



Н. Н. Перепелюк, С. Г. Четвериков, Л. Г. Роша, Е. Л. Холодкова
Одесский национальный медицинский университет

Случай регресса фиброза печени у молодой пациентки

Проанализирован проспективно клинический случай, демонстрирующий принципиальную возможность регресса выраженного фиброза печени у молодой пациентки с коинфекцией вируса гепатита С/ВИЧ с положительной динамикой за счет элиминации коллагеновых волокон из синусоидов и переходом фиброза 3-го типа во 2-й. По нашему мнению, указанный эффект реализован за счет длительной комбинированной терапии адеметионином, урсодезоксихолевой кислотой и интерфероном α -2b с эпизодическим применением стимуляторов разных звеньев гемопоэза (эпоэтин- β , филграстим, элтромбопаг).

Ключевые слова: регресс выраженного фиброза печени, адеметионин, урсодезоксихолевая кислота, интерферон α -2b, стимуляторы гемопоэза.

Фиброз/цирроз печени — финальная стадия развития большинства хронических заболеваний печени. Наиболее частыми причинами хронических гепатитов является злоупотребление алкоголем, инфицирование вирусом гепатита В и/или С. В ряде случаев обнаруживается коинфекция вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

Вирус гепатита С (ВГ-С) и ВИЧ имеют общие пути и факторы заражения, в связи с чем существует высокая вероятность сочетания этих инфекций у пациентов. Согласно результатам эпидемиологических исследований распространенность инфекции ВГ-С среди ВИЧ-инфицированных лиц в Европейском регионе очень велика — 15–30% [1, 2].

Наличие одновременно двух инфекций сильно осложняет ведение больных. ВИЧ-инфекция ускоряет прогрессирование поражения печени, связанного с инфекцией ВГ-С. В нескольких исследованиях показано, что у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГ-С фиброз печени прогрессирует быстрее, чем у пациентов с моноинфекцией ВГ-С, даже с учетом таких факторов, как возраст, пол и употребление алкоголя [1, 3].

Клинический случай

Пациентка С. обратилась в Университетскую клинику Одесского национального медицинского университета в сентябре 2011 г. с жалобами

на периодические боли в правом подреберье и выпячивание пупка на протяжении 1 года. С диагнозом «хронический калькулезный холецистит, пупочная грыжа» была госпитализирована в хирургическое отделение Университетской клиники. В процессе обследования обратили внимание на преобладание желтухи, спленомегалии и асцита над симптоматикой холецистита. Холедохолитиаз или иные причины подпеченочной желтухи были исключены по результатам УЗИ и магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости.

Возраст пациентки на момент госпитализации — 34 года. Пациентка сообщила, что знает о наличии у нее ВГ-С и ВИЧ-инфекции, лечение этих инфекций ранее не проводилось. Пациентка отказалась от дообследования по поводу ВИЧ-инфекции и лечения этого заболевания, но согласилась сдать кровь для определения суммарных антител к ВИЧ. Результат положительный. Муж и 9-летний сын пациентки здоровы, результаты на тесты суммарных антител к ВГ-С и ВИЧ отрицательны у обоих.

Окончательный клинический диагноз: мелкоузловой цирроз печени (ВГ-С-генез), класс В по классификации Чайлда — Пью, портальная гипертензия, асцит, паренхиматозная желтуха. Желчнокаменная болезнь, хронический калькулезный холецистит. Класс В установлен вследствие оценки 9 баллов по классификации Чайлда — Пью (асцит — 2 балла, энцефалопатия —

1 балл, билирубин — 3 балла, альбумин — 2 балла, протромбиновый индекс — 1 балл).

Учитывая выраженность цитопенического синдрома (гемоглобин — 81 г/л, эритроциты — $2,54 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоциты — $3,0 \cdot 10^9$ /л, тромбоциты — $62 \cdot 10^9$ /л) и синдрома белково-синтетической недостаточности (снижение уровня альбумина и протромбина), в дооперационный период проведена комплексная терапия, направленная на снижение периоперационного риска. Одновременно проведено дообследование, выявившее отсутствие антимитохондриальных антител и пограничный титр антинуклеарных антител. Титр суммарных антител к вирусу гепатита С превышал референтные значения в 14 раз. Генотип вируса гепатита С типирован как 3, количественное определение вирусемии (PCR HCV quantitative) — менее 750 копий/мл. Аутоиммунные антитела к эритроцитам в прямой и непрямой пробах Кумбса не выявлены. Кроме того, пациентка предоставила результаты фибротеста/актитеста, выполненного 06.07.2011 г., который подтвердил критическую степень фиброза (0,98; F4) при незначительной активности процесса (0,2; A0).

07.09.2011 г. выполнено лапароскопическое вмешательство (ревизия печени и желчного пузыря (подтвержден мелкоузловой цирроз и отсутствие острого воспаления желчного пузыря), биопсия печени в V сегменте и пластика передней брюшной стенки). Биопсия сопровождалась интенсивным кровотечением, которое было остановлено коагуляцией и гемостатической сеткой Surgycel.

При гистологическом исследовании (рис. 1) обнаружен выраженный фиброз портальных трактов с отложением в них длинных волокон

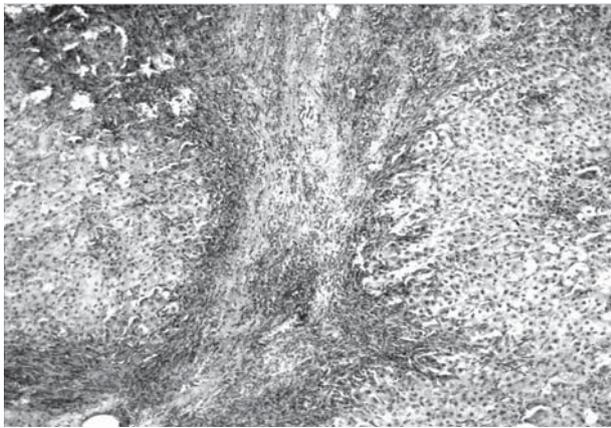


Рис. 1. Толстые фиброзные септы с формированием ложных долек, отложением волокон коллагена как в междольковых септах, так и в синусоидах (3-й тип фиброза). Окрашивание по Ван Гизону. $\times 40$

коллагена и сплошных — во всех синусоидах — капилляризация (3-й тип). Активность умеренная — явления периполеза и единичные — эмпериполеза. Доля фиброза — 45–50% от ткани биоптатов. Инфильтраты: в соединительнотканых тяжах преобладают лимфоциты и гистиоциты, примесь гранулоцитов от минимальной до умеренной, в синусоидах — смешанные инфильтраты из лимфоцитов, гистиоцитов, гранулоцитов. Четких признаков вирусного поражения ядер нет. Доля двухъядерных и многоядерных форм гепатоцитов — 25–30%.

После выписки из стационара пациентке была назначена комбинированная терапия: рекомбинантным интерфероном $\alpha 2-b$ ректально в дозе 1000000 МЕ/сут, адеметионином в дозе 1200 мг/сут, урсодезоксихолевой кислотой в дозе 500 мг/сут и спиронолактоном в дозе 100 мг/сут. Продолжительность интерферонотерапии — 8 мес.

От попытки эрадикации ВГ-С путем использования рекомендованных дозировок рекомбинантного интерферона в сочетании с пероральным приемом рибаверина решено было воздержаться из-за прогнозируемых побочных эффектов в виде прогрессирования/декомпенсации фиброза печени, а также усугубления анемии/лейкопении/тромбоцитопении до жизнеугрожающего состояния.

Адеметионин по 800–1200 мг/сут, урсодезоксихолевою кислоту по 500–750 мг/сут и спиронолактон по 50–200 мг/сут пациентка принимала на протяжении всего периода наблюдения.

Попытка корригировать анемию эпоэтином- β (общая доза за все время наблюдения — 26000 МЕ) привела к кратковременному эффекту с возникновением побочных явлений в виде диспепсии и головных болей. Применение филгратима с целью коррекции лейкопении (общая доза — 60000000 МЕ) способствовало кратковременному повышению уровня лейкоцитов на $1,0 \cdot 10^{12}$ – $1,5 \cdot 10^{12}$ /л, вызвав при этом боли в костях. Использование элтромбопага (общая доза — 750 мг) не повлияло на тромбоцитопению, вызвав диспепсию дисмоторного типа и зуд кожи.

15.02.2013–25.02.2013 г. — госпитализация по поводу острого гангренозного аппендицита, местного фибринозно-гнойного перитонита. 15.02.2013 г. выполнена аппендэктомия, дренирование брюшной полости. Дважды проведено переливание свежезамороженной плазмы (15.02.2013 г.)

В ноябре 2013 г. выполнен фибротест/актитест, показавший продолжающееся уменьшение фиброза печени по сравнению с результатами исследований 2011–2012 гг. (рис. 2).

29.01.2014—06.02.2014 г. — госпитализация по поводу желчнокаменной болезни и хронического калькулезного холецистита. От оперативного лечения было решено воздержаться из-за высокого операционного риска, связанного с тромбоцитопенией, которую не удалось скорригировать 4-кратным использованием тромбоконцентрата и 2-кратным переливанием замороженной плазмы.

В связи с сохраняющейся цитопенией проведена дифференциальная диагностика между V_{12} - и фолиеводефицитной анемией (оба показателя в пределах референтных значений), апластической анемией (миелограмма без патологии) и синдромом гиперспленизма.

С учетом высокой вероятности синдрома гиперспленизма пациентке был назначен метилпреднизолон в дозе 16 мг/сут на протяжении 2 нед, что позволило добиться повышения уровня тромбоцитов до $82 \cdot 10^9$ /л, с последующей госпитализацией пациентки для выполнения холецистэктомии. В последующем дозу метилпреднизолона постепенно снижали с полной отменой через 6 нед от начала приема.

Госпитализация (27.03.2014—01.04.2014 г.) с диагнозом «желчнокаменная болезнь, острый калькулезный холецистит, цирроз печени, класс А по классификации Чайлда—Пью». 27.03.2014 г. выполнены лапароскопическая холецистэктомия и биопсия печени (оперировал С. Г. Четвериков). За время госпитализации пациентке проведено переливание тромбоцитарной и эритроцитарной массы, свежезамороженной плазмы.

Гистологическое исследование (рис. 3) выявило положительную динамику в виде уменьшения доли фиброза до 25–30% от ткани биоптатов. Выраженный фиброз в портальных трактах, отложе-

ние единичных коротких волокон коллагена в отдельных синусоидах (преимущественно 2-й тип). Активность минимальная. В инфильтратах соединительнотканых тяжей и очагово скудно в синусоидах преобладали лимфоциты и гистиоциты с примесью единичных гранулоцитов. Признаки вирусного поражения ядер — единичные ядра по типу «часовых стекол», с мутными крупными вакуолями в цитоплазме, крупным (увеличенным в 2,0–2,5 раза) ядром и гиперхромным крупноглыбчатым хроматином. Доля двухъядерных и многоядерных форм гепатоцитов — 15–20%.

На момент последнего обследования (октябрь 2014 г.) пациентка ведет активный образ жизни, продолжая прием адеметионина, урсодезоксихолевой кислоты и спиринолактона в среднетерапевтических дозах.

Обсуждение

Существенный регресс выраженного фиброза печени на фоне коинфекции ВГ-С/ВИЧ на протяжении 3-летнего периода мы склонны расценивать как результат комплексной терапии, включающей адеметионин и урсодезоксихолевую кислоту в среднетерапевтических дозах.

Антифиброзный эффект интерферона α -2b не вызывает сомнений, несмотря на низкую дозу (1 000 000 МЕ/сут) и ректальную форму введения препарата, и реализуется как за счет противовирусного действия, так и путем прямого влияния на процессы фиброгенеза [4].

Возможен фибролиз-индуцирующий эффект стимуляторов гемопоэза, в первую очередь эпоэтина- β . Хотя ранее считали, что эритропоэтин является гормоном, который влияет только на эритропоэз, в настоящее время высказано предположение, что он играет ключевую роль в регу-



Рис. 2. Динамика фиброза печени у пациентки С. по данным фибротеста

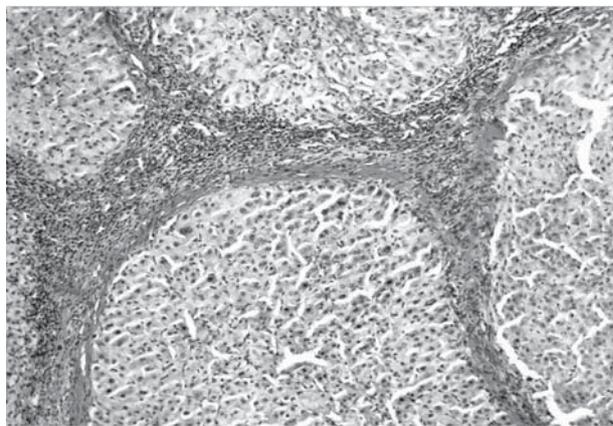


Рис. 3. Уменьшение площади фиброза, выраженная смешанно-клеточная инфильтрация. Окрашивание гематоксилином и эозином. $\times 40$

ляції гострого і хронічного пошкодження тканин. Многочисленні дослідження на живих тваринах показали статистично значиме позитивне вплив еритропоєтину на регенерацію печінки після її часткової резекції [5–7].

Дослідження, в якому оцінювали комбінований ефект еритропоєтину і гранулоцитарно-макрофагального колоніестимулюючого фактора в експерименті, показало значиме позитивне регенераторне вплив після об'ємної резекції печінки [8].

Не виключено плейотропне діяння філграс-тима і елтромбопага [9], в якій-то ступені аналогічне регенеруючому ефекту епоєтина-β.

Висновки

Приведений клінічний випадок демонструє принципову можливість регресу вираженого фіброзу печінки у молодій пацієнтки з коінфекцією ВГ-С/ВІС з позитивною динамікою за рахунок елімінації колагенових волокон із синусоїдів та переходом фіброзу 3-го типу в 2-й. По нашому мненню, вказаний ефект реалізований за рахунок тривалої комбінованої терапії адеметионіном, урсодезоксихолевою кислотою та інтерфероном α-2b з епізодичним застосуванням стимуляторів різних ланок гемопоєзу (епоєтин-β, філграс-тим, елтромбопаг).

Список літератури

1. Andreoni M., Giacometti A., Maida I. et al. HIV-HCV co-infection: epidemiology, pathogenesis and therapeutic implications // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. — 2012. — Vol. 16. — P. 1473–1483.
2. Taylor L., Swan T., Mayer R. HIV Coinfection with hepatitis C virus: evolving epidemiology and treatment paradigms // Clin. Infect. Dis. — 2012. — Vol. 55 (suppl. 1). — P. S33–S42.
3. Mastroianni C. et al. Molecular mechanisms of liver fibrosis in HIV/HCV coinfection // Int. J. Mol. Sci. — 2014. — Vol. 15 (6). — P. 9184–9208.
4. Pockros P.J. Antifibrotics for chronic hepatitis C // Clin. Liver Dis. — 2009. — Vol. 13 (3). — P. 365–373.
5. Greif F., Ben-Ari Z., Taya R. et al. Dual effect of erythropoietin on liver protection and regeneration after subtotal hepatectomy in rats // Liver Transpl. — 2010. — Vol. 16 (5). — P. 631–638.
6. Gul M., Cömert M., Çakmak G.K. et al. Effect of erythropoietin on liver regeneration in an experimental model of partial hepatectomy // Int. J. Surg. — 2013. — Vol. 11 (1). — P. 59–63.
7. Schön M. et al. Erythropoietin stimulates hepatocyte regeneration after liver resection // EXCLI J. — 2008. — N 7. — P. 79–92.
8. Vassiliou I. et al. The combined effect of erythropoietin and granulocyte macrophage colony stimulating factor on liver regeneration after major hepatectomy in rats // World Journal of Surgical Oncology. — 2010. — N 8. — P. 57.
9. Schmelzer E. et al. Thrombopoietin is a growth factor for rat hepatic progenitors // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2008. — Vol. 20 (3). — P. 209–216.

М. М. Перепелюк, С. Г. Четверіков, Л. Г. Роша, О. Л. Холодкова
Одеський національний медичний університет

Випадок регресу фіброзу печінки у молодій пацієнтки

Проаналізовано проспективно клінічний випадок, який демонструє принципову можливість регресу вираженого фіброзу печінки у молодій пацієнтки з коінфекцією вірусу гепатиту С/ВІС з позитивною динамікою за рахунок елімінації колагенових волокон із синусоїдів та переходом фіброзу 3-го типу в 2-й. На нашу думку, зазначений ефект реалізовано внаслідок тривалої комбінованої терапії адеметионіном, урсодезоксихолевою кислотою та інтерфероном α-2b з епізодичним застосуванням стимуляторів різних ланок гемопоєзу (епоєтин-β, філграс-тим, елтромбопаг).

Ключові слова: регрес вираженого фіброзу печінки, адеметионін, урсодезоксихолева кислота, інтерферон α-2b, стимулятори гемопоєзу.

M. M. Perepeliuk, S. G. Chetverikov, L. G. Rosha, O. L. Kholodkova
Odesa National Medical University

A case of liver fibrosis regression in a young female

The prospective analysis has been performed for a clinical case, demonstrating possibility of the reverse of advanced liver fibrosis in young female with HCV/HIV co-infection with the positive dynamics and elimination of collagen fibers from sinusoids with gradual transformation of type 3 fibrosis into type 2 fibrosis. On the author's opinion, this significant effect was possible due to the long-lasting combined therapy with ademetonine, ursodeoxycholic acid and interferone α -2b with short periods of the use of stimulants of the various stages of hematopoiesis (epoetyn- β , filhrastym, eltrombopah).

Key words: advanced liver fibrosis regression, ademetonine, ursodeoxycholic acid, interferone α -2b, stimulants hematopoiesis.

Контактна інформація

Перепелюк Микола Миколайович, к. мед. н., доцент кафедри
65009, м. Одеса, вул. Тініста, 8. Тел. (48) 715-38-64
E-mail: doknikk@rambler.ru

Стаття надійшла до редакції 6 березня 2015 р.