



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТЕРАПИИ БУЛЕВИРТИДОМ ХРОНИЧЕСКОЙ HDV-ИНФЕКЦИИ

Н. А. Илларионова, С. С. Слепцова

Северо-Восточный федеральный университет им. М. К. Аммосова, Якутск, Россия

Введение. Республика Саха (Якутия) – эндемичный регион по хроническому гепатиту D (ХГД), где показатели выявления антител к дельта вирусу (HDV) составляют 35% [3]. Актуальность проблемы HDV-инфекции определяется также его агрессивным и быстро прогрессирующим течением. В 2019 г. в России для лечения ХГД был зарегистрирован препарат «Булевиртид». В трех рандомизированных исследованиях отмечалась высокая частота вирусологического, биохимического ответа, а также хорошая переносимость и безопасность.

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность применения «Булевиртида» в терапии хронической HDV-инфекции.

Материал и методы. Представлен клинический пример пациентки Л., страдающей хронической формой HDV-инфекции, получающей противовирусную терапию.

Результаты. «Булевиртид» продемонстрировал высокую эффективность, что подтверждается развитием вирусологического ответа в течение первых 14 недель терапии и снижением HDV РНК до неопределяемого уровня к 29-й неделе терапии.

Выводы. Необходимо широкое внедрение «Булевиртида» для лечения пациентов с ХГД ввиду его высокой эффективности и безопасности.

Ключевые слова: хронический гепатит D, противовирусная терапия, эффективность, безопасность.

A CLINICAL CASE OF BULEVIRTIDE THERAPY FOR CHRONIC HDV-INFECTION

N. A. Illarionova, S. S. Sleptsova

North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosova, Yakutsk, Russia

Background. The Republic of Sakha (Yakutia) is an endemic region for chronic hepatitis D, where the detection rate of antibodies to the delta virus is 35% [3]. The urgency of the problem of HDV infection is also determined by its aggressive and rapidly progressive course. In 2019, Bulevirdide, a drug for the treatment of chronic delta hepatitis, was registered in Russia. Three randomized trials showed a high rate of virological, biochemical response, as well as good tolerability and safety.

Objective – to evaluate the efficacy and safety of Bulevirdide in the treatment of chronic HDV infection.

Material and methods. A clinical case of a patient L. suffering from a chronic form of HDV infection receiving antiviral therapy is presented.

Results. Bulevirdide demonstrated high efficacy, as evidenced by the development of a virological response during the first 14 weeks of therapy and a decrease in HDV RNA to an undetectable level within 29.

Conclusions. It is necessary to widely introduce Bulevirdide for the treatment of patients with chronic delta hepatitis due to its high efficacy and safety.

Keywords: chronic hepatitis D antiviral therapy, efficacy, safety.

Автор, ответственный за переписку

Илларионова Надежда Александровна, Медицинский институт Северо-Восточного федерального университета им. М. К. Аммосова; e-mail: nadya.illarionova.98@bk.ru

Corresponding author:

N. A. Illarionova, North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosova, e-mail: nadya.illarionova.98@bk.ru

Для цитирования: Илларионова, Н. А. Клинический случай терапии булевиртидом хронической HDV-инфекции / Н. А. Илларионова, С. С. Слепцова // Гепатология и гастроэнтерология. 2023. Т. 7, № 1. С/ 89-92. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2023-7-1-89-92/>

For citation: Illarionova NA, Sleptsova SS. A clinical case of bulevirdide therapy for chronic HDV-infection. Hepatology and Gastroenterology. 2023;7(1):89-92. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2023-7-1-89-92.>

Введение

По данным ряда авторов, 257 млн человек в мире страдают хроническим вирусным гепатитом В (ХГВ), из которых 5% имеют HDV-инфекцию. В Российской Федерации число HBsAg-позитивных лиц составляет около 5 млн [3].

Республика Саха (Якутия) (РС (Я)) – эндемичный регион по ХГВ с D-агентом, где показатель

выявления антител к HDV на отдельных территориях составляет 35% [3]. По данным регистра «Хронические вирусные гепатиты в РС (Я)» на 01.01.2023 г., количество пациентов, страдающих HDV-инфекцией, составило 1246 человек [6]. Однако истинная пораженность может быть выше в связи с отсутствием обязательной регистрации случаев HDV-инфекции, а также слож-

ностью диагностики, связанной с отсутствием специализированных тест-систем и целенаправленным выявлением антител к HDD у HBsAg-положительных лиц в отдаленных районах Якутии.

Актуальность проблемы HDV-инфекции определяется не только широкой распространенностью в регионе, а также агрессивным и быстро прогрессирующим течением данной формы гепатита. ХГВ с D-агентом в короткие сроки приводит к развитию цирроза печени, что значительно снижает длительность и качество жизни пациентов. В частности, в РС (Я) доля цирроза печени в исходе HDV-инфекции составляет 43% [6]. Помимо перечисленных выше факторов, HDV-инфекция представляет большую угрозу для HBsAg-положительных лиц в связи со сложностью в полном охвате этих пациентов эффективной этиотропной терапией.

В 2019 г. в России впервые зарегистрировано лекарственное средство (ЛС) для лечения ХГВ с D-агентом у взрослых – «Булевертид». Он является ингибитором NTCP-рецептора и препятствует проникновению HBV и HDV в клетку. В трех рандомизированных контролируемых открытых сравнительных исследованиях отмечалась высокая частота вирусологического и биохимического ответа, а также хорошая переносимость и безопасность данного ЛС [4].

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность применения ЛС «Булевертид» в качестве противовирусной терапии (ПВТ) хронической HDV-инфекции.

Материал и методы

Проведен ретроспективный и проспективный анализ данных истории болезни пациентки с хронической формой HDV-инфекции, получающей терапию «Булевертидом».

Результаты

Представлен клинический пример пациентки Л., страдающей ХГВ с развитием цирроза печени, получающей терапию инновационным противовирусным препаратом «Булевертид».

Женщина Л., 52 лет, до лечения предъявляла жалобы на слабость, утомляемость, тяжесть в правом подреберье. Из анамнеза заболевания известно, что ХГВ диагностирован впервые в 2016 г. В то время на фоне видимого благополучия стала беспокоить лихорадка до 38°C нарастающего характера в течение трех дней с ломотой в теле. Пациентка обратилась в районную больницу, где при проведении обследования впервые были выявлены антитела к HDV.

В семье пациентки инфицированных HDV нет, операций, гемотрансфузий не было. Ранее гепатитом В, с ее слов, не болела и не была привита. Заражение связывает с лечением в частной стоматологической клинике в Китае в 2015 г.

С 2016 г. состоит на диспансерном наблюдении у инфекциониста по месту жительства. Ежегодно проходит обследование, соблюдает диету, выполняет все рекомендации лечащего врача. Противовирусную терапию не получала, диагноз цирроза печени впервые установлен в 2020 г. Получала периодически патогенетическую поддерживающую терапию.

С января 2022 г. пациентка отмечает ухудшение состояния в виде нарастающей слабости, чувства тяжести в правом подреберье, носовых кровотечений, снижения памяти. В июне 2022 г. находилась на стационарном лечении в отделении для лечения пациентов с вирусными гепатитами Якутской республиканской клинической больницы.

Объективно: общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Конституция нормостеническая. Рост – 162 см, вес – 53 кг, ИМТ – 20,2 кг/м². Кожные покровы чистые, влажные. Пальмарная эритема слабо выражена, имеются единичные телеангиоэктазии на груди. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧД – 16 в минуту, сатурация – 98%. Тоны сердца приглушенные, ритмичные, частота сердечных сокращений – 76 в минуту, АД – 100/70 мм рт. ст. Язык обложен белым налетом, влажный. Живот мягкий, участвует в акте дыхания, чувствительный при пальпации в правом подреберье. Печень не увеличена, размеры печени по Курлову 9×8×7 см. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Диурез адекватный. Стул оформленный, регулярный. Периферических отеков нет.

Результаты лабораторных и инструментальных исследований: ПЦР на РНК HDV – 5 200 000 копий/мл от 10.06.2022 г., по данным эластометрии печени от 30.03.2022 г. диагностирован фиброз II-III стадии (10.7кПа).

Клинический диагноз: основной – ХГВ с D-агентом в стадии моно-репликации HDV, высокая ВН (HDV RNA 5 200 000 копий/мл), с исходом в цирроз печени, класс А по Чайлд-Пью (5 баллов), MELD 3 балла.

Осложнение основного заболевания: вторичная тромбоцитопения.

Сопутствующие заболевания: гемангиома S7 печени; желчнокаменная болезнь, хронический калькулезный холецистит вне обострения; хронический гастрит вне обострения; интрамуральная лейомиома матки; миопия слабой степени.

Рекомендована ПВТ ЛС «Булевертид» по 2 мг подкожно в сутки в комбинации с пегилированным интерфероном (Пег-ИФН) в течение 48 недель. С 10.06.2022 г. пациентка начала ПВТ,

переносимость препарата была хорошая, нежелательных реакций не зарегистрировано. Субъективно на фоне терапии отмечает улучшение общего самочувствия, уменьшение чувства тяжести в подреберье, астенических проявлений.

Данные лабораторных исследований в динамике представлены на рисунках 1, 2, 3. Имелись подъемы уровня трансаминаз на 6, 22 и 37-й неделях ПВТ с максимальным подъемом АСТ до 93,1 ед/л к 37-й неделе ПВТ, что связано с прие-

мом пегилированного интерферона и его побочными явлениями (рис. 1).

Показатели уровней лейкоцитов и тромбоцитов у пациентки Л. на фоне терапии Булевертидом представлены на рисунках 2, 3.

По данным эластометрии печени от 18.03.2023 г. выявлены: улучшение показателей, фиброз 0-I степени (7.8 кПа). По УЗИ органов брюшной полости и малого таза от 15.11.2022 г. обнаружены диффузные изменения паренхимы печени. Полипоз желчного пузыря. МРТ органов брюшной полости от 24.11.2022 г. показала наличие цирроза печени, гемангиомы S7 печени, желчнокаменной болезни и спленомегалии. Эзофагогастродуоденоскопия от 15.11.2022 г. показала наличие рефлюкс-эзофагита, поверхностного гастрита и дуодено-гастрального рефлюкса.

В настоящее время пациентка продолжает ПВТ «Булевертид» по 2 мг п/к 1 раз в сутки в комбинации с ПЕГ-ИФН 80 мкг п/к 1 раз в неделю. Жалоб нет, на фоне лечения субъективно отмечает улучшение общего самочувствия.

Обсуждение

В данном клиническом случае цирроз печени сформировался у женщины 52 лет, не имеющей вредных привычек и хронических заболеваний, в исходе хронической HDV-инфекции в течение четырех лет, что подтверждает агрессивность и быстро прогрессирующее течение данной формы парентерального гепатита.

До начала ПВТ пациентка отмечала постепенное ухудшение состояния, проявляющееся нарастанием слабости, утомляемости, тяжести в правом подреберье.

На фоне лечения Л. субъективно заметила улучшение общего самочувствия, уменьшение выраженности симптомов астении.

В течение всего периода лечения «Булевертидом» отмечается волнообразное изменение уровня печеночных трансаминаз с максимальным повышением до 3 норм, что может быть следствием применения Пег-ИФН. С действием Пег-ИФН можно также связать развитие вторичной тромбоцитопении ($80,3 \times 10^9/\text{л}$) на 22-й неделе, что согласуется

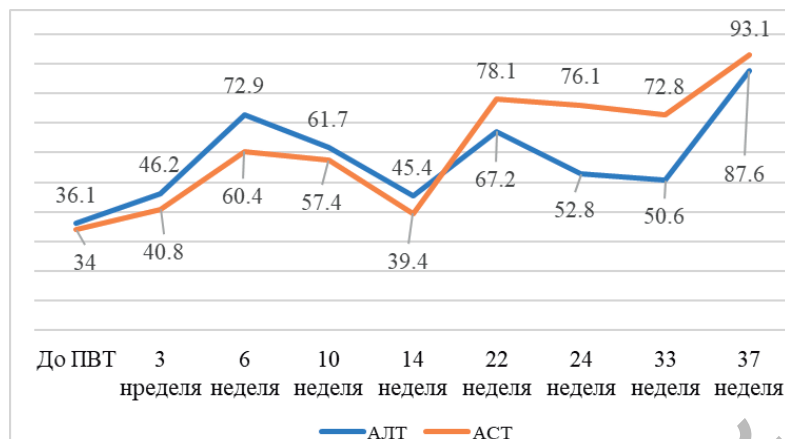


Рисунок 1. – Динамика показателей трансаминаз в период противовирусной терапии, Ед/л

Figure 1. – Aspartate transaminase (AST) and Alanine transaminase (ALT)

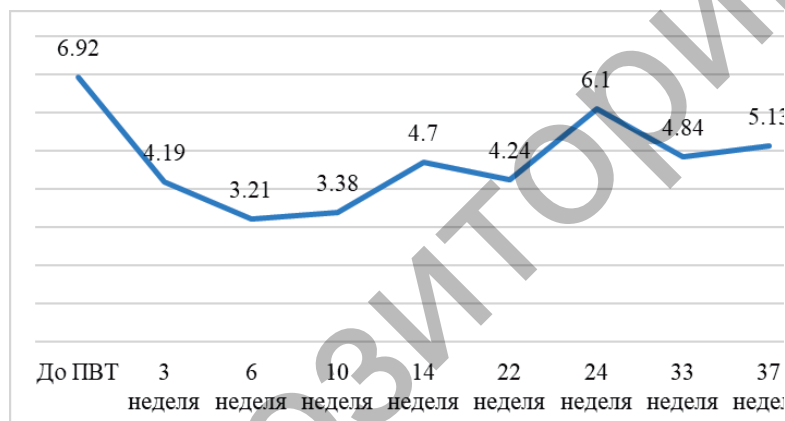


Рисунок 2. – Динамика уровня лейкоцитов в период противовирусной терапии, $10^9/\text{л}$

Figure 2. – Dynamics of the level of leukocytes during antiviral therapy

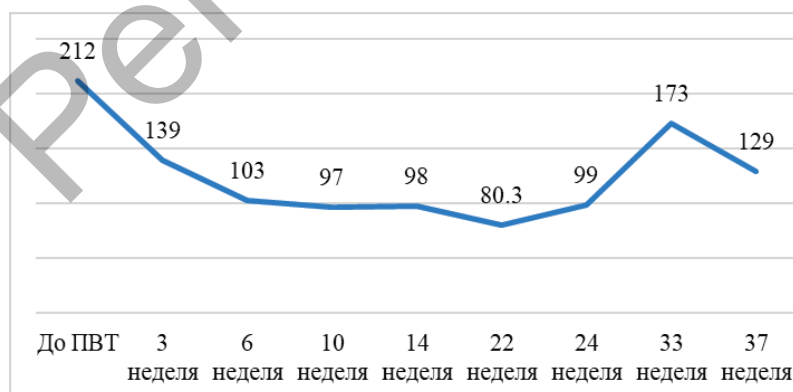


Рисунок 3. – Динамика уровня тромбоцитов в период противовирусной терапии

Figure 3. – Dynamics of platelet levels during antiviral therapy

с данными рандомизированного исследования MYR203, где тромбоцитопения на фоне комбинированной ПВТ наблюдалась в 60% случаев, тогда как на фоне монотерапии препаратом «Булевертид» – в 12%. Однако к 33-й неделе ПВТ наблюдается тенденция к нормализации уровня тромбоцитов – $173 \times 10^9/\text{л}$.

Вирусологический ответ на ПВТ в виде значимого снижения уровня виремии HDV RNA до 160 копий/мл отмечен на 14-й неделе, а с 29-й недели HDV RNA не определялся (ПЦР), что свидетельствует о высокой эффективности препарата «Булевертид».

На фоне лечения отмечается также улучшение гистологических показателей (по данным эластометрии печени), степень фиброза на фоне лечения снизилась со II-III до 0-I стадии, на 2,9 КПа.

За весь период наблюдения не зарегистрировано серьезных нежелательных реакций, вызванных применением препарата «Булевертид», что подтверждает его безопасность и соответствует результатам проведенных рандомизированных исследований.

Выводы

Таким образом, в представленном клиническом примере препарат «Булевертид» продемонстрировал высокую эффективность, что подтверждается развитием вирусологического ответа в течение первых 14 недель ПВТ и снижением HDV РНК до неопределяемого уровня в течение 29 недель. Необходимо также отметить отсутствие серьезных нежелательных реакций на фоне данного лечения.

В настоящее время «Булевертид» – единственное ЛС, введенное в клинические рекомендации и применяющееся в качестве терапии первой линии для лечения ХГД. Учитывая тот факт, что РС (Я) – эндемичный регион по HDV-инфекции, необходимо широкое внедрение данного ЛС для лечения пациентов с ХГВ с D-агентом, что в перспективе приведет к снижению осложнений основного заболевания и смертности, а также улучшению эпидемиологической обстановки в республике.

References

1. Yushchuk ND, Vengerov YuYa, editors. Infekcionnye bolezni. 2nd ed. Moskva: GEOTAR-Media; 2018. 1104 p. (Russian).
2. Ilchenko LJ, Isaeva OV, Malinnikova EJu, Mihajlov MI, Novak KE, Jesaulenko EV, Chulanov VP, Bogomolov PO. Hronicheskij virusnyj gepatit D (HVG D) u vzroslykh. Klinicheskie rekomendacii. Moskva; 2021. 42 p. (Russian).
3. Sleptsova SS. Parenteralnye virusnye gepatity i ih ishody v Respublike Saha (Jakutija). Moskva: Chehovskij Pechatnyj Dvor; 2017. 216 p. edn: ZHUOKX (Russian).
4. Bogomolov PO, Ivashkin VT, Bueverov AO, Syutkin VE, Sagalova OI, Sleptsova SS, Yushchuk ND, Gusev DA, Zhdanov KV, Chulanov VP. Jefferektivnost i bezopasnost bulevirtida v lechenii hronicheskogo gepatita D - rezultaty randomizirovannykh kontroliruemykh issledovanij [Efficacy and safety of bulevirtide in the treatment of chronic hepatitis D - results of randomized controlled trials]. Infekcionnye bolezni [Infectious diseases]. 2020;18(4):153-162. doi: 10.20953/1729-9225-2020-4-153-162. edn: ITCBJT. (Russian).
5. Registr bolnyh virusnymi gepatitami. Sistema monitoringa bolnyh virusnymi gepatitami [Internet]. Available from: <https://hepreg.ru/start.html>
6. Urban S, Neumann-Haefelin C, Lampertico P. Hepatitis D virus in 2021: virology, immunology and new treatment approaches for a difficult-to-treat disease. Gut. 2021;70(9):1782-1794. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323888.
7. Collier MG, Schillie S. 213 - Hepatitis B and Hepatitis D Viruses. In: Long SS, Prober CG, Fischer M, editors. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 5th ed. Cham: Elsevier; 2018. p. 1107-1114. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-40181-4.00213-9>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Вклад авторов:

Илларионова Н.А.: анализ и обобщение данных литературы, сбор и систематизация данных исследования, анализ полученных данных, обобщение результатов исследования, написание текста рукописи, оформление рукописи, работа с графическим материалом - 50%.

Слепцова С.С.: разработка концепции, обоснование концепции исследования, планирование исследования, интерпретация результатов, критический пересмотр рукописи, редактирование текста рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи - 50%.

Сведения об авторах:

Илларионова Надежда Александровна, Медицинский институт Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова; e-mail: nadya.illarionova.98@bk.ru;

Слепцова Снежана Спиридоновна – д-р мед. наук, доц.; Медицинский институт Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова; e-mail: sssleptsova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0103-4750

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

Financing. The study was performed without external funding.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Author's contribution:

Illarionova N.A.: analysis and generalization of literature data, collection and systematization of research data, analysis of the obtained data, generalization of research results, writing the text of the manuscript, design of the manuscript, work with graphic material - 50%.

Sleptsova S.S.: concept development, research concept substantiation, research planning, interpretation of results, critical review of the manuscript, editing of the text of the manuscript, approval of the final version of the manuscript - 50%.

Information about authors:

N. A. Illarionova, North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosova, e-mail: nadya.illarionova.98@bk.ru;

S. S. Sleptsova, PhD, MD (Medicine), Associate Professor, e-mail: sssleptsova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0103-4750

Поступила: 20.04.2023

Принята к печати: 27.04.2023

Received: 20.04.2023

Accepted: 27.04.2023