

# Клінічний випадок

Д.С. Телегін, к.м.н., кафедра інфекційних хвороб Національного медичного університету ім. Данила Галицького, м. Львів

## Клінічні аспекти проблеми ведення хворих на хронічний вірусний гепатит змішаної етіології

**За даними ВООЗ, понад 2 млрд осіб у світі інфіковані або перехворіли вірусними гепатитами різної етіології. Глобальна поширеність гепатотропних вірусів являє собою пандемію, яка за масштабами у 4-5 разів перевищує ВІЛ-інфекцію: за один день від парентерального вірусного гепатиту і його ускладнень гине більше людей, ніж від СНІДу за цілий рік. В Україні кількість інфікованих вірусами гепатиту В і С становить понад мільйон осіб і за рівнем інфікованості посідає одне з перших місць у Європі.**

Спільність шляхів передачі вірусних гепатитів В, С, Дельта і їх патогенетична схильність до хронізації зумовлюють високу частоту ураження печінки одночасно кількома вірусами. В 11% HBV-інфікованих одночасно виявляють маркери гепатиту Дельта, а в кожного сьомого хворого на хронічний гепатит С (ХГС) присутні також маркери гепатиту В. Усе частіше з'являються повідомлення про випадки поліетіологічних гепатитів за участі вірусів TTV і HGV. Утрачає статус екзотичної та завезеної хвороби вірусний гепатит Е, який нерідко перебігає на тлі персистуючих HBV-, HCV-інфекцій і в такий спосіб маскується їх маркерами. Усе це призводить до того, що лікарі-практики стикаються з атипичним перебігом звичних нозологій, з недиференційованими формами вірусних гепатитів, які виникають унаслідок поєднання факторів міжвірусної взаємодії, зовнішнього середовища і вторинних, індукованих збудниками імунопатологічних реакцій.

### Патогенетична терапія і корекція метаболічних порушень при мікст-гепатитах

Потенціювання патологічних впливів зумовлює якісно нові метаболічні та запальні зміни у печінці й інших органах-мішенях. Одним з таких чинників, що ускладнюють перебіг гепатитів змішаної етіології, є стеатоз печінки (СП). Жирова інфільтрація гепатоцитів прискорює розвиток цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми і знижує ефективність противірусної терапії (ПВТ). Сучасний погляд на патогенез стеатогепатиту свідчить, що саме відкладання в гепатоцитах тригліцеридів (ТГ) і формування жирового гепатозу є основними тригерами наступних фібротичних змін у печінці та першими етапами метаболічного синдрому (МС) й інсулінорезистентності (ІР). У подальшому відбувається вивільнення із жирової тканини і синтез де novo в гепатоцитах вільних жирних кислот, що запускають стан окисного стресу, який, у свою чергу, є другим «поштовхом» захворювання з наступним розвитком запально-деструктивних змін у печінці у формі стеатогепатиту. Цей механізм запускає патологічне коло впливу жовчних кислот на реплікацію гепатотропних вірусів: гідрофобні, некон'юговані жовчні кислоти, які накопичуються внаслідок стеатогепатиту, виступають лігандами ядерного фарнезоїдного X-рецептора (FXR), який, у свою чергу, регулює експресію генів, а відтак – і реплікацію вірусів HCV/HBV в інфікованих гепатоцитах. Призначення конкурентних гідрофільних жовчних кислот (урсодезоксихолевої кислоти – УДХК) може розірвати це патологічне коло шляхом зміни складу жовчі з усунуванням з її складу некон'югованих жовчних кислот.

У ході клінічних досліджень ми проаналізували домінуючі вірусні та метаболічні фактори, які впливають на інтенсивність стеатогенезу при хронічних

вірусних гепатитах змішаної етіології та їх динаміку протягом ПВТ. Одержані результати дали змогу сформулювати підходи до корекції порушень жирового і вуглеводного обміну із проявами МС і СП засобами патогенетичної й етіотропної терапії. Проаналізовано перебіг гепатитів змішаної (HBV+HCV) етіології (n=35) порівняно з моноетіологічним ХГС (n=49) і ХГВ (n=35). Із групи дослідження виключили пацієнтів із зловживанням алкоголем в анамнезі, що дало змогу відкинути аліментарно-токсичний генез жирової дистрофії печінки. МС діагностували за комплексом фізикальних, лабораторних та інструментальних досліджень: анамнез (спадковість, спосіб життя, харчові уподобання, фізичні навантаження); антропометричні дані (індекс маси тіла – ІМТ, окружність талії – ОТ і стегон – ОС, індекс ОТ/ОС); моніторинг артеріального тиску, електрокардіографічне дослідження; аналіз ліпідогрामी (ТГ, загальний холестерин, холестерин ліпопротеїдів високої та низької щільності – ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ); визначення рівня глюкози натще; за показаннями – глюкозотолерантний тест, інсулін крові натще; об'єктивний огляд (оцінка гепатомегалії, спленомегалії, виявлення телеангіктазій, пальмарної еритеми); клінічний аналіз крові (тромбоцитопенія, анемія). Рутинні клініко-лабораторні дослідження виконували згідно з існуючими протоколами обстеження хворих на ХГ. Проводили сонографічне дослідження печінки двоімпульсно-сірошкальним методом, враховували ультразвукові ознаки СП, такі як дистальне затухання ехосигналу, дифузну гіперехогенність печінки, збільшення ехогенності печінки порівняно з нирками, нечіткість судинного малюнка. Ступінь стеатозу, фіброз і некротично-запальну активність у печінці визначали неінвазивним методом FibroMax. Під час кількісної оцінки стадій фіброзу та некротично-запальної активності ХГ використовували шкалу METAVIR. Ступінь стеатозу визначали за класифікацією E. Vignat. У результаті досліджень встановлено, що частота СП при хронічних вірусних гепатитах змішаної етіології становить 25,7%, при ХГС – 38,8%, тоді як при моноетіологічному ХГВ – лише 9,8%, що достовірно менше, ніж при хронічних гепатитах, у формуванні яких бере участь вірус гепатиту С. Відсутність статистично достовірної відмінності в частоті МС і СП у хворих на моноетіологічний ХГС і за його одночасного перебігу із ХГВ (38,8 проти 25,7%, p>0,05) дає змогу припустити, що саме вірусу HCV належить домінуюча роль у стеатогенезі та розвитку інсулінорезистентності. Це підтверджується і достовірно меншою частотою СП у хворих на моноетіологічний ХГВ (9,8%, p<0,05).

З метою корекції виявлених метаболічних порушень хворим призначали відповідну дієту і фізичні навантаження, що допомогло знизити масу тіла; з метою

підвищення чутливості клітинних рецепторів до інсуліну призначали метформін, для зниження рівнів ТГ в окремих випадках використовували статини. Активність TNF $\alpha$  знижували інфузіями пентоксифіліну. Гіпотензивну терапію проводили антагоністами рецепторів ангіотензину II. Корекцію МС здійснювали високими дозами УДХК (25-30 мг/кг/добу). Для лікування окисного стресу використовували антиоксиданти і гепатопротектори (вітамін Е, силібінін, бетаїн, N-ацетилцистеїн, альфа-ліпоеву кислоту). Необхідною складовою патогенетичної терапії ХГ є інфузійна і детоксикаційна терапія. Однак у хворих з МС та ІР можливість використання традиційних засобів (розчинну глюкозу і т.п.) обмежена. Це спонукало нас до пошуку альтернативних засобів інфузійної патогенетичної терапії ХГ з МС та ІР. Таким засобом було обрано препарат із групи комплексних інфузійних розчинів, що містив ксиліт у 5% ізотонічній концентрації, іони Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> і Cl<sup>-</sup> у концентраціях, наближених до їх природного вмісту у плазмі крові, та дещо вищу концентрацію іонів K<sup>+</sup> і Mg<sup>2+</sup>. Такий склад інфузій мав забезпечити стимуляцію білковосинтетичної функції печінки, корекцію кетоацидозу, зумовленого МС, та зниження концентрації вільних жирних кислот у плазмі крові. Ми виходили з того, що на відміну від глюкози обмін ксиліту в організмі не залежить від інсуліну і може бути джерелом синтезу глікогену у хворих з підвищеною резистентністю до інсуліну, адже у печінці синтез глікогену на відміну від м'язів може відбуватися без участі інсуліну. У низці досліджень доведено здатність ксиліту активно сприяти синтезу ендогенного інсуліну. Ми враховували також відомі холекінетичні властивості ксиліту, які у поєднанні з ефектами УДХК дали нам змогу розраховувати на корекцію холестатичного синдрому і, відповідно, реалізувати ще один механізм підвищення ефективності ПВТ.

Із загальної кількості хворих на ХГС і СП, які отримали ПВТ з попередньою корекцією порушень жирового та вуглеводного обміну, 68% пацієнтів досягли



Д.С. Телегін

стійкої вірусологічної відповіді (SVR). Аналіз випадків, у яких не вдалося досягнути SVR, показав, що один пацієнт із кількості хворих на ХГС за генотипу, який не досягнув SVR, мав усі ознаки МС. Цей факт дав змогу припустити, що при ХГС за генотипу СП є несприятливою прогностичною ознакою лише за наявності МС, який не піддається патогенетичній корекції. Якщо порівнювати частоту SVR у хворих на ХГС не за генотипу, помітно, що при поєднанні СП з МС ймовірність SVR є значно нижчою (25%), ніж у пацієнтів з ізольованим СП (77,7%).

### Клінічний приклад 1

Хворий Л., чоловік, 45 років. **Діагноз:** хронічний гепатит С 1b генотип, високе вірусне навантаження. HBV-інфекція інтегративного типу (носійство HBsAg). **Клініко-лабораторні дані:** ІМТ – 29, АЛТ – 181 МО/мл, АСТ – 69 МО/мл, глюкоза – 7,18 ммоль/л, холестерин – 5,14 ммоль/л, ТГ – 1,62 ммоль/л, ГГТП – 105 МО/мл, білірубін – 12,1 ммоль/л. Імуноферментний аналіз (ІФА): HBsAg «+», HBeAg «-», antiHCV «+». Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР): РНК HCV – 8,6x10<sup>6</sup> МО/мл, 1b генотип, ДНК HBV «-». **Фібротест:** стадія фіброзу – F4, запалення – A3, стеатоз – S2. Проведено стандартний 48-тижневий курс ПВТ (пегінтерферон + рибавірин) одночасно із корекцією МС антикетонемічними й антихолестатичними засобами (УДХК 30 мг/кг/добу) без використання метформіну і статинів. Через 24 тижні після завершення лікування констатовано досягнення SVR зі стійкою авіремією, зникненням некротично-запальної активності та зниженням фіброзу на один

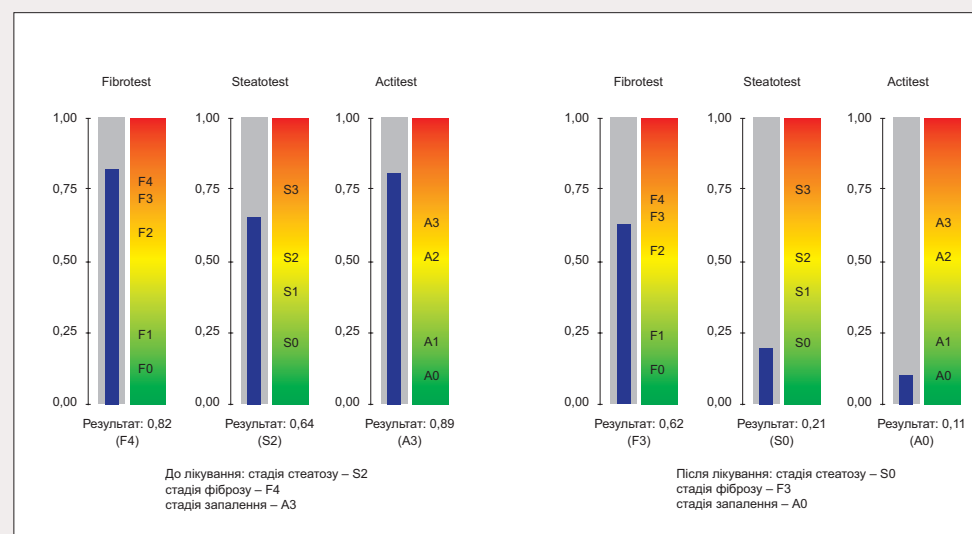


Рис. 1. Результати FibroMax пацієнта Л. до та після курсу лікування

ступінь. Стеатоз знизився на два ступені. **Печінкові проби** були у межах норми: АЛТ – 18 МО/мл, АСТ – 14 МО/мл, ГГТП – 25 МО/мл, білірубін – 5,8 ммоль/л. Враховуючи безуспішність попередніх спроб корекції МС, які проводили лише засобами патогенетичної терапії, можна вважати, що саме комплексна етіотропна і патогенетична терапія допомогла досягти бажаного результату в лікуванні ХГС й ініційованого ним МС. На рисунку 1 представлено результати дослідження FibroMax (фіброз, стеатоз, запалення) у пацієнта Л. до та після курсу лікування.

Залишається дискусійним й остаточно невирішеним питання зв'язку поліетіологічності інфекційного процесу і ступеня порушень пігментного обміну в печінці як одного з важливих критеріїв важкості гепатиту. Ми проаналізували ступінь гіпербілірубінемії у хворих на ХГ подвійної етіології (HBV/HCV): 68 осіб порівняно із хворими на моноетіологічний ХГС – 403 особи і ХГВ – 123 особи. В усіх хворих було виключено спадкові порушення пігментного обміну шляхом визначення поліморфізму гена уридиндифосфатглюкуронілтрансферази UGT1A1. На підтвердження притаманних ХГС особливостей ми помітили достовірно нижчі рівні білірубину у хворих на моноетіологічний ХГС, ніж у пацієнтів із ХГВ (31,3 проти 80,9 мкмоль/л відповідно,  $p < 0,05$ ). Натомість при ХГ подвійної етіології (В+С) ми не виявили статистично достовірної різниці у ступені гіпербілірубінемії при порівнянні із ХГС (37,5 проти 31,3 мкмоль/л відповідно,  $p > 0,05$ ). Можливо, така подібність пов'язана із притаманним мікст-гепатитам переважанням реплікативної активності вірусу гепатиту С, а відтак – з маніфестацією властивого гепатиту С безжовтяничного перебігу. У групах порівняння достовірно переважала фракція кон'югованого білірубину, що, з одного боку, може бути проявом холестаτικού синдрому, притаманного ХГВ, а з іншого – наслідком порушення обміну жовчних кислот, патогномонічного для ХГС. Цікавою особливістю порушень пігментного обміну при ХГ подвійної (В+С) етіології, на нашу думку, є достовірно вищі рівні прямого білірубину (21,85 мкмоль/л) порівняно з моноетіологічним ХГС (14,46 мкмоль/л) на тлі майже ідентичної концентрації загального білірубину. Цей феномен міг би стати предметом подальших досліджень мікст-гепатитів для оцінки впливу порушень пігментного обміну на ефективність противірусної терапії та вибору оптимальних схем їх корекції у пацієнтів, інфікованих одночасно кількома гепатотропними вірусами.

Одержані результати у співставленні з даними світової літератури демонструють особливості перебігу і лікування хворих на моно- і поліетіологічні хронічні вірусні гепатити і свідчать про доцільність їх патогенетичної терапії з використанням антикетонемічних й антихолестаτικών засобів завдяки корекції кетоацидозу, зниженню плазменної концентрації вільних жирних кислот, зменшенню холестазу і покращенню білковосинтетичної функції печінки.

#### Етіотропна терапія хронічних вірусних гепатитів мікст-етіології

Вибір засобів етіотропної терапії при мікст-гепатитах потрібно робити за домінуючою реплікативною активністю того чи іншого патогена, який бере участь в ураженні печінки. Сучасні дані щодо міжвірусної взаємодії при гепатитах подвійної/потрійної етіології характеризуються значними розбіжностями. Окремі роботи свідчать про те, що вірус HDV за його участі у гепатитах потрійної етіології неодмінно домінує,

пригнічуючи реплікацію обох інших збудників – HBV і HCV. Інші спостереження приписують домінуючу роль вірусу HCV. Спільний висновок із цих тверджень полягає у тому, що РНК-умісні патогени переважно домінують над ДНК-умісними. Інший погляд на це має доктор Y.F. Liaw, який вважає, що новий вірус завжди має перевагу над попередньо персистуючими вірусами. Значна кількість робіт, присвячених міжвірусній взаємодії, належить до експериментальних і використовує дослідження in vitro, торкаючись здебільшого вірусологічного, а не клінічного аспекту проблеми. Саме в такий спосіб P. Arbutnot зі співавт. виявили взаємодію пресивний вплив вірусів HBV і HCV, що дає змогу прогнозувати перспективність пошуку ефективних засобів впливу на перебіг і хронізацію вірусних гепатитів з урахуванням міжвірусних взаємозв'язків. Відтак постає питання: «Чи зберігаються виявлені в експерименті in vitro закономірності міжвірусної інтерференції так само, як і в макроорганізмі, під впливом імунної системи і факторів зовнішнього середовища, у тому числі у разі використання сучасних схем противірусної терапії?»

Не виключено, що характер міжвірусної взаємодії в макроорганізмі може відрізнятися у різних регіонах світу. Тому в кожному окремому випадку С. Schwarze-Zander та J.K. Rockstroh пропонують вирізняти основні форми HBV/HCV коінфекції (табл.)

Таблиця. Основні форми HBV/HCV коінфекції (за С. Schwarze-Zander та J.K. Rockstroh, 2010)

	Активний ХГВ + ХГС	Прихована HBV-інфекція + хронічний активний ХГС	Активний ХГС + носійство HBsAg
HBsAg	+	-	-
ДНК HBV	+	+	-
AntiHCV	+	+	+
РНК HCV	+	+	+

Відповідно до цієї класифікації сучасний погляд на лікування мікст-гепатитів рекомендує обирати ту схему етіотропної терапії, яка відповідає стандарту ведення хворих на той чи інший моноетіологічний гепатит залежно від переважання реплікативної активності того чи іншого учасника інфекційного процесу. Однак такий підхід, на нашу думку, не завжди виправданий. По-перше, доведено, що коінфікування хворих на ХГС іншим гепатотропним вірусом зумовлює достовірно нижчу частоту SVR. По-друге, успішна елімінація одного зі збудників при мікст-гепатитах нерідко призводить до реактивації іншого вірусу, який до того часу перебував у неактивному стані. Тому навряд чи існуючі сьогодні стандарти етіотропної терапії хронічних мікст-гепатитів можна вважати доскональними. Низька ефективність ПВТ у випадку гепатитів подвійної/потрійної етіології спостерігається у разі використання як пегінтерферонів, так і нуклеозидних аналогів чи при комбінації перших із другими. Не кажучи про те, що хронічна HDV-інфекція характеризується найменшою ефективністю етіотропної терапії з усіх інших гепатотропних інфекцій.

#### Клінічний приклад 2

Хвора Д., жінка, 55 років. **Діагноз:** хронічний гепатит подвійної етіології: хронічний гепатит С 1b генотип, високе вірусне навантаження, ХГВ з низькою реплікативною активністю, дикий штам. **Клініко-лабораторні дані:** ІМТ – 21,5, АЛТ – 135 МО/мл, АСТ – 84 МО/мл, глюкоза – 5 ммоль/л, ХС – 3,47 ммоль/л, ТГ – 1,26 ммоль/л, ГГТП – 45 МО/мл, білірубін – 12,5 ммоль/л. ІФА: HBsAg «+», HBeAg «+», antiHBe «+», antiHBe IgM «-», antiHBe IgG «+», antiHCV «+». ПЛР: РНК HCV –  $3,8 \times 10^6$  МО/мл, генотип 1b, ДНК HBV –

$2,28 \times 10^3$  МО/мл. **Фібротест:** стадія фіброзу – F4, запалення – А3, стеатоз – S0-1. Проведено стандартний 48-тижневий курс ПВТ (пегінтерферон + рибавірин). На момент закінчення лікування констатовано досягнення авіремії (РНК HCV «-»). Усі **печінкові проби** були у межах норми: АЛТ – 12 МО/мл, АСТ – 19 МО/мл, ГГТП – 32 МО/мл, білірубін – 12,2 ммоль/л. У ході диспансерного спостереження у термін 20 тижнів після закінчення курсу ПВТ ХГС зауважено повторне підвищення активності печінкових ферментів (АЛТ – понад 5 норм). Запідозривши рецидив ХГС, провели повторне визначення РНК HCV. Результат виявився негативним і зберігався таким до 24-го тижня спостереження, що дало змогу констатувати остаточно звільнення від вірусу гепатиту С. Натомість одержано позитивний результат ПЛР зі значним зростанням вірусного навантаження за ДНК HBV ( $2,7 \times 10^6$  МО/мл), кількісне визначення HBsAg – 192150 МО/мл, внаслідок чого діагностували реактивацію HBV-інфекції й констатували перехід ХГВ від низької реплікативної активності до вираженого біохімічного та вірусологічного загострення. Повторний курс монотерапії пегінтерфероном сприяв швидкому зниженню біохімічної активності, натомість вірусне навантаження залишалося стабільно високим, що змусило звернутися до засобів прямої противірусної дії. Застосування нуклеозидних аналогів (телбівудин

стадія фіброзу – F2, запалення – А1. Генотип ІL28b – «СС». Проведено стандартний 24-тижневий курс ПВТ (пегінтерферон + рибавірин). У ході терапії констатовано досягнення швидкої вірусологічної відповіді (авіремія на четвертому тижні лікування). Отже, усі важливі предиктори давали надію на досягнення стійкої вірусологічної відповіді: сприятливий генотип HCV, низьке вірусне навантаження, помірна стадія фіброзу, швидка вірусологічна відповідь, сприятливий генотип ІL28b. Лікування проходило без виражених побічних ефектів і без необхідності корекції доз препаратів. Проте вже через 8 тижнів після завершення курсу у хворої діагностовано рецидив ХГС. Єдиним поясненням може бути супутня HBV-інфекція з низькою реплікативною активністю, яка не впливала на важкість хвороби, але зумовила несприятливий прогноз стандартного курсу ПВТ.

Чи допоможуть у вирішенні проблеми етіотропної терапії гепатитів подвійної/потрійної етіології противірусні засоби, на появу яких ми вже давно і з нетерпінням очікуємо? Навряд, адже ці препарати належать до групи інгібіторів протеази NS3, NS3/NS4 і не мають впливу не лише на інші гепатотропні віруси, а й на інші генотипи вірусу гепатиту С. Які ж перспективи етіотропної терапії мікст-гепатитів? Сьогодні вони ледь проглядаються на початку нової ери противірусних засобів: завершуються доклінічні дослідження нового класу препаратів – інгібіторів проникнення у клітину вірусів HBV та HDV, розпочинається підготовка до клінічних досліджень інгібітора пренилювання HDV FTI-277 й інгібітора HBV-полімерида клевудину. Значно ближчою є перспектива появи нового класу препаратів для лікування ХГС, які на відміну від інтерферонів є засобами прямої противірусної дії і на відміну від боцепревіру активні щодо всіх генотипів HCV. У листопаді 2011 року на 62-й щорічній конференції Американської асоціації з вивчення хвороб печінки (AASLD) було представлено результати 2а стадії клінічних досліджень продукту співпраці данської

600 мг/добу) допомогло протягом 4 місяців досягти повної авіремії. На цей час на тлі продовження приймання нуклеозидних аналогів у пацієнтки утримується авіремія за HBV- і HCV-вірусами і стійка біохімічна ремісія (рис. 2).

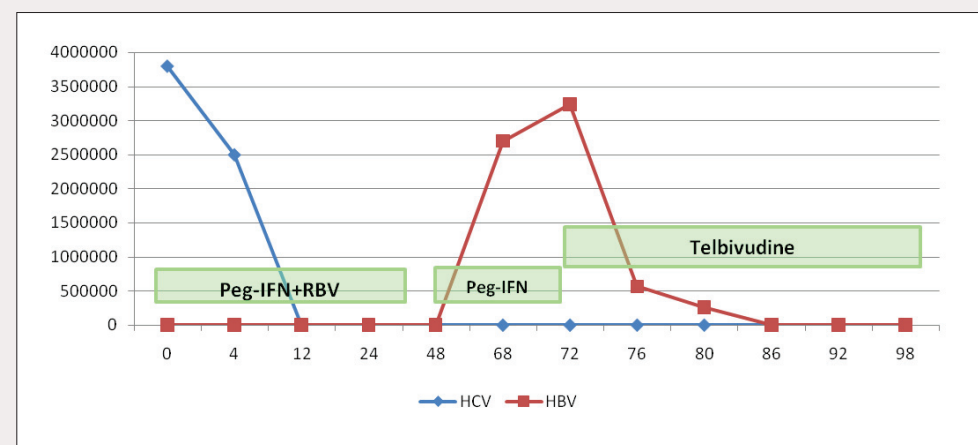


Рис. 2. Динаміка вірусного навантаження у ході ПВТ ХГВ, який розвинувся внаслідок реактивації HBV-інфекції після попереднього курсу ПВТ ХГС

#### Клінічний приклад 3

Клінічний приклад 3 ілюструє випадок непрогнозованого рецидиву ХГС всупереч усім відомим предикторам стійкої вірусологічної відповіді. Хвора О., жінка, 52 роки. **Діагноз:** хронічний гепатит подвійної етіології: ХГС, 3а генотип, низьке вірусне навантаження, помірний фіброз, мінімальна некротично-запальна активність; хронічна HBV-інфекція з низькою реплікативною активністю, мутантний (HBeAg-негативний) штам. **Клініко-лабораторні дані:** АЛТ – 43 МО/мл, ГГТП – 49 МО/мл, білірубін – 20,8 ммоль/л. ІФА: HBsAg «+», HBeAg «-», antiHBe «+», antiHBe IgM «-», antiHBe IgG «+», antiHCV «+». ПЛР: РНК HCV –  $2,4 \times 10^3$  МО/мл, генотип 3а, ДНК HBV – 180 МО/мл. **Фібротест:**

компанії Santaris і медичного наукового центру Сан-Антоніо, США – інгібітора мікроРНК-122 міравірсену (SPC3649). Це препарат із групи олігонуклеотидів, що блокує специфічну РНК, яка синтезується у печінці й бере участь у регуляції жирового обміну і водночас є важливим рецептором для HCV у процесі його реплікації. Усього чотири тижні монотерапії цим препаратом дали змогу досягти стійкої авіремії у хворих на ХГС без розвитку побічних ефектів і резистентності до препарату. Можливо, у майбутньому міравірсен стане тим препаратом, який у комбінації з іншими засобами прямої противірусної дії увійде до складу етіотропної терапії хронічних вірусних гепатитів змішаної етіології.