



Рецидив гепатита В после излечения гепатита С противовирусными препаратами прямого действия: «иногда они возвращаются»

Vincenza Calvaruso, Antonio Craxi*

Sezione di Gastroenterologia & Epatologia, DIBIMIS, Università di Palermo, Italy

См. статьи N. Kawagishi et al. и T. Suda et al. (№ 10 и 11)

Европейская ассоциация по изучению печени (EASL) опубликовала рекомендации по лечению гепатитов С и В [1, 2]. Безынтерфероновая терапия противовирусными препаратами прямого действия (ПППД) сегодня служит стандартом лечения гепатита С на всех стадиях болезни, однако связана с риском реактивации вируса гепатита В (HBV) как у HBsAg-положительных, так и у HBsAg-негативных пациентов со скрытым гепатитом В [3]. Реактивация HBV у пациентов с гепатитом С, получающих лечение ПППД, биологически возможна, поскольку ПППД прекращают репродукцию вируса гепатита С (HCV), удаляя его из гепатоцитов в течение нескольких недель, если не дней, в зависимости от эффективности неспецифического противовирусного иммунного ответа. В связи с этим любое прямое вмешательство HCV в репродукцию HBV внезапно блокируется, вызывая потенциальное нарушение равновесия при наличии внутрипеченочного репродуктивного пространства для последнего. Более того, гепатоцеллюлярная регенерация вследствие элиминации HCV может еще больше расширить количество клеток, доступных для инфицирования HBV. Этот эффект был менее выражен при терапии на основе интерферона (IFN) за счет свойственной IFN активности против HBV [4]; отсутствие действия ПППД, направленных против HCV, на HBV означает, что этот вопрос сегодня вызывает беспокойство и ве-

дет к соответствующим предупреждениям от Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) и Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA).

Suda et al. [5] и Kawagishi et al. [6] сообщают о новых случаях реактивации HBV у пациентов с гепатитом С, получающих лечение ПППД. Чтобы прояснить риск реактивации и оценить наилучший подход к лечению таких пациентов, необходимо разделение между двумя различными группами пациентов с гепатитом С: теми, у кого гепатит В очевиден (HBsAg-положительные), и теми, у кого инфекция HBV скрыта (по большей части позитивность по антителам к HBcAg в отсутствие HBsAg).

Явная HBV-инфекция (HBsAg-положительные пациенты)

В целом распространенность смешанной инфекции, вызванной HBV и HCV, колеблется от 2 до 10 % у пациентов, позитивных на антитела к HCV [7]. На заре безынтерфероновой эры некоторые группы ученых сообщали о реактивации HBV у лиц со смешанной инфекцией, получающих ПППД [8–11]. Collins et al. [8] описали пациента со смешанной инфекцией, у которого после 8 нед. применения софосбувира и симепревира имел место подъем активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) до 1495 МЕ/л и появилась желтуха (общий билирубин 12,2 мг/дл). Takayama et al. описывали реактивацию HBV на 15-е сутки применения даклатавира и асунапревира с подъемом активности АлАТ до 237 МЕ/мл и повышением уровня ДНК HBV с 2,5 до 7 log копий/мл [9]. В обоих случаях терапия нуклеоз(т)-идными аналогами (НА) купировала обострение гепатита В. После этих случаев FDA и EMA выпустили предупреждения о риске реактивации у пациентов, получающих ПППД по поводу гепатита С (сообщение FDA по безопасности препаратов «Реактивация HBV у некоторых пациентов, получающих ПППД для лечения гепатита С» от 4 октября 2016 г. и информационное письмо EMA 263596/2016 от 5 апреля 2016 г.).

После сообщений о первом случае 4 обсервационных исследования проанализировали распространенность

Получено 8 августа 2017 г.; получено с поправками 23 августа 2017 г.; принято в печать 23 августа 2017 г.

* Автор, ответственный за переписку. Адрес: Gastroenterologia & Epatologia, DIBIMIS, University of Palermo, Piazza delle Cliniche n.2, 90127 Palermo, Italy. Tel.: +39 0916553248; fax: +39 0916552156.

E-mail: antonio.craxi@unipa.it (A. Craxi).

Сокращения: EASL — Европейская ассоциация по изучению печени; EMA — Европейское агентство по лекарственным средствам; FDA — Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США; HBcAg — сердцевинный антиген вируса гепатита В; HBsAg — поверхностный антиген вируса гепатита В; HBV — вирус гепатита В; HCV — вирус гепатита С; АлАТ — аланинаминотрансфераза; IFN — интерферон; НА — нуклеоз(т)идные аналоги; пгРНК — прегеномная РНК; ПППД — противовирусные препараты прямого действия; ПЦР — полимеразная цепная реакция.

явной HBV-инфекции у пациентов с гепатитом С, которых планировали лечить ПППД, и оценили частоту реактивации HBV. Wang et al. сообщили о распространенности 3,1 % у пациентов, позитивных на HbsAg, из группы 327 пациентов, получающих ПППД для приема внутрь для лечения гепатита С. 3 (30 %) из 10 пациентов, позитивных на HBsAg, имели гепатит: один — без желтухи, другой — с желтухой и третий — с печеночной недостаточностью; и все эти случаи были связаны с реактивацией HBV [10]. Второе исследование [11] сообщило о 8 (7,7 %) случаях у пациентов, позитивных на HBsAg из группы 104 пациента с гепатитом С и циррозом, получавших лечение ПППД. 4 пациента получали НА и оставались негативными на ДНК HBV во время и после терапии гепатита С. 3 (75 %) из 4 неактивных носителей, оставленных без лечения по поводу гепатита В на момент начала терапии ПППД, стали позитивными на ДНК HBV в течение первых 4 нед. терапии гепатита С, и уровень ДНК HBV у них вырос на 2–3 log без биохимических признаков обострения. Немедленно была начата терапия НА и достигнуто подавление ДНК HBV.

Третье исследование за авторством Yeh et al. [12] проанализировало 64 пациентов с хроническим гепатитом С с HBV-инфекцией в настоящем (7 пациентов) и прошлом (57 пациентов). Из 7 пациентов с текущей HBV-инфекцией вирусологическая реактивация HBV была обнаружена у 4 (57,1 %); 1 пациент имел клиническую реактивацию HBV, которая прошла после назначения энтекавира. В самом последнем исследовании, проведенном Belperio et al. [13], были ретроспективно оценены 62 290 больных гепатитом С после завершения терапии ПППД. Из 377 (0,6 %) пациентов, которые были HBsAg-позитивными до начала терапии ПППД, 96 (25,5 %) получали лечение от гепатита В на момент начала терапии ПППД.

Во время лечения ПППД тестирование на ДНК HBV было проведено у 22,3 % (84 из 377) пациентов, позитивных на HBsAg, и у 30 (35,7 %) из них ДНК HBV определялась.

Всего у 25 (29,8 %) пациентов имело место повышение уровня ДНК HBV, у 8 пациентов была реактивация HBV, определяемая как повышение уровня ДНК HBV > 1000 МЕ/мл от исходного, 6 из них также имели высокую активность аминотрансфераз. На эту тему также опубликован метаанализ [14]. Авторы сравнили пациентов с гепатитом С и явной HBV-инфекцией, получавших IFN vs ПППД, и сделали вывод, что объединенная частота реактивации HBV была одинаковой у пациентов, получавших терапию на основе IFN и ПППД (14,5 vs 12,2 %), но у пациентов, получавших ПППД, она возникла значительно раньше (во время лечения), чем у пациентов, получавших терапию на основе IFN (в конце лечения и во время периода наблюдения).

Исходя из этих данных, EASL рекомендует рассматривать пациентов, позитивных на HBsAg, получающих терапию ПППД, как кандидатов на одновременную профилактику с помощью НА и требующих тщательного наблюдения (степень рекомендации 2). Однако следует заметить, что большинство пациентов с HCV/HBV-коинфекцией и выраженным поражением печени получают эффективную терапию НА, что устраняет риск реактивации.

Пациенты со скрытой HBV-инфекцией (по большей части позитивные на антитела к HBcAg в отсутствие HBsAg)

Оценки риска реактивации HBV у пациентов с гепатитом С и предшествовавшим контактом с HBV более противоречивы, а рекомендации менее строги. Возможности, предлагаемые ПППД в лечении пациентов с тяжелым поражением печени, имеющих высокую вероятность носительства скрытой HBV-инфекции, делают вопрос еще более релевантным. Действительно, доля пациентов с хроническим гепатитом С и серологическими свидетельствами предшествующего контакта с HBV, определяемыми наличием антител к HBcAg в отсутствие HBsAg, колеблется от 30 до 60 % [7, 15].

Данные первых 3 когортных исследований, проведенных с учетом этих обстоятельств, могут быть суммированы следующим образом: эпизодов вирусологической реактивации HBV во время терапии ПППД не было у 124, 37 и 57 пациентов с инфекцией HBV в прошлом, наблюдавшихся Wang et al., Calvaruso et al. и Yeh et al. соответственно. Дальнейший анализ с использованием высокочувствительной ПЦР показал определяемый уровень ДНК HBV у 8 % пациентов итальянской когорты [11]. Кроме того, анализ образцов сыворотки 103 пациентов, ранее инфицированных HBV и пролеченных в клиническом исследовании ледипасвира-софосбувира в Тайване и Корее, не обнаружил ни одного случая реактивации HBV [16]. Согласно этим результатам, мы можем сделать вывод, что реактивация HBV не представляет проблему у пациентов без активного гепатита В.

Однако 2 наблюдения в Японии (1 клинический случай и 1 когортное исследование) содержат новейшие сообщения о реактивации HBV у пациентов, излеченных от гепатита В [8, 17, 18].

Suda et al. [5] сообщают о случае у 79-летней женщины, инфицированной HCV генотипа 1b, у которой случилась реактивация HBV через 21 нед. после эрадикации HCV с помощью ПППД. Исходная оценка показала, что пациентка была HBsAg-негативна, имела антитела к HBsAg и HBcAg и неопределяемый уровень ДНК HBV. В отличие от прежде опубликованных сообщений, показавших, что репродукция HBV происходит в первые недели терапии ПППД, в данном случае наблюдалась поздняя реактивация HBV. Авторы измерили количество прегеномной РНК (прРНК), транскрибируемой с генома HBV в образцах печени, полученных до начала терапии ПППД. Они выявили прРНК HBV как до, так и после лечения даклатасвиром/асунапревиром, что подтверждает диагноз реактивации.

Kawagishi et al. [6] проанализировали данные 84 пациентов, которые были излечены от гепатита В (HBsAg- и ДНК HBV-негативные и позитивные на антитела к HBcAg и HBsAg), и выявили 5 (5,9 %) случаев с определяемой ДНК HBV во время лечения, но только 1 случай с повышением активности аминотрансфераз.

Несмотря на то что гепатит, вызванный реактивацией HBV, не наблюдался, 2 пациента с повторным появлением HBV и эрадикацией HCV имели виремию HBV на 8-й и 12-й неделях после завершения терапии соответственно, что позволяет предположить персистенцию репродукции

Редакционная статья

Таблица 1. Краткое изложение сообщений о вирусологических исходах

Источник	Когортные исследования		Клинические случаи			
	Пациенты, n	Реактивация/клиническая реактивация	Возраст, лет	Схема лечения ПППД	ДНК HBV исходная/реактивация	Время реактивации/клиническая реактивация ^b
Явная HBV-инфекция (HBsAg-положительные пациенты)						
Collins et al. [8]	—	—	55	SOF/SIM	3,3 log ME/мл/7,3 log ME/мл	8 нед./да
Takayama et al. [9]	—	—	69	DAC/ASU	2,5 log копий/мл/7 log копий/мл	2 нед./да
Wang et al. [10]	10	3 (30 %)/3/3 (100 %)	—	—	—	—
Calvaruso et al. [11]	4 ^a	3 (75 %)/0 %	—	—	—	—
Yeh et al. [12]	7	4 (57,1 %)/1/4 (25 %)	—	—	—	—
Belperio et al. [13]	84	25 (29,8 %)/6/25 (24 %)	—	—	—	—
Пациенты со скрытой HBV-инфекцией						
Collins et al. [8]	—	—	57	SOF/SIM	< 1,3 log ME/мл/4 log ME/мл	4 нед./нет
Ende et al. [17]	—	—	59	SOF/SIM	Неопределяемая/7,4 log ME/мл	11 нед./да
De Monte et al. [18]	—	—	53	SOF/LDV	Неопределяемая/8,9 log ME/мл	6 нед./да
Suda et al. [5]	—	—	79	DAC/ASU	Неопределяемая/21 600 ME/мл	21 нед. периода наблюдения/да
Wang et al. [10]	124	0 %	—	—	—	—
Calvaruso et al. [11]	37	0 % ^c	—	—	—	—
Yeh et al. [12]	57	0 %	—	—	—	—
Sulkowski et al. [16]	103	0 %	—	—	—	—
Belperio et al. [13]	173	4 (2,3 %)/1 (25 %)	—	—	—	—
Kawagishi et al. [6]	84	5 (5,9 %)/1 (20 %)	—	—	—	—

ASU — асунапревир; DAC — даклатасвир; LDV — ледипасвир; SIM — симепревир; SOF — софосбувир; HA — нуклеоз(т)идные аналоги.

^a Другие 4 HBsAg-положительных пациента получали HA до начала терапии ПППД.

^b Клиническая реактивация: подъем АлАТ, желтуха.

^c ДНК HBV определялась с помощью высокочувствительной ПЦР у 3 (8,1 %) пациентов.

HBV после элиминации HCV. В этом исследовании пациенты были старше 65 лет и не имели факторов иммунной недостаточности. Ретроспективное исследование, проведенное Belperio et al. [13], показало частоту определяемости ДНК HBV 2,3 % (4 из 173 пациентов) у пациентов, позитивных только на антитела к HBsAg на фоне терапии ПППД.

Клинически реактивация HBV часто протекает легко. Между тем в 2015 г. у 59-летней женщины с хроническим гепатитом С генотипа 1b и изолированной позитивностью на антитела к HBsAg, начавшей лечение симепревирином, софосбувирином и рибавирином, развилась фульминантная форма реактивации HBV, приведшая к трансплантации печени на 11-й неделе запланированного 12-недельного курса [17]. В силу ранее обсуждавшихся данных пациентам, позитивным на антитела к HBsAg и HBcAg, показан мониторинг активности сывороточных аминотрансфераз.

В заключение отметим, что реактивация HBV — частое явление у пациентов со смешанной инфекцией, вызванной HBV и HCV, но она может возникать и у пациентов, излечившихся от гепатита В (табл. 1). Таким образом, пациентам важно проверять на HBsAg, антитела к HBcAg и HBsAg, чтобы назначить терапию HA, если определяется HBsAg или если ДНК HBV определяется у пациентов со скрытым гепатитом В. Низкий риск реактивации у пациентов, ранее контактировавших с HBV, позволяет ограничиться отслеживанием активности сывороточных аминотрансфераз и оценкой уровня ДНК HBV в случае повышения активности печеночных ферментов.

Реактивация HBV часто происходит во время терапии гепатита С ПППД, однако описаны и случаи поздней реактивации (после окончания терапии), что означает, что нужно продолжать наблюдение пациентов после элиминации HCV. Схемы ПППД и генотип HCV, по-видимому, не влияют на риск реактивации. В литературе не описаны случаи реактивации HBV у пациентов с недостаточностью иммунитета, и роль количественного уровня HBsAg у HBsAg-положительных пациентов остается неясной.

Целесообразны дальнейшие исследования, направленные на выявление надежных прогностических факторов реактивации HBV.

Конфликты интересов

VC — гранты на поездки; выступления и участие в консультативных комиссиях для компаний AbbVie, BMS, Gilead Sciences и Intercept; грант и поддержка исследований от MSD.

AC — исследовательские гранты, гонорары за чтение лекций, участие в консультативных комиссиях, научные консультации для компаний AbbVie, Gilead Sciences, BMS, MSD, Intercept.

Дополнительные материалы

Дополнительные материалы к статье представлены в англоязычном приложении на сайте <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.08.017>.

Литература

- [1] European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2017;66:153–194.
- [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;67:370–398.
- [3] Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2008;49:652–657.
- [4] Villa E, Grottola A, Trande P, et al. Reactivation of hepatitis B virus infection induced by interferon (IFN) in HBsAg-positive, anti-HCV-positive patients. *Lancet* 1993;341:1413.
- [5] Suda T, Shimakami T, Shirasaki T, et al. Reactivation of hepatitis B virus from an isolated Anti-HBc positive patient after eradication of hepatitis C virus with direct-acting antiviral agents. *J Hepatol* 2017;67:1108–1111.
- [6] Kawagishi N, Suda G, Onozawa M, et al. Hepatitis B virus reactivation during hepatitis C direct-acting antiviral therapy in patients with previous HBV infection. *J Hepatol* 2017;67:1106–1108.
- [7] Bini EJ, Perumalswami PV. Hepatitis B virus infection among American patients with chronic hepatitis C virus infection: prevalence, racial/ethnic differences, and viral inter-actions. *Hepatology* 2010;51:759–766.
- [8] Collins JM, Raphael KL, Terry C, et al. Hepatitis B virus reactivation during successful treatment of hepatitis C virus with sofosbuvir and simeprevir. *Clin Infect Dis* 2015;61:1304–1306.
- [9] Takayama H, Sato T, Ikeda F, Fujiki S. Reactivation of hepatitis B virus during interferon-free therapy with daclatasvir and asunaprevir in patient with HBV/HCV co-infection. *Hepatol Res* 2015.
- [10] Wang C, Ji D, Chen J, Shao Q, 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.
- [11] Calvaruso V, Ferraro D, Licata A, et al. HBV reactivation in patients with HCV/HBV cirrhosis on treatment with direct acting antivirals. *J Viral Hepat* 2017.
- [12] Yeh ML, Huang CF, Hsieh MH, 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.
- [13] Belperio PS, Shahoumian TA, Mole LA, Backus LI. Evaluation of hepatitis B reactivation among 62,920 veterans treated with oral hepatitis C antivirals. *Hepatology* 2017;66:27–36.
- [14] Chen G, Wang C, Chen J, Ji D, Wang Y, Wu V, et al. Hepatitis B reactivation in hepatitis B and C coinfecting patients treated with antiviral agents: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2017;66:13–26.
- [15] Tyson GL, Kramer JR, Duan Z, Davila JA, Richardson PA, El-Serag HB. Prevalence and predictors of hepatitis B virus coinfection in a United States cohort of hepatitis C virus-infected patients. *Hepatology* 2013;58:538–545.
- [16] Sulkowski MS, Chuang W-L, Kao J-H, Yang JC, Gao B, Brainard DM, et al. No evidence of reactivation of hepatitis B virus among patients treated with ledipasvir-sofosbuvir for hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2016;63:1202–1204.
- [17] Ende AR, Kim NH, Yeh MM, et al. 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.
- [18] De Monte A, Courjon J, Anty R, et al. Direct-acting antiviral treatment in adults infected with hepatitis C virus: Reactivation of hepatitis B virus coinfection as a further challenge. *J Clin Virol* 2016;78:27–30.