Афтаева Л.Н., Мельников В.Л., Дуванова Е.А., Игошина А.А., Данин А.В.

Эффективность противовирусной терапии хронического гепатита В

ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»

Медицинский институт

(Россия, Пенза)

doi:10.18411/spc-15-06-2018-01

idsp: 000001:spc-15-06-2018-01

Аннотация

Хроническое воспалительное поражение печени HBV-инфекцией остается актуальным вопросом здравоохранения. Медико-социальная значимость гепатита В обусловлена высоким уровнем заболеваемости, частым развитием стертой клинической картины и хронизации, значительными расходами на лечение. Эффективность противовирусной терапии зависит не только от своевременности назначения, но и от продолжительности курса противовирусного лечения и приверженности пациента. В данной статье приведен разбор двух клинических случаев пациентов с хроническим гепатитом В, получавших противовирусную терапию энтекавиром в течение 7 лет. В одном из случаев неадекватность назначенного курса противовирусной терапии ламивудином привела к развитию резистентности. Последующий переход на терапию энтекавиром оказался эффективным (не определяемый уровень ДНК HBV), однако сероконверсии добиться не удалось. Второй случай – пример своевременно назначенного и грамотно проведенного лечения, которое привело к сероконверсии и стойкой ремиссии.

Ключевые слова: вирусные гепатиты, хронический гепатит В, парентеральный путь инфицирования, противовирусная терапия, клинический случай.

Annotation

Chronic inflammatory liver damage with HBV infection remains an urgent health issue. The medico-social significance of hepatitis B is due to the high incidence rate, the frequent development of an erased clinical picture and chronicization, and significant expenses for treatment. The effectiveness of antiviral therapy depends not only on the timeliness of the appointment, but also on the duration of antiviral treatment and patient adherence. This article analyzes two clinical cases of patients with chronic hepatitis B receiving antiviral therapy with entecavir for 7 years. In one case, the inadequacy of the prescribed course of antiviral therapy with lamivudine led to the development of resistance. The subsequent transition to therapy with entecavir was effective (not detectable levels of HBV DNA), however, seroconversion was not achieved. The second case is an example of a timely and properly administered treatment that led to seroconversion and persistent remission.

Key words: viral hepatitis, chronic hepatitis B, parenteral route of infection, antiviral therapy, clinical case.

Введение

Хронический вирусный гепатит В – прогрессирующее воспалительное поражение печени, развивающиеся при инфицировании вирусом гепатита В, протекающее более 6 месяцев [1].

Не смотря на реализацию комплекса профилактических мер и широкого внедрения вакцинации проблема вирусного гепатита В до сих пор остается актуальной для практического здравоохранения. Медико-социальная значимость HBV-инфекции обусловлена высоким уровнем заболеваемости, поражением лиц преимущественно трудоспособного возраста, наличием различных клинических форм с постепенным

развитием, значительными расходами на лечение и ущербом, наносимым экономике страны в целом [2].

По данным разных источников в мире насчитывается 250-400 миллионов человек с хроническим гепатитом В. Каждый год около 1 миллиона пациентов умирают от HBV-инфекции [1,3]. Распространенность гепатита В на территории нашей страны составляет 7% (13 случаев на 100 тысяч населения), а количество пациентов с хронической формой заболевания составляет по разным данным около 5-6 миллионов человек [4].

Проведение массовой вакцинации населения против вирусного гепатита В привело к тому, что показатель заболеваемости острыми гепатитами за период с 2007 по 2011 гг. снизился почти в 3 раза, однако число пациентов с хроническим гепатитом В увеличилось. Иммунизация привела к смене возрастной структуры заболеваемости: среди пациентов с гепатитом В значительно снизилась доля подростков в возрасте 15-19 лет, а основными группами риска стали лица 20-29 и 30-39 лет [2].

Клиническая картина гепатита В складывается из симптомов поражения печени и/или внепеченочных проявлений. При этом первые симптомы могут возникнуть не сразу, а лишь спустя годы после инфицирования. Долгое время основной жалобой пациента может быть общая слабость и снижение работоспособности [3]. У 10-20% больных хроническим гепатитом В дебютом болезни часто могут быть развитие цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы или внепеченочные проявления (поражения суставов, кожи, почек и т.д.), что в ряде случаев приводит к поздней диагностике инфекции [3,5].

Целью противовирусной терапии хронического вирусного гепатита В является повышение уровня качества и продолжительности жизни пациента путем предупреждения прогрессирования заболевания, что возможно при условии стойкого подавления вирусной репликации и достижения сероконверсии (HBsAg отрицательный/анти - HBs положительный) [6]. Назначение противовирусной терапии целесообразно при стойком повышении уровня активности аминотрансфераз. Пациенты с нормальными уровнями АлАТ и АсАТ без признаков воспалительной активности (F0-F2 по METAVIR) должны находиться под наблюдением. Применение противовирусных средств в подобной ситуации оказывается эффективным лишь в 5-10% случаев [3].

Особенностью противовирусного лечения вирусного гепатита В является отсутствие устойчивого вирусологического ответа, в связи с чем четко определить длительность терапии невозможно [4]. У вновь появляющихся схем лечения HBV-инфекции все еще остаются такие проблемы, как возможная токсичность и серьезные экономические ограничения (многие пациенты не в состоянии позволить себе длительную терапию дорогостоящими противовирусными препаратами прямого действия) [2,7]. Следует учитывать, что попытки проведения предварительных коротких курсов противовирусной терапии не только не гарантируют эффективную элиминацию вируса из организма, но и могут способствовать формированию резистентности штаммов [8].

В настоящее время в медицинской практике для лечения хронического вирусного гепатита В наряду с препаратами интерферона альфа широко применяются аналоги нуклеозидов/нуклеотидов (ламивудин, энтекавир, телбивудин, тенофовир) [9]. Препараты данной группы по своей структуре схожи с естественными нуклеозидами и нуклеотидами, данная особенность позволяет им встраиваться в синтезируемую вирусом ДНК, приводя к преждевременному завершению репликации вируса. Достоинствами аналогов нуклеозидов/нуклеотидов являются удобство применения, минимальный риск возникновения побочных эффектов, возможность назначения на любой стадии заболевания [9,10].

Ламивудин является синтетическим аналогом нуклеозида цитидина, назначается из расчета 3 мг/кг (100 мг/сут). На фоне монотерапии данным препаратом часто возникают мутации (до 70% через 4 года противовирусной терапии), сопровождающиеся развитием резистентности вируса и приводящие к снижению показателя эффективности терапии [6,10].

Энтекавир является аналогом нуклеозида гуанозина, назначается в дозировке 0,5 мг/сут, после терапии ламивудином рекомендуемая доза составляет 1 мг/сут [6]. Профиль резистентности данного препарата является наилучшим среди применяемых для лечения хронического вирусного гепатита В аналогов нуклеозидов/нуклеотидов: частота возникновения мутантных штаммов не более 1% [9].

Критериями успешно проведенной противовирусной терапии являются не определяемый уровень ДНК HBV в крови, нормализация уровня АлАТ и АсАТ, улучшение гистологической картины печени, исчезновение HBsAg и достижение сероконверсии (выявление анти – HBs более 10 МЕ/мл) [3, 11].

Используемые на сегодняшний день противовирусные препараты подавляют репликацию вируса, но достижение абсолютного вирусологического контроля является непростой задачей. Для обеспечения адекватного терапевтического эффекта и предупреждения развития осложнений (цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы) требуется длительное применение препаратов под наблюдением врача-инфекциониста при условии полной приверженности пациента рекомендациям и назначенной терапии. [11]

Цель исследования: изучить эффективность длительной противовирусной терапии хронического вирусного гепатита В.

Материалы и методы исследования: в данной статье рассмотрены два клинических случая противовирусного лечения хронического гепатита В препаратом энтекавир в течение 7 лет.

Результаты и их обсуждение:

Клинический случай №1.

Пациент М. 50 лет, с 1997 года находился на диспансерном наблюдении у инфекциониста по месту жительства по поводу хронического гепатита В. В 2001 году была назначена противовирусная терапия ламивудином (0,1 г 1 раз в день) при ДНК HBV $2,1 \times 10^4$ МЕ/мл, АлАТ 38 ед/мл и АсАТ 36 ед/мл. Пациент лечился за счет собственных средств в течение года, после чего был снят с противовирусной терапии. Второй курс противовирусной терапии ламивудином (0,1 г 1 раз в день) был назначен в 2003 году, данный курс терапии длился в течение двух лет. При этом вирусная нагрузка составляла $2,8 \times 10^5$ МЕ/мл, АлАТ 36 ед/л и АсАТ 35 ед/мл, пациент лечился за счет собственных средств. В 2005 году противовирусная терапия была отменена. В 2011 году произошло обострение данного заболевания, о чем свидетельствовало ухудшение самочувствия, нарастание слабости, повышение активности трансаминаз при биохимическом исследовании (АлАТ 290 ед/л, АсАТ 385 ед/л), вирусная нагрузка составила $3,6 \times 10^6$ МЕ/мл. Очередное назначение ламивудина оказалось неэффективным: отсутствовала положительная динамика в состоянии больного, биохимические показатели оставались на высоком уровне. В июне 2011 года больной был госпитализирован в ГБУЗ «Пензенский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи» для получения специализированной терапии.

В момент поступления он предъявлял жалобы на: слабость, повышенную утомляемость, периодически возникающее чувство тошноты, пониженный аппетит, боли и чувство тяжести в правом подреберье. Перенесенные заболевания: ветряная оспа в 1975 году, нечастые простудные заболевания (ОРВИ, грипп).

При объективном осмотре: состояние средней степени тяжести, сознание ясное, положение больного активное, телосложение нормостеническое, температура тела соответствует норме (36,7), выражение лица спокойное, питание удовлетворительное, кожные покровы физиологической окраски, склеры чистые. Границы сердца в пределах возрастной нормы, при аускультации тоны сердца – ясные, ритмичные, экстракардиальные шумы (шум трения перикарда, плевроперикардиальный шум) не выслушиваются, частота сердечных сокращений 86 ударов в минуту, артериальное давление 125 и 80 мм.рт.ст. Границы легких в пределах возрастной нормы, аускультативно с обеих сторон легких дыхание везикулярное. Живот мягкий, безболезненный, увеличение печени на 1 см. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Данные общего анализа крови: гемоглобин 147 г/л, эритроциты $4,89 \times 10^{12}$, лейкоциты $5,4 \times 10^9$ (п-1, с-52, э-2, л-40, м-2), СОЭ 3 мм/ч. Результаты общего анализа мочи: светло-желтого цвета, удельный вес 1,020, белок отрицательный, лейкоциты и почечный эпителий 1 в п/з. Данные биохимического анализа крови: общий белок 71,6 г/л, билирубин 16,3 мкмоль/л, АЛАТ 312 ед/л, АсАТ 405 ед/л, щелочная фосфатаза 67,3 ед/л, ЛДГ 20,2 ед/л, амилаза 58,3 ед/л – отмечается повышенная активность трансаминаз. Результаты коагулограммы: протромбиновое время 16,0 с, МНО – 1,17.

Данные ИФА: HBsAg - положительный, anti-HBc - положительный, anti-HBc IgM - положительный, HBeAg - отрицательный, anti-HBe - положительный, anti-HBs - отрицательный, anti-HDV - отрицательный, anti-HCV - отрицательный, ВИЧ – отрицательный, RW – отрицательный. Было проведено ПЦР - исследование: наличие ДНК HBV в количестве $8,7 \times 10^7$ МЕ/мл.

УЗИ органов брюшной полости: диффузные изменения в паренхиме печени.

Фибросканирование печени: определена эластичность печени, равная 7,3 кПа, что соответствует F3 по METAVIR.

На основании жалоб, лабораторных и инструментальных исследований пациенту был поставлен основной диагноз: B18.1 Хронический вирусный гепатит В без дельта-агента, фаза репликации, DNA HBV $8,7 \times 10^7$ МЕ/мл, высокой степени активности, F3 по METAVIR.

Сопутствующие заболевания: Хронический холецистит. Полип желчного пузыря. Хронический пиелонефрит.

Пациенту назначен противовирусный препарат энтекавир в дозе 1 мг/сут. На 12 неделе лечения самочувствие больного улучшилось, пациент стал более активным, сохранял небольшую слабость. При обследовании HBsAg -положительный, уровень DNA HBV составил $2,6 \times 10^1$ МЕ/мл, АЛАТ 51 ед/мл, АсАТ 52 ед/л. Проводилось динамическое наблюдение за пациентом, ДНК HBV и HBsAg определялись два раза в год. С 36 недели проводимой терапии уровень DNA HBV в крови не определялся, была достигнута фаза интеграции вируса, показатели трансаминаз находились в пределах нормы (АЛАТ 38 ед/мл, АсАТ 36 ед/мл), HBsAg оставался положительным, по данным фибросканирования плотность печени составила 9,6 кПА, что соответствует F2 по METAVIR. Данные изменения сохраняются до настоящего момента.

Клинический случай №2.

Больной К., 61 год. В 2011 году впервые выявлен хронический гепатит В во время обследования при подготовке к операции по поводу удаления гиперпластического полипа поперечно-ободочной кишки с формированием фокуса тубулярной аденомы и двух гиперпластических полипов прямой кишки. После чего пациент обратился в ГБУЗ «Пензенский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи» для дообследования и лечения.

При поступлении предъявлял жалобы на общую слабость, повышенную утомляемость, снижение работоспособности, боли и чувство тяжести в правом подреберье.

Объективный осмотр. Общее состояние средней степени тяжести. Сознание ясное. Телосложение нормостеническое. Питание удовлетворительное. Кожные покровы чистые, нормальной окраски. Границы сердца в пределах возрастной нормы. Тоны сердца ясные, ритмичные, выявляется акцент II тона над легочной артерией. Шумы при аускультации сердца не выслушиваются. Частота сердечных сокращений 68 ударов в минуту. Артериальное давление 130 и 80 мм.рт.ст. на обеих руках. В легких выслушивается везикулярное дыхание, хрипов нет. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень увеличена (+1 см). Симптомы поколачивания и Пастернацкого отрицательны с обеих сторон. Физиологические отправления не нарушены.

Данные лабораторных методов исследования.

Общий анализ крови: Гемоглобин 157 г/л, эритроциты $5,13 \times 10^{12}$, лейкоциты $4,2 \times 10^9$ (палочкоядерные нейтрофилы 3%, сегментоядерные нейтрофилы 53%, эозинофилы 1%, лимфоциты 41%, моноциты 2%), тромбоциты 324×10^9 , СОЭ 5 мм/ч.

Общий анализ мочи: светло-желтая, прозрачная, реакция кислая (pH=6,5), плотность 1,020, патологических включений не обнаружено.

Биохимический анализ крови: общий белок 79 г/л, билирубин 16,8 мкмоль/л, АЛАТ 262 ед/л, АсАТ 285 ед/л, щелочная фосфатаза 149 ед/л, ЛДГ 20,2 ед/л, амилаза 35 ед/л.

ИФА: HBsAg - положительный, anti-HBc - положительный, anti-HBc IgM - положительный, HBeAg - отрицательный, anti-HBe - положительный, anti-HBs - отрицательный, anti-HDV - отрицательный, anti-HCV - отрицательный, ВИЧ – отрицательный, RW – отрицательный.

ПЦР: обнаружена ДНК HBV в количестве $2,2 \times 10^5$ МЕ/мл.

Данные инструментальных методов исследования.

УЗИ органов брюшной полости: диффузные изменения в паренхиме печени.

Фибросканирование печени: определена эластичность печени, равная 11,8 кПа, что соответствует F3 по METAVIR.

На основании жалоб пациента, данных объективного осмотра, лабораторных и инструментальных исследований пациенту был установлен клинический диагноз: B18.1. Хронический вирусный гепатит В без дельта-агента, фаза репликации, DNA HBV $2,2 \times 10^5$ МЕ/мл, высокой активности, F3 по METAVIR. Состояние после полипэктомии кишечника.

Сопутствующие заболевания: Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Рефлюкс-эзофагит степени А. Гипертоническая болезнь II стадии. Риск средний.

Пациенту была назначена противовирусная терапия препаратом энтекавир в дозировке 0,5 миллиграмм 1 раз в сутки ежедневно. В ходе динамического наблюдения DNA HBV и HBsAg определялись 1 раза в 6 месяцев.

На 12 неделе лечения АЛАТ и АсАТ пришли к норме (39 и 34 ед/л соответственно). Через 6 месяцев после начала противовирусной терапии DNA HBV в крови не определялась, HBsAg оставался положительным, по данным фибросканирования плотность печени 8,3кПА, что соответствует F2 по METAVIR.

На 5 году проводимой терапии у пациента при проведении ИФА: HBsAg – отрицательный, anti-HBs иммуноглобулин в количестве 83,9 МЕ/мл, что свидетельствует о сероконверсии маркеров гепатита В и эффективности проведенной противовирусной терапии. В течение 2017 года HBsAg определялся дважды, оба раза отрицательны, уровень ДНК HBV не определяемый, что говорит о переходе заболевания в неактивную стадию.

Выводы:

Клинический случай №1: Пациент М., 50 лет:

1) В первом случае необоснованное назначение противовирусной терапии препаратом ламивудином короткими прерывистыми курсами привело к развитию резистентности возбудителя.

2) Терапия энтекавиром имела эффект на 36-ой неделе, в результате чего был достигнут вирусологический ответ (неопределяемый уровень ДНК HBV в крови), биохимический ответ (АлАТ 38 ед/л, АсАТ 36 ед/л).

3) Противовирусная терапия энтекавиром (с курсом лечения более 7 лет) не привела к достижению сероконверсии и полной санации организма от вируса.

Клинический случай №2: Пациент К., 61 год:

1) Во втором случае противовирусная терапия препаратом энтекавир была назначена в 2011 году в связи со стойко повышенным уровнем активности АлАТ и АсАТ.

2) Через 12 месяцев противовирусной терапии достигнут вирусологический (уровень ДНК HBV не определяемый) и биохимический (АлАТ 39 ед/л, АсАТ 34 ед/л) ответ на лечение.

3) На 5 году противовирусной терапии энтекавиром при проведении ИФА выявлена сероконверсия маркеров гепатита В (HBsAg – отрицательный, anti-HBs – положительный). В ходе динамического наблюдения DNA HBV и HBsAg в крови стойко не определяются, что говорит о полной санации организма и переходе заболевания в неактивную стадию.

Полученные данные подтверждают необходимость назначения противовирусной терапии длительными курсами под обязательным контролем врача-инфекциониста. Основная проблема такой тактики – отсутствие приверженности пациентов к лечению, что часто объясняется высокой стоимостью противовирусных препаратов.

1. Еналеева Д.Ш. Современные аспекты естественного течения хронического вирусного гепатита В / Еналеева Д.Ш. // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Том 93, №2. – с. 161-166.
2. Косаговская И.И. Медико-социальные аспекты вирусных гепатитов с парентеральным путем передачи / И.И.Косаговская, Е.В.Волчкова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2013. - №1. – с. 28-39.
3. Абдурахманов Д.Т. Хронический гепатит В и D: вопросы патогенеза, диагностики и лечения / Д.Т.Абдурахманов // Лечебное дело. – 2004. - №3. – с.22-33.
4. Коваленко А.П. Анализ эффективности и безопасности разных видов противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом В / А.П.Коваленко, О.А.Пшеницкая // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2014. - №2. – с. 56-60.
5. Фазылов В.Х. Этиологические и патогенетические аспекты диагностики и лечения вирусных гепатитов / В.Х.Фазылов // Казанский медицинский журнал. – 2013. - Том 94, №6. – с.785-792.
6. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом В / В. Т. Ивашкин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2014. - Том 24, № 3.– с.11-12.
7. Мазина Н.К. Современные подходы к решению проблем лечения вирусных гепатитов / Н.К.Мазина, П.В.Мазин // Вятский медицинский вестник. – 2017. - №3 (55). - с. 73-78.
8. Шестопалова И.М. Хирург при выполнении оперативного пособия больному, инфицированному вирусом гепатита В или С, случайно повредил кожу рук. Что делать? / И.М.Шестопалова, Л.Ю.Ильченко, И.А.Морозов, М.М.Северова, М.В.Северов // Клиническая гепатология. – 2010. - №6 (2). – с.27-31
9. Абдурахманов Д.Т. Резистентность вируса гепатита Вк противовирусной терапии: диагностика, профилактика и лечение / Д.Т.Абдурахманов // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2008. - №1. – с. 3-9.
10. Буеверов А.О. Хронический гепатит В и онкогематологические заболевания / А.О.Буеверов, П.О.Богомолов // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2013. - №2 (6). – с. 210-216.
11. Лапасов С.Х. Диагностика, лечение и профилактика хронического гепатита Вc позиции доказательной медицины / С.Х.Лапасов, Л.Р.Хакимова, М.Х.Аблакулова, М.Х.Валиева // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2015. - №3. – с.41-47.