

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, длящееся 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 – 2×10^3 – 2×10^4 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 НВV, НВsАg, 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 НВsАg 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- α -2a, α -2b, ИФН- α -2a или α -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- $\alpha 2b$ (ПегИнтрон®) 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 НВВ 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 НВВ 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.