

А.І. Когутич

## КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ВДАЛОГО ЗАСТОСУВАННЯ ТЕНОФОВІРУ У ХВОРОГО НА ХРОНІЧНУ HDV-ІНФЕКЦІЮ З ВИРАЖЕНИМ ФІБРОЗОМ

Ужгородський національний університет, обласна клінічна інфекційна лікарня

*Хронічна HDV-інфекція спричинює найтяжчі форми гепатиту з швидким формуванням цирозу печінки та розвитком печінкової недостатності, а ефективні методи лікування перебувають на початковій стадії вивчення. Можливості проведення протівірусної терапії значно обмежені за наявності протипоказань, особливо при вираженому фіброзі печінки. Наводиться приклад ефективного застосування тенофовіру у хворій на хронічну HDV-інфекцію з фіброзом F4.*

**Ключові слова:** хронічний гепатит D, лікування, тенофовір.

Вірус гепатиту D (HDV) належить до найменших вірусів, здатних інфікувати людину, спричинює найбільш тяжкі форми хронічного гепатиту – хронічний гепатит D (ХГД) [1]. На сьогодні у світі нараховується близько 15-20 млн осіб, інфікованих вірусом гепатиту D [2, 3]. Україна відноситься до країн з низьким рівнем поширення цього вірусу [4].

HDV – дефектний вірус, який для своєї реплікації та експресії вимагає наявності допоміжного вірусу, а саме вірусу гепатиту В або іншого представника родини *Hepadnaviridae* [5]. Перебігати таке захворювання може лише у вигляді мікст-інфекції, коли інфікування відбувається одночасно двома вірусами, і суперінфекції, коли на фоні хронічного гепатиту В приєднується HDV-інфекція. У першому випадку існує висока ймовірність одужання (95-97 %) [6], в окремих хворих можливий розвиток фульмінантного гепатиту [4, 5]. У другому випадку існує великий ризик швидкого прогресування захворювання з наступним розвитком цирозу [7, 8]. Описаний ще один варіант перебігу – «Хелпер незалежна латентна інфекція». Вона виникає у пацієнтів після трансплантації печінки, внаслідок застосування специфічного імуноглобуліну (anti-HBs) з метою зменшення ймовірності реінфікування трансплантата HBV. У даному випадку гепатоцити ізольовано можуть бути інфіковані HDV [7]. Хронічна HDV інфекція у 5-10 % випадках має швидкий прогресуючий перебіг з формуванням печінкової недостатності від кількох місяців до 2-х років, у 15 % – відносно спокійний перебіг,

у 70-80 % – розвивається цироз печінки впродовж кількох років, має стабільний перебіг з виникненням декомпенсації через 10-30 років [5].

На сьогодні етіотропна терапія хронічного мікст-гепатиту В+D розроблена недостатньо [4, 5, 9]. Застосування лінійних інтерферонів ефективно всього у 10 % хворих [4], пегільованих – у 25-30 % і часто вимагає тривалого застосування [10, 11]. Описані випадки, коли стійка вірусологічна відповідь отримана після 245 тижнів лікування [12]. Комбінована терапія пегільованим інтерфероном-альфа і адефовіром виявляється більш ефективною, але потребує подальшого спостереження для отримання віддалених результатів [1]. Застосування інгібіторів пренілірування та інгібіторів проникнення вірусу гепатиту видається найбільш ефективним, але знаходиться ще на початковій стадії клінічного дослідження [13-15].

HDV-інфекція спричинює найтяжчі форми хронічного вірусного гепатиту, а ефективні методи лікування цієї страшної хвороби все ще знаходяться на початковій стадії вивчення [16].

Можливості проведення етіотропної терапії у хворих з хронічною HDV інфекцією значно обмежені при наявності протипоказань до призначення інтерферонів. Особливо зважено доводиться призначати лікування у хворих із вираженим фіброзом та цирозом печінки.

За таких умов, на нашу думку, цікавим буде випадок елімінації вірусу гепатиту D і В у хворій на хронічний мікст-гепатит В+D з вираженим фіброзом (F4) під впливом тенофовіру.

Наводимо клінічний випадок, який спостерігався в Обласній клінічній інфекційній лікарні (ОКІЛ).

*До кабінету амбулаторного прийому (КАП) ОКІЛ звернулась хвора С., 47 років, зі скаргами на загальну слабкість, знижену працездатність, періодичні неприємні відчуття, іноді болі у правому підбер'ї, пожовтіння склер.*

*Хворіє на хронічний гепатит В близько 10 років. Лікується періодично у гастроентеролога, гомеопата.*

Шість місяців тому звернула увагу на пожовтіння склер, звернувшись по медичну допомогу. Лікування проводилося гомеопатом, без суттєвого покращення. Хвора стала відмічати незначну слабкість, швидко втомлюваність, знижену працездатність, що і спонукало її звернутися до інфекціоніста.

Анамнез життя не обтяжений. Строго дієту пацієнтка не дотримує, зрідка вживає червоне вино. Має одну дитину, пологи одні, необтяжені, гемотрансфузій не отримувала, періодично лікується у стоматолога.

Хвора худорлявої статури. При огляді звертає на себе увагу слабо виражена жовтяничність шкіри, склер, слизової твердою піднебіння. Серцева діяльність ритмічна, тони ясні, гучні. АТ 110/70 мм рт. ст., пульс 76 за хв, задовільних властивостей. Грудна клітка нормостенічна. Перкуторно над легенями ясний легеневий звук, аускультативно – везикулярне дихання. Язик без нальоту, живіт бере участь у диханні, при пальпації помірно чутливий у правому підребер'ї. Печінка збільшена на 1,5-2,0 см, щільна, край помірно загострений, поверхня гладка. Селезінка збільшена на 1 см, помірно щільна. Симптом Пастернацького від'ємний з обох боків.

Результати обстеження на момент огляду (08.06.15 р.): загальний білірубін 34,5 мкмоль/л, прямий 19,7 мкмоль/л, аспартат-амінотрансфераза (АсАТ) 120,8 од./л, аланін-амінотрансфераза (АлАТ) 150,4 од./л,  $\gamma$ -глутамілтрансфераза (ГГТ) 55 од./л, альбумін 33,6 г/л, загальний білок 79,4 г/л, лужна фосфатаза (ЛФ) 107 од./л, гепатит В ДНК ПЛР-кількісний – позитивний результат,  $<7,5 \times 10^2$  копій/мл (аналітична чутливість методу 300 копій/мл, лінійність методу  $7,5 \times 10^2 - 1 \times 10^8$  копій/мл).

Встановлено діагноз: Хронічний гепатит В (ПЛР +) з помірною активністю, гепатоспленомегалія.

Рекомендовано провести додаткове обстеження.

Результати додаткового обстеження: загальний аналіз крові (ЗАК) 12.06.15 р.: гемоглобін 139 г/л, еритроцити  $4,55 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити  $5,22 \times 10^9$ /л, LY 30,4 %, MI 11,6 %, GR 58,0 %, тромбоцити  $99 \times 10^9$ /л, ШОЕ 9 мм/год. Біохімічне дослідження (12.06.15): загальний білірубін 50,5 мкмоль/л, прямий 18,7 мкмоль/л, АсАТ 134 од./л, АлАТ 160 од./л, ГГТ 39 од./л, альбумін 39 г/л, загальний білок 87 г/л, ЛФ 176 од./л. Маркери вірусних гепатитів (12.06.15): HBeAg – positive, HBeAg – negative, anti-HBeAg-IgG – positive, anti-HAV-IgM – negative, anti-HDV – positive. Запідозрений діагноз мікст-гепатиту В+D. Ультразвукове обстеження органів черевної порожнини 12.06.15 р. Печінка виступає з-під реберного краю за рахунок вісцероптозу, контури хвилясті, в розмірах не збільшена. Паренхіма неоднорідна, середньо-, крупнозерниста, підвищеної ехогенності, судинний малюнок дещо деформований; внутрішньопечінкові протоки не розширені. V. portae розширена до 1,4 см. Жовчний міхур розмірами 6,6×4,8 см, деформова-

ний, контури чіткі. Підшлункова залоза не потовщена, дещо неоднорідної структури, контури хвилясті, чіткі. Селезінка збільшена, розмірами 15,3×5,2 см, структура не порушена, контур рівний, межі чіткі, розташована типово. V. lienalis 0,9 см. При проведенні фібротесту (20.06.15 р.) встановлено фіброз 4-го ступеня (F4), активність 3-го (A3). Одноразово було проведено дослідження на системні захворювання, яке виявилось позитивним (ANA-Screen, ДНК двоспіральна, антитіла IgG 46 IU/ml (N – 10). Додаткове обстеження на ПЛР (02.07.15 р.) якісно підтвердило наявність РНК вірусу ГД. На основі отриманих даних встановлений діагноз: «Хронічний гепатит В з дельта-агентом (ПЛР ДНК HBV (+) і РНК HDV (+)), F4, A3, гепатоспленомегалія, тромбоцитопенія». Враховуючи стадію фіброзу (F4), наявність антитіл до двоспіральної ДНК, хворій запропоновано тенофовір у добовій одноразовій дозі 300 мг впродовж 24 місяців [17].

При контрольному відвідуванні КАП ОКІЛ (28.07.15 р.) стан хворої дещо покращився: менше турбують загальна слабкість, знижена працездатність. В даних об'єктивного обстеження суттєвої динаміки не виявлено. Лабораторне обстеження: ЗАК (28.07.15 р.): гемоглобін 147 г/л, еритроцити  $4,48 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити  $6,34 \times 10^9$ /л, LY 22,1 %, MI 8,4 %, GR 69,5 %, тромбоцити  $177 \times 10^9$ /л, ШОЕ 22 мм/год. Біохімічне дослідження (28.07.15 р.): загальний білірубін 46,1 мкмоль/л, прямий 27,1 мкмоль/л, АлАТ 152 од./л, ГГТ 39 од./л, альбумін 47 г/л, загальний білок 76 г/л.

28.09.15 р. стан хворої ближче до задовільного. Скарги на незначні неприємні відчуття у правому підребер'ї. Шкіра майже звичайного кольору, склери з натяком на жовтяничність. Легені і серце в межах норми. Язик чистий, вологий. Живіт при пальпації неболючий. Печінка +1,5 см нижче реберної дуги, щільної консистенції, край загострений, поверхня гладка. Селезінка збільшена на 1 см, щільно-еластичної консистенції.

Лабораторні показники: ЗАК – гемоглобін 145 г/л, еритроцити  $4,40 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити  $5,45 \times 10^9$ /л, LY 28,3 %, MI 7,9 %, GR 63,8 %, тромбоцити  $145 \times 10^9$ /л, ШОЕ 23 мм/год; біохімія крові – загальний білірубін 37,2 мкмоль/л, прямий 14,8 мкмоль/л, АсАТ 147 од./л, АлАТ 142 од./л, ГГТ 32 од./л, альбумін 29,9 г/л, загальний білок 72 г/л.

На 110-й день лікування тенофовіром (01.10.15 р.) хвора пройшла повторне дослідження крові на РНК HDV і ДНК HDV методом ПЛР, яке виявилось негативним. Стверджувати про повне зникнення вірусів з крові наразі не є можливим через досить низьку аналітичну чутливість дослідження (255 копій/мл). Однак під впливом лікування тенофовіром у даної хворої досягнуто значного зменшення кількості ДНК і РНК вірусних гепатитів, а можливо і повного зникнення. Зменшення або відсутність вірусу є прогностично доброю ознакою у перебігу хронічних

гепатитів і формуванні цирозу печінки [18]. Тривалість досягнутого терапевтичного ефекту потребує подальшого спостереження за хворою.

Таким чином, тенофовір можна рекомендувати у лікуванні хворих на хронічну HDV-інфекцію, особливо за наявності протипоказань до застосування інтерферонотерапії.

### Література

1. Heidrich B. Treatment options for hepatitis delta virus infection / B. Heidrich, M.P. Manns, H. Wedemeyer // *Curr Infect. Dis. Rep.* – 2013. – Vol. 15, N 1. – P. 31-38.
2. Delta-infection and suppression of hepatitis B virus replication in chronic HBsAg carriers / [K. Krogsgaard, P. Kryger, J. Aldershvile et al.] // *Hepatology.* – 1987. – N 7. – P. 42-45.
3. Acute and chronic hepatitis delta virus infection: direct or indirect effect on hepatitis B virus replication? / [P. Farci, P. Karayiannis, M.E. Lai et al.] // *J. Med. Virol.* – 1988. – N 26. – P. 279-288.
4. Порохницький В.Г. Вірусні гепатити / В.Г. Порохницький, В.С. Топольницький. – К.: Книга-плюс, 2010. – 480 с.
5. Учайкин В.Ф. Инфекционная гепатология: руководство для врачей / В.Ф. Учайкин, Т.В. Чередниченко, А.В. Смирнов. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2012. – 640 с.
6. Hepatitis B Virus Replication in Acute Hepatitis B. Virus-hepatitis Delta Coinfection and Acute Hepatitis Delta Superinfection / [I.J. Genesca, R. Jardi, M. Butti et al.] // *Hepatology.* – 1987. – Vol. 7, N 3. – P. 569-572.
7. Influence of delta infection on severity of hepatitis B / [A. Smedile, P. Farci, G. Verme et al.] // *Lancet.* – 1982. – Vol. 2, N 8305. – P. 945-947.
8. Chronic hepatitis B carriers of hepatitis B surface antigen with intrahepatic expression of the delta antigen. An active and progressive disease unresponsive to immunosuppressive treatment / [M. Rizzetto, G. Verme, S. Recchia et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 1983. – Vol. 98, N 4. – P. 437-441.
9. Шифф Ю.Р. Болезни печени по Шиффу / Ю.Р. Шифф, М.Ф. Соррел, У.С. Мэддрей: пер. с англ. В.Т. Ивашкина, Е.А. Климовой, И.Г. Никитина, Е.Н. Широковой. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2010. – 398 с.
10. Maraolo A. Letter: the potential success of long-term therapy of chronic delta hepatitis with peginterferon alfa / A. Maraolo, F. Minervini, G. Tosone // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2015. – N 41. – P. 595.
11. Long-term therapy of chronic delta hepatitis with peginterferon alfa / [T. Heller, Y. Rotman, C. Koh et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2014. – N 40. – P. 93-104.
12. Resolution of chronic delta hepatitis after 12 years of interferon alfa therapy / [D.T. Lau, D.E. Kleiner, Y. Park et al.] // *Gastroenterology.* – 1999. – N 117. – P. 1229-1233.
13. Understanding hepatitis virus dynamics and antiviral efficacy of the prenylation inhibitor lonafarnib / [L. Canini, C. Koh, S.J. Cotler et al.] // *Hepatology.* – 2014. – N 60. – P. 32A-91A.
14. Prenylation inhibition with lonafarnib decreases hepatitis D levels in humans / [C. Koh, C. Yurdaydin, S. Cooper et al.] // *Hepatology.* – 2014. – N 60. – P. 92A-196A.
15. A proof-of-concept Phase 2a clinical trial with HBV/HDV entry inhibitor Myrcludex B / [P. Bogomolov, N. Voronkova, L. Allweiss et al.] // *Hepatology.* – 2014. – N 60. – P. 1267A-1290A.
16. Wedemeyer H. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead / H. Wedemeyer, M.P. Manns. – *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. – N 7. – P. 31-40.
17. Инфекционные болезни. Фармакотерапия / Под ред. Л.В. Мороз. – К.: Доктор-Медиа, 2011. – 440 с.
18. Абдурахманов Д.Т. Возможен ли регресс фиброза печени при хроническом вирусном гепатите? / Д.Т. Абдурахманов, М.В. Северов // *Клиническая фармакология и терапия.* – 2011. – № 20 (1). – С. 21-25.

### CASE OF SUCCESSFUL ADMINISTRATION OF TENOFOVIR IN PATIENTS WITH CHRONIC HDV-INFECTION WITH SEVERE FIBROSIS

A.I. Kohutych

**SUMMARY.** *Chronic HDV-infection most often occurs in severe forms of hepatitis with rapid formation of liver cirrhosis and development of liver failure, but the effective treatment is at an early stage of development. The possibility of antiviral therapy significantly limited if there are contraindications, especially in distinct liver fibrosis. The article is an example of effective use of tenofovir in patients with chronic HDV-infection with fibrosis F4.*

**Key words:** *chronic hepatitis D, treatment, tenofovir.*

Отримано 10.11.2015 р.