

Реактивация вируса гепатита В у пациента с антителами к HBsAg после эрадикации вируса гепатита С с помощью противовирусных препаратов прямого действия

Tsuyoshi Suda, Tetsuro Shimakami*, Takayoshi Shirasaki, Tatsuya Yamashita, Eishiro Mizukoshi, Masao Honda, Shuichi Kaneko

Department of Gastroenterology, Kanazawa University Graduate School of Medical Science, Kanazawa, Ishikawa 920-8641, Japan

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

Редактору:

Противовирусные препараты прямого действия (ПППД), получившие название «безынтерфероновая терапия» гепатита С, существенно расширили наши возможности в эрадикации вируса гепатита С (HCV) в печени.

Реактивация вируса гепатита В (HBV) ранее отмечалась у пациентов со смешанной инфекцией HCV/HBV в эру лечения на основе интерферона. Однако в настоящее время при безынтерфероновой терапии ПППД несколько сообщений показало, что HBV может реактивироваться и при лечении ПППД. Здесь мы сообщаем об уникальном случае, в котором реактивация HBV произошла после эрадикации HCV путем лечения ПППД. Мы полагаем, что ПППД будут использоваться для лечения многих пациентов с гепатитом С в ближайшем будущем благодаря высокой эффективности этих препаратов. Тем не менее мы должны помнить о возможной реактивации HBV при лечении пациентов с антителами к сердцевинному антигену вируса гепатита В (HBsAg) как во время, так и после терапии ПППД.

78-летняя женщина, инфицированная HCV генотипа 1b, получала безынтерфероновую терапию ПППД, а именно ингибитор NS5A даклатасвир (DCV) и ингибитор протеазы NS3/4A асунапревир (ASV) с февраля по август 2015 г.

Автор, ответственный за переписку. Адрес: Department of Gastroenterology, Kanazawa University Hospital, 13-1 Takaramachi, Kanazawa, Ishikawa 920-8641, Japan. Tel.: +81 76 265 2233; fax: +81 76 234 4250.

E-mail: shimakami@m-kanazawa.jp

Сокращения: ASV — асунапревир; DCV — даклатасвир; HBsAg — сердцевинный антиген вируса гепатита В; HBsAg — поверхностный антиген вируса гепатита В; HBV — вирус гепатита В; HCV — вирус гепатита С; АлАТ — аланинаминотрансфераза; АсАТ — аспаратаминотрансфераза; пгРНК — прегеномная РНК; ПППД — противовирусные препараты прямого действия; УВО24 — устойчивый вирусологический ответ через 24 нед. после окончания лечения.

Уровень РНК HCV быстро снизился и, в конечном итоге, стал неопределяемым в течение 8 нед. от начала лечения. Она завершила курс лечения DCV/ASV длительностью 24 нед., как положено, без снижения дозы и нежелательных явлений. В конце лечения РНК HCV не определялась, и в итоге пациентка достигла устойчивого вирусологического ответа на 12-й неделе.

С середины декабря 2015 г. женщина начала жаловаться на общее недомогание и потерю аппетита. Она посетила нашу больницу в январе 2016 г., через 21 нед. после завершения лечения DCV/ASV, для периодической проверки вирусной нагрузки РНК HCV и оценки функции печени. Тесты показали, что у нее значительно повышена активность аминотрансфераз (аланинаминотрансфераза [АлАТ] 1158 МЕ/л, аспаратаминотрансфераза [АсАТ] 877 МЕ/л) без сопутствующей желтухи или тяжелой коагулопатии (табл. 1).

Пациентку госпитализировали для выяснения причин поражения печени и лечения. Уровень ДНК HBV составил 21 600 МЕ/мл. По результатам опроса пациентки острый гепатит В вследствие нового заражения HBV был маловероятен, поскольку у нее не было риска заражения половым путем, инъекций или переливания крови. ВИЧ-инфекции у нее также не было. Несмотря на операцию по поводу ранней стадии рака легкого 3 года назад, в 76 лет, она не получала адъювантной химиотерапии после операции, т. к. гистологическое исследование образца удаленных тканей показало, что это была высокодифференцированная аденокарцинома стадии 1А. Кроме того, она никогда не лечилась иммунодепрессантами или противоопухолевыми препаратами.

Мы оценили статус пациентки по HBV, используя ее сохраненные образцы сыворотки и печени, взятые до начала лечения ПППД. В этих образцах, за 6 лет до лечения DCV/ASV, поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg) был отрицательным, анти-HBs положительны, анти-HBc положительны, ДНК HBV не определялась. Эти результаты указывали на то, что гепатит В у нее прошел, судя по отсутствию как HBsAg, так и ДНК HBV и наличию анти-HBs. Интересно, что титры анти-HBs постепенно

Таблица 1. Лабораторные данные при поступлении

Лейкоциты	5310/мкл	IgG	2576 мг/дл
Эритроциты	4,28 × 10 ⁶ /мкл	IgM	80 мг/дл
Гемоглобин	13,6/мкл	IgA	189 мг/дл
Гематокрит	40,5 %	АНА	1:80 (гомогенные)
Тромбоциты	241 × 10 ³ /мкл	АМА	< 20
АсАТ	877 МЕ/л	Анти-М2	< 7
АлАТ	1158 МЕ/л	Анти-НАV IgM	(-)
ЛДГ	512 МЕ/л	НВsAg	18,3 МЕ/мл
Общий билирубин	1,0 мг/дл	Анти-НВs	(-)
ЩФ	350 МЕ/л	Анти-НВс	(+)
ГГТ	162 МЕ/л	НВeAg	(-)
Общий белок	7,9 г/дл	Анти-НВе	Подавление > 100 %
Альбумин	3,7 г/дл	ДНК НВV	21 600 МЕ/мл
СРБ	0,1 мг/дл	НВсAg	6,6 log ед./мл
Азот мочевины	14 мг/дл	Генотип НВV	С
Креатинин	0,49 мг/дл	Анти-НСV	Индекс 2,2
Натрий	144 мэкв/л	РНК НСV	< 1,2 log МЕ/мл
Калий	4,3 мэкв/л	РНК НDV	(-)

СРБ — С-реактивный белок; НВeAg — е-антиген вируса гепатита В; НDV — вирус гепатита D; АНА — антиядерные антитела; АМА — антитела к микросомальным антигенам; анти-НАV IgM — иммуноглобулины против гепатита А; анти-М2 — антимитохондриальные антитела; ГГТ — γ-глутамилтрансфераза; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ЩФ — щелочная фосфатаза.

снижались с низких до неопределяемых с изолированным положительным тестом на анти-НВс, когда было начато лечение DCV/ASV (см. дополнительную табл. 1 приложения). Хотя титры антител к НВsAg постепенно снижались с 9,5 мМЕ/мл в начале терапии ПППД до 3,5 мМЕ/мл в конце лечения, оба уровня титров (9,5 и 3,5 мМЕ/мл) меньше, чем пороговое значение, равное 10 мМЕ/мл. Как НВsAg, так и ДНК НВV также не определялись во время и в конце лечения DCV/ASV. Эти результаты показывают, что реактивация НВV произошла не во время терапии ПППД. К сожалению, мы не сохранили образец ее сыворотки в период между отменой лечения ПППД и через 21 нед. после отмены, поэтому не можем определить точный момент времени, когда уровень ДНК НВV начал расти. Однако активность сывороточных аминотрансфераз проверялась 1 раз в месяц во время этого периода, и их активность постоянно оставалась в пределах нормы до 21 нед. после окончания лечения ПППД. Эти факты четко предполагают, что реактивация НВV произошла не сразу после прекращения лечения ПППД.

Мы провели биопсию печени на 19-й день госпитализации и обнаружили признаки острого гепатита, такие как очаговые и мостовидные некрозы, и признаки гепатита при хроническом гепатите, связанном с НСV с оценкой Metavir F1/A3 (см. дополнительный рис. 1 приложения). Мы измерили количество прегеномной РНК (пгРНК), транскрибируемой с генома НВV в образцах печени. Для этого мы выделили общую клеточную РНК из образцов печени, полученных в разные моменты времени до и после лечения DCV/ASV. Мы обнаружили пгРНК НВV как до, так и после лечения DCV/ASV (см. дополнительный рис. 2 приложения).

Поскольку антитела к НВсAg имелись и геном НВV был в печени до начала терапии DCV/ASV, мы оценили поражение печени у пациентки как реактивацию НВV после эрадикации НСV путем лечения ПППД.

После поступления активность аминотрансфераз быстро снизилась без противовирусной терапии гепатита В. Тест на НВsAg стал отрицательным, на анти-НВs — положительным, уровень ДНК НВV перестал определяться через 5 нед. после поступления. За время госпитализации пациентка достигла устойчивого вирусологического ответа через 24 нед. после окончания лечения (УВО24) по отношению к НСV (рис. 1). Ее выписали на 27-й день, поскольку функция печени нормализовалась.

Поле выписки реактивации НВV не происходило и гепатит В оставался вылеченным.

Точное количество людей со смешанной инфекцией НВV/НСV неизвестно. Одно сообщение показало, что около 10–15 % пациентов с гепатитом В, определяемым как положительный НВsAg или определяемая ДНК НВV, во всем мире, по оценкам, инфицированы НСV. Напротив, примерно 2–10 % лиц, положительных на анти-НСV, положительны на НВsAg.

Реактивация НВV после эрадикации НСV отмечалась у пациентов со смешанной инфекцией НВV/НСV во времена терапии гепатита С на основе интерферона. Yu et al. оценили уровни ДНК НВV у 76 пациентов со смешанной инфекцией НВV/НСV с низким уровнем ДНК НВV (< 200 МЕ/мл) до противовирусной терапии гепатита С как во время, так и после лечения пегилированным интерфероном с рибавирином или без него. Группа обнаружила, что уровень ДНК НВV повышался до определяемого у 38,8 % пациентов (18 из 76) во время противовирусного лечения и 61,7 % (47 из 76) больных были положительны после лечения. Тем не менее ни одному из пациентов с повышенным уровнем ДНК НВV не потребовалось лечение гепатита В, поскольку не было очевидного поражения печени или уровень ДНК НВV быстро снижался до неопределяемого [2].

Недавно исследователи из США [3], Тайваня [4] и Китая [5] сообщили, что реактивация НВV, связан-

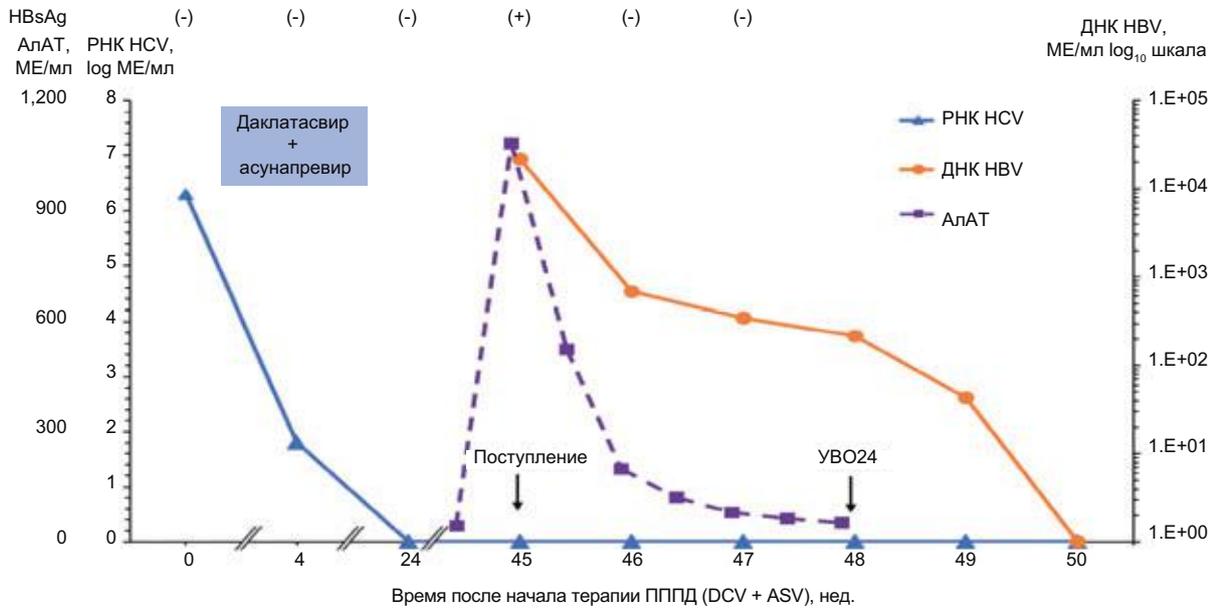


Рис. 1. Клиническое течение. Активность аминотрансфераз была заметно повышена, HBsAg был положительным, уровень ДНК HBV составлял 21 600 МЕ/мл при поступлении. Однако активность аминотрансфераз быстро снизилась без противовирусной терапии гепатита В. HBsAg стал отрицательным, а уровень ДНК HBV перестал определяться через 5 нед. после поступления. УВО24 по HCV был достигнут во время госпитализации.

ная с лечением ПППД, происходит у 2,1–57,1 % HBsAg-положительных пациентов и по большей части возникает во время терапии ПППД. Однако эти исследования также показали, что реактивация HBV происходит только у 0–0,014 % пациентов с изолированным положительным тестом на анти-HBc.

Влияет ли на реактивацию HBV пожилой возраст, неизвестно. Есть сообщение из Японии на эту тему [6], показывающее, что спонтанная реактивация HBV случалась у 73- и 76-летних пациентов, которые излечились (HBsAg отрицательны, анти-HBc положительны) и имели скрытую инфекцию HBV (HBsAg и анти-HBs отрицательны, низкий уровень ДНК HBV). Наша пациентка была старше 70, как и в этих случаях; предполагается, что пожилой возраст может быть фактором риска реактивации HBV после лечения ПППД.

Возможность того, что реактивация HBV может произойти независимо от лечения ПППД, также не может быть полностью исключена. В когортном исследовании в Китае [7] примерно 30 % среди лиц со спонтанной элиминацией HBsAg вернулись к HBsAg-положительному состоянию, несмотря на небольшой риск реактивации HBV. Однако наш случай отличается от китайских, поскольку ПППД-терапия недавно была признана фактором риска реактивации HBV. Поскольку наша пациентка имела в анамнезе лечение ПППД, мы полагаем, что наш пример реактивации HBV мог быть вызван применением ПППД и произошел не спонтанно.

Насколько нам известно, наш случай — первый, в котором четко показано, что реактивация HBV при изолированном анти-HBc-положительном статусе не произошла во время лечения ПППД. Более того, мы считаем, что очень важно знать о потенциальной реактивации HBV даже че-

рез 21 нед. после отмены терапии ПППД у пациентов с изолированным анти-HBc-положительным статусом.

Накопление сведений позволяет предположить, что реактивация HBV после эрадикации HCV путем безынтерфероновой терапии ПППД может возникнуть у пациентов с изолированными антителами к HBsAg, а не только у пациентов с хроническим гепатитом В и скрытой инфекцией HBV (HBsAg отрицательны, анти-HBc положительны, ДНК HBV определяется). Риск реактивации HBV во время терапии гепатита С ПППД недавно был описан в рекомендациях Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD)/Американского общества по изучению инфекционных болезней (IDSA) [8] и Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) [9] для HBsAg-положительных пациентов. Европейская ассоциация по изучению печени (EASL) рекомендует, что пациенты со смешанной инфекцией HBV/HCV должны получать лечение гепатита В нуклеозидными/нуклеотидными аналогами, когда показано лечение гепатита С ПППД [10]. Учитывая эти рекомендации и последние сообщения, мы предполагаем, что профиль HBV (HBsAg, анти-HBs, анти-HBc и/или уровень ДНК HBV) должен измеряться в каждом случае перед началом терапии ПППД, чтобы оценить риск реактивации HBV. В случаях HBsAg-положительных или ДНК HBV-положительных пациентов уровень ДНК HBV должен регулярно отслеживаться во время лечения ПППД. В случаях пациентов с изолированным положительным статусом по анти-HBc по крайней мере функция печени должна отслеживаться регулярно во время терапии ПППД. Если поражение печени обнаружено, следует определить маркеры HBV (HBsAg и/или уровень ДНК HBV), чтобы установить статус гепатита В. Даже по-

Письмо в редакцию

сле отмены ПППД особое внимание следует уделять реактивации HBV до достижения УВО24. Реактивация HBV наблюдалась через 5 мес. после отмены лечения ПППД. Дополнительные исследования абсолютно необходимы, чтобы изучить механизмы, лежащие в основе реактивации HBV у некоторых пациентов.

Спонсоры

Работа получила частичную поддержку за счет следующих грантов: грант в помощь научным исследованиям (КАКЕННИ) (С) (для Те.С., грант № 15563675); совместные исследовательские проекты и семинары с Германией, Японским обществом продвижения науки (Те.С.); базовая программа, В. Платформы науки Азии и Африки, Японское общество продвижения науки (S.K.).

Конфликты интересов

Те.С., Е.М. и S.K. получили поддержку исследований от компании Bristol-Myers Squibb.

Вклад авторов

Ts.S., Т.У. и М.Н. лечили пациентку. Та.С. измерял количество пгРНК HBV в печени. Ts.S. и Те.С. готовили статью. Т.У., Е.М, М.Н. и S.K. участвовали в дискуссиях и наблюдали за ходом всей работы.

Дополнительные материалы

Дополнительные материалы к статье представлены в англоязычном приложении на сайте <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.07.014>.

Литература

- [1] Konstantinou D, Deutsch M. The spectrum of HBV/HCV coinfection: epidemiology, clinical characteristics, viral interactions and management. *Ann Gastroenterol* 2015;28:221–228.
- [2] Yu ML, Lee CM, Chen CL, Chuang WL, Lu SN, Liu CH, et al. Sustained hepatitis C virus clearance and increased hepatitis B surface antigen seroclearance in patients with dual chronic hepatitis C and B during posttreatment follow-up. *Hepatology* 2013;57:2135–2142.
- [3] Belperio Pamela S, Shahoumian Troy A, Mole Larry A, Backus LI. Evaluation of hepatitis B reactivation among 62,920 veterans treated with oral hepatitis C antivirals. *Hepatology* 2017. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.29135>.
- [4] Yeh Ming Lun, Huang Chung Feng, Meng-HsuanHsieh Yu-Min Ko, Chen Ku-Yu, Liu Ta-Wei, et al. Reactivation of hepatitis B in patients of chronic hepatitis C with hepatitis B virus infection treated with direct acting antivirals. *J Gastroenterol Hepatol* 2017. <http://dx.doi.org/10.1111/jgh.13771>.
- [5] 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.
- [6] Kamitsukasa H, Iri M, Tanaka A, Nagashima S, Takahashi M, Nishizawa T, et al. Spontaneous reactivation of hepatitis B virus (HBV) infection in patients with resolved or occult HBV infection. *J Med Virol* 2015;87:589–600.
- [7] Chen QY, Wang XY, Harrison TJ, He X, Hu LP, Li KW, et al. HBsAg may reappear following reactivation in individuals with spontaneous HBsAg seroclearance 8 years previously. *Epidemiol Infect* 2017;145:728–738.
- [8] AASLD/IDSA HCV Guidelines. People with Hepatitis C Should Be Tested for Hepatitis B Before Starting Antiviral Therapies. September 16 2016 cited; Available from: <http://www.aasld.org/about-aasld/pressroom/people-hepatitis-c-should-be-tested-hepatitis-b-starting-antiviral-therapies>.
- [9] FDA Drug Safety Communication: FDA warns about the risk of hepatitis B reactivating in some patients treated with direct-acting antivirals for hepatitis C. October 4 2016 cited; Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm522932.htm>.
- [10] European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C. *J Hepatol* 2017;66:153–194.