

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-11-710-713

## Хронический гепатит В на фоне хронической болезни почек

Х.Г. Омарова<sup>1,2</sup>, В.В. Макашова<sup>1</sup><sup>1</sup>ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия<sup>2</sup>ООО «СМ-Клиника», Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

В статье описывается клиническое наблюдение пациентки 38 лет с диагнозом «хронический гепатит В без дельта-агента, фаза 2 (HBeAg+), высокая биохимическая и высокая вирусная нагрузка, фиброз F2», поставленным через 1 год после аллотрансплантации почки по поводу хронической болезни почек 5-й степени, в исходе врожденной аномалии развития мочевыделительной системы — гипоплазии левой почки. Произведена смена противовирусных препаратов: пациентка получала сначала нуклеозидный аналог первого поколения ламивудин в течение 6 лет, затем, после 4-летнего перерыва, был назначен энтекавир. Возникновение резистентности к энтекавиру привело к необходимости смены его на тенофовир. Был получен положительный вирусологический эффект: ДНК вируса гепатита В перестала выявляться через 1 год после начала противовирусной терапии и до сих пор не определяется. Кроме того, фиброз F2 уменьшился до F0 по шкале METAVIR (по данным фиброэластометрии печени). Пациентка наблюдается до настоящего времени.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** хронический вирусный гепатит В, хроническая болезнь почек, аллотрансплантация почки, противовирусная терапия, аналоги нуклеозидов.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Омарова Х.Г., Макашова В.В. Хронический гепатит В на фоне хронической болезни почек. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(11):710–713. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-11-710-713.

## Chronic hepatitis B in a woman with chronic kidney disease

Kh.G. Omarova<sup>1,2</sup>, V.V. Makashova<sup>1</sup><sup>1</sup>Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup>LLC "SM-Clinic", Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

A 38-year-old woman was diagnosed with phase 2 chronic hepatitis B without delta-agent (HBeAg+) with a high biochemical and viral load and significant liver fibrosis (F2) five years after renal allotransplantation for a chronic kidney disease stage 5 resulting from a congenital urogenital abnormality (left renal hypoplasia). This woman was switched from lamivudine, the first-generation nucleoside analogue, that she received for 6 years, to entecavir (after a 4-year interval). However, the development of the resistance to entecavir forced to switch to tenofovir. A positive virological response was achieved as demonstrated by the lack of the isolation of hepatitis B virus (HBV) DNA one year after starting treatment. Yet, HBV is not detected. In addition, F2 fibrosis down-graded to F0 by the METAVIR score (as demonstrated by liver fibroelastometry). The woman is currently being followed-up.

**KEYWORDS:** chronic hepatitis B, chronic kidney disease, renal allotransplantation, antiviral treatment, nucleoside analogues.

**FOR CITATION:** Omarova Kh.G., Makashova V.V. Chronic hepatitis B in a woman with chronic kidney disease. Russian Medical Inquiry. 2020;4(11):710–713. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-11-710-713.

### Актуальность

Хроническая инфекция вирусом гепатита В (hepatitis B virus, HBV) является одной из основных проблем здравоохранения. HBV в настоящее время во всем мире инфицированы 350–400 млн человек. Распространенность HBV-инфекции в разных странах колеблется от 0,1% до 20% [1, 2], ежегодно около 1 млн человек умирают от заболеваний, связанных с вирусным гепатитом В (ВГВ) [3]. 10–30% больных хроническим гепатитом В (ХГВ) имеют повышенный риск развития цирроза печени [4], а у 5–10% пациентов развивается гепатоцеллюлярная карцинома [5].

Особую сложность лечения больных ХГВ представляет его сочетанное течение с другими заболеваниями — в частности, с патологией почек. Трансплантация почки на сегодняшний день является самым оптимальным методом лечения хронической болезни почек (ХБП) в терминальной стадии хронической почечной недостаточности, т. к. способствует наиболее полной реабилитации пациентов. Однако выживаемость реципиента и приживление почечного трансплантата в значительной мере зависят от характера течения послеоперационного периода [6]. В России среди причин смертности больных после трансплантации

почки ведущее место занимают кардиоваскулярная патология (24%) и инфекционные осложнения (25%), зачастую возникающие на фоне массивной иммуносупрессивной терапии [7, 8].

В данном клиническом наблюдении представлен опыт лечения пациентки, которая была инфицирована HBV во время аллотрансплантации почки по поводу ХБП 5 степени в 2004 г. в Китае. Был выявлен HBeAg позитивный ХГВ без дельта-агента, с высокой вирусной нагрузкой на фоне иммуносупрессии. Наблюдение ведется амбулаторно с октября 2015 г. по настоящее время на базе ООО «СМ-Клиника» (Москва). Рационально подобранная фармакотерапия способствовала регрессу фиброза, по данным фиброэластометрии печени, и улучшению лабораторных показателей активности ХГВ.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Г., 38 лет, обратилась на прием 23.11.2015. Направлена нефрологом на консультацию к гепатологу по поводу повышения уровня трансаминаз до 3 норм на фоне ХГВ. В момент осмотра жалоб не предъявляла. Общее состояние расценивалось как удовлетворительное.

*Anamnesis morbi.* Считает себя больной с 5 лет, когда была диагностирована врожденная аномалия развития мочевыделительной системы (ВАРМС) — гипоплазия левой почки, почечно-мочеточниковый рефлюкс справа. Выполнена антирефлюксная операция справа. Программный гемодиализ проводился с 2000 по 2004 г., сформирована артериовенозная фистула левого предплечья. HBsAg впервые выявлен в 2005 г. Инфицирование связывает с перенесенной в 2004 г. в Китае аллотрансплантацией почки справа по поводу ХБП 5-й степени в исходе ВАРМС. С февраля 2005 г. принимала ламивудин, в 2011 г. после переезда в Россию самостоятельно прекратила прием препарата.

К нефрологу ООО «СМ-Клиника» обратилась с диагнозом: ХБП 5-й степени в исходе ВАРМС — гипоплазии левой почки; аллотрансплантация почки справа в 2004 г. До обращения к нефрологу принимала следующие препараты: такролимус 2 мг/сут, микрофенолата мофетил 1000 мг/сут, метилпреднизолон 4 мг, ацетилсалициловую кислоту 50 мг.

*Аллергологический анамнез:* неотягощен.

*Перенесенные заболевания:* острые респираторные инфекции 1–2 раза в год.

*Оперативное лечение:* артериовенозная фистула левого предплечья в 2000 г., аллотрансплантация почки справа в 2004 г.

*Гинекологический анамнез:* менархе в 12 лет. Замужем. Беременностей не было.

*Status praesens.* Температура — 36,6 °С, частота дыхания — 18/мин. Артериальное давление — 110/70 мм рт. ст. Рост — 158 см, вес — 47 кг. Состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Ориентация в пространстве и времени не нарушена. Телосложение астеническое. Видимые костные деформации не определяются. На левом предплечье в верхней трети артериовенозная фистула. Кожа чистая, обычной окраски, влажность умеренная. Экзантема и отеки отсутствуют. Слизистые розовые. Склеры не иктеричны. Лимфатические узлы не увеличены. Дыхание через нос свободное. Слизистые носовых ходов розовые. Кашель отсутствует. Грудная клетка обычной формы,

активно участвует в акте дыхания. Перкуторно над легкими ясный легочный звук. Аускультативно дыхание в легких везикулярное, равномерно проводится во все отделы. Хрипы отсутствуют. Область сердца визуально не изменена. Аускультативно тоны сердца ясные, ритмичные. Язык влажный, не обложен налетом. Небные миндалины не увеличены. Живот обычной формы, не вздут, активно участвует в акте дыхания. При пальпации живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Симптомы раздражения брюшины и пузырьные симптомы отсутствуют. Перкуторно печень не увеличена. При пальпации край печени мягко-эластичной консистенции, не выступает из-под края реберной дуги, безболезненный. Перкуторно селезенка не изменена, не пальпируется. Дизурии нет. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

*Лечение.* С 2004 г. по настоящее время пациентка постоянно получает иммуносупрессивную терапию: микрофенолата мофетил 500 мг 2 р/сут, такролимус 1,5 мг/сут (сейчас 0,5 мг/сут), метилпреднизолон 4 мг/сут, дипиридамол 75 мг 2 р/сут (ранее принимала ацетилсалициловую кислоту 50 мг 1 р/сут). С февраля 2015 г. (по настоящее время) в связи с выявленным повышением уровня трансаминаз (аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 84 Ед/л, аспаратаминотрансфераза (АСТ) — 69 Ед/л) нефрологом ООО «СМ-Клиника» к проводимой терапии добавлена урсодезоксихолевая кислота по 250 мг 3 р/сут. Пациентка обратилась к гепатологу только через 9 мес. после впервые выявленной активности печеночных ферментов — 12.11.2015. На фоне иммуносупрессивной терапии основного заболевания сохранялся цитолитический синдром: АЛТ — 76,6 Ед/л, АСТ — 67,6 Ед/л, креатинин — 109,9 мкмоль/л. Выявлен HBeAg-позитивный ХГВ умеренной активности (HBeAg (+), anti-HBe (-), anti-HBcor-IgM (+), anti-HDV (-)), с высокой вирусной нагрузкой — ДНК HBV  $5,6 \times 10^7$  МЕ/мл. Фиброэластометрия: F2 (8,7 кПа), УЗИ органов брюшной полости: без особенностей. Гормоны щитовидной железы, аутоиммунные антитела, альфа-фетопротеин — в пределах нормы. Общий анализ крови, мочи, кала — без отклонений.

С 13.12.2015 была начата противовирусная терапия энтекавиром по 0,5 мг/сут. На фоне лечения вирусная нагрузка снизилась незначительно: за 1 мес. — до  $7,8 \times 10^6$  МЕ/мл, через 3,5 мес. (05.04.2016) — до  $3,5 \times 10^6$  МЕ/мл. При этом уровень трансаминаз не только не нормализовался, но и стал нарастать: АЛТ до 92 Ед/л и АСТ до 78 Ед/л, в связи с чем терапия энтекавиром была прекращена. Подтверждена генотипическая резистентность к энтекавиру и выявлена чувствительность к тенофовиру. С июня 2016 г. начата терапия тенофовиром в дозе 300 мг/сут ежедневно. Через 3 нед. от начала терапии в связи с повышением уровня креатинина до 112 мкмоль/л (по согласованию с нефрологом) проведена следующая коррекция режима приема препарата — тенофовир 300 мг через день. Через 3 мес. после изменения режима приема тенофовира наблюдалась положительная динамика: нормализация уровня трансаминаз, снижение вирусной нагрузки до  $4,6 \times 10^3$  МЕ/мл, уменьшение уровня креатинина до 99–102 мкмоль/л (от 20.09.2016). Через 1 год приема тенофовира, к июню 2017 г., вирусная нагрузка составляла менее  $10^2$  МЕ/мл; по данным фиброэластометрии, уменьшилась степень фиброза печени с F2 до F0 (с 8,7 до 6,9 кПа), появились anti-HBe, но HBeAg продолжал определяться, т. е. полной сероконверсии HBeAg

не произошло, ядерные антитела класса IgM все еще определялись в анализах от 31.08.2018. Отрицательного влияния препарата на функциональное состояние почек выявлено не было.

По последним данным от 20.07.2020, креатинин — 105,3 мкмоль/л, мочевины — 5,39 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации — 56,4 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (норма — более 60), АЛТ — 19,4 Ед/л, АСТ — 27,7 Ед/л, т. е. все анализы — в пределах нормальных значений.

В настоящее время пациентка продолжает получать иммуносупрессивную терапию, витамин D и нуклеозидный аналог тенофовир по 300 мг через день. При последнем исследовании крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) от 20.07.2020 ДНК HBV не определяется (чувствительность метода ПЦР — менее 10 МЕ/мл).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное клиническое наблюдение показывает, что длительный прием (в течение 6 лет) аналога нуклеозида первого поколения (ламивудина) с последующей самостоятельной его отменой, перерыв в противовирусной терапии и возникновение рецидива с выраженным цитолитическим синдромом, вероятно, способствовали развитию резистентности к энтекавиру. И только при назначении тенофовира был получен положительный вирусологический ответ.

Таким образом, тенофовир можно использовать у пациентов с ХБП 5-й степени после аллотрансплантации почки при удовлетворительном функционировании трансплантата, регулярном контроле биохимических показателей и при изменении режима приема противовирусного препарата (под контролем уровня креатинина — в данном случае по 300 мг 1 раз в 2 дня) для подавления реактивации HBV-инфекции на фоне иммуносупрессивной терапии.

Уникальность описываемого наблюдения состоит в том, что, с одной стороны, проводимая реципиенту высокодозная иммуносупрессивная терапия, как и ХГВ, негативно влияет на функциональное состояние печени, а с другой стороны, терапия ХГВ, которая становится необходимой при высокой вирусной нагрузке и повышенной активности печеночных ферментов, может существенно снизить эффективность приживления трансплантата, вплоть до развития реакции отторжения. В данном клиническом наблюдении важно было постоянно контролировать функцию трансплантата при проведении противовирусной терапии: пациентка получала противовирусную терапию сначала нуклеозидным аналогом первого поколения ламивудином в течение 6 лет, а затем, после 4-летнего перерыва, был назначен энтекавир. Возникновение резистентности к энтекавиру привело к необходимости его замены на тенофовир. Был получен положительный эффект — ДНК HBV перестала выявляться через 1 год после начала терапии и не определяется до настоящего времени. Кроме того, степень фиброза F2 уменьшилась до F0 по шкале METAVIR (по данным фиброэластометрии печени).

## Литература

1. Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О. и др. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2017;67(2):370–398. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.021.

3. World Health Organization. Hepatitis B Fact Sheet. (Electronic resource.) URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>. Access date: 28.08.2019.

4. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2012;57(1):167–185. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.02.010.

5. Schweitzer A., Horn J., Mikolajczyk R.T. et al. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: A systematic review of data published between 1965 and 2013. Lancet. 2015;386:1546–1555. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)61412-X.

6. Ватазин А.В., Зулкарнаев А.Б. Трансплантация почки как оптимальный метод лечения хронической болезни почек. Лечебное дело. 2013;3:47–52.

7. Абдурахманов Д.Т. Хронический гепатит В и D. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.

8. Kuo A., Gish R. Chronic hepatitis B infection. Clin Liver Dis. 2012;16(2):347–369. DOI: 10.1016/j.cld.2012.03.003.

## References

1. Yushchuk N.D., Klimova E.A., Znoiko O.O. et al. Viral hepatitis: clinical picture, diagnosis, treatment. М.: GEOTAR-Media; 2018 (in Russ.).

2. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2017;67(2):370–398. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.021.

3. World Health Organization. Hepatitis B Fact Sheet. (Electronic resource.) URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>. Access date: 28.08.2019.

4. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2012;57(1):167–185. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.02.010.

5. Schweitzer A., Horn J., Mikolajczyk R.T. et al. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: A systematic review of data published between 1965 and 2013. Lancet. 2015;386:1546–1555. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)61412-X.

6. Vatazin A.V., Zulkarnaev A.B. Kidney transplantation as an optimal method of treating chronic kidney disease. Lechebnoye delo. 2013;3:47–52 (in Russ.).

7. Abdurakhmanov D.T. Chronic hepatitis B and D. М.: GEOTAR-Media; 2010 (in Russ.).

8. Kuo A., Gish R. Chronic hepatitis B infection. Clin Liver Dis. 2012;16(2):347–369. DOI: 10.1016/j.cld.2012.03.003.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Омарова Хадиджат Гаджиевна** — к.м.н., научный сотрудник ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; врач гастроэнтеролог-гепатолог ООО «СМ-Клиника»; 109316, Россия, г. Москва, Волгоградский пр-т, д. 42, корп. 12; ORCID iD 0000-0002-9682-2230.

**Макашова Вера Васильевна** — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; ORCID iD 0000-0002-0982-3527.

**Контактная информация:** Омарова Хадиджат Гаджиевна, e-mail: [omarova71@inbox.ru](mailto:omarova71@inbox.ru). **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 06.09.2020, поступила после рецензирования 29.09.2020, принята в печать 11.10.2020.**

