

## ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ В И ОСОБЕННОСТИ ЕГО ЛЕЧЕНИЯ

*Е. А. Иоанниди, М. С. Тимонова, Ф. С. Искулов*

**Кафедра инфекционных болезней с эпидемиологией,  
тропической медициной ВолгГМУ**

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в последние десятилетия в различных областях изучения вирусного гепатита В, это заболевание остается острой проблемой для врача клинической практики, нередко вызывая значительные затруднения как при постановке диагноза, так и при проведении противовирусной терапии.

По современному определению ХГВ – хроническое некрозо-воспалительное заболевание печени разной степени выраженности, развивающееся вследствие инфекции вирусом гепатита В, длящегося более 6 месяцев, и являющееся исходом острой формы [3, 4].

В связи с созданием вакцины, применение которой создает иммунную защиту, включение ее в Национальный календарь профилактических прививок против вируса гепатита В (Приказ Минздрава России от 27.06.2001 г.) создаются условия для снижения циркуляции вируса. Об этом свидетельствует устойчивое снижение заболеваемости ОГВ во всем мире, в том числе и в РФ, где заболеваемость в 2013 г. снизилась более чем в 30 раз (1,43 на 100 тыс. населения).

Между тем в отношении хронических форм вирусного гепатита В, которые проявляются от неактивного носительства с низким уровнем вирусной нагрузки до прогрессирующих форм, способных завершиться циррозом или гепатоцеллюлярной карциномой, сохраняется крайне неблагоприятная ситуация. По статистическим данным в мире насчитывается от 350 до 400 млн больных ХГВ. В РФ число больных ХГВ составляет от 300 до 600 тыс. человек. Заболеваемость ХГВ в России в 2012 г. составила 12,6 на 100 тыс. населения, а в отдельных округах достигала 31,5 на 100 тыс. населения [5, 6].

Формирование ХВГ у части пациентов с ОГВ связано с длительной персистенцией вируса в организме больных, когда защитные механизмы клеточного, иммуногенетического характера неспособны своевременно очистить организм от вируса ГВ. В дальнейшем

в ходе естественного течения ХВГ степень и характер патологии определяется продолжающимся взаимодействием иммунной системы человека и вируса. При этом выделяются два варианта инфекции НВеАg-положительный и НВеАg-негативный, которые отражаются в формулировке клинического диагноза. Первый вариант, или «дикий», отражает раннюю фазу инфекции, второй вариант – «мутантный», характеризует более позднюю фазу, когда в процессе репликации возникает изменение генома. Измененный вариант сохраняет репликативные свойства, меняется иммунный контроль, формируется резистентность к терапии. Последующая циркуляция мутантного типа способствует повышению заболеваемости с НВеАg-негативными формами инфекции. Степень репликативной активности этих вариантов определяется вирусной нагрузкой, которая бывает высокой –  $10^{10}$ – $10^{12}$  МЕ/мл, умеренной –  $10^4$ – $10^5$  МЕ/мл, низкой –  $2 \times 10^3$ – $2 \times 10^4$  МЕ/мл и минимальной – 60–300 МЕ/мл. Количественная оценка проводится в МЕ, при которой 1 МЕ соответствует 5 копиям вирионов, выявляемых в 1 мл крови.

Все антигены вируса и соответствующие им антитела могут служить индикаторами инфекционного процесса, при этом ДНК HBV, HBsAg, анти-НВс класса IgM появляются первыми и свидетельствуют об активно текущей инфекции. Появление анти-НВс в сочетании с анти-НВс в периоде реконвалесценции может служить признаком завершившейся инфекции. НВеАg, сопутствующий полноценным вирусным частицам, появляется после HBsAg и является показателем активной репродукции вируса, и отражает степень инфекционности. Длительное, возможно пожизненное, носительство вируса является особенностью ГВ [7, 8].

Лабораторные исследования на наличие серологических маркеров инфицирования вирусом ГВ осуществляются лабораториями на основании санитарно-эпидемиологического

заклучения в соответствии с Федеральным законом «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» (см. табл.). Этиологическая идентификация случаев гепатита В в инфекционных стационарах

и других ЛПУ должна проводиться в максимально ранние сроки для обеспечения адекватной терапии и своевременного проведения противоэпидемических мероприятий.

**Лабораторные показатели и морфологическая характеристика HBV-инфекции в зависимости от фазы течения заболевания и HBe-статуса пациента (Н. Д. Ющук с соавт., 2012 г.)**

Фаза хронической HBV-инфекции	Активность АлАт	Гистология печени. Индекс активности – А, стадия фиброза – F по METAVIR	Уровень ДНК HBV копий/мл	HBeAg	HBsAg
Иммунно-толерантная фаза	Норма	Минимальная активность, минимальный фиброз (A0-1, F0-1)	Очень высокий (>>104)	+	+
HBeAg-позитивный ХГВ	Повышена	Степень активности гепатита выше минимальной с различной степенью выраженности фиброза (A2 и/или F2)	Высокий (>104)	+	+
HBeAg-негативный ХГВ	Повышена постоянно или носит волнообразный характер	Степень активности гепатита выше минимальной с различной степенью выраженности фиброза (A2 и/или F2)	От минимально определяемого до высокого и очень высокого	–	+
Реактивация хронической HBV-инфекции	Повышена	Степень активности гепатита выше минимальной с различной степенью выраженности фиброза (A2 и/или F2-3)	От минимально определяемого до высокого и очень высокого	Иногда в сочетании с анти-HBeIgM	+
Неактивное носительство HBsAg	Норма	Минимальная активность гепатита или ее отсутствие, минимальный фиброз	Низкий ( $\leq 10^3$ ) или неопределяемый	–	+

Пациенты с хроническим вирусным гепатитом В обязательно должны наблюдаться в кабинете инфекционных заболеваний (КИЗ) поликлиник. Госпитализация показана при обострении заболевания.

Основными компонентами базисной терапии являются обеспечение охранительного режима и адекватное лечебное питание.

*Охранительный режим.* Для больных с хроническим ВГВ важное значение имеет рациональное трудоустройство без тяжелых физических нагрузок, соблюдение норм здорового образа жизни с правильной организацией работы и отдыха. При обострении процесса полупостельный режим создает более благоприятные условия для завершения репаративных процессов в печени вследствие создания предпочтительных условий ее кровоснабжения в горизонтальном положении.

Кроме того, этот режим обеспечивает уменьшение энергетических затрат, что также соответствует принципу охраны патологически измененных органов.

*Лечебное питание* на современном этапе полностью сохраняет свое значение как один из обязательных компонентов комплексной терапии болезни печени, при функциональной недостаточности которой развиваются метаболические сдвиги, в значительной мере способствующие дальнейшему прогрессированию заболевания. Для больных вирусными гепатитами показана не односторонняя, а смешанная диета с правильно сбалансированным полноценным составом белков, жиров и углеводов, удовлетворяющим физиологическую потребность и имеющая своей целью коррекцию нарушений функций патологически измененной печени. Данным требованиям

соответствует лечебный стол № 5 и № 5 а. Должны быть обеспечены правильный режим приема пищи, регулярность дефекации. Задержка стула приводит к увеличению аутоинтоксикации, поэтому режим питания должен обеспечить ежедневный стул.

Патогенетическая медикаментозная терапия проводится при обострении заболевания. Используются средства метаболической терапии (поливитамин, рибоксин, оротат калия), гепатопротекторы (эссенциале, эссливер-форте, фосфоглив, гептрал), антиоксиданты, ферменты, лактулоза, желчегонные средства при наличии холестатического компонента, препараты урсодезоксихолевой кислоты (урсодез).

При хроническом ГВ в фазе репликации первостепенное значение имеет противовирусная терапия. Ее целью, как указано в рекомендациях Европейской ассоциации по изучению болезней печени, является повышение качества и продолжительности жизни, предотвращение прогрессирования болезни в цирроз, декомпенсация цирроза, развитие терминального поражения печени, гепатоцеллюлярной карциномы, смерти. При подавлении репликационного процесса наступает уменьшение морфологической активности гепатита, снижается вероятность других тяжелых исходов ХГВ. Однако в случаях интеграции ДНК вируса в ядра гепатоцитов полной элиминации его достигнуть невозможно.

В соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации по изучению печени 2009 г. (EASL Clinical Practice Guidelines, 2009) показания к лечению базируются на комбинации трех показателей, определяющих прогрессирование заболевания:

- 1) уровень вирусной нагрузки;
- 2) сывороточная активность АлАТ;
- 3) гистологически (морфологически)

установленные степень активности и стадия гепатита.

Пациенту рекомендуется противовирусная терапия при наличии следующих условий:

- уровень ДНК HBV в крови более 10 000 копий/мл (2000 МЕ/мл);
- и/или активность АлАТ выше верхней границы нормы;
- по шкале METAVIR диагностирована высокая активность гепатита и/или значительно выраженный фиброз A2 или F2

(METAVIR A2 = Knodell  $\geq$  6 баллов и Ishak  $\geq$  7 баллов; METAVIR F2 = Knodell и Ishak 3 балла).

Если недоступно исследование уровня ДНК HBV в крови, но положителен качественный анализ на ДНК HBV, то основными критериями назначения терапии должны быть данные биопсии печени – активный некрвоспалительный процесс (A2) и/или стадия фиброза печени 2 и выше (A2F2 и более по METAVIR). Необходимо учитывать повышение уровня АлАТ при отсутствии иных, кроме HBV-инфекции, причин для этого.

Нормальные значения АлАТ при наличии фиброза 2–3-й стадий и положительном тесте на ДНК HBV не являются противопоказаниями для назначения этиотропной терапии.

В России для лечения ХГВ зарегистрированы пегилированные ИФН (Пег-ИФН- $\alpha$ -2a,  $\alpha$ -2b, ИФН- $\alpha$ -2a или  $\alpha$ -2b короткого действия) и аналоги нуклеозидов (ламивудин, энтекавир, телбивудин). При этом у каждой группы противовирусных препаратов есть определенные преимущества и недостатки.

Преимуществом интерферонотерапии является полное отсутствие генотипической резистентности к ней, недостатками – широкий спектр противопоказаний к лечению (нарушения функции щитовидной железы, психические заболевания или их наличие в анамнезе, декомпенсированные легочно-сердечные заболевания, беременность и период лактации, аутоиммунные заболевания, декомпенсированный цирроз печени, декомпенсированный сахарный диабет, лейкопения, тромбоцитопения, эпилепсия, в том числе и анамнестически, состояние после трансплантации органов, гиперчувствительность к препаратам интерферона или его компонентам), а также наличие ряда побочных эффектов (гриппоподобный синдром, депрессия, местные реакции в месте инъекции, боль в суставах, тошнота, алоpecia, мышечно-скелетные боли, раздражительность, бессонница, диарея, боль в животе, астения, фарингит, снижение массы тела, анорексия, чувство тревоги, нарушение концентрации внимания, головокружение). На результаты лечения интерферонами влияет генотип вируса: наибольшая эффективность – при генотипах А и В, наименьшая – при генотипе D,

однако генотип вируса обладает меньшей предсказательностью в отношении успешности терапии по сравнению с уровнем АлАТ и не может определять выбор препарата для начала лечения.

Пег-ИФН используются подкожно 1 раз в неделю, рекомендуется менять место введения препарата. Пегинтерферон- $\alpha 2a$  (Пегасис®) вводят в дозе 180 мкг в течение 48 недель, разовая доза пегинтерферона- $\alpha 2b$  (ПегИнtron®) составляет 0,5 или 1,0 мкг/кг – 24–52 недели, а отечественный цепегинтерферон- $\alpha 2b$  (Альгерон®) назначается по 1,5 мкг/кг. Применение отечественного Пег-ИФН позволяет сократить стоимость затрат на лечение.

Неопределяемого уровня вирусемии в период лечения удается достичь у 25 и 63 % больных, нормализации активности АлАТ у 38 и 39 % при НВе-положительном и НВе-отрицательном ХГВ соответственно, улучшения показателей гистологии печени – у 52 и 48 % пациентов, закончивших 48 недель терапии.

При отсутствии ответа на терапию или в случае рецидива после ее окончания возможно длительное лечение нуклеозидными аналогами, предпочтительно препаратом с высоким генетическим барьером к резистентности – энтекавиром, так как при НВе-положительном гепатите, как правило, уровень вирусемии очень высок.

*Ламивудин (Зелфикс®).* Лечение ламивудином проводят в дозе 100 мг перорально ежедневно.

Ламивудин характеризуется хорошим профилем безопасности. У больных НВе-положительным хроническим ВГВ удается достичь сероконверсии НВеAg/анти-НВе в 16–18 % случаев в течение года терапии и в 27 % случаев при применении этого препарата в течение 2 лет. Улучшение гистологической картины зафиксировано независимо от сероконверсии приблизительно у 50 % больных уже через год от начала лечения.

Комбинированная терапия интерфероном и ламивудином не показала преимуществ перед монотерапией пегилированными интерферонами по частоте развития УВО. Существенный недостаток терапии ламивудином – высокая вероятность развития генотипической резистентности к препарату (24 и 39 % через 1 и 2 года соответственно).

*Энтекавир (Бараклюд®).* Препарат назначают в дозе 0,5 мг ежедневно перорально пациентам, ранее не получавшим аналоги нуклеозидов. При развившейся резистентности или рефрактерности к ламивудину или телбивудину лечение проводят в дозе 1,0 мг ежедневно. Энтекавир характеризуется хорошим профилем безопасности, эффективно и быстро подавляет репликацию НВV в течение 48 недель лечения (67 и 90 % эффективности при НВе-положительном и НВе-отрицательном хроническом ВГВ).

Частота достижения нормализации АлАТ составляет соответственно 68 и 78 %. Гистологический ответ при обоих вариантах ВГВ регистрируют у 70–72 % пациентов уже через 48 недель лечения.

Частота сероконверсии НВе/анти-НВе через год терапии – 21 %, но повышается до 31 % при продолжении лечения до 2 лет. Существенным преимуществом энтекавира служит низкая вероятность развития резистентности к лечению (1,2 % через 6 лет терапии). Однако у пациентов, которым энтекавир назначен вследствие уже развившейся резистентности к ламивудину или телбивудину, риск развития генотипической резистентности к энтекавиру повышается до 6 и 15 % через 1 и 2 года терапии соответственно [1, 2].

*Телбивудин (Себиво®).* Лечение проводят в дозе 600 мг ежедневно перорально. Препарат характеризуется хорошим профилем безопасности, эффективно подавляет репликацию НВV в течение 48 недель лечения (60 и 88 % эффективности при НВе-положительном и НВе-отрицательном ХВГ соответственно и более чем 70 % эффективности формирования биохимической ремиссии при той и другой форме гепатита). Гистологический ответ регистрируют у 65–67 % пациентов при НВе-положительном и НВе-отрицательном хроническом ВГВ.

Частота сероконверсии НВе/анти-НВе через год терапии – 23 %, но повышается до 29,6 % при продолжении лечения до 2 лет. Риск развития резистентности к телбивудину существенно меньше, чем к ламивудину, но выше, чем при лечении энтекавиром (4 и 17 % через 1 и 2 года терапии соответственно).

*Тенофовир* зарегистрирован в России Росздравнадзором в 2010 г. Лечение им проводят в дозе 300 мг ежедневно перорально.

Данных об эффективности и безопасности длительного применения препарата в нашем регионе в настоящее время немного.

При назначении этиотропного лечения пациентам с ХГВ необходимо контролировать показатели общего анализа крови, биохимических тестов не реже одного раза в первый месяц терапии, далее однократно через каждые две недели. Исследования ДНК HBV с определением вирусной нагрузки целесообразно проводить через 12, 24, 48 недель.

Критериями эффективности лечения ХГВ считаются: устойчивая нормализация уровня АлАт; стойкое подавление репликации ДНК HBV (снижение концентрации до неопределяемых значений к 24-й неделе и далее в течении всего периода терапии); устойчивая сероконверсия по HBeAg для изначально HBeAg-позитивных пациентов. Наилучшим результатом лечения является исчезновение HBsAg с последующей сероконверсией HBsAg/анти-HBs.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Абдурахманов Д. Т. и др.* Хронический гепатит В и Д. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 296 с.
2. *Абдурахманов Д. Т., Отрашевская А. В.* Энтекавир в лечении хронического гепатита В: многоцентровое рандомизированное исследование и реальная клиническая практика // *Терапевтический архив.* – 2014. – Т. 86, № 11. – С. 100–104.
3. *Амбалов Ю. М.* Вирусные гепатиты. – Ростов н/Д, 2015. – 272 с.
4. *Белозеров Е. С., Иоанниди Е. А., Буланьков Ю. И.* Медленные инфекции. – Элиста: ЗАО НПП «Джангар», 2009. – 318 с.
5. *Инфекционные болезни: Национальное руководство / Под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова.* – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1056 с.
6. *Ющук Н. Д., Климова Е. А. и др.* Вирусные гепатиты. Клиника, диагностика, лечение. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 160 с.
7. *EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B // J. Hepatol.* – 2009. – Vol. 50. – P. 227–242.
8. *Lok A. S., McMahon B. J. // Hepatology.* – 2009. – Vol. 50. – P. 661–662.