

Реактивация вируса гепатита В во время лечения гепатита С противовирусными препаратами прямого действия у пациентов с гепатитом В в анамнезе

Naoki Kawagishi^{1,†}, Goki Suda^{1,*†}, Masahiro Onozawa², Megumi Kimura¹, Osamu Maehara¹, Jun Ito¹, Masato Nakai¹, Takuya Sho¹, Mitsuteru Natsuizaka¹, Kenichi Morikawa¹, Koji Ogawa¹, Naoya Sakamoto^{1,*}

¹ Department of Gastroenterology and Hepatology Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Hokkaido, Japan;

² Department of Hematology and Oncology Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Hokkaido, Japan

См. редакционную статью V. Calvaruso, A. Craxi. (№ 2)

Редактору:

Широкое применение во всем мире безинтерфероновой терапии противовирусными препаратами прямого действия (ПППД) для лечения гепатита С вызвало опасения относительно реактивации вируса гепатита В (HBV) после эрадикации вируса гепатита С (HCV). У пациентов со смешанной инфекцией HCV/HBV о реактивации HBV сообщалось во время или после лечения гепатита С на основе интерферона (IFN). Поскольку считается, что HCV подавляет репродукцию HBV [1], терапевтическая эрадикация HCV может усилить репродукцию HBV, что приведет к реактивации HBV. До недавнего времени стандартом терапии хронического гепатита С было лечение на основе IFN. Хотя IFN имеет преимущества при HBV-инфекции, реактивация HBV все же наблюдалась [2]. Безинтерфероновая терапия хронического гепатита С значительно улучшила исходы лечения. Однако ПППД не оказывают действия на HBV. Поэтому терапия на основе ПППД может приводить к реактивации HBV. Так, в нескольких недавних исследованиях сообщалось о реактивации HBV во время или после безинтерфероновой терапии ПППД [3–5].

Реактивация HBV наблюдается не только у носителей HBV, но и у пациентов, излечившихся от гепатита В (реактивация HBV *de novo*), за счет иммуносупрессивной терапии, химиотерапии и трансплантации печени [6]. Важно, что реактивация HBV требует тщательного внимания, поскольку гепатит может протекать в тяжелой или фульминантной форме [6]. В настоящее время неясно, приводит ли и как часто терапия ПППД к реактивации HBV у пациентов, перенесших гепатит В. Поэтому мы решили проанализировать распространенность и характеристики реактивации HBV у пациентов, перенесших ранее гепатит В, во время безинтерфероновой терапии ПППД.

Это ретроспективное исследование было проведено в больнице при Университете Хоккайдо с января 2013 г. по август 2016 г.; в ходе исследования прошел скрининг 191 пациента с гепатитом С, получавшего безинтерфероновую терапию ПППД (софосбувир/ледипасвир, $n = 75$; софосбувир/рибавирин, $n = 53$; даклатасвир/асунапревир, $n = 63$) и имевшего доступную клиническую информацию и сохраненные образцы сыворотки. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом. Пациентов исключали, если они отвечали следующим критериям: назначение препаратов против HBV, анамнез вакцинации против гепатита В, анамнез трансплантации печени. Чтобы оценить исходный статус по HBV-инфекции, мы исследовали исходные сывороточные уровни антител к сердцевинному антигену вируса гепатита В (анти-HBc), поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), антител к поверхностному антигену вируса гепатита В (анти-HBs) и уровень сывороточной ДНК HBV. Уровень сывороточной ДНК HBV к концу лечения оценивался у пациентов, которые болели гепатитом В в прошлом (HBsAg и ДНК HBV отрицательны, анти-HBc и/или анти-HBs положительные). Реактивация HBV определялась как отрицательные ДНК HBV и HBsAg в начале исследования и подъем сывороточного уровня ДНК HBV до $1,3 \log \text{ МЕ/мл}$ [6, 7]. У пациентов, испытавших реактивацию HBV или определяемую ДНК HBV (HBV определяется, но уровень ниже $1,3 \log \text{ МЕ/мл}$), уровни ДНК HBV и

* Авторы, ответственные за переписку. Адреса: Department of Gastroenterology and Hepatology, Graduate School of Medicine, Hokkaido University, North 15, West 7, Kita-ku, Sapporo, Hokkaido 060-8638, Japan. Tel.: +81 11 716 1161; fax: +81 11 706 7867 (G. Suda); Department of Gastroenterology and Hepatology/Graduate School of Medicine, Hokkaido University, North 15, West 7, Kita-ku, Sapporo, Hokkaido 060-8638, Japan. Tel.: +81 11 716 1161; fax: +81 11 706 7867 (N. Sakamoto).

E-mail: gsudgast@pop.med.hokudai.ac.jp, sakamoto@med.hokudai.ac.jp

† Авторы внесли равный вклад в работу.

Сокращения: HBc — сердцевинный антиген вируса гепатита В; HBsAg — поверхностный антиген вируса гепатита В; HBV — вирус гепатита В; HCV — вирус гепатита С; IFN — интерферон; АлАТ — аланинаминотрансфераза; ПППД — противовирусные препараты прямого действия.

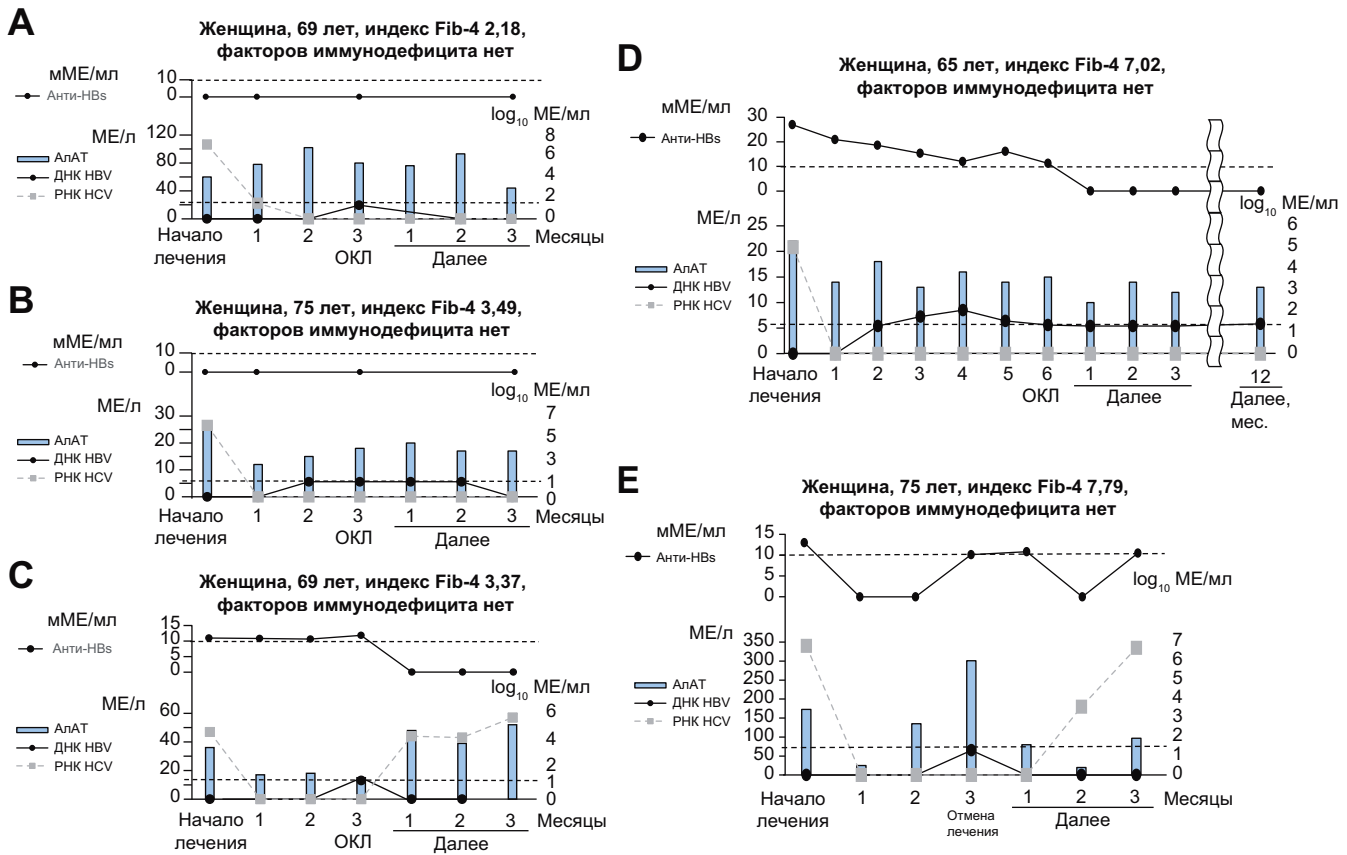


Рис. 1. Клиническое течение у 5 пациентов с реактивацией HBV или определяемой ДНК HBV. Было проанализировано несколько измерений АлАТ, ДНК HBV, РНК HCV и анти-HBs. 2 пациента (A, B) получали софосбувир и ледипасвир в течение 12 нед.; 1 пациент (C) — софосбувир и рибавирин в течение 12 нед.; 1 пациент (D) — даклатасвир и асунапревир в течение 24 нед.; 1 пациент (E) — даклатасвир и асунапревир с последующей отменой комбинированной терапии вследствие повышения активности АлАТ через 3 мес. от начала лечения. Факторы иммунодефицита включали ВИЧ-инфекцию, назначение иммуносупрессивных препаратов и диализ. ОКЛ — окончание лечения.

РНК HCV проверялись каждые 4 нед. после начала терапии и до 12 нед. после лечения. Кроме того, более длительное наблюдение проводилось у пациентов, испытывавших виремию HBV через 12 нед. после окончания лечения. Подъем уровня ДНК HBV и последующее увеличение активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) определялись как реактивация HBV.

Из 191 пациента 22 были исключены по критериям исключения. Из остальных 169 пациентов 84 прежде перенесли гепатит В (HBsAg и ДНК HBV отрицательны и анти-HBs и/или анти-HBc положительны) и были проанализированы на реактивацию HBV. Исходные характеристики этих 84 пациентов были следующими: возраст (диапазон) 69 (44–87) лет; пол (мужской/женский) 39/45; исходная активность АлАТ 43 (16–205) МЕ/мл; исходный уровень РНК HCV 6,3 (4,0–7,1) \log_{10} МЕ/мл; HCV генотипа 1/2 61/23. Статус предшествующего гепатита В включал анти-HBc⁺/анти-HBs⁺ ($n = 47$), анти-HBc⁺/анти-HBs⁻ ($n = 35$) и анти-HBc⁻/анти-HBs⁺ ($n = 2$).

Всего 5 (5,9 %) из 84 пациентов с предшествующим гепатитом В испытали реактивацию HBV ($n = 1$) или продемонстрировали определяемую ДНК HBV ($n = 4$); клиническое течение заболевания у них показано на рис. 1. У 2 пациентов (рис. 1, C, E) был рецидив гепатита

C, впоследствии ДНК HBV перестала определяться. Эти результаты согласуются с гипотезой, что HCV может подавлять репродукцию HBV. 1 больной (рис. 1, E) испытал повышение активности АлАТ, по-видимому, вследствие вызванной ПППД гепатотоксичности и прервал лечение, поскольку сывороточный уровень ДНК HBV был отрицательным до подъема активности АлАТ. У других 4 пациентов (рис. 1, A–D) не было заметного повышения активности АлАТ в течение всего курса лечения. Однако у 2 участников (см. рис. 1, B, D) отмечалась виремия HBV через 8 нед. после завершения терапии гепатита С, у 1 пациента (см. рис. 1, D) виремия HBV имела место через 12 мес. после окончания лечения.

Реактивация HBV *de novo* требует внимания, т. к. может иметь смертельный исход; более того, относительно часто развивается тяжелый, или фульминантный, гепатит [6]. Однако ни у одного из 5 пациентов с повторным появлением HBV не развился гепатит В. Механизмы, лежащие в основе реактивации HBV на фоне терапии гепатита С, вероятно, отличаются от тех, что вызывают реактивацию HBV при иммуносупрессивной терапии, поэтому тяжесть гепатита при реактивации HBV может быть различной. Ограничения этого исследования включали ретроспективный анализ, небольшое количество пациентов и огра-

Письмо в редакцию

ниченное наблюдение за уровнем сывороточной ДНК HBV. Необходимы дополнительные исследования.

Хотя гепатит, вызванный реактивацией HBV, не наблюдался, 2 из 3 пациентов с повторным появлением HBV, достигших эрадикации HCV, имели вирусемия через 8 нед. после завершения терапии, которая сохранялась в течение 12 мес. у одного из больных. Кроме того, терапия на основе ПППД назначается пациентам с различными осложнениями, включая иммунодефицит, ВИЧ-инфекцию, и пациентам на диализе [8]. Такие случаи требуют еще большего внимания.

Спонсоры

Эта работа получила поддержку в виде гранта от Министерства образования, культуры, спорта, науки и технологии Японии, Японского общества по продвижению науки, Министерства здравоохранения, труда и благополучия Японии.

Конфликты интересов

Проф. Наоюа Sakamoto получал гонорары за чтение лекций от компаний Bristol-Myers Squibb и Pharmaceutical K.K., гранты и денежное пособие от MSD K.K. и Chugai Pharmaceutical Co., Ltd, исследовательский грант от Gilead Sciences, Inc. Д-р Goki Suda получал исследовательские гранты от компании Bristol-Myers Squibb. Остальные авторы не имеют конфликтов интересов.

Вклад авторов

Kawagishi и Suda разрабатывали дизайн исследования, проводили статистические анализы и писали статью. Kimura, Maehara, Ito, Nakai и Sho собирали данные. Onozawa, Natsuizaka, Morikawa и Ogawa давали консультацию по гепатологии и редактировали статью. Sakamoto пересматривал статью на важное интеллектуальное содержание.

Номер клинического исследования

UMIN000023366.

Дополнительные материалы

Дополнительные материалы к статье представлены в англоязычном приложении на сайте <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.04.008>.

Литература

- [1] Chu CM, Yeh CT, Liaw YF. Low-level viremia and intracellular expression of hepatitis B surface antigen (HBsAg) in HBsAg carriers with concurrent hepatitis C virus infection. *J Clin Microbiol* 1998;36:2084–2086.
- [2] Liu CJ, Chuang WL, Lee CM, Yu ML, Lu SN, Wu SS, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for the treatment of dual chronic infection with hepatitis B and C viruses. *Gastroenterology* 2009;136:496–504 e493.
- [3] Wang C, Ji D, Chen J, Shao Q, Li B, Liu J, et al. Hepatitis due to reactivation of hepatitis B virus in endemic areas among patients with hepatitis C treated with direct-acting antiviral agents. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:132–136.
- [4] Collins JM, Raphael KL, Terry C, Cartwright EJ, Pillai A, Anania FA, et al. Hepatitis B virus reactivation during successful treatment of hepatitis C virus with sofosbuvir and simeprevir. *Clin Infect Dis* 2015;61:1304–1306.
- [5] Ende AR, Kim NH, Yeh MM, Harper J, Landis CS. Fulminant hepatitis B reactivation leading to liver transplantation in a patient with chronic hepatitis C treated with simeprevir and sofosbuvir: a case report. *J Med Case Rep* 2015;9:164.
- [6] Di Bisceglie AM, Lok AS, Martin P, Terrault N, Perrillo RP, Hoofnagle JH. Recent US Food and Drug Administration warnings on hepatitis B reactivation with immune-suppressing and anticancer drugs: just the tip of the iceberg? *Hepatology* 2015;61:703–711.
- [7] Mochida S, Nakao M, Nakayama N, Uchida Y, Nagoshi S, Ido A, et al. Nationwide prospective and retrospective surveys for hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive therapies. *J Gastroenterol* 2016;51:999–1010.
- [8] Suda G, Kudo M, Nagasaka A, Furuya K, Yamamoto Y, Kobayashi T, et al. Efficacy and safety of daclatasvir and asunaprevir combination therapy in chronic hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2016;51:733–740.