

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.36-002-022-06-085.281.8

Полуэктова В.Б., Волчкова Е.В.

КОМБИНИРОВАННАЯ ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С НА ФОНЕ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В И МНОЖЕСТВЕННЫХ СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТКИ С ОТЯГОЩЕННЫМ ОНКОАНАМНЕЗОМ

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет» Минздрава России, 119992, Москва, Россия, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Пациентов, перенесших множественные оперативные вмешательства, относят к группе высокого риска по заболеваемости вирусными гепатитами. Сочетанную репликацию вирусов гепатита В и С встречают редко. Акушеры-гинекологи не рекомендуют проведение процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) женщинам с отягощенным гинекологическим анамнезом на фоне вирусного гепатита В и С и выраженного фиброза ткани печени. Мы показали, что у таких пациентов своевременно начатая противовирусная терапия (ПВТ) позволяет прекратить репликацию вируса гепатита С (ВГС), значительно снизить вирусную нагрузку вирусом гепатита В (ВГВ) и активность процесса фиброгенеза, и, следовательно, дает шанс на участие в процедуре ЭКО.

Ключевые слова: вирусный гепатит В; вирусный гепатит С; фиброз печени; экстракорпоральное оплодотворение.

Для цитирования: Полуэктова В.Б., Волчкова Е.В. Комбинированная противовирусная терапия вирусного гепатита С на фоне вирусного гепатита В и множественных соматических заболеваний у пациентки с отягощенным онкоанамнезом. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2017; 22 (1): 31-35. DOI: 10.17816/EID40965

Poluektova V.B., Volchkova E.V.

COMBINED ANTIVIRAL THERAPY OF HEPATITIS C ASSOCIATED WITH VIRAL HEPATITIS B AND MULTIPLE SOMATIC DISEASES IN PATIENTS WITH BURDENED ONCOLOGICAL HISTORY

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8, building 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation

Patients underwent many surgical interventions are referred to a high risk group on morbidity by viral hepatitis. Mixt replications of viruses of hepatitis B (VHB) and C occur rarely. Obstetricians and gynaecologists fail to recommend the implementation of IVF procedure for women with the burdened gynaecological history due to viral hepatitis B and C and the pronounced fibrosis of liver tissue. We showed that for such patients antiviral therapy (AVT) started in good time allows to stop the replication of virus of hepatitis C, considerably to decline the VHB loading and diminish the activity of process of fibrogenesis that, consequently, gives a chance for performance of IVF procedure.

Key words: viral hepatitis B and viral hepatitis C; fibrosis of liver; IVF.

For citation: Poluektova V. B., Voltchkova E. V. Combined antiviral therapy of hepatitis c associated with viral hepatitis b and multiple somatic diseases in patients with burdened oncological history. Epidemiology and Infectious Diseases (Russian journal). 2017; 22(1): 31-35. (In Russ.). DOI: 10.17816/EID40965

For correspondence: Viktoriya B. Poluektova, MD, PhD, associate Professor of the Department of Infectious Diseases of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8, building 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: viktoriya211@mail.ru, infection_mma@mail.ru.

Information about authors

Khaitovich A.B., <http://orcid.org/0000-0001-9126-1182>

Lukyanova M. E. <http://orcid.org/0000-0001-9224-362>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 21.11.2016

Accepted 19.01.2017

По данным статистики за 2015 г., в России зарегистрировано 15 739 впервые выявленных случаев

хронического вирусного гепатита В, 20 249 человек являются носителями вируса гепатита В (ВГВ), 55 491 человек имеют хронический вирусный гепатит С [1]. Статистику по микст-инфекции вирусного гепатита В и С не ведут. Подобные случаи встречаются не часто, в большинстве случаев в организме человека после перенесенной микст-инфекции

Для корреспонденции: Полуэктова Виктория Борисовна, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, e-mail: viktoriya211@mail.ru, infection_mma@mail.ru

вирусного гепатита наблюдают элиминацию одного из вирусов с сохранением репликации другого. Репликация двух вирусов одновременно связана с несостоятельностью иммунной ответной реакции организма за счет приобретенной или врожденной иммуносупрессии [2]. Риск быстрого формирования фиброза и последующих отдаленных осложнений у таких пациентов значительно возрастает [3, 4]. Выбор тактики ведения таких пациентов требует тщательного обследования и грамотного подбора терапии. Мы решили привести пример имеющегося у нас клинического наблюдения.

Пациентка Д., 29 лет (06.01.1985), в 6 лет перенесла оперативное вмешательство по поводу саркомы Юинга средней трети левой голени с последующим курсом химиотерапии № 10 и лучевой терапии. В 10 лет при плановом обследовании впервые поставлен диагноз вирусного гепатита В. В 18, 19 и 22 года проведено оперативное лечение эндометриоза. В 22 года впервые выявлены anti-HCV. При подготовке к беременности по программе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в октябре 2014 г пациентка обратилась на кафедру Первого МГМУ им. И.М. Сеченова для обследования и подбора терапии.

На момент обращения состояние удовлетворительное. Жалобы на тошноту, сонливость, слабость, угревую сыпь на лице. Масса тела – 62 кг. Объективно: кожный покров смуглый, на лице и плечах – *acne vulgaris*. Лимфатические узлы не увеличены. Патологии со стороны легочной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной и нервной систем не выявлено. Язык влажный, обложен беловатым налетом. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, печень +2 см (12–9–7 см), край острый, эластичный. Селезенка доступна пальпации, длинник – 10 см. Стул 1 раз в 2 дня, оформленный. Проведено комплексное обследование и получены следующие результаты.

1. ВГВ+, генотип D, количество – $1,3 \times 10^5$ МЕ/мл (N линейный диапазон – $150-1 \times 10^8$), $2,3 \times 10^5$ копий/мл (N линейный диапазон – $250-1 \times 10^8$). Мутаций устойчивости ко всем зарегистрированным в России противовирусным препаратам для лечения вирусного гепатита В не выявлено.

2. Вирус гепатита С (ВГС) – $5,5 \times 10^5$ МЕ/мл (N линейный диапазон – $300-1 \times 10^8$). В SNP-исследовании в гене *IL 28B*: локус rs 8099917 TG, локус rs 12979860 CT.

3. Альфа-фетопrotein (АФП) – 20,7 МЕ/мл (норма – < 10).

4. Общий анализ крови: лейкоциты – $5,86 \times 10^9$ /л (норма – $4,5-11,0 \times 10^9$ /л), с/я – 42% (норма – 47–72%), лимфоциты – 46% (норма – 19–37%), тромбоциты $111,9 \times 10^9$ /л (норма – $150-350 \times 10^9$ /л), СОЭ – 22 мм/ч (норма – 0–20 мм/ч); остальные показатели – в пределах нормы.

5. Биохимический анализ крови: АЛТ – 39,4 ЕД/л (норма – 7–35 ЕД/л), АСТ – 59,9 ЕД/л (норма – 13,0–35,0 ЕД/л); ЛПНП – холестерин – 1,27 ммоль/л (норма – 1,84–4,25 ммоль/л); ЩФ – 145 ЕД/л (норма – 42–98 ЕД/л); железо – 9,5 мкмоль/л (норма – 9,0–30,4 мкмоль/л); гамма ГТ – 85 ЕД/л (норма – < 32 ЕД/л); холестерин общий – 3,14 ммоль/л (норма – 3,37–5,99 ммоль/л); билирубин общий – 20,9 мкмоль/л (норма – 5,0–21,0 мкмоль/л); альбумины – 45,1% (норма – 55,8–66,1%): альфа₁ – 3,6% (норма – 2,9–4,9%) альфа₂ – 6,1% (норма – 7,1–11,8%); бета-глобулин – 17,2% (норма – 8,4–13,1%), гамма-глобулин – 28% (норма – 11,1–18,8%); А/Г-коэффициент – 0,82 (норма – 1,3–1,95).

6. Эзофагогастродуоденоскопия. Варикозное расширение вен пищевода 1-й степени. Недостаточность кардии. Поверхностный дистальный эзофагит. Поверхностный гастрит антрального отдела желудка, хеликобактер+.

7. Ультразвуковая томография брюшной полости. Незначительная гепатоспленомегалия, обменная нефропатия, мочекаменная болезнь (мелкие конкременты обеих почек), хронический холецистопанкреатит вне стадии обострения.

8. Фиброэластография (24.08.2013 г.): 30,7 кПа = F₄ по METAVIR.

9. T₃ общий, T₄ общий, ТТГ, антитела к тиреоглобулину и тиреопероксидазе, антимитохондриальные и антинуклеарные антитела, а также антитела к тканям почек и печени соответствовали норме.

Поставлен клинический диагноз: хронический вирусный гепатит В и С – микст-инфекция, с низкой вирусной нагрузкой, фиброз (F₄). Сопутствующий диагноз: эзофагит, хронический гастрит.

Несмотря на низкую вирусную нагрузку как ВГВ, так и ВГС, учитывая высокий уровень фиброза, а также сочетанное действие вирусов было принято решение о старте противовирусной терапии (ПВТ). С 22.12.2014 г. назначена тройная ПВТ вирусного гепатита С: пегинтрон 80 мкг 1 раз в неделю подкожно и ребетол 1000 мг в сутки на 24 нед, совриад (симепривир 150 мг) 1 капсула в сутки на 12 нед [5, 6]. Терапия перенесена удовлетворительно, клинически отмечены умеренно выраженный «гриппоподобный синдром» и «разбитость» в день введения пегинтрона. К концу первого месяца лечения присоединились тошнота, снижение аппетита, кожный зуд, раздражительность и эмоциональная лабильность, плохой сон. Объективно отмечена иктеричность склер и кожного покрова, сохранялась гепатоспленомегалия.

За время лечения и последующего наблюдения отмечены следующие изменения в лабораторных показателях (табл. 1–3).

После второй инъекции РНК ВГС в реакции

Таблица 1

Дата	Лейкоциты	Эритроциты	Гемоглобин	Тромбоциты	Средняя концентрация гемоглобина	Сегментоядерные нейтрофилы	Лимфоциты	Анизоцитоз макроцитарный
	Норма							
	4,5–11,0×10 ⁹ /л	3,8–5,1×10 ¹² /л	117–155 г/л	150–350×10 ⁹ /л	320–360 г/л	47–72%	19–37%	-
07.11.14	5,86	4,38	124,8	111,9	323,8	42	46	-
03.01.15	4,21	4,12	115,1	88,63	319,7	23	67	-
19.01.15	3,62	3,89	110,2	79,6	308,1	26	65	+
29.01.15	2,08	3,72	108,1	77,79	317,9	37	54	+
17.02.15	2,79	3,32	97	64,99	300	37	54	+
09.03.15	2,77	2,87	91,48	65,64	309,4	34	57	+
21.03.15	2,49	3,07	100	66,38	305,3	37	60	+
17.06.15	4,47	3,26	105	93	316	46	39	-
12.10.15	5,69	5,09	131	157	320	46	44	-

Таблица 2

Дата	Альбумин	Билирубин общий	Билирубин прямой
	Норма		
	35–52 г/л	5,0–21,0 мкмоль/л	0,0–8,6 мкмоль/л
07.11.14	-	20,9	-
19.01.15	29,3	62,10	41,6
09.02.15	27,6	72,2	
17.02.15		81	
09.03.15		49,7	34,2
21.03.15	31,4	48,9	30,1
17.06.15	33,24	9,4	
17.07.15	35,98	9,0	

ПЦР была отрицательна. Зарегистрирован быстрый вирусологический ответ (БВО). Протромбиновый индекс (ПТИ) за время лечения сохранялся не менее 71%, геморрагических симптомов не было. АФП нормализовался через месяц от начала терапии.

Отмечены стойкое значительное снижение количества эритроцитов и выраженная тромбоцитопения, в связи с чем с 09.02.2015 г. доза ребетолла снижена до 800 мг в сутки. Низкий показатель альбумина контролировали постоянным приемом нутридринка по 200–400 мл в сутки. Для коррекции уровня билирубинового обмена назначены урсофальк в дозе 500 мг на ночь и холестирамин по 1 порошку 2–3 раза в сутки.

Учитывая наличие сопутствующих заболеваний (хронический эзофагит, хеликобактерный гастрит), до старта ПВТ был проведен профилактический курс противоязвенной терапии пантопрозолом по 20 мг ежедневно в течение 14 дней. Обострение заболевания за время ПВТ не наблюдали.

ПВТ была успешно завершена 27 мая 2015 г. Все лабораторные показатели полностью нормализовались спустя 3 мес. Однако уровень фиброза сохранялся на значении 28,4 кПа, что соответствовало стадии F₄ по METAVIR. По результатам УЗИ брюшной полости границы печени и селезенки полностью нормализовались. ДНК ВГВ – 2,8×10⁴ МЕ/мл (N линейный диапазон – 150–1×10⁸), что составило 4,8×10⁴ копий/мл (N линейный диапазон – 250–1×10⁸).

Спустя 14 мес после окончания терапии лабораторные показатели полностью соответствовали значениям физиологической нормы, имел место устойчивый вирусологический ответ (УВО). Уровень ДНК ВГВ снизился до 8,0×10³ МЕ/мл (N линейный диапазон – 150–1×10⁸). Результаты фиброэластографии (26.07.2016 г.): 21 кПа = F₄ (по METAVIR) (рисунок).

В феврале 2016 г. больная оперирована по поводу миомы матки и множественных кист яичников, в данный момент проходит подготовку по программе ЭКО.

Наше клиническое наблюдение позволяет сделать следующие выводы.

1. Несмотря на низкую вирусную нагрузку как

Таблица 3

Дата	Альбумины	Альфа1	Альфа2	Бета-глобулины	Гамма-глобулины	А/Г-коэффициент
	Норма					
	55,8–6,1%	2,9–4,9%	7,1–11,8%	8,4–13,1%	11,1–18,8%	1,3–1,95
07.11.14	45,1	3,6	6,1	17,2	28	0,82
09.02.15	47,3	4	6,5	15,1	27,1	0,9

Пациентка Д, 29 лет								
6 лет Саркома Юинга (операция, ХТ, ЛТ) 10 лет ВГВ В 18,19,22г. Эндометриоз операции 22 года ВГС		2014 ноябрь	2014 декабрь	2015, февраль	2015 март	2015 май	2015 июль	2016 июль
			Пейнтрон 180, Регетон 3 т, Софосбувир 1 т.	изменена доза Регетона 4г	Софосбувир отмена	Окончание ПВТ		
Тошнота, отсутствие аппетита			+	+	+	+		
Гриппоподобный синдром			+	+				
Слабость								
Желтуха								
Гепатоспленомегалия								
Эмоциональная лабильность								
Нарушение сна								
Маркеры HBV	HBsAg	+						
	HBcor IgG	+	+	+	+	+	+	+
	HBcor IgM	-	-	-	-	-	-	-
	aHBe	+	+	+	+	+	+	+
	HBV ДНК МЕ/мл	1,3* 10 ⁵ генотип Д					2,8* 10 ⁴	8,0*10 ³
Маркеры HCV	aHCV	+	+	+	+	+	+	+
	RNA МЕ/мл	5,5*10 ⁵ генотип 1в	+	- БВО	-	-	-	- УВО
Билирубин общ. (N 5,0-21,0мкмоль/л)		N	2.5 N	4N	2,2N	N	N	N
Альбумин (N 35-52 г/л)			29,3	27,6	31,4	33,24	35,98	38,0
Фиброзластография (кПа, фиброз по METAVIR)		30,7= F ₄					28 = F ₄	21 = F ₄
ЭГДФС		ВРВП1ст., гастрит, хеликобактер+				ВРВП отс.		
Диагноз		ХВГВ+ХВГС, гастрит Н+					ХВГВ	
Дополнительная терапия в сутки					нутридриньк 200- 400 мл, урсосфальк 500 мг, холестерамин 1*3 саше			

Рис. 1. Динамика клинических и лабораторных показателей пациентки Д. (по истории болезни).

ВГВ, так и ВГС отмечалась выраженная активность патологического процесса. Длительность сочетанного влияния вирусов способствовала формированию высокой степени фиброза ткани печени у молодой женщины.

2. Назначение тройной ПВТ вирусного гепатита С позволило достичь не только элиминации вируса и УВО, но и значительно снизило вирусную нагрузку ВГВ с $1,3 \times 10^5$ МЕ/мл до $8,0 \times 10^3$ МЕ/мл. По окончании терапии серологические маркеры

ВГВ сохранились в тех же параметрах: HBsAg+, aHBcor IgM-, aHBcor IgG+, HBe-, aHBe+.

3. Уровень фиброза ткани печени по окончании терапии сохранился на значении F₄ (по METAVIR), однако отмечена четкая тенденция к снижению с 30,7 кПа на старте до 28,4 кПа по окончании терапии и 21 кПа спустя 14 мес (исследование проводили на одном и том же аппарате). Это позволяет судить о стабильной положительной динамике репаративных процессов в ткани печени.

4. На фоне ПВТ мы не наблюдали обострения сопутствующих заболеваний.

5. Наличие вирусного гепатита любой этиологии не является противопоказанием для планирования беременности, в том числе для участия в программе ЭКО, однако необходимо более тщательное обследование женщины с определением показателей вирусной нагрузки, уровня активности ферментов, фиброза ткани печени и необходимых маркеров аутоиммунных процессов, а также проведение фиброэзофагогастродуоденоскопии и мультиспиральной КТ органов брюшной полости. Своевременно начатая ПВТ позволяет избежать развитие осложнений во время беременности, активизацию вирусного процесса в ранний послеродовой период и заражение новорожденного.

В заключении следует отметить, что хронические вирусные гепатиты любой этиологии (даже при наличии высокой степени фиброза печени) не являются категоричным противопоказанием для беременности, в том числе для проведения процедуры ЭКО. Назначение ПВТ во время плановой подготовки к беременности позволяет достичь не только элиминации и/или значительного снижения вирусной нагрузки и активности процесса фиброза ткани печени, но и предупреждает неблагоприятные последствия как во время вынашивания плода, так и после родоразрешения [7, 8].

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Федеральный центр гигиены и эпидемиологии. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за январь-декабрь 2015. <http://rospotrebnadzor.ru/about/info/news/>.
2. Eramova I., Capurro D., Donoghoe M.C. Prevalence and estimation of hepatitis B and C virus infections in the WHO European Region: a review of data focusing on the countries outside the European Union and the European Free Trade Association. *Epidemiol. and Infect.* 2014; 142 (2): 270–86.

3. Hg J., Wu J. Hepatitis B – and hepatitis C related hepatocellular carcinomas in the United States: Similarities and different. *Hepat. Mon.* 2012, 12 (IOHCC): e7635.
4. Абдурахманов Д.Т. *Хронический гепатит В и D*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
5. Ивашин В.Т., Ющук Н.Д. *Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитами В и С*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
6. Saag M.S., Chambers H., Eliopoulos G.M., Gilbert M.D. *Лечение вирусных гепатитов по Джену Сэнфорду*: Пер. с англ. Первуховой Н.В. М.: Гранат; 2016.
7. Игнатова Т.М. *Заболевания печени у беременных: Пособие для врачей*. М.; 2012.
8. Шапошников А.В. *Гепатонкопревенция. Концепция и принципы реализации: Пособие для врачей*. М.: Фортепринт; 2013.

REFERENCES

1. The Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. Federal Center for Hygiene and Epidemiology. Information about Infectious and Parasitic Diseases in January–December 2015. <http://rospotrebnadzor.ru/about/info/news/>. (in Russian)
2. Eramova I., Capurro D., Donoghoe M.C. Prevalence and estimation of hepatitis B and C virus infections in the WHO European Region: a review of data focusing on the countries outside the European Union and the European Free Trade Association. *Epidemiol. and Infect.* 2014; 142 (2): 270–86.
3. Hg J., Wu J. Hepatitis B – and hepatitis C related hepatocellular carcinomas in the United States: Similarities and different. *Hepat. Mon.* 2012, 12 (IOHCC): e7635.
4. Abdurakhmanov D.T. *Chronic Hepatitis B and D*. [Khronicheskiy gepatit B i D]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. (in Russian)
5. Ivashin V.T., Yushchuk N.D. *Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Adult Patients with Hepatitis B and C*. [Rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu vzroslykh bol'nykh gepatitami B i C]. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. (in Russian)
6. Saag M.S., Chambers H., Eliopoulos G.M., Gilbert M.D. *Treatment of Viral Hepatitis by Jay Sanford*: Transl. from Engl. Peruvkhovoy N.V. Moscow: Granat; 2016. (in Russian)
7. Ignatova T.M. *Liver Disease in Pregnancy*. [Zabolevaniya pecheni u beremennykh: Posobie dlya vrachey]. Moscow; 2012. (in Russian)
8. Shaposhnikov A.V. *Gepatonkopreventatsiya. The Concept and the Implementation Principles: A Manual for Physicians*. [Gepatonkopreventatsiya. Kontseptsiya i printsipy realizatsii]: Posobie dlya vrachey. Moscow: Forteprint; 2013. (in Russian)

Поступила 21.11.2016

Принята в печать 19.01.2017

Сведения об авторах:

Волчкова Елена Васильевна, доктор мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней.