

Анализ неэффективной противовирусной терапии пегилированным интерфероном и рибавирином у больного хроническим гепатитом С, инфицированного HCV 2-го генотипа

О.О. ЗНОЙКО¹, К.Р. ДУДИНА¹, А.Н. КОЗИНА¹, О.В. КАЛИНИНА², Н.Д. ЮШУК¹

¹ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ²ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Описан клинический случай неэффективности двухкомпонентной противовирусной терапии (пегилированный интерферон и рибавирин) у больного хроническим гепатитом С, инфицированного вирусом гепатита С (HCV) 2-го генотипа по данным коммерческой тест-системы. Анализ неблагоприятных прогностических факторов неэффективности противовирусной терапии — ПВТ (рекомбинантный вариант HCV RF2k/1b, высокий уровень вирусной нагрузки до начала терапии, неблагоприятный генотип интерлейкина-28В, высокий индекс массы тела, необходимость снижения дозы рибавирина после 12-й недели ПВТ в связи с развитием нежелательных явлений на срок менее 4 нед) у данного пациента показал, что отсутствие достижения вирусологического ответа связано в основном с наличием у него рекомбинантного варианта HCV, эффективность лечения которого сопоставима с таковой при HCV 1-го генотипа и наличием ожирения. В связи с этим рекомендовано при выявлении HCV 2-го генотипа дополнительно выполнять секвенирование региона NS5B генома HCV для исключения рекомбинантного варианта вируса, и в случае его выявления больному показана высокоэффективная безинтерфероновая терапия препаратами прямого противовирусного действия по схеме лечения инфекции HCV 1-го генотипа.

Ключевые слова: рекомбинантные варианты HCV, RF2k/1b, хронический гепатит С, противовирусная терапия.

Analysis of ineffective antiviral therapy with pegylated interferon and ribavirin in a patient with chronic hepatitis C infected with HCV genotype 2

О.О. ZNOYKO¹, K.R. DUDINA¹, A.N. KOZINA¹, O.V. KALININA², N.D. YUSHCHUK¹

¹A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Saint Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Saint Petersburg, Russia

The paper describes a case of ineffective dual antiviral therapy (pegylated interferon and ribavirin) in a patient with chronic hepatitis C infected with hepatitis C virus (HCV) genotype 2 according to the data from the use of a commercial test system. Analysis of the predictors of failure of antiviral therapy (AVT) (the HCV recombinant variant RF2k/1b, a high viral load before the start of therapy, an unfavorable IL-28B genotype, a high body mass index, and a need for a lower ribavirin dose after 12 weeks of AVT because of adverse reactions for less than 4 weeks) in this patient has shown that no virological response is mainly associated with the presence of the HCV recombinant variant, the treatment effectiveness of which is comparable with that in HCV genotype 1 and obesity. In this connection, when HCV genotype 2 is identified, sequencing the NS5B region of the HCV genome is additionally recommended to rule out the virus recombinant strain and, if it is detected, highly effective interferon-free therapy with direct-acting antivirals is indicated.

Keywords: HCV recombinant variants, RF2k/1b, chronic hepatitis C, antiviral therapy.

АлАТ — аланинаминотрансфераза
АсАТ — аспаратаминотрансфераза
ИМТ — индекс массы тела
ПВТ — противовирусная терапия

УВО — устойчивый вирусологический ответ
ХГС — хронический гепатит С
HCV — вирус гепатита С

Приводим клинический случай неэффективности двухкомпонентной противовирусной терапии (пегилированный интер-

ферон и рибавирин) у больного хроническим гепатитом С (ХГС), инфицированного вирусом гепатита С (HCV) 2-го генотипа по данным коммерческой тест-системы.

Сведения об авторах:

Дудина Кристина Рубеновна — д.м.н., доц. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Козина Анастасия Николаевна — асп. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Калинина Ольга Викторовна — д.б.н., в.н.с. лаб. молекулярной микробиологии ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера»

Ющук Николай Дмитриевич — проф., президент ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, акад. РАН

Пациент О., 1974 года рождения 12.12.13 обратился за консультацией по поводу ХГС на кафедру инфекционных болезней и эпидемиологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Жалоб и снижения толерантности к физическим нагрузкам нет. Из анамнеза известно, что впервые антитела к HCV выявлены в фев-

Контактная информация:

Знойко Ольга Олеговна — д.м.н., проф. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова; 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 63; тел.: +7(495)490-4439; e-mail: olgaznoyko@yandex.ru

рале 2012 г. при обследовании перед плановой операцией по поводу пупочной грыжи. В анамнезе пациента нет данных о хирургических вмешательствах, переливании крови. Употребление внутривенно психоактивных веществ отрицал. По данным медицинской документации, в биохимических анализах крови уровень аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспаратаминотрансферазы (АсАТ) не превышал пределов двукратного увеличения относительно нормы (от 10.09.13: АлАТ 52 ед/л, АсАТ 40 ед/л). По данным транзитной фиброэластометрии прибором FibrosScan 502 F01301 от 10.09.12 выявлен фиброз печени 2-й стадии (F2) по шкале METAVIR (7,8 kPa). Сопутствующие заболевания: ожирение II стадии (с 25 лет отмечает увеличение массы тела, за последние 15 лет на 25 кг), миопия слабой степени обоих глаз. Алкоголь употребляет 1 раз в месяц (вино), не курит. Женат, двое детей, все члены семьи здоровы. Работает менеджером.

Объективно: состояние удовлетворительное, рост 172 см, избыточного питания (жировые отложения в основном на животе и спине, масса тела 108,2 кг, индекс массы тела — ИМТ — 36 кг/м²). Вторичных печеночных знаков нет. Артериальное давление 130/93 мм рт.ст. Печень и селезенка пальпаторно не увеличены, асцит нет, в остальных органах без особенностей. Пациенту рекомендовано снижение массы тела перед проведением противовирусной терапии (ПВТ), ограничение жиров и углеводов. Однако пациент в период с 12.13 г. по 02.14 г. не смог снизить массу тела более чем на 2 кг, был высоко мотивирован на ПВТ, настаивал на скорейшем ее начале. По данным дополнительного обследования в феврале 2014 г., 2-й генотип HCV, уровень РНК HCV составил 27 327 265 МЕ/мл, общий билирубин 12,1 мкмоль/л (прямой билирубин 3,8 мкмоль/л), щелочная фосфатаза 89 ед/л, γ -глутамилтранспептидаза 164 ед/л, креатинин 78 мкмоль/л, глюкоза 6 ммоль/л. Не выявлено клинически значимых изменений в общем анализе крови. Тиреотропный гормон 0,776 мЕд/л, rs12979860 гена ИЛ-28В Т/Т, rs8099917 гена ИЛ-28В Т/Г. При ультразвуковом исследовании брюшной полости выявлены признаки гепатомегалии, диффузных изменений поджелудочной железы, спленомегалии, экзогенной «взвеси» в полости желчного пузыря.

С 17.03.14 пациенту назначена комбинированная ПВТ: пегинтерферон в дозе 1,5 мкг/кг (159,3 мкг — 0,8 мл) подкожно 1 раз в неделю, рибавирин (доза рассчитана по массе тела) — 1400 мг/сут внутрь ежедневно после еды. На фоне ПВТ зарегистрированы нежелательные явления: лейкопения до $2,42 \cdot 10^9$ /л от 09.06.14, нейтропения до $0,96 \cdot 10^9$ /л от 02.08.14, снижение уровня гемоглобина до 99 г/л от 11.07.14, потеря массы тела к 02.09.14 до 96,5 кг (более 5%).

На 4-й неделе ПВТ уровень РНК HCV составил 172 579 МЕ/мл, к 12-й неделе — 2349 МЕ/мл, зарегистрирован частичный ранний вирусологический ответ, продолжено лечение до 24 нед. В связи с уровнем гемоглобина менее 100 г/л пациенту снижена доза рибавирина до 1000 мг/сут на 14 дней после 12-й недели лечения и затем повышена до 1200 мг/сут. Уровень РНК HCV в крови к 24-й неделе лечения составил 46 МЕ/мл, вирусологический ответ не достигнут, терапия отменена вследствие неэффективности.

В рамках научной работы исследована хранящаяся в банке образцов при температуре -70°C замороженная аликвота плазмы крови пациента от 24.01.14 (взята до начала терапии). Для точной идентификации генотипа выполнено секвенирование региона NS5B генома HCV из РНК вируса, выделенной из этого об-

разца: выявлен рекомбинантный вариант HCV RF2k/1b (т.е. геном вируса, кодирующий структурные белки HCV, принадлежит 2-му генотипу, а неструктурные белки — генотипу 1b). На основании последних исследований показано, что у больных ХГС, инфицированных HCV рекомбинантных вариантов, эффективность ПВТ очень низкая в отличие от эффективности у пациентов, инфицированных HCV 2-го генотипа, составляющей 80—90% даже при наличии укороченного курса.

У данного пациента, не достигшего устойчивого вирусологического ответа (УВО) на стандартном курсе ПВТ пегилированным интерфероном и рибавирином, рассчитанном на 2-й генотип HCV, выявлен ряд неблагоприятных факторов — предикторов неэффективности ПВТ. Вклад каждого из них нуждается в обсуждении: рекомбинантный вариант HCV RF2k/1b, высокая вирусная нагрузка до начала терапии, неблагоприятные генотипы ИЛ-28В, высокий ИМТ, необходимость снижения дозы рибавирина после 12-й недели ПВТ в связи с развитием нежелательных явлений на срок менее 4 нед. Высокая вирусная нагрузка и неблагоприятные генотипы ИЛ-28В клинически значимы для ответа на ПВТ при инфицировании HCV 1-го генотипа, в то время как при 2-м и 3-м генотипах они играют меньшую роль [1]. Однако в связи с тем что пациент инфицирован HCV рекомбинантного варианта RF2k/1b, эти факторы, вероятно, могли повлиять на эффективность ПВТ. Влияние на эффективность ПВТ при ХГС высокого ИМТ, коррелирующего с наличием стеатоза печени (независимый предиктор неэффективной терапии) и более высокой исходной вирусной нагрузкой при инфицировании HCV 2-го и 3-го генотипов, широко обсуждается в научной литературе. Так, в работе A. Alsio [2] убедительно показано влияние ожирения на эффективность лечения больных, инфицированных HCV 2-го и 3-го генотипов: УВО достигли 89% пациентов с ИМТ ≤ 30 кг/м² и только 62% пациентов с ИМТ > 30 кг/м². Изменение дозы рибавирина осуществлялось не более чем на 14 дней и после 12-й недели лечения, что не могло повлиять на исход лечения.

Анализ всех изложенных предикторов ответа на ПВТ свидетельствует, что неэффективность лечения связана в основном с наличием у пациента рекомбинантного варианта HCV, эффективность лечения при котором сопоставима с таковой при HCV 1-го генотипа, и ожирением [3]. В случае выявления 2-го генотипа HCV при обследовании больных ХГС необходимо выполнять секвенирование региона NS5B генома HCV для исключения рекомбинантного варианта вируса, что поможет выработать правильную тактику лечения. В данном клиническом случае наличие высокой вирусной нагрузки у пациента, инфицированного вирусом рекомбинантного варианта, предполагает неэффективность даже 48-недельного курса терапии пегилированным интерфероном и рибавирином. Таким образом, ретроспективная оценка клинической ситуации показывает, что в аналогичных случаях пациентам показана высокоэффективная безинтерфероновая терапия препаратами прямого противовирусного действия по схеме лечения больных ХГС, вызванного HCV 1-го генотипа.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (приоритетное направление деятельности РНФ «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований отдельными научными группами», соглашение № 14–15–00546).

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Chen Y, Xu HX, Wang LJ, Liu XX, Mahato RI, Zhao YR. Meta-analysis: IL28B polymorphisms predict sustained viral response in HCV patients treated with pegylated interferon- α and ribavirin. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36(2):91–103. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05131.x.
- Alsio Å, Rembeck K, Askarieh G, Christensen PB, Färkkilä M, Langeland N, Buhl MR, Pedersen C, Mørch K, Haagmans BL, Nasic S, Westin J, Hellstrand K, Norrans G, Lagging M. Impact of obesity on the bioavailability of peginterferon- α 2a and ribavirin and treatment outcome for chronic hepatitis C genotype 2 or 3. *PLoS One.* 2012;7(5):e37521. doi: 10.1371/journal.pone.0037521.
- Craxi A, Piccinino F, Ciancio A, Iannacone C, Deodato B, Golotta C, Ascione A. Real-world outcomes in patients with chronic hepatitis C: primary results of the PROBE study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014;26(4):388–395. doi: 10.1097/MEG.000000000000039.

Поступила 04.12.2015