

## СЛУЧАЙ СЕРОКОНВЕРСИИ ПО HBsAg У ПАЦИЕНТА С HBeAg-НЕГАТИВНЫМ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В НА ФОНЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ПЕГИЛИРОВАННЫМ ИНТЕРФЕРОНОМ $\alpha$ -2A

К.В. Жданов<sup>1</sup>, Д.А. Гусев<sup>1</sup>, К.В. Козлов<sup>1</sup>, С.С. Жабров<sup>1</sup>, А.В. Шекуров<sup>1</sup>, А.В. Наговицын<sup>2</sup>, А.В. Мишин<sup>2</sup>, Е.В. Яковлева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Филиал № 1 Главного военного клинического госпиталя им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва, Россия

### HBsAg clearance and seroconversion case in a patient with HBeAg-negative chronic hepatitis B on pegylated interferon $\alpha$ -2a therapy

K.V. Zhdanov<sup>1</sup>, D.A. Gusev<sup>1</sup>, K.V. Kozlov<sup>1</sup>, S.S. Zhabrov<sup>1</sup>, A.V. Shekurov<sup>1</sup>, A.V. Nagovitsyn<sup>2</sup>, A.V. Mishin<sup>2</sup>, E.V. Yakovleva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Branch number 1 Main Military Clinical Hospital named after acad. N.N. Burdenko, Moscow, Russia

**Резюме.** Представленный клинический случай описывает элиминацию с последующей сероконверсией HBsAg/ HBsAb у больного с HBeAg-негативным хроническим гепатитом В, на фоне противовирусной терапии пегилированным интерфероном  $\alpha$ 2-а и достижением устойчивого вирусологического ответа.

**Ключевые слова:** хронический гепатит В, HBsAg, элиминация, сероконверсия.

Идеальным результатом противовирусной терапии (ПВТ) больных хроническим гепатитом В (ХГВ) является исчезновение HBsAg (клиренс) и появление ати-HBs (сероконверсия). В частности, в наблюдательном исследовании P. Marcellin et al. 2009 г. через 1,5 года после завершения курса пегилированного интерферона  $\alpha$ 2-а (ПИФН) элиминация HBsAg у HBeAg-негативных пациентов с ХГВ составила 1% через год после завершения лечения, 9% — через 3, 11% — через 4, 12% — через 5 лет. Кроме того, у 88% пациентов, достигших по результатам лечения устойчивого иммунного контроля (ДНК HBV менее 2000 МЕ/мл), ответ сохранялся в течение 5 лет, а у 28% за этот же период наблюдения отмечалось исчезновение HBsAg. В то же время следует отметить, что в случае естественного течения хронической HBV-инфекции клиренс HBsAg закономерно наблюдается не более чем у 1% больных в год [1–3].

На сегодняшний день существуют две группы препаратов для ПВТ больных ХГВ: ПИФН и нуклеоз(т)идные аналоги (НА).

Терапия ХГВ ПИФН принципиально отличается от лечения НА. ПИФН обладает иммуномодули-

**Abstract.** Presented clinical case describes elimination followed by seroconversion HBsAg / HBsAb patient with HBeAg-negative chronic hepatitis B on antiviral therapy with pegylated interferon  $\alpha$ 2-a and achieving sustained virological response.

**Key words:** chronic hepatitis B, HBsAg, elimination, seroconversion.

рующим и противовирусным эффектом, а НА — только противовирусным. Если пациент отвечает на определенной длительности интерферонотерапию, то в большинстве случаев развивается стойкий вирусологический ответ, который может приводить к элиминации HBsAg уже после лечения. В то же время НА оказывают более мощный противовирусный эффект. Однако отсутствие влияния на иммунную систему и высокая частота рецидивов после прекращения лечения определяют их длительное назначение (годы) до наступления противовирусного эффекта (HBeAg сероконверсии, элиминации HBsAg или развития резистентности). Так, элиминация HBsAg при 5-летнем курсе лечения телбивудином составила 2%, энтекавиром — 5% и тенофовиром — 6% [2, 4].

Необходимо помнить и об экономической составляющей терапии ХГВ. Иммуномодулирующий эффект ПИФН, развивающийся длительно и сохраняющийся даже после завершения лечения, позволяет назначать данный препарат курсом определенной длительности. В одном из исследований было показано, что стоимость лечения ПИФН в течение 1 года приблизительно соответ-

ствуется стоимости терапии НА в течение 2–3 лет [5]. При этом реальная длительность лечения НА гораздо больше.

С учетом выше изложенного, в клинике инфекционных болезней Военно-медицинской академии (ВМедА) препаратом для стартовой терапии пациентов с ХГВ является ПИФН  $\alpha$ -2а 180 мкг при отсутствии к нему противопоказаний, который назначается 1 раз в неделю подкожно на протяжении 48 недель.

Под нашим наблюдением находился больной С. 35 лет. В 34 года при плановом скрининговом обследовании впервые был выявлен HBeAg. Тогда же пациент поступил в клинику инфекционных болезней ВМедА для углубленного обследования и принятия решения о начале ПВТ. На момент поступления пациент жалоб не предъявлял. Общее состояние расценено как удовлетворительное. Видимых изменений на слизистых и кожном покрове не отмечалось. Со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем без особенностей. Живот не вздут, мягкий и безболезненный при пальпации. Перкуторные размеры печени по Курлову составили 12,5×9×7 см. Эластический и безболезненный

край печени определялся непосредственно под реберной дугой. Селезенка не пальпировалась.

Пациенту было проведено комплексное углубленное лабораторное, вирусологическое и инструментальное обследование. В общем анализе крови и мочи до начала ПВТ патологии выявлено не было. Обращали на себя внимание нормальная активность АЛТ, АСТ, а также значения общего билирубина и протромбинового индекса, которые были в пределах референтных величин и характеризовали отсутствие нарушений функций печени. Репликация HBV определялась на уровне  $3,6 \times 10^4$  МЕ/мл. Результаты ключевых лабораторных и вирусологических показателей больного С. до начала и в период проведения ПВТ, а также через 24 недели после завершения терапии представлены в таблицах 1 и 2. Кроме того, были выполнены вирусологические исследования крови, в которых были выявлены антитела к HBeAg, а сам антиген обнаружен не был, так же была исключена HDV-инфекция. Учитывая относительно невысокую репликативную активность HBV и нормальную активность АЛТ и АСТ для оценки стадии инфекционного процесса и некрвоспалительной

Таблица 1

**Показатели общеклинического анализа крови у больного С. до начала и в период проведения ПВТ, а также через 24 недели после завершения лечения**

Неделя ПВТ	Эр. $\times 10^{12}/л$	Нв г/дл	ЦП	Лей. $\times 10^9/л$	п/я %	с/я %	Лимф. %	Мон %	Тромб. $\times 10^9/л$	СОЭ мм/ч
0	5,6	166	29	5,2	2	50	42	6	191	2
12	5,2	155	30	3,0	2	37	56	7	95	4
24	5,1	158	31	3,3	—	32	59	9	112	2
48	4,8	148	31	4,2	—	38	51	11	130	5
24 (после ПВТ)	5,1	159	31	6,2	—	34	56	10	201	4

Таблица 2

**Показатели биохимического и вирусологического исследования крови у больного С. до начала и в период проведения ПВТ, а также через 24 недели после завершения лечения**

Показатель	Норма	Начало ПВТ	12 нед. ПВТ	24 нед. ПВТ	48 нед. ПВТ	24 нед. наблюдения после ПВТ
АСТ	8–50 Ед/л	17	—	36	33	31
АЛТ	11,0–50,0 Ед/л	31	253	85	45	30
Билирубин общий	6,8–26 мкмоль/л	34,4	21,1	19,7	17,7	—
Протромбин	80–130	90	119	149	—	—
Глюкоза	4,2–6,4 ммоль/л	4,2	—	4,85	5,7	—
ТТГ	0,35–5,5 мкМЕ/мл	1,5	1,19	1,79	—	—
ДНК HBV	0 МЕ/мл	$3,6 \times 10^4$	Отрицат	Отрицат	Отрицат	Отрицат.
HBeAg качественно	Отрицат.	Пол.	—	—	Пол.	Отрицат.

активности в ткани печени, а также определения дальнейшей тактики ведения пациента (в первую очередь выбор схемы ПВТ), была выполнена пункционная биопсия печени с последующим морфологическим исследованием гепатобиоптата. Заключение: хронический вирусный гепатит со слабовыраженной активностью (ИГА 4 балла) и тяжелым фиброзом.

По данным УЗИ органов брюшной полости диагностирована деформация желчного пузыря и жировой гепатоз I степени. Инструментальное обследование сердечно-сосудистой системы (ЭКГ) патологии не обнаружило. Следует отметить, что непосредственно перед госпитализацией в клинику инфекционных болезней ВМедА были выполнены исследования крови на ВИЧ (отрицательно), анти-НСV (отрицательно), проведена рентгенография органов грудной клетки (очаговых и инфильтративных изменений выявлено не было).

На наш взгляд, исходные биохимические, вирусологические и морфологические показатели данного пациента характеризовали, вероятно, длительную слабовыраженную активность инфекционного процесса, которая и обусловила развитие тяжелого фиброза. Таким образом, течение хронической HBV-инфекции у больного С. в большей степени соответствовало фазе реактивации инфекционного процесса. При этом для классического соответствия HBeAg-негативному ХГВ должна была наблюдаться повышенная активность АЛТ, что не было отмечено у данного пациента. В какой-то степени данное состояние может быть объяснено характерной для ХГВ слабой реакцией HBV-специфичных Т-клеток, которые определяют уничтожение (а следовательно, и цитолиз) инфицированных гепатоцитов [2].

В ходе проведенного обследования был установлен окончательный диагноз: хронический вирусный гепатит В (HBsAg «+», HBeAg «-», анти-HBe «+», ДНК HBV «+») со слабовыраженной активностью (ИГА 4 балла) и тяжелым фиброзом без нарушения функции печени. Определены показания к проведению ПВТ (активность вирусной репликации 36000 МЕ/мл и тяжелый фиброз по данным морфологического исследования гепатобиоптата), а также не выявлены противопоказания к интерферонотерапии. В этой связи, в качестве стартовой терапии ХГВ данному пациенту был назначен ПИФН  $\alpha$ -2а в дозировке 180 мкг в неделю.

Как показано в таблице 2, уже с 12-й недели ПВТ на фоне значительного повышения активности АЛТ (более 5 норм) репликация HBV методом ПЦР не определялась. Повышенная активность АЛТ сохранялась до 24-й недели лечения и нормализовалась к концу терапии. Данная лабораторная картина характерна для так называемого «цитолитического криза», обусловленного активацией ци-

тотоксического HBV-специфического иммунного ответа, направленного на элиминацию всех антигенных структур вируса из пораженных гепатоцитов, включая внутриядерную кольцевидную ковалентно замкнутую ДНК.

При оценке эффективности ПВТ на 24-й неделе периода наблюдения продолжал сохраняться устойчивый иммунный контроль (ДНК HBV в крови не выявлялась). Активность АЛТ и АСТ не превышала нормальных величин. По данным ультразвуковой эластометрии печени, установлено отсутствие фиброза (4,5 кПа, F0 по METAVIR), что указывало на наличие морфологического ответа на фоне лечения. Более того, в двух исследованиях HBsAg обнаружен не был, а анти-HBs определены в концентрации 63 МЕ/мл на 48-й неделе наблюдения. Таким образом, на фоне нормальной активности сывороточных аминотрансфераз и отсутствия репликации вируса зарегистрирована как элиминация, так и сероконверсия по HBsAg, что свидетельствовало о выздоровлении, наступившем на фоне 48-недельного курса монотерапии ПИФН  $\alpha$ 2-а. В этой связи диагноз хронического гепатита В у больного С. был снят.

Пациент монотерапию ПИФН  $\alpha$ 2-а перенес удовлетворительно. Первые 4 инъекции сопровождались фебрильной лихорадкой и умеренно выраженной общей слабостью. В дальнейшем субъективных изменений в самочувствии пациент не испытывал. С 12-й недели ПВТ отмечались тромбоцитопения и незначительная нейтропения, не сопровождавшиеся какими-либо проявлениями геморрагического синдрома и присоединением инфекции. Таким образом, все зарегистрированные в период лечения нежелательные явления клинического значения не имели и коррекции не требовали.

### Заключение

Одной из особенностей естественного течения хронической HBV-инфекции является возможность спонтанной элиминации HBsAg, частота встречаемости которой описана не более чем у 1% больных ХГВ в год [2]. Данное состояние сопровождается эндогенной активацией HBV-специфического цитотоксического иммунного ответа. У представленного больного, как было показано, исходная активность инфекционного процесса в целом и, как следствие, реактивность иммунной системы в частности в отношении HBV были выражены слабо. Это косвенно характеризовалось умеренной репликацией ВГВ на фоне нормальной активности аминотрансфераз. При этом «цитолитический криз», наблюдавшийся через 12 недель после начала ПВТ и характеризовавшийся повышением иммунореактивности больного, а также подавление репликации HBV, были напрямую связаны с терапевтическими эффектами ПИФН  $\alpha$ 2-а.

Таким образом, в настоящем клиническом примере у наблюдаемого пациента элиминация и сероконверсия по HBsAg явились результатом иммуномодулирующего и противовирусного эффекта ПИФН  $\alpha 2$ -а и не были связаны с естественным течением хронической HBV-инфекции.

В этой связи тактика выбора интерферонотерапии (при отсутствии противопоказаний) в качестве стартового курса лечения является оправданной, может привести к выздоровлению от ХГВ, а также существенно сократить затраты на ПВТ.

#### Литература

1. Marcellin P. Sustained response of hepatitis B e antigen-negative patients 3 years after treatment with peginterferon alpha-2a / P. Marcellin [et al.] // Gastroenterology. — 2009. — V. 136 (7). — P. 2169–2179.
2. Жданов, К.В. Современные представления о стартовой терапии хронического гепатита В / К.В. Жданов, Д.А. Гусев // Инфекционные болезни. — 2013. — Т. 11, № 4. — С. 3–10.

3. Вирусные гепатиты / К.В. Жданов [и др.]. — СПб.: Фолиант, 2011. — 304 с.

4. Жданов, К.В. Эволюция противовирусной терапии хронических вирусных гепатитов В, С, D / К.В. Жданов, К.В. Козлов, В.С. Сукачев // Журнал инфектологии. — 2009. — Т. 1, № 4. — С. 23–35.

5. Rajendra, A. Economics of chronic hepatitis B and hepatitis C / A. Rajendra, J.B. Wong // J. Hepatol. — 2007. — V. 47 (4). — P. 608–617.

#### References

1. Marcellin P., Bonino F., Lau G.K. et al. Sustained response of hepatitis B e antigen-negative patients 3 years after treatment with peginterferon alpha-2a. Gastroenterology. 2009 Jun; 136(7):2169-2179
2. Zhdanov K.V., Gusev D.A. Infekcionnye bolezni 2013; 11(4): 3 – 10.
3. Zhdanov K.V., Lobzyn Yu.V., Gusev D.A., Kozlov K.V. Viral hepatitis. Saint-Petersburg; 2011 (in Russian).
4. Zhdanov K.V., Kozlov K.V., Sukachev V.S. Zhurnal infekologii 2009; 1(4):23 – 35.
5. Rajendra A., Wong J.B. Economics of chronic hepatitis B and hepatitis C. J Hepatol. 2007 Oct; 47(4):608-617.

#### Авторский коллектив:

*Жданов Константин Валерьевич* — начальник кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н. профессор; тел.: 8(812)542-92-14, e-mail: ZhdanovKV@rambler.ru

*Гусев Денис Александрович* — профессор кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н.; тел.: 8(812)292-33-57, e-mail: gusevden-70@mail.ru

*Козлов Константин Владимирович* — докторант при кафедре инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: 8(812)292-33-57, e-mail: kosttiak@mail.ru.

*Жабров Сергей Сергеевич* — преподаватель кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел. 8(812)2923357, e-mail: 812-77@mail.ru

*Шекуров Андрей Валерьевич* — старший ординатор клиники инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел. 8(812)292-33-57, e-mail: schik391105@mail.ru

*Наговицын Андрей Владимирович* — начальник центра терапии филиала № 1 Главного военного клинического госпиталя им. акад. Н.Н. Бурденко, к.м.н.; тел.: +7-903-537-32-52, e-mail: cardio 7@mail.ru

*Мишин Александр Владимирович* — начальник гастроэнтерологического отделения филиала № 1 Главного военного клинического госпиталя им. акад. Н.Н. Бурденко; тел.: +7-903-500-08-22, e-mail: m-doctor@yandex.ru

*Яковлева Елена Владимировна* — врач-гастроэнтеролог филиала № 1 Главного военного клинического госпиталя им. акад. Н.Н. Бурденко; тел.: +7-926-919-62-98, e-mail: helen.yak.09@gmail.com