распространенностью (350 млн носителей ВГВ) и высоким риском развития цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). В мире каждый год ВГВ заболевают около 50 млн человек, а умирают от него около 650 тыс. человек в год [1]. С 1999 по 2013 г. количество летальных исходов, связанных с ЦП и ГЦК в исходе хронического гепатита В (ХГВ), увеличилось на 33% [2]. В России приблизительно 3 млн носителей ВГВ и больных ХГВ [3].

Последние десятилетия ознаменовались огромным прогрессом как в диагностике, так и в создании новых препаратов для лечения ХГВ, в частности аналогов нуклеозидов (АН). Однако остается много вопросов по их применению: как долго лечить, каков риск возникновения резистентности при длительной терапии, каковы критерии отмены АН без вероятности реактивации ХГВ, влияет ли терапия на предотвращение ЦП и ГЦК — все это предстоит выяснить в ближайшее время.

В связи с этим представляется крайне важным рассмотреть клинический случай реактивации ХГВ у молодой женщины.

Пациентка К., 28 лет, обратилась в июле 2008 г. с жалобами на слабость, быструю утомляемость, сонливость в первой половине дня, снижение аппетита, периодическую тошноту, головные боли, нечастое повышение АД до 135/100 мм рт. ст.

Анамнез заболевания. В феврале — марте 2008 г. после сильного стресса стала беспокоить сильная слабость. Обратилась к врачу. Выявлено повышение печеночных ферментов в 2–3 раза, наличие HbsAg. При дополнительном обследовании выявлена ДНК HBV — $6,8 \times 10^8$ МЕ/мл.

Эпиданамнез. Удаляла зубы 1,5 года назад. У мужа однократно обнаруживали HbsAg, при повторном обследовании HbsAg не обнаружен.

Перенесенные заболевания. В детстве до 5 лет — корь, краснуха, ветряная оспа. Цистит с 21 года, пиелонефрит, кольпит после вторых родов, аутоиммунный тиреозит.

Аллергоанамнез: не отягощен.

Наследственность: у бабушки по отцу — рак желудка, у матери — хронический пиелонефрит.

Объективно по результатам осмотра. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски, чистые. Вторичных печеночных знаков нет. Печень пальпируется на 1,0–1,5 см ниже реберной дуги, селезенка не пальпируется. Рост 162 см, вес 53 кг.

Вредные привычки: не курит, алкоголь не употребляет.

Динамика основных показателей общего и биохимического анализов крови, данные ПЦР-диагностики, УЗИ органов брюшной полости и фиброэластометрии представлены в таблице 1.

Пациентке было проведено обследование на гормоны щитовидной железы: Т4 свободный, ТТГ, АТ ТПО, АТ ТГ — все в пределах нормы. УЗИ щитовидной железы.

Заключение: Диффузные изменения тиреоидной ткани по типу аутоиммунного тиреоидита; фокальные изменения по типу коллоидных в левой доле (в централь-

ной части левой доли визуализируется 2 фокальных образования округлой формы, гипоехогенные, 2,3×4,5, без повышения кровотока).

Для решения вопроса о назначении противовирусной терапии (ПВТ), в частности интерферонотерапии, было проведено тестирование по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS). Результат: 24 балла (в норме: до 11 баллов), что свидетельствовало о выраженном психологическом напряжении.

На основании вышеуказанных данных был поставлен **диагноз:** Хронический гепатит В (HbeAg позитивный), без дельта-агента, фаза 2 (высокая биохимическая и вирусная нагрузка). **Сопутствующие диагнозы:** аутоиммунный эутиреоидный тиреозит; хронический пиелонефрит в стадии ремиссии; психовегетативный синдром.

В связи с последним сопутствующим диагнозом препараты интерферонов противопоказаны. Назначен аналог нуклеозида — энтекавир (0,5 мг/сут) длительно. С пациенткой была проведена подробная беседа о необходимости ежедневного приема препарата (без пропусков), своевременной сдачи анализов крови для контроля активности инфекционного процесса и коррекции терапии. Помимо ПВТ рекомендован прием следующих лекарственных средств: адеметионин в течение 1 мес., урсодезоксихолевая кислота 1 капс. (250 мг) × 2 р./день в течение 3 мес. Получено согласие на лечение и обследование.

Через 24 нед. приема энтекавира исчезли жалобы (см. табл. 1), активность АЛТ значительно снизилась — до 1,5 нормы, активность АСТ нормализовалась, уровень ДНК HBV уменьшился до $2,10^{*3}$ МЕ/мл, HbeAg перестал определяться, но a-Hbe не появились, т. е. сероконверсии не произошло. На фоне ПВТ через 48 нед. (1 год) активность печеночных ферментов полностью нормализовалась, ДНК вируса гепатита В (ВГВ) определялась только ультраточным методом (чувствительность 10–15 МЕ/мл).

Таблица 1. Динамика основных клинико-лабораторных показателей в процессе терапии

Основные показатели	До ПВТ 2008 г.	Энтекавир					Тенофовир	
		24-я нед.	48 нед.	2–3-й год	4–5-й год	10 лет	2-й курс	12 нед.
		2009 г.	Март 2010 г.	2011–2012 гг.	2013–2014 гг.	Май 2018 г.	Март 2019 г.	Июнь 2019 г.
Астенический синдром	+	—	—	—	—	Самостоятельно отменила лечение	+	—
Диспепсический синдром	+	—	—	—	—		+	—
Билирубин общий/прямой, мкмоль/л	N	N	N	N	N		N	N
АЛТ/АСТ, число норм	6/5	1,5/N	N	1,5/N	N		4,5N/4,5N	N/N
ГГТП	N	N	N	N	N		N	N
HBV DNA, МЕ/мл	$6,8 \times 10^{*8}$	$2,10^{*3}$	Определялась у/ч методом 10–15 МЕ/мл				$9,8 \times 10^{*6}$	$1,45 \times 10^{*4}$
HbsAg	+	+	+	58,60	2,017/15,362		+	+
HbeAg	+	—	—	—	+/-		+	—
a-Hbe	—	—	—	—	—		—	—
a-cor IgM	—	—	—	—	—		+	—
a-cor IgG	+	+	+	+	+		+	+
a-HDV	—	—	—	—	—		—	—
УЗИ органов брюшной полости	Без патологии			Перетяжка желчного пузыря	—		Перегиб желчного пузыря	—
Фиброэластометрия печени на аппарате «Фиброскан»	F0 (3,8 кПа)	—	—	F2 (8,5 кПа)	F1 (6,9 кПа)		F2 (8,7 кПа)	—

Однако сероконверсия HbeAg на a-Hbe не зафиксирована. Аналогичная клинико-лабораторная характеристика наблюдалась в течение 5 лет. Необходимо заметить, что периодически отмечалось повышение активности АЛТ до 1,5 нормы, титр HbsAg колебался от 58,960 до 2,017 МЕ/мл и вновь повышался до 15,362 МЕ/мл, фиброз печени, несмотря на противовирусную терапию в течение 2011–2013 гг., фиксировался на стадии F2, но к 5-му году лечения уменьшился до F1 (см. табл. 1).

В последующие 5 лет пациентка не наблюдалась (живет в другом городе). В марте 2019 г. по телефону с большой обеспокоенностью сообщила, что год назад (в мае 2018 г.) самостоятельно прекратила прием энтекавира, т. к. жалоб не было и они с мужем решили завести еще одного ребенка (двое детей у семейной пары уже есть). Дети и муж обследованы: маркеры ВГВ не обнаружены. Анализы не сдавала, а при сдаче в марте 2019 г. вновь обнаружено повышение активности АЛТ и АСТ в 4,5 раза, вирусная нагрузка — $9,8 \times 10^{*6}$ МЕ/мл, вновь появился HbeAg при отсутствии a-Hbe, фиброз печени — F2. Все эти данные свидетельствовали об активности патологического процесса: ХГВ, фаза 2. Назначен тенофовир 300 мг ежедневно постоянно. Повторно проведена беседа о необходимости постоянного приема. Объяснено, что в настоящее время гепатит излечить полностью невозможно, поэтому для подавления размножения ВГВ необходимо принимать противовирусный препарат. Через 12 нед. ПВТ

активность ферментов нормализовалась (см. табл. 1), уровень ДНК ВГВ уменьшился на 2 логарифма, HbeAg перестал определяться, но без сероконверсии, a-coг, пробы на IgM стали отрицательными. Это свидетельствует о положительном результате лечения АН. Однако важно подчеркнуть, что эффективность терапии будет целиком зависеть от комплаентности пациентки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение ХГВ остается сложной проблемой в связи с невозможностью полностью подавить вирусную репликацию, т. к. ДНК ВГВ внедрена в геном человека. Терапия интерфероном обладает огромным количеством побочных действий, многим больным она противопоказана, а эффективность ее очень мала (15–30%). Пациенты должны постоянно принимать АН, чтобы остановить прогрессирование и трансформацию заболевания в ЦП или ГЦК.

Поэтому в настоящее время основными целями, стоящими перед медицинским сообществом, являются: 1) выявление маркеров, которые позволят определить возможность отмены АН; 2) разработка и исследование новых препаратов, воздействующих на ДНК ВГВ. Исследования в этой области продолжаются.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Функциональные и морфологические изменения сердца при менингококковой инфекции у детей

К.м.н. М.В. Быков^{1,2}, профессор В.В. Лазарев¹, И.А. Солдатова³, О.Б. Мурзина³, И.В. Захарова³, Е.Н. Великанова³, Д.В. Чернышов³, В.В. Серова³, к.м.н. С.В. Николаева², Д.м.н. Т.А. Руженцова^{2,4}, член-корр. РАН А.В. Горелов^{2,5}

¹ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

² ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

³ ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ, Москва

⁴ Медицинский университет «Реавиз», Москва

⁵ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить влияние менингококковой инфекции на морфофункциональное состояние сердца.

Материал и методы: у 18 детей в возрасте от 7 мес. до 13 лет, больных менингококковой инфекцией, с помощью трансторакальной Эхо-КГ изучали морфофункциональные изменения сердечно-сосудистой системы. Исследовали следующие характеристики анатомии сердца: толщину и структуру межжелудочковой перегородки в систолу и в диастолу, толщину и структуру задней стенки левого желудочка, состояние и размеры створок клапанов, показатели центральной гемодинамики с определением конечного диастолического размера левого желудочка, конечного систолического размера левого желудочка, фракции выброса (ФВ) левого желудочка, ударного объема (УО) и минутного объема сердца (МОС), а также отношение УО к массе тела (МТ) (мл/кг). Исследования проводили дважды: в первые 2–3 сут от момента поступления ребенка в стационар и непосредственно перед выпиской.

Результаты исследования: у всех пациентов показатели центральной гемодинамики исходно не выходили за общепринятые нормальные значения, у 15 детей отмечался прирост этих показателей в динамике. В динамике отмечался также прирост ФВ и УО с увеличением отношения УО/МТ, притом что МОС за счет имеющейся изначально компенсаторной тахикардии мог существенно не меняться. Отмечались гипертрофия межжелудочковой перегородки (14 больных), задней стенки левого желудочка (9 больных) с неоднородной эхогенностью миокарда. У 12 больных при первичном Эхо-КГ-исследовании было выявлено утолщение створок митрального клапана до 4,7–6,6 мм.