

Хронический вирусный гепатит В: диагностика и лечение

Т.Е.Полунина

Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России

Вирусный гепатит В (HBV) – инфекционное заболевание, которое характеризуется тяжелым воспалительным поражением печени [1]. Бывают разные формы заболевания – от носительства вируса до острой печеночной недостаточности, цирроза и рака печени. Исход заболевания определяется особенностями иммунного статуса и возрастом заболевшего. Источниками возбудителя инфекции являются больные острыми и хроническими формами болезни, а также лица с субклиническим течением инфекционного процесса. Пациенты становятся инфекционно опасными с конца инкубационного периода.

Хронический гепатит В (ХГВ) является одним из распространенных заболеваний среди разновидностей ХГ (рис. 1). Поэтому рассмотрим более подробно особенности его эпидемиологии, этиологии, патогенеза и лечения.

HBV-вирус является ДНК-содержащим и относится к семейству гепаднавирусов. Его диаметр – 41 нм. Центральное положение занимает нуклеокапсид, или ядро (core). Нуклеокапсид имеет 27 нм в диаметре, в его состав входит «сердцевинный» антиген (Ag) – HBcAg, а также Ag инфекционности – HBeAg. Нуклеокапсид окружен оболочкой толщиной около 4 нм, белок которой назван «поверхностный» Ag, или HBsAg. Широко распространено другое его название – «аустралийский Ag». В настоящее время известно 8 генотипов HBV (от А до Н).

В зависимости от статуса HBeAg выделяют два варианта ХГВ: HBeAg-позитивный и HBeAg-негативный. На протяжении последнего десятилетия наблюдался рост числа пациентов с HBeAg-негативным ХГВ в результате старения HBV-инфицированной популяции и преобладания специфических генотипов HBV. Это привело к превалированию данной формы заболевания во многих регионах мира, включая Европу [2].

Клинические проявления инфекции HBV зависят от того, в каком возрасте приобретен вирус. В азиатских странах с высокой распространенностью HBV-вирус приобретает перинатально от инфицированных матерей. Он не сопровождается острым гепатитом, но это приводит к хронической инфекции у более чем 90% больных. Впоследствии цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) развиваются в 40% случаев. Напротив, в западных странах с низкой распространенностью HBV-инфекции (рис. 2) вирус редко приобретает перинатально. Он обычно приобретает в период юности. Инфекция в зрелом возрасте обычно вызывает острый гепатит. Прогрессирование в ХГ встречается реже, чем риск развития ГЦК [3].

Серологические признаки перенесенной или текущей HBV-инфекции определяются примерно у 1/3 всего населения Земли, причем 350–400 млн человек являются хроническими носителями HBsAg. Спектр проявлений хронической HBV-инфекции и варианты ее естественного течения чрезвычайно разнообразны: от бессимптомного носительства до прогрессирующего ХГ, который может привести к циррозу печени и ГЦК [2].

Заболеваемость ХГВ в России в 2005–2011 гг. представлена в табл. 1.

Основная опасность гепатита В состоит в том, что около 5–10% зараженных им лиц становятся хрониче-

ски инфицированными. В будущем незначительная часть этих людей выздоравливают, у остальных на всю жизнь остается ХГ, который может постепенно перейти в цирроз печени.

Факторы риска инфицирования гепатитом В

Вероятность того, что HBV-инфекция станет хронической, зависит от возраста, в котором человек был инфицирован [5]. С наибольшей вероятностью хроническая HBV-инфекция развивается у детей раннего возраста – у 90% детей, инфицированных в течение первого года жизни, и у 30–50% – инфицированных в возрасте от 1 до 4 лет. 25% взрослых людей, хронически инфицированных в детстве, умирают от связанных с гепатитом В рака или цирроза печени, 90% здоровых взрослых людей, инфицированных HBV, выздоравливают и полностью избавляются от вируса в течение 6 мес.

На рис. 3 представлено естественное развитие гепатита В. Вследствие вирусной репликации повышается уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ), что приводит к прогрессированию болезни, фиброзу, циррозу, ГЦК и в конечном счете к смерти.

Для постановки диагноза ХГВ необходимо наличие HBsAg или ДНК HBV в сыворотке крови в течение по крайней мере 6 мес. Типичное развитие цирроза приводит к декомпенсированному циррозу. Пациенты с таким диагнозом нуждаются в трансплантации печени.

Диагностика

На первом этапе диагностики необходимо определить причинно-следственную связь между хронической HBV-инфекцией и поражением печени, провести оценку тяжести патологического процесса в печени. Кроме того, всем родственникам первой степени родства и половым партнерам пациентов с хронической HBV-инфекцией следует рекомендовать определение сывороточных маркеров HBV-инфекции (HBsAg, анти-сА к HBcAg и HBsAg – анти-HBc, анти-HBs) и вакцинацию при отсутствии этих маркеров.

Не у всех пациентов с ХГВ постоянно повышена активность аминотрансфераз. У больных в фазе иммунной толерантности и лиц с неактивным носительством всегда определяется нормальный уровень АЛТ, периоды нормализации этого показателя могут наблюдаться и у части пациентов с HBeAg-негативным ХГВ. Следовательно, очень важно длительное медицинское наблюдение.

Оценка тяжести поражения печени должна включать контроль биохимических показателей, в том числе аспартатаминотрансферазы (АСТ), АЛТ, γ-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, билирубина, альбумина плазмы и глобулинов, общий анализ крови, определение протромбинового времени и ультразвуковое исследование печени. Обычно активность АЛТ выше, чем АСТ. Однако при прогрессировании заболевания и развитии цирроза печени может наблюдаться обратное соотношение. Характерные признаки цирроза – прогрессирующее снижение уровня альбумина плазмы и/или повышение уровня γ-глобулинов и удлинение протромбинового времени,

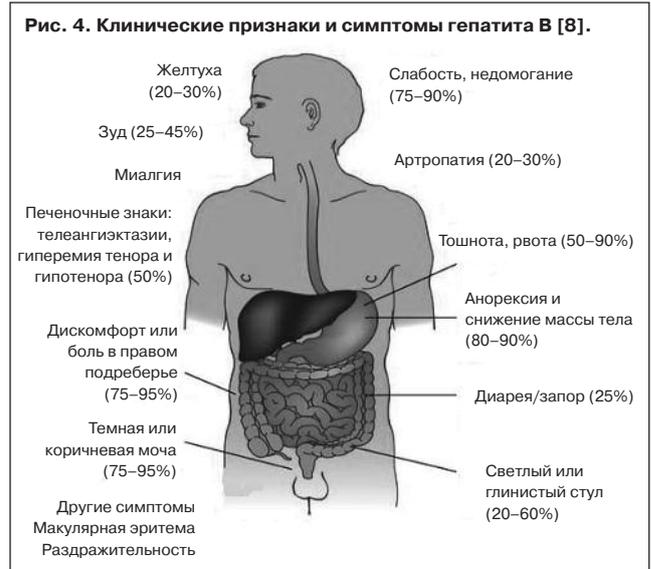


что часто сопровождается снижением числа тромбоцитов.

Выявление ДНК HBV и определение ее концентрации чрезвычайно важны для диагностики, решения вопроса о проведении терапии и дальнейшего наблюдения пациентов. Настоятельно рекомендуется использование количественных методов определения уровня ДНК HBV на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени, что обусловлено их высокой чувствительностью, специфичностью, точностью и широким динамическим диапазоном. Всемирная организация здравоохранения определила международный стандарт для унификации описания концентраций ДНК HBV [7]. Концентрацию HBV-ДНК в сыворотке следует выражать в МЕ/мл, чтобы обеспечить возможность сравнения результатов. У одного и того же пациента необходимо использовать один и тот же метод исследования для оценки эффективности противовирусной терапии (ПВТ). Для перевода значений ДНК HBV, выраженных в копиях/мл, в МЕ/мл значение в копиях/мл делится на 5.

Необходимо также проводить систематический **поиск других возможных причин хронического заболевания печени**, включая ко-инфекцию вирусами гепатитов D, C (HDV, HCV) и/или вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). У пациентов с хронической HBV-инфекцией требуется также определять антитела к вирусу гепатита A (анти-HAV), а при их отсутствии следует рекомендовать вакцинацию против HAV. Необходимо также принимать во внимание наличие сопутствующих заболеваний – таких как алкогольные и метаболические поражения печени, сопровождающиеся стеатозом или стеатогепатитом.

Пациентам часто рекомендуется **проведение биопсии печени** для определения степени воспаления, некроза и фиброза, так как сведения о морфологических изменениях печени могут оказаться полезными при принятии решения о начале терапии. Показания к биопсии печени определяются вместе с показаниями к терапии. Биопсия также может помочь выявить другие возможные причины поражения печени – такие как стеатоз или стеатогепатит. Очень важно, чтобы при пункционной биопсии размер получаемого образца был достаточно большим для точного суждения о сте-



пени поражения печени и выраженности фиброза. Биопсия обычно не требуется больным с клиническими признаками цирроза печени, а также пациентам, которым терапия показана независимо от степени активности процесса и стадии фиброза.

Растет интерес к использованию неинвазивных методов, позволяющих оценить выраженность печеночного фиброза. Эти методы, основанные на определении серологических параметров или проведении непрямо́й эластографии, могут использоваться вместо или как дополнение к биопсии. Транзиторная эластография, будучи неинвазивным методом, широко применяется в Европе. Данный метод характеризуется высокой точностью при диагностике цирроза печени, хотя трактовка его результатов может быть затруднена при выраженном воспалении с высокой активностью АЛТ, а также в связи с отсутствием единых критериев оценки уплотнения печени как признака фиброза в разных исследованиях.

Специфические симптомы хронической HBV-инфекции отсутствуют. У большинства пациентов вообще не наблюдается клинических проявлений заболевания; у остальных отмечаются повышенная утомляемость, тошнота, мышечные и суставные боли, дискомфорт в правом подреберье, печеночные знаки – телеангиэктазии, «печеночные ладони», желтуха (рис. 4). В 10–20% случаев наблюдаются внепеченочные проявления – узелковый полиартериит, апластическая анемия, папулезный акродерматит, гломерулонефрит.

Пациент, у которого гепатит В выявлен впервые, должен пройти полное медицинское обследование. Акцент необходимо сделать на выявлении факторов риска развития HBV-инфекции, ее сочетания с гепатитом С, вызываемым HCV, и ВИЧ. Должны быть учтены факторы, которые могут осложнить течение заболеваний печени (например, употребление алкоголя).

Таблица 1. Заболеваемость ХГВ (на 100 тыс. населения) в РФ [4]

Нозология	2005 г.	2006 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.
ХГВ	13,9	14,1	14	14,2	14,4	13,3	13

Таблица 2. Типичные сочетания маркеров гепатита В и соответствующее клиническое значение (диагноз)

HBsAg	Анти-HBs	Анти-HBc	HBeAg	Анти-HBe	Заключение (диагноз)
+	-	IgM	+	-	Высокоинфекционный острый гепатит В
+	-	IgG	+	-	Высокоинфекционный ХГВ
+	+	IgG	-	+	Затухающий или ХГВ с низкой инфекционностью*
+	+	+	+/-	+/-	Инфекция двумя разными подтипами HBV или текущая сероконверсия. Встречается редко
-	-	IgM	+/-	+/-	Острый гепатит В или анти-HBc-окно
-	-	IgG	-	+/-	Застарелый гепатит В или носительство HBsAg с низкой репликацией
-	+	IgG	-	+/-	Затухающий острый гепатит В
-	+	-	-	-	Леченый гепатит В. Реакция на введение вакцины против гепатита В. Ошибочный анализ

*При подозрении на ХГВ следует провести ПЦР-исследование на HBV-ДНК.

Таблица 3. Значения показателей HBV-ДНК и АЛТ, при которых рекомендовано лечение

Показатель	AASLD* 2007	APASL 2008	EASL 2009
HBV-ДНК, МЕ/мл (копий/мл)	>20 000 (>10 ⁵)	HBeAg-позитивные ≥20 000 (≥10 ⁵) HBeAg-негативные ≥2000 (≥10 ⁴)	>2000 (>10 ⁴)
АЛТ	>2 ВГН	≥2 ВГН	ВГН

Примечание. AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases), APASL (Asian Pacific Association for the Study of the Liver), EASL (European Association for the Study of the Liver) – соответственно американская, азиатско-тихоокеанская и европейская ассоциации по изучению печени.

У больных ХГВ следует тщательно собрать анамнез, необходимо предупредить заражение контактных лиц, возможно проведение прививки от HBV.

Предлагаемый алгоритм диагностики вирусных гепатитов представлен на рис. 5.

HBsAg обнаруживается в крови через 2–8 нед после заражения и в большинстве случаев исчезает из сыворотки через 4 мес после заражения. **HBeAg** появляется в острый период болезни и существует в течение короткого промежутка времени. Его обнаружение при ХГ или циррозе печени свидетельствует о продолжающемся развитии и размножении вируса (табл. 2).

Лечение

Цель терапии гепатита В – повысить качество и продолжительность жизни путем предотвращения прогрессирования болезни в цирроз, декомпенсации цирроза, развития терминального поражения печени, ГЦК и смерти. Эта цель может быть достигнута при стойком подавлении репликации HBV. Параллельное подавление репликации вируса уменьшение гистологической активности ХГВ снижает риск цирроза печени и ГЦК, особенно у пациентов, еще не имеющих цирроза печени [9].

Показания к терапии. При HBeAg-позитивном и HBeAg-негативном ХГВ показания к терапии не различаются. Для принятия решения о начале терапии используются главным образом три критерия:

- уровень ДНК HBV в сыворотке;
- активность АЛТ;
- тяжесть поражения печени.

Лечение следует начинать при уровне ДНК HBV более 2000 МЕ/мл, активности АЛТ, превышающей верхнюю границу нормы (ВГН), наличии умеренно либо сильно выраженного воспалительно-некротического процесса и/или по крайней мере умеренного фиброза, выявленных по результатам биопсии (или других неинвазивных методов, если будет подтверждена их диагностическая ценность при HBV-инфекции) с использованием какой-либо стандартизованной оценочной шкалы. В случае наличия указанных вирусологиче-

ских и гистологических критериев лечение должно быть начато даже при нормальной активности АЛТ. При принятии решения о начале терапии следует учитывать также возраст, состояние здоровья пациента, семейный анамнез ГЦК или цирроза печени и внепеченочные проявления HBV-инфекции.

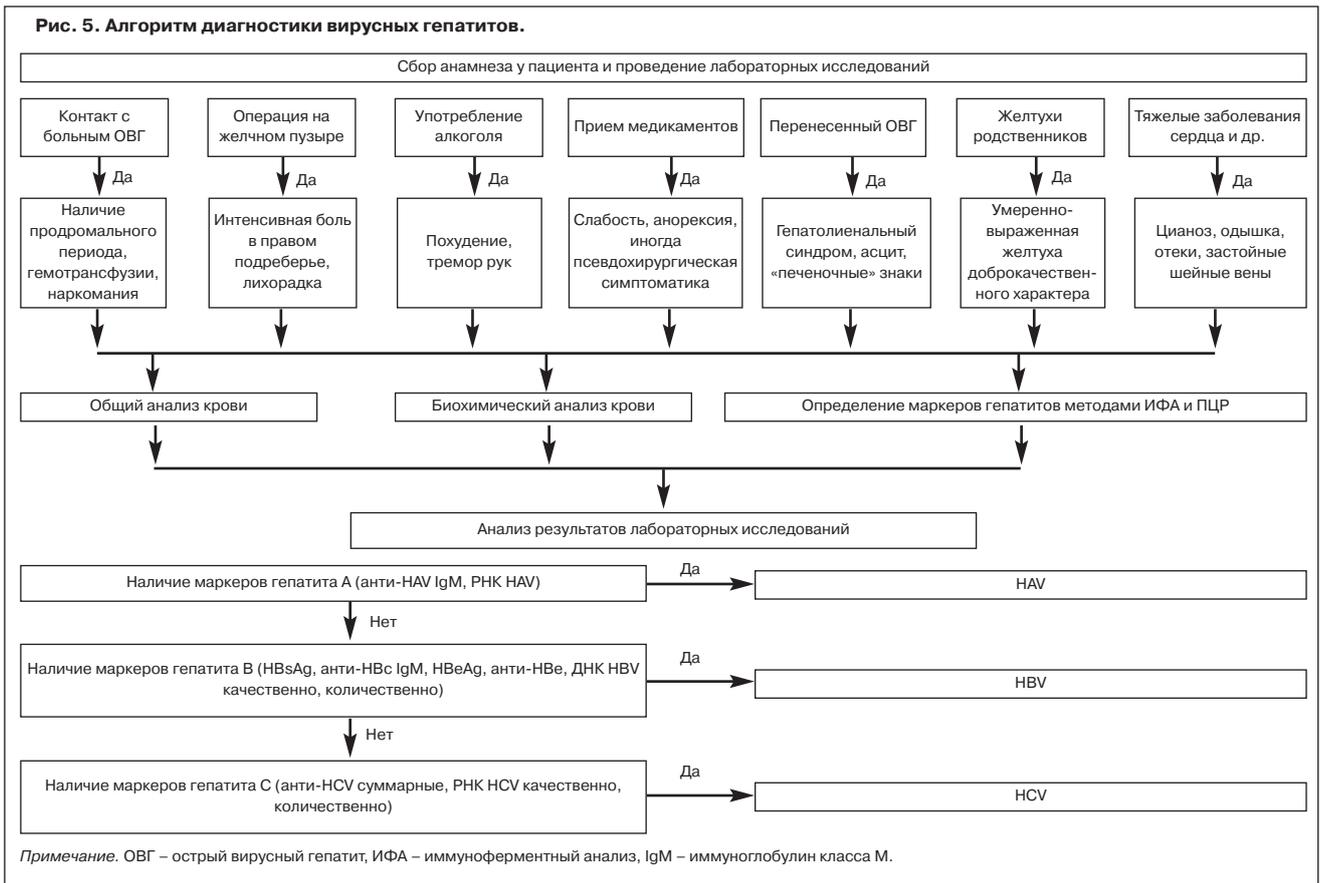
Ниже перечислены подгруппы пациентов, для которых необходимость биопсии печени и ПВТ должна рассматриваться отдельно.

1. *Пациенты в фазе иммунной толерантности.* Немедленная биопсия печени и ПВТ не требуются у HBeAg-позитивных пациентов в возрасте до 30 лет со стойко нормальной активностью АЛТ и высоким уровнем ДНК HBV без признаков поражения печени и без семейного анамнеза ГЦК или цирроза печени. Обязательно наблюдение и обследование каждые 3–6 мес. У таких же пациентов старше 30 лет либо с семейным анамнезом ГЦК или цирроза печени целесообразны биопсия печени и даже лечение противовирусными препаратами.

2. *HBeAg-негативные пациенты* со стойко нормальной активностью АЛТ (при определении уровня АЛТ каждые 3 мес в течение по крайней мере 1 года) и уровнем ДНК HBV более 2000, но менее 20 000 МЕ/мл без признаков поражения печени. Немедленная биопсия печени и ПВТ не требуются. В таких случаях обязательно наблюдение в течение не менее 3 лет с определением активности АЛТ каждые 3 мес и уровня ДНК HBV каждые 6–12 мес. После 3 лет наблюдение должно проводиться пожизненно, как и у всех лиц с неактивным носительством HBV. Может быть полезна неинвазивная оценка выраженности фиброза с помощью аппарата «Фиброскан».

3. *Пациенты с активным ХГВ.* Лечение можно начинать даже без биопсии печени у HBeAg-позитивных и HBeAg-негативных пациентов с уровнем АЛТ более 2 ВГН и ДНК HBV более 20 000 МЕ/мл. У таких больных биопсия может дать дополнительную полезную информацию, но обычно не влияет на принятие решения о начале терапии. В случае начала лечения без биопсии печени настоятельно рекомендуется неинвазивное об-

Рис. 5. Алгоритм диагностики вирусных гепатитов.



следование для оценки степени фиброза и, что еще важнее, для подтверждения или исключения цирроза печени.

4. Пациенты с компенсированным циррозом печени и наличием ДНК HBV в сыворотке. Терапия показана даже при нормальной активности АЛТ.

5. Пациенты с декомпенсированным циррозом печени и наличием ДНК HBV в сыворотке. Необходимо немедленное начало лечения аналогами нуклеозидов/нуклеотидов (АН). При подавлении репликации вируса отмечается значительное клиническое улучшение. Однако ПВТ может быть не вполне эффективной у ряда пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, они должны рассматриваться в качестве кандидатов на трансплантацию печени.

Как было сказано выше, кандидаты на лечение определяются по уровню HBV-ДНК и АЛТ, а также в зависимости от степени поражения печени (табл. 3).

Существует две терапевтические стратегии лечения ХГВ (табл. 4), имеющие как преимущества, так и недостатки.

Эффективность схем лечения. В настоящее время для лечения ХГВ могут использоваться: интерферон (ИФН), пегилированный ИФН (пег-ИФН) и 6 АН – 4 нуклеозидных (ламивудин, телбивудин, эмтрицитабин, энтекавир) и 2 нуклеотидных (адефовир и тенофовир).

Точкой приложения ИФН функциональной активности является процесс трансляции вирусной мРНК. Процессы синтеза и выделения инфицированными клетками ИФН активируют запуск прямых защитных механизмов соседних клеток по отношению к вирусам: синтез 2-5'-олигоденилатсинтетазы, которая в свою очередь активирует расщепляющую вирусную РНК-эндорибонуклеазу; активацию Р1-киназы – фермента, подавляющего репликацию вируса, активацию гена белка Мх, угнетающего первичную транскрипцию вирусных генов. ИФН 1-го типа не проникают в клетки, а взаимодействуют со специфическими ганглиозидными рецепторами клеточных мембран, которые экс-

прессируются на разных клетках: Т-лимфоцитах, макрофагах, дендритных клетках, фибробластах. Взаимодействие с рецепторами индуцирует внутриклеточный сигнал от мембраны на ДНК клетки. Таким образом, ИФН 1-го типа обеспечивают резистентность клеток к вирусам, главным образом за счет блокады процессов проникновения вирусов в клетки и их размножения в чувствительных клетках.

Терапевтические эффекты ИФН определяются противовирусным действием, антипролиферативным эффектом (антиангиогенные и противоопухолевые свойства), иммуномодулирующими свойствами и свойствами контроля апоптоза. Предполагается, что ИФН-индуцированный клеточный ответ приводит к апоптозу зараженной клетки и (хотя недостаточно достоверных доказательств) более эффективной элиминации высокорезистентных штаммов ДНК HBV и ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (ссДНК) [10].

АН влияют на синтез молекулярной цепочки HBV (рис. 6). Принцип их действия состоит в блокировании ДНК вируса, вследствие чего последний не может размножаться и тем самым оказывать негативное влияние на клетки печени.

Пег-ИФН- α_2b и эмтрицитабин не зарегистрированы для лечения хронической HBV-инфекции в большинстве стран Европы. Ламивудин, адефовир, энтекавир, телбивудин и тенофовир зарегистрированы в Европе для лечения ХГВ, а комбинация тенофовира и эмтрицитабина в одной таблетке зарегистрирована для лечения ВИЧ-инфекции. Эффективность этих препаратов оценивалась в рандомизированных контролируемых исследованиях [11–17].

Главными теоретическими преимуществами пег-ИФН служат отсутствие резистентности вируса и потенциальная способность препарата обеспечить иммунологически опосредованное сдерживание HBV-инфекции с вероятным развитием стойкого вирусологического ответа, сохраняющегося после завершения лечения, а также элиминацию HBsAg у пациентов, у ко-

Таблица 4. Основные преимущества и недостатки пег-ИФН-α и АН при лечении ХГВ

Препарат	Преимущества	Недостатки
Пег-ИФН	Курсовое лечение Отсутствие резистентности Высокая частота НВе- и НВs-сероконверсии при 12-месячной терапии	Умеренный противовирусный эффект Плохая переносимость Риск нежелательных явлений Необходимость подкожного введения
АН	Выраженный противовирусный эффект Хорошая переносимость Прием внутрь	Неопределенно длительная терапия Риск резистентности Отсутствие данных о безопасности длительного лечения

торых достигнут и сохранился неопределяемый уровень ДНК НВV. К основным недостаткам пег-ИФН относятся частые побочные эффекты и необходимость подкожного введения. Препараты пег-ИФН противопоказаны при декомпенсированном циррозе, обусловленном НВV-инфекцией или аутоиммунным заболеванием, пациентам с неконтролируемой тяжелой депрессией и психозами, а также во время беременности.

Энтекавир и тенофовир оказывают мощное противовирусное действие и характеризуются высоким генетическим барьером к развитию резистентности. Таким образом, они могут уверенно использоваться в качестве монотерапии первой линии.

Остальные АН можно применять для лечения ХГВ только при недоступности более мощных АН или же при развитии непереносимости более активных препаратов. Ламивудин относится к недорогим препаратам, но длительная монотерапия очень часто сопровождается развитием резистентности. Адефовир менее эффективен и дороже тенофовира. Резистентность к нему возникает чаще. Телбивудин – мощный ингибитор репликации НВV, но к нему быстро развивается резистентность у пациентов с высоким исходным уровнем ДНК НВV или с определяемым уровнем ДНК НВV через 6 мес лечения. Частота резистентности к телбивудину относительно невелика у пациентов с низким исходным уровнем вирусемии (менее 2×10^8 МЕ/мл у НВеАg-позитивных и менее 2×10^6 МЕ/мл у НВеАg-негативных пациентов), у которых ДНК НВV не определяется через 6 мес терапии.

1. Курсовая терапия пег-ИФН или АН. Эта стратегия направлена на достижение стойкого вирусологического ответа после завершения лечения. пег-ИФН по возможности используется вместо стандартного ИФН при лечении ХГВ главным образом в связи с удобством применения (введение 1 раз в неделю). У НВеАg-позитивных пациентов рекомендуется 48-недельный курс терапии пег-ИФН, обеспечивающий наибольшую вероятность сероконверсии с появлением анти-НВе. Такая стратегия может применяться и у НВеАg-негативных пациентов, поскольку это практически единственный вариант возможного получения стойкого вирусологического ответа после завершения ПВТ. Пациенту должна быть предоставлена полная информация о достоинствах, нежелательных явлениях и недостатках пег-ИФН по сравнению с АН (см. табл. 4), чтобы он мог участвовать в принятии решения о методе лечения.

Комбинация пег-ИФН и ламивудина обеспечивает более высокий ответ на терапию, однако не повышает вероятности достижения стойкого эффекта. Комбинация пег-ИФН с телбивудином характеризуется выраженным противовирусным действием, однако совместное применение этих препаратов запрещено из-за высокого риска тяжелой полинейропатии. Таким образом, в настоящее время комбинации пег-ИФН с ламивудином или телбивудином не рекомендуются. Сведения об эффективности и безопасности комбинаций пег-ИФН с другими АН ограничены, поэтому такие комбинации также не рекомендуются.

Ограниченная по времени терапия АН возможна у НВеАg-позитивных пациентов, у которых на фоне лечения происходит НВе-сероконверсия. Однако до

начала лечения предположить длительность курса терапии невозможно, поскольку это зависит от времени НВе-сероконверсии и продолжения лечения после нее. НВе-сероконверсия может сохраняться непродолжительное время после отмены АН, особенно менее активных, поэтому значительной части этих пациентов после прекращения лечения требуется активное наблюдение с оценкой вирусемии. Для курсового лечения можно пытаться использовать только наиболее активные АН с высоким порогом к развитию резистентности, чтобы быстро уменьшить вирусемии и избежать вирусологических рецидивов, связанных с резистентностью НВV. После возникновения НВе-сероконверсии во время лечения АН терапия должна проводиться еще не менее 12 мес. Продолжительный эффект после окончания лечения (стойкая НВе-сероконверсия) можно ожидать у 40–80% таких пациентов.

2. Длительное лечение АН. Эта стратегия необходима, если у пациента не наблюдается стойкий вирусологический ответ после прекращения лечения и требуется продление терапии, т.е. у НВеАg-позитивных пациентов без НВе-сероконверсии и у НВеАg-негативных пациентов. Такая же стратегия рекомендуется у больных циррозом печени независимо от статуса по НВеАg или формирования НВе-сероконверсии во время лечения.

В качестве монотерапии первой линии должны использоваться наиболее мощные препараты с оптимальным профилем резистентности, т.е. тенофовир и энтекавир. При приеме любого препарата необходимы достижение и поддержание отрицательного уровня ДНК НВV, подтвержденного методом ПЦР в реальном времени. При монотерапии тенофовиром и энтекавиром в течение 3 лет и более удается поддерживать вирусологическую ремиссию у большинства больных.

Длительное лечение тенофовиром хорошо переносится и приводит к высокой частоте ответа (НВV-ДНК, НВеАg, НВsАg) без развития резистентности на протяжении 6 лет лечения, высокой частоте обратного развития фиброза/цирроза как у ранее не получавших, так и с опытом лечения ламивудином [18].

Пропорция пациентов с НВV на фоне терапии тенофовиром после 48 нед зависит от исходной вирусной нагрузки и не требует изменения схемы лечения у значительного большинства пациентов.

Длительная терапия противовирусными препаратами в отсутствие развития резистентности приводит к снижению частоты развития ГЦК, однако необходимо дальнейшее наблюдение – даже у получающих лечение пациентов с циррозом.

В целом пациенты в иммунотолерантной фазе не требуют назначения лечения; если есть признаки прогрессирования фиброза, то лечение тенофовиром, ассоциированное с высоким генетическим барьером резистентности, должно быть обсуждено.

Пока нет данных о преимуществе комбинации АН перед монотерапией тенофовиром или энтекавиром у пациентов, ранее не лечившихся АН [19].

Критерии эффективности терапии (рекомендации EASL). Терапия должна обеспечить такую степень подавления вируса, которая ведет к нормализации биохимических показателей, улучшению гисто-

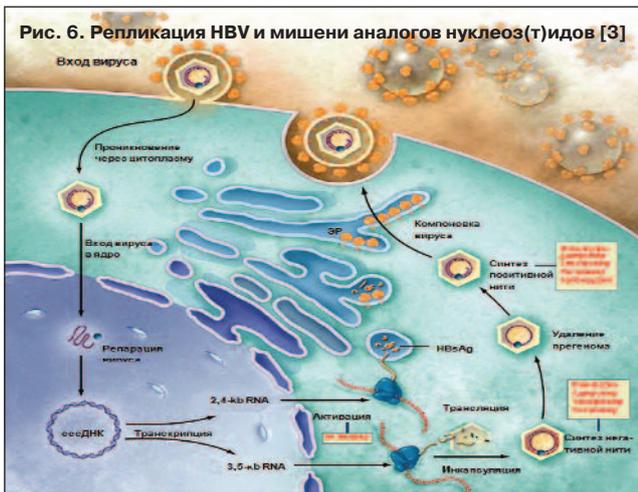


Рис. 6. Репликация HBV и мишени аналогов нуклеоз(т)идов [3]

логической картины и предотвращению осложнений. В идеале лечение должно приводить к исчезновению HBsAg, которое при использовании противовирусных средств, доступных в настоящее время, достигается нечасто. Более реальной конечной точкой может быть достижение стойкой вирусологической ремиссии или же ремиссии, которая имеет место на фоне поддерживающей терапии.

- Для HBeAg-положительных и HBeAg-негативных пациентов идеальным результатом терапии будет стойкая элиминация HBsAg, которая может сопровождаться или даже не сопровождаться сероконверсией к анти-HBs. Достижение этого результата связано с полной и необратимой ремиссией активности ХГВ и улучшением долгосрочного прогноза.
- Достижение стойкого вирусологического и биохимического ответа, сохраняющегося после отмены препаратов у HBeAg-негативных пациентов (исходно HBeAg-негативных или исходно HBeAg-положительных с последующей устойчивой HBe-сероконверсией), следует считать удовлетворительным результатом терапии, поскольку вирусологический и биохимический ответы сопровождаются улучшением прогноза.
- Поддерживаемая на фоне длительной терапии вирусологическая ремиссия (отсутствие ДНК HBV по данным высокочувствительной ПЦР) у HBeAg-положительных пациентов, у которых не достигнута HBe-сероконверсия, и у HBeAg-негативных пациентов – следующий наиболее желательный результат лечения.

У большинства реконвалесцентов гепатита В формируется невосприимчивость к повторному заболеванию.

Литература

1. Tiollais P, Pourcel C, Dejean A. The hepatitis B virus. *Nature* 1985; 317 (6037): 489–95.
2. Клинические рекомендации Европейской ассоциации по изучению болезней печени (EASL). *J Hepatol* 2012; 57: 167–85.
3. Dienstag JL. Hepatitis B Virus Infection. *N Engl J Med* 2008; 359: 1486–500.
4. Мукомолов СЛ, Левакова ИА, Сулягина ЛГ. и др. Современная эпидемиология гепатита С в России. Материалы X съезда Всероссийского общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. Москва, 11–12 апреля 2012 года.
5. Информационный бюллетень ВОЗ №204, июль 2012 г.
6. Locarnini S, Hatzakis A, Heathcote J et al. Management of antiviral resistance in patients with chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2004; 9: 679–93.
7. Saldanha J, Gerlich W, Lelie N et al. The WHO Collaborative Study Group. An international collaborative study to establish a World Health Organization standard for hepatitis B virus DNA nucleic acid amplification techniques. *Vox Sanguinis* 2001; 80: 63–71.
8. Shouval D, Akarca US, Hatzis G et al. Continued virological and biochemical improvement through 96 weeks of entecavir treatment in HBeAg(-) chronic hepatitis B patients (study ETV-027). *J Hepatol* 2006; 44 (Suppl. 2): S21–2.
9. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 1521–31.
10. Бакулин ИГ, Сандлер ЮГ. Интерферонотерапия при хроническом гепатите В: за и против. *Гепатологический форум*. 2010; 1: 5–10.
11. Marcellin P, Chang TT, Lim SG et al. Adefovirdipivoxil for the treatment of hepatitis B antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348: 808–16.
12. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovirdipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008; 359: 2442–55.
13. Marcellin P, Buti M, Gane EJ et al. Five years of treatment with tenofovir DF (TDF) for chronic hepatitis B (CHB) infection is associated with sustained viral suppression and significant regression of histological fibrosis and cirrhosis. *Hepatology* 2011; 54: 1011A.
14. Janssen HL, van ZM, Senturk H et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005; 365: 123–9.
15. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352: 2682–95.
16. Chang TT, Gish RG, de Man R et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354: 1001–10.
17. Lai CL, Gane E, Liaw YF et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2007; 357: 2576–88.
18. Жданов К. Тенофовир как препарат выбора для лечения хронического гепатита В. Материалы конференции «Белые ночи гепатологии», 2013.
19. Lok AS, Trinh HN, Carosi G et al. Entecavir (ETV) monotherapy for 96 weeks is comparable to combination therapy with ETV plus tenofovir (TDF) in nucleos(t)ide naive patients with chronic hepatitis B: the BELOW study. *Hepatology* 2011; 54: 471A.

Механизмы фиброобразования при хронических заболеваниях печени и возможности антифибротической терапии

Е.В.Голованова
ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России

Во всем мире среди трудоспособной, социально активной части населения отмечается неуклонный рост хронических заболеваний печени (ХЗП), характеризующихся прогрессирующим течением вплоть до развития цирроза печени (ЦП) и быстрой инвалидизацией пациентов.

ЦП является конечной стадией ХЗП практически любой этиологии (табл. 1), характеризуется диффузным нарушением нормальной архитектоники печени

вследствие некроза гепатоцитов, формированием узлов-регенератов из соединительной ткани и сопровождается развитием печеночно-клеточной недостаточности (ПКН), портальной гипертензии и ее осложнений (кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и/или желудка, отечно-асцитический синдром, спонтанный бактериальный перитонит, печеночная энцефалопатия, гепаторенальный синдром и др.). По данным Всемирной организации