

# **РЕКОМЕНДАЦИИ МЗ РФ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ ГЕПАТИТОМ В**

## **СОСТАВ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ И АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ.**

### **Сопредседатели рабочей группы:**

**академик РАМН, профессор Ивашкин В.Т.**

ГБОУ ВПО 1-й Московский государственный медицинский университет им.

И. М. Сеченова, кафедра пропедевтики внутренних болезней

**академик РАМН, профессор Ющук Н. Д.**

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им.

А. И. Евдокимова Минздрава России»; Кафедра инфекционных болезней и

эпидемиологии:

### **Ответственные исполнители:**

профессор Маевская М. В.

ГБОУ ВПО 1-й Московский государственный медицинский университет им.

И. М. Сеченова, кафедра пропедевтики внутренних болезней

профессор Знойко О.О.

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им.

А. И. Евдокимова Минздрава России»; кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии

**ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет  
им. А. И. Евдокимова Минздрава России»; Кафедра инфекционных болезней и  
эпидемиологии:**

Дудина Кристина Рубеновна, доктор медицинских наук, доцент

Знойко Ольга Олеговна, доктор медицинских наук, профессор

Кареткина Галина Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент

Климова Елена Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор

Максимов Семен Леонидович, доктор медицинских наук, доцент

Мартынов Юрий Васильевич доктор медицинских наук, профессор

**Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии**

Маев Игорь Вениаминович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент

РАМН

**ГБОУ ВПО 1-й Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова,**

**кафедра пропедевтики внутренних болезней**

Павлов Чавдар Савович, доктор медицинских наук, профессор

Федосына Екатерина Александровна, кандидат медицинских наук

**кафедра медикосоциальной экспертизы и поликлинической терапии ФПШОВ**

Буеверов Алексей Олегович, доктор медицинских наук, профессор

**кафедра терапии и профболезней, кафедра патологии человека**

Абдурахманов Джамал Тинович, доктор медицинских наук, профессор ГБУЗ

**ИКБ №1 ДЗ г. Москвы**

Малышев Николай Александрович, доктор медицинских наук, профессор

**ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова**

Никитин Игорь Геннадиевич, доктор медицинских наук, профессор

**ФГБУ Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова**

Мойсюк Ян Геннадиевич, доктор медицинских наук, профессор

**ФГБУ «Российский Университет Дружбы Народов»**

Кожевникова Галина Михайловна, доктор медицинских наук, профессор

**ФГБВОУ высшего профессионального образования Военно-медицинская Академия имени С. М. Кирова**

Жданов Константин Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор

**ГБОУ МЗ РФ Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад.**

**И. П. Павлова**

Рахманова Аза Гасановна, доктор медицинских наук, профессор

**ФБУН Центральный научно-исследовательский институт Эпидемиологии**

**Роспотребнадзора**

Чуланов Владимир Петрович, кандидат медицинских наук

**ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского» Минздрава РФ**

Шахгильдян Иосиф Васильевич, член-корреспондент РАМН, профессор

**Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗ г.Москвы»**

Московский Центр трансплантации печени

Сюткин Владимир Евгеньевич, доктор медицинских наук

**Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области**

**"Московский областной научно-исследовательский клинический институт им.**

**М.Ф.Владимирского" (МОНИКИ). Московский областной гепатологический центр**

Богомолв Павел Олегович, кандидат медицинских наук

## **Список сокращений**

АСТ - аспарагиновая аминотрансфераза

АЛТ - аланиновая аминотрансфераза

анти – HBc IgM антитела к ядерному антигену вируса гепатита В, иммуноглобулины класса М

анти – HBc IgG антитела к ядерному антигену вируса гепатита В, иммуноглобулины класса G

анти – HBs – антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В

анти – HBe – антитела к Е антигену вируса гепатита В

АРВТ – антиретровирусная терапия

ВИЧ - вирус иммунодефицита человека

ВГВ - вирус гепатита В

ВГС - вирус гепатита С

ВГD – вирус гепатита дельта (D)

ВГ\ВИЧ – коинфекция вирусом гепатита и вирусом иммунодефицита

ВРВП – варикозно расширенные вены пищевода

ГЦК - гепатоцеллюлярная карцинома

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИГА – индекс гистологической активности

ИФН – интерферон

ИФА – иммуноферментный анализ

ОГВ – острый гепатит В

ОПЭ – острая печеночная энцефалопатия

ОТП - ортотопическая трансплантация печени

ПБП – пункционная биопсия печени

ПЕГ ИФН – пегилированный интерферон

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота

ХГД – хронический гепатит дельта

ХГВ - хронический гепатит В

ХГС – хронический гепатит С

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭГДС - эзофагогастродуоденоскопия

FDA - Food and Drug Administration

HBeAg – Е антиген вируса гепатита В

HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита В

HBIG - иммуноглобулин человека против вируса гепатита В

MELD - Model for End-stage Liver Disease

RW – реакция Вассермана

## **Введение.**

Приблизительно у одной трети населения Земли выявляются маркеры перенесенной инфекции вирусом гепатита В (ВГВ) и у 350 млн. человек - маркеры текущей хронической инфекции, характеризующейся широким спектром клинических вариантов и исходов заболевания - от неактивного носительства ВГВ с низким уровнем виремии до хронического гепатита В с выраженной активностью и возможностью формирования неблагоприятных исходов – цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [70]. От цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы ежегодно в мире погибает около 1 млн. человек. Конечные стадии прогрессирующего хронического гепатита В являются причиной 5-10% выполняемых ежегодно трансплантаций печени [32].

Хронический гепатит В – хроническое заболевание печени, продолжающееся более 6 месяцев, в основе которого лежит инфицирование и поражение печени вирусом гепатита В, морфологически проявляющееся воспалительными, некротическими и фибротическими изменениями печеночной ткани различной степени тяжести.

Заболеваемость острым гепатитом В в Российской Федерации в последние годы неуклонно снижается. Реализация комплекса профилактических мер и, в первую очередь, широкомасштабной программы вакцинации, в рамках которой против гепатита В было привито более 80 млн человек, позволила снизить заболеваемость острым гепатитом В в период с 2000 по 2012 гг. в 30 раз и достигнуть к началу 2013 г. показателя 1,43 на 100 тыс. населения. Широкий охват профилактическими прививками детей до 14 лет привел к снижению показателя заболеваемости в этой группе за указанный период в 90 раз: с 9,96 до 0,11 на 100 тыс. детей в возрасте до 14 лет.

Снижение заболеваемости острым гепатитом В сопровождалось также и изменением ее возрастной структуры. Если до начала массовой иммунизации наибольшее число заболевших выявлялось среди лиц 15-19 лет (показатель 141,9 на 100 тыс. данной возрастной группы) и 20-29 лет (102,5 на 100 тыс.), то в последние годы, доля заболевших в возрасте 15-19 лет значительно уменьшилась, а доля лиц 20-29 и 30-39 лет возросла. Пиковые значения заболеваемости хроническим гепатитом В также сместилась с группы 20-29 лет в группу 30-39 лет.

Высокая медицинская и социально-экономическая значимость вирусного гепатита В в Российской Федерации в настоящее время определяется ежегодной регистрацией высокого показателя заболеваемости хроническими формами этой инфекции, который в 2012 г. составил 33,7 на 100 тыс. населения. Согласно экспертным оценкам в стране насчитывается

около 3 млн. носителей вируса гепатита В и больных хроническим гепатитом В.

О широкой распространенности хронических форм гепатита В среди населения свидетельствует регистрация большого числа лиц, у которых по результатам скрининговых исследований выявляется HBsAg. По данным официальной статистики в 2012 г. HBsAg был выявлен у 5952 доноров крови и других биологических субстратов, 16513 беременных женщин и 915 детей, рожденных от инфицированных вирусом гепатита В матерей [1, 11, 26].

Выделяют 10 генотипов и большое число субгенотипов ВГВ. В Российской Федерации доминирующими являются генотипы D (около 90% случаев) и A (около 10% случаев), однако на разных территориях частота генотипов может различаться.

Рекомендации по диагностике и лечению пациентов с гепатитом В служат руководством для практических врачей, осуществляющих ведение и лечение таких пациентов на разных стадиях заболевания. Рекомендации подлежат регулярному пересмотру в соответствии с новыми данными научных исследований в этой области.

Рекомендации сопровождаются пояснениями об уровне доказательности отдельных положений согласно правилам, которые были использованы в аналогичном документе Европейской ассоциации по изучению печени - таблица 1.

**Таблица 1. Уровни доказательности приводимых научных утверждений [32]**

<b>Уровень Доказательности</b>	<b>Пояснения</b>	<b>Обозначение</b>
Высокий	Маловероятно, что дальнейшие исследования изменят существующее положение	A
Средний	Дальнейшие исследования могут повлиять на убеждение в верности существующего положения	B
Низкий	Дальнейшие исследования могут изменить мнение о существующем положении	C
<b>Рекомендации</b>	<b>Пояснения</b>	

Высокой силы	Основаны на проведении высококачественных исследований	1
Слабой силы	Основаны на исследованиях, отражающих различные мнения. Соответственно, рекомендации выглядят как менее четкие и определенные	2

## **ОСТРЫЙ ГЕПАТИТ В**

Согласно МКБ 10 острый гепатит В регистрируется под кодами:

*В 16. Острый гепатит В*

*В 16.2 Острый гепатит В без дельта- агента с печеночной комой*

*В 16. -9 Острый гепатит В без -дельта без печеночной комы*

*В 16. - 0 Острый гепатит В с дельта агентом (коинфекция) и печеночной комой*

*В 16.1 Острый гепатит В с дельта агентом (коинфекция) без печеночной комы*

*В 17.0 Острая дельта (супер)- инфекция вирусоносителя гепатита В*

Острый гепатит В - вирусный гепатит с парентеральным механизмом передачи возбудителя – ВГВ. Характеризуется развитием циклически протекающего паренхиматозного гепатита с наличием или отсутствием желтухи, заканчивающегося у взрослых больных в большинстве случаев (до 90-95%) выздоровлением, а также возможностью развития хронического гепатита В и формирования с течением времени у части больных цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [8, 10].

Острый гепатит В диагностируют на основании:

- длительности течения инфекции (менее 6 мес.);
- данных эпидемиологического анамнеза о событиях, произошедших в течение инкубационного периода (последних 6 месяцев до появления симптомов заболевания) - наличие парентеральных манипуляций медицинского и немедицинского характера, сопровождающихся нарушением целостности кожного покрова и слизистых оболочек, включая внутривенное введение психоактивных препаратов, переливание крови или её компонентов; случайные половые контакты или частую смену половых партнеров, тесный контакт с носителями HBs-антигена;

- клинической картины (постепенное начало болезни; наличие преджелтушного периода продолжительностью от 1 до 4-5 недель, сопровождающегося астеновегетативным синдромом, слабостью, повышенной утомляемостью, снижением работоспособности, диспептическим синдромом – снижением аппетита, тошнотой, иногда рвотой, чувством тяжести в правом подреберье, артралгиями, экзантемой типа крапивницы, кратковременным повышением температуры тела; ухудшением самочувствия на фоне появившейся желтухи; увеличением размеров печени;

- лабораторных данных: повышение АЛТ и АСТ более чем в 10 раз, общего билирубина за счёт связанной фракции при желтушном варианте заболевания, обнаружение маркеров острой ВГВ-инфекции (HBsAg, анти-HBcore IgM) в сыворотке крови.

Одновременное инфицирование вирусами гепатитов В и D может привести к развитию острой ВГВ/ВГD-ко-инфекции, инфицирование вирусом гепатита D пациента с хронической ВГВ-инфекцией - к острой дельта (супер) – инфекции. По сравнению с острым гепатитом В **при острой коинфекции ВГВ/ВГD отмечаются:**

- более острое начало заболевания, лихорадка, сохраняющаяся на фоне желтухи, частое появление полиморфной сыпи, суставных болей, увеличение селезенки, двухволновое течение заболевания с клинико-ферментативным обострениями;

- преимущественно течение заболевания в среднетяжёлой и тяжёлой формах;

- активность АСТ выше активности АЛТ, коэффициент де Ритиса более 1 (часто);

- наличие в сыворотке крови маркеров гепатита В и D (HBsAg, анти-HBc IgM в сочетании с анти-ВГD IgM, анти-ВГD IgG);

- при благоприятном течении ВГВ/ВГD ко-инфекции выздоровление наступает примерно в 75% случаев;

- угроза развития хронического гепатита возникает примерно с той же частотой, что и при остром гепатите В (5-10%);

- в 5–25% случаев развивается фульминантная форма с летальным исходом (при остром гепатите В без дельта-агента фульминантная форма регистрируется в 0,5-1% случаев).

#### ***При ВГВ/ВГD -суперинфекции:***

- клинически острая дельта (суперинфекция) характеризуется коротким (3-5 дней) преджелтушным периодом с лихорадкой, артралгиями, иногда болями в правом подреберье, выраженной интоксикацией и сохраняющейся на фоне появившейся желтухи высокой температурой тела, гепатоспленомегалией;

- у преобладающего большинства больных заболевание протекает волнообразно с повторными клинико-ферментативными обострениями, сопровождающимися нарастанием желтухи, симптомов интоксикации, развитием отёчно-асцитического синдрома, кратковременными (1–2-

дневными) волнами лихорадки с познанием, появлением эфемерной сыпи на коже; выраженность клинических симптомов у отдельных больных уменьшается при каждой новой волне;

- существенно нарушается белково-синтетическая функция печени, что проявляется диспротеинемией, снижением содержания альбуминов, повышением содержания  $\gamma$ -глобулиновой фракции в сыворотке крови, повышением тимоловой пробы, снижением протромбинового времени;
- в сыворотке крови обнаруживаются соответствующие маркеры инфицирования вирусами гепатитов В и D (HBsAg в сочетании с анти-ВГД IgM и/или анти- ВГД IgG, анти-HBcore IgG);
- часто регистрируются тяжелая и фульминантная формы заболевания;
- отмечается высокая вероятность неблагоприятных исходов: летального исхода (при фульминантной и тяжелой формах с развитием подострой дистрофии печени) или формирования хронического гепатита (примерно у 80% пациентов) с высокой активностью процесса и с быстрым переходом в цирроз печени.

Развитие суперинфекции проявляется обострением до того благоприятно протекающего хронического гепатита В, появлением симптомов интоксикации, желтухи, повышением активности АЛТ и АСТ, а в последующем - прогрессированием в цирроз печени.

Для оценки тяжести состояния больных острым гепатитом В (с\без дельта-агента) необходимо ориентироваться на степень выраженности синдрома интоксикации, а также цитолитического синдрома и снижения белково-синтетической функции печени, приводящей к развитию геморрагического синдрома. Синдром печеночной интоксикации включает слабость, адинамию, снижение аппетита вплоть до его полного отсутствия, головокружение, диспепсические и вегето-сосудистые расстройства. При нарастании интоксикации слабость усиливается, появляется тахикардия, тошнота и рвота, боли в животе, размеры печени сокращаются, появляются её мягкая (тестоватая) консистенция, «печеночный» запах, развиваются симптомы печеночной энцефалопатии (сонливость, заторможенность или возбуждение, негативизм, апатия или агрессия, нарушение ритма сна, кошмарные сновидения, чувство «провалов», «хлопающий тремор», мелькание «мушек» перед глазами, эхолалия, сопор, прогрессирующий вплоть до полного отсутствия сознания, арефлексии), возникают кровотечения различной локализации, чаще всего из желудочно-кишечного тракта [3].

Сочетанное действие ВГВ и ВГД может приводить к развитию фульминантной формы острого вирусного гепатита, который характеризуется острым тяжёлым повреждением печени с нарушением её синтетической функции, коагулопатией (международное нормализованное отношение  $>1,5$ ; ПТИ $<40\%$ ) и/или энцефалопатией у пациентов с отсутствием указаний на предшествующую патологию печени.

В зависимости от временного интервала от момента появления желтухи до развития указанных симптомов выделяют: сверхострый, острый,



подострый фульминантный гепатит.

Указанные формы острого гепатита могут иметь клинические особенности и отличаться прогнозом. При сверхостром фульминантном гепатите, развившемся в пределах 1 недели после появления желтухи, отмечается самый высокий, по сравнению с другими формами фульминантного гепатита, средний показатель выживаемости – до 30-40%. При острой печёночной недостаточности, с развитием печеночной энцефалопатии в период от 8 дней до 4 недель от появления желтухи, выживаемость больных самая низкая и составляет 5-10%. При подострой форме печёночной недостаточности печеночная энцефалопатия развивается в период от 5 до 24 недель после появления желтухи, выживаемость также низкая и составляет 10-20%, несмотря на то, что реже отмечается развитие отёка мозга и менее выражены признаки нарушения функции печени. В условиях отсутствия ортотопической трансплантации печени летальность при фульминантной форме гепатита любой этиологии достигает 80-90%.

### **Лечение острого гепатита В.**

Лечение острого гепатита В проводится в условиях инфекционного стационара, госпитализация больного обязательна [11].

В связи с тем, что 90-95% больных острым гепатитом В выздоравливают, необходимость специфического противовирусного лечения у подавляющего большинства больных отсутствует [19]. Однако при тяжелой форме острого гепатита В с развитием печеночной комы могут быть использованы аналоги нуклеозидов. Основанием для такой стратегии могут являться имеющиеся, хотя и немногочисленные, данные по применению аналогов нуклеозидов/нуклеотидов. Лечение проводится одним из указанных препаратов в стандартной суточной дозировке: ламивудин (100 мг 1 раз в сутки внутрь ежедневно), энтекавир (0,5 мг 1 раз в сутки внутрь ежедневно), телбивудин (600 мг 1 раз в сутки внутрь ежедневно), тенофовир (300 мг 1 раз в сутки внутрь ежедневно) [32, 47]. Длительность курса лечения точно не определена, однако рекомендуется проводить противовирусную терапию не менее 3 месяцев после сероконверсии к анти-НВs, или, по крайней мере 12 месяцев после НВе-сероконверсии в отсутствие потери НВsAg (В2). Если пациент направляется на трансплантацию печени, то риск инфицирования трансплантата уменьшается при снижении уровня вирусной нагрузки независимо от статуса по НВsAg.

Применение интерферона при фульминантном течении острого гепатита В противопоказано.

При выраженном диспепсическом синдроме, нарастании симптомов интоксикации, развитии холестатического синдрома проводится инфузионная терапия с использованием растворов глюкозы и солевых растворов, объём и кратность введения которых и длительность их применения определяются тяжестью состояния больного.

С целью деконтаминации кишечника и для профилактики развития

бактериальных осложнений назначают антибиотики широкого спектра действия.

Больным острым гепатитом В при развитии холестатического синдрома для уменьшения зуда кожи назначают: урсодезоксихолевую кислоту (8-10 мг на 1 кг массы тела в сутки), адеметионин (400-800 мг/сут в/в или в/м; для поддерживающей терапии - внутрь 800-1600 мг/сут), проводится витаминотерапия – витамин А и витамин Е (аевит по 1 кап 2 раза в день).

При тяжелом течении острого гепатита В с развитием печеночной комы должен рассматриваться вопрос о выполнении неотложной ортотопической трансплантации печени, поскольку проведение этой операции позволяет увеличить выживаемость больных с 15% (без трансплантации) до 60-80%. Больной должен находиться в отделении интенсивной терапии, показан постельный режим, если возможно, предпочтительно энтеральное питание, которое при ухудшении состояния может быть заменено парентеральным. Следует избегать серьезного ограничения белков, в ежедневный рацион включается около 60 граммов белка, вводятся сбалансированные аминокислотные смеси. Важно следить за полноценным опорожнением кишечника, при отсутствии самостоятельного стула показаны очистительные клизмы. Кроме того, на ранних стадиях печеночной энцефалопатии назначается лактулоза по 30 мл 3-4 раза в день. Вводится витамин К (3,0 мл 1% раствора викасола в/м 1 раз в сут). Для профилактики генерализации бактериальной или грибковой инфекции, сепсиса назначают антибиотики широкого спектра действия (например, ампициллин по 1,0 г 4 раза в день в/м, цефалоспорины III–IV поколения, фторхинолоны, карбапенемы и др.), противогрибковые препараты. Поддерживающая терапия основывается на мониторинге состояния больного, наблюдении за появлением неврологических симптомов, свидетельствующих о повышении внутричерепного давления, за гемодинамикой, функцией почек, уровнем глюкозы, электролитов, показателями кислотно-щелочного равновесия и др. При появлении симптомов отека мозга необходимо произвести интубацию трахеи для перевода больного в режим искусственной вентиляции легких, приподнять головной конец кровати на 30°. Для седации используют пропофол. При нарастании симптомов, свидетельствующих о развитии внутричерепной гипертензии (гипертензия, брадикардия, нарушение дыхания, расширение зрачков и др.) показано внутривенное введение маннитола из расчета 0,5-1,0 г/кг массы; при необходимости - повторно. Снижению внутричерепного давления может способствовать ИВЛ в режиме гипервентиляции (однако этот эффект кратковременен), барбитураты (тиопентал или фенобарбитал), гипотермии. Для достижения мочегонного эффекта могут использоваться антагонисты альдостерона (верошпирон 100–150 мг/сут). Психомоторное возбуждение может быть купировано низкими дозами бензодиазепинов (диазепам, внутримышечно 2–5 мл 0,5% раствора), вводится натрия оксибутират в виде 20% раствора внутривенно медленно в дозе 70–120 мг/кг

в сутки. Для лечения печеночной энцефалопатии показан L-орнитин-Ласпарат 20 г/сут., который предварительно разводят в 500 мл инфузионного раствора, максимальная скорость инфузии— 5 г/ч; возможно повышение дозы до 40 г/сут.

В настоящее время считается, что кортикостероиды, которые часто использовались для предупреждения и лечения внутричерепной гипертензии с развитием отека мозга, не способствуют повышению выживаемости пациентов с острой печеночной недостаточностью.

Поскольку пациенты с фульминантным течением гепатита имеют высокий риск развития желудочно-кишечных кровотечений, необходимо в комплекс лечебных мероприятий включать блокаторы гистаминовых H<sub>2</sub>-рецепторов или ингибиторы протонной помпы.

При наличии глубоких изменений в коагулограмме, развитии выраженного геморрагического синдрома, кровотечений различной локализации показана трансфузия свежезамороженной плазмы, введение этамзилата натрия (2,0 мл 3 раза в сутки в\в), для угнетения фибринолиза назначают ингибиторы протеаз (гордокс, трасилол, контрикал), которые способствующие также снижению цитолиза гепатоцитов и уменьшению геморрагического синдрома.

Поддержание адекватного внутрисосудистого объёма – важный этап в комплексной терапии больных с острой печёночной недостаточностью – осуществляется при помощи инфузий коллоидных и кристаллоидных растворов, трансфузий 20% раствора альбумина. Гемодинамические сдвиги могут быть скорректированы введением допамина, адреналина.

Необходимо поддерживать метаболический гомеостаз, корректируя часто развивающийся ацидоз, алкалоз, гипогликемию, снижение уровня фосфатов, магния и калия.

Фульминантное течение вирусных гепатитов может приводить к развитию полиорганной недостаточности, часто – почечной недостаточности, что делает необходимым использование гемодиализа, плазмафереза. Предпринимались попытки использования биоискусственных систем с применением гепатоцитов человека или животных для выполнения экстракорпоральной детоксикации или замещения белковосинтетической функции печени, в небольших рандомизированных исследованиях было зарегистрировано повышение выживаемости пациентов при подострой печеночной недостаточности, однако FDA рекомендовал проведение дальнейших исследований в этой области. Большие надежды возлагали на проведение альбуминового диализа при помощи системы MARS (Molecular Adsorbent Recycling System), которая позволяет через полупроницаемую мембрану удалить из кровотока токсичные субстанции, в избытке накапливающиеся в организме больного с печеночно-клеточной недостаточностью. Однако не было получено доказательств того, что имеющиеся в настоящее время искусственные системы поддержки печени надежно снижают смертность, в связи с чем они не рекомендуются для использования вне клинических испытаний, их будущее в лечении острой

печеночной недостаточности остается неясным [44].

## **ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ В**

### **Хронический гепатит В**

Согласно МКБ 10 хронический гепатит В регистрируются под кодами:

В 18.1 - Хронический гепатит В без дельта агента

В 18.0 - Хронический гепатит В с дельта агентом

### **Естественное течение хронической ВГВ-инфекции**

Исследования по длительному наблюдению естественного течения хронического гепатита В показали, что после установления диагноза кумулятивная частота развития цирроза печени в течение ближайших 5 лет составляет от 8% до 20%, декомпенсации цирроза печени в последующие 5 лет – 20%, а вероятность выживаемости больного компенсированным циррозом печени в течение 5 лет – 80-86%. У пациентов с декомпенсированным циррозом печени прогноз выживаемости в течение 5 лет крайне неблагоприятен и составляет 14-35%. Ежегодная заболеваемость гепатоцеллюлярной карциномой у больных с установленным диагнозом цирроза печени в исходе хронического гепатита В составляет 2-5% и различается в ряде географических регионов.

Течение и исходы заболевания печени, вызванного инфекцией вирусом гепатита В, во многом определены взаимоотношениями иммунной системы организма человека и вируса. В ходе естественного течения хронической ВГВ-инфекции выделяют несколько фаз не обязательно последовательно сменяющих друг друга. Фазы заболевания характеризуются присутствием или отсутствием в крови больного HBeAg (HBe-положительный и HBe-негативный варианты хронического гепатита В), степенью активности АЛТ и уровнем вирусемии, а также - гистологической картиной заболевания, при этом в зависимости от сочетания указанных признаков диагноз может быть сформулирован следующим образом: ХГВ, фаза иммунной толерантности; ХГВ, иммуноактивная фаза; неактивное носительство вируса гепатита В; ХГВ, фаза реактивации.

В течении ХГВ возможно как спонтанное, так и обусловленное лечением прекращение продукции HBeAg и вслед за этим появление в крови антител к нему (анти-HBe), что принято называть «сероконверсией по HBeAg». Спонтанная или обусловленная лечением сероконверсия по HBeAg обычно сопровождается снижением уровня ДНК ВГВ до минимальных значений вплоть до неопределяемого уровня; нормализацией активности АЛТ и АСТ; значительным гистологическим улучшением - уменьшением степени некровоспалительных изменений (если пациент находился в иммуноактивной фазе HBe-положительного гепатита В). Спонтанное прекращение активной репликации вируса, сопровождающееся сероконверсией по HBeAg, происходит с частотой 5–20% в год,

преимущественно у молодых людей до 30 лет. Снижение вирусной нагрузки ниже 2000 МЕ/мл, а также снижение активности гепатита до минимальной позволяет считать пациента неактивным носителем вируса гепатита В. Исчезновение HBeAg и сероконверсия с наличием анти-HBs в крови может происходить спонтанно в 1-3% случаев в год, обычно после нескольких лет постоянно отрицательного теста на наличие ДНК ВГВ в крови.

**Фаза иммунной толерантности** регистрируется, как правило, у молодых, инфицированных в детстве, она продолжается в среднем до 20-30-летнего возраста, характеризуется отсутствием иммунного реагирования на инфекцию ВГВ; как следствие у таких лиц не регистрируется гистологическая активность гепатита, уровни АЛТ и АСТ в норме, определяется очень высокий уровень виремии -  $10^8$  МЕ/мл и выше. **Иммуноактивная фаза или стадия иммунного клиренса** характеризуется клинико-лабораторной картиной гепатита различной степени гистологической активности, повышением уровня активности АЛТ и АСТ, высоким уровнем виремии ( $10^6$  -  $10^{10}$  МЕ/мл) на фоне сохраняющегося HBeAg и отсутствием анти-HBe. В основе патогенеза этой стадии болезни лежит иммуноопосредованный лизис гепатоцитов, инфицированных ВГВ. Длительность фазы иммунного клиренса различна (от нескольких лет до десятилетий), что в свою очередь определяет риск развития цирроза печени: он тем выше, чем дольше длится данная фаза болезни. Диагноз формулируется как хронический HBeAg-положительный гепатит В\*.

\*Критериями диагноза хронического HBeAg-положительного гепатита В являются: наличие HBeAg, отсутствие анти-HBe, повышенный уровень активности АЛТ и АСТ, высокая активность гепатита по данным гистологического исследования ткани печени, высокий уровень виремии (уровень ДНК ВГВ более 2000 МЕ/мл – обычно  $10^6$  –  $10^8$  МЕ/мл.)

Спонтанная сероконверсия по HBeAg и переход заболевания в фазу иммунного контроля или неактивного носительства ВГВ\*\*, регистрируется у 25-50% пациентов в возрасте до 40 лет.

\*\* Критериями диагноза неактивного носительства ВГВ являются: отсутствие HBeAg и наличие анти-HBe, нормальный уровень активности АЛТ и АСТ, а также уровень ДНК ВГВ в крови, как правило, менее 2000 МЕ/мл. \*\*

У 10-30% инфицированных ВГВ после сероконверсии HBeAg сохраняется уровень виремии в диапазоне  $10^3$  –  $10^6$  МЕ/мл и повышенная активность АЛТ – развивается хронический HBeAg-негативный гепатит В. \*\*\*

\*\*\* Критериями диагноза HBeAg-негативного хронического гепатита В являются: отсутствие HBeAg и наличие анти-HBe, повышенный уровень активности АЛТ и АСТ, и уровень ДНК ВГВ более 2000 МЕ/мл, умеренная или высокая активность гепатита по данным гистологического исследования

ткани печени.

В условиях иммуносупрессии пациент из статуса неактивного носительства может перейти в *фазу реактивации* ВГВ-инфекции и в этом случае вновь будут выявляться признаки хронического HBeAg-негативного гепатита В с высоким уровнем вирусемии, повышенной АЛТ и гистологически подтвержденным активным гепатитом. В отдельных случаях возможна реверсия анти-HBe/HBeAg и диагноз больного будет вновь формулироваться как HBeAg -позитивный гепатит В [47].

Существует вариант ВГВ-инфекции, при которой HBsAg не обнаруживается, однако в плазме крови и/или ткани печени выявляются ДНК ВГВ. Такую ВГВ-инфекцию называют латентной. Следует отметить, что об истинно латентной ВГВ-инфекции можно говорить лишь в том случае, если HBsAg не обнаруживается при использовании современных высокочувствительных лабораторных методов (с чувствительность не ниже 0,01 МЕ/мл). Часто при латентной инфекции в крови могут выявляться анти-HBc, а уровень вирусемии (если вирус обнаруживается в крови) как правило низкий (менее 200 МЕ/мл). Клиническое значение латентной ВГВ инфекции пока окончательно не определено, изучается онкогенный потенциал данного варианта, его роль в прогрессии заболевания у больных с поражением печени другой этиологии (ВГС, алкоголь и т.д.), а также возможность передачи вируса при переливании крови или органном донорстве и спонтанной или вследствие иммуносупрессии реактивации ВГВ с развитием хронического гепатита В [50].

В настоящее время можно считать установленными следующие факты, имеющие значение для клинической практики:

- роль HBsAg как единственного и основного маркера скрининга ВГВ-инфекции требует пересмотра [27].
- клиренс HBsAg и наличие anti-HBs в сыворотке крови не является абсолютным признаком элиминации вируса из организма [48, 50]
- латентная ВГВ-инфекция может быть причиной развития посттрансфузионного гепатита и поражения печени у реципиентов донорских органов, поэтому для скрининга крови и донорских органов на наличие ВГВ одного только теста на HBsAg не достаточно, необходимо также исследование на наличие anti-HBc и использование высокочувствительных методов для выявления ДНК ВГВ [65].
- длительная иммуносупрессивная терапия может привести к активации латентной ВГВ-инфекции с развитием тяжелого поражения печени вплоть до фульминантного гепатита, поэтому перед началом такой терапии необходимо тщательное вирусологическое обследование; а при выявлении латентной ВГВ-инфекции, необходим постоянный мониторинг уровня вирусемии (количественное определение ДНК ВГВ в сыворотке крови) и биохимических печеночных тестов (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ и фракций билирубина) в ходе и после лечения [38, 62].
- не исключается онкогенный потенциал латентной ВГВ-

инфекции; ее наличие требует регулярного наблюдения за больным (динамический УЗИ-контроль и определение уровня альфа-фетопротеина не реже 1-2 раза в год) [55, 61].

В таблице № 2 представлены основные лабораторные и морфологические характеристики, позволяющие диагностировать фазу течения хронической ВГВ-инфекции и вариант хронического гепатита В.

**Таблица № 2. Лабораторные показатели и морфологическая характеристика хронической ВГВ-инфекции в зависимости от фазы течения заболевания и HBeAg-статуса пациента**

Фаза хронической ВГВ-инфекции	Активность АЛТ	Гистологическое исследование ткани печени	Уровень ДНК ВГВ	HBeAg
Иммунно-толерантная фаза	Норма или минимально повышена	Минимальная активность или ее отсутствие, минимальный фиброз или его отсутствие	Высокий ( $10^8 - 10^{11}$ МЕ/мл)	+
HBeAg-позитивный ХГВ	Повышена	Степень активности гепатита выше минимальной с различной степенью выраженности фиброза	Высокий ( $10^6 - 10^{10}$ МЕ/мл)	+
HBeAg-негативный ХГВ	Повышена постоянно или носит волнообразный характер	Степень активности гепатита выше минимальной с различной степенью выраженности фиброза	Средний, часто волнообразный ( $10^3 - 10^8$ МЕ/мл)	-
Неактивное носительство ВГВ	Норма	Минимальная активность гепатита или ее отсутствие, минимальный фиброз или его отсутствие	Низкий или не определяемый	-

## Скрининг на гепатит В

### Кому рекомендуется скрининговое обследование на гепатит В (А-I)

Обследование на гепатит В рекомендуется лицам, имеющим повышенный риск заражения парентеральными вирусными гепатитами (группы риска); лицам, которые могут стать источником инфекции для других (в силу выполнения ими своих профессиональных обязанностей или нахождения в условиях, способствующих передаче инфекции); лицам, относящимся к категориям, включенным в государственные скрининговые программы. Основным скрининговым маркером гепатита В является HBsAg, для выявления которого следует использовать высокочувствительные диагностические тест-системы (рекомендуемая аналитическая чувствительность 0,01-0,1 МЕ/мл). Вышеперечисленные группы лиц регламентируются санитарно-эпидемиологическими правилами и другими документами по профилактике и эпидемиологическому надзору за гепатитом В [9, 11, 21, 32].

1. Беременные женщины (в I и III триместрах беременности).
2. Реципиенты крови и ее компонентов, органов и тканей (при подозрении на гепатит В и в течение 6 месяцев с момента трансфузии или трансплантации).
3. Персонал медицинских организаций (при приеме на работу и далее 1 раз в год, дополнительно – по показаниям).
4. Пациенты центров и отделений гемодиализа, пересадки почки, сердечно-сосудистой и легочной хирургии, гематологии (при поступлении и при необходимости по клиническим и эпидемиологическим показаниям).
5. Пациенты перед выполнением плановых хирургических вмешательств, перед проведением химиотерапии (не ранее 30 дней до поступления или начала терапии).
6. Больные с хроническими заболеваниями, в том числе с поражением печени (в процессе первичного клинико-лабораторного обследования, дополнительно – по показаниям).
7. Пациенты наркологических и кожно-венерологических диспансеров, кабинетов, стационаров, исключая больных дерматомикозами и чесоткой (при постановке на учет и далее не реже 1 раза в год, дополнительно – по показаниям).
8. Опекаемые и персонал учреждений с круглосуточным пребыванием детей или взрослых (при поступлении и далее не реже 1 раза в год, дополнительно – по показаниям).
9. Контактные лица в очагах гепатита В (острой и хронических форм) (не реже 1 раза в год; через 6 месяцев после разобщения или выздоровления (смерти) больного).
10. Лица, относящиеся к группам риска по заражению ВГВ (при выявлении факторов риска):
  - потребители инъекционных наркотиков и их половые партнеры;



- лица, оказывающие услуги сексуального характера, и их половые партнеры;
- мужчины, практикующие секс с мужчинами;
- лица с большим количеством случайных половых партнеров.

11. Лица, находящиеся в местах лишения свободы (при поступлении в учреждение, дополнительно – по показаниям).

12. Доноры крови (ее компонентов), органов и тканей, спермы (при каждой донации или каждом заборе донорского материала).

13. Дети, рожденные от инфицированных ВГВ матерей (при рождении, в возрасте 3, 6 и 12 месяцев и далее до 3-х лет 1 раз в год);

14. Больные с иммунодефицитом (больные онкологическими заболеваниями, пациенты, получающие лечение иммунодепрессантами и др.)

15. Больные с заболеваниями печени неясной этиологии (в процессе первичного клиничко-лабораторного обследования).

### **Лабораторная диагностика гепатита В**

С целью выявления лиц, инфицированных вирусом гепатита В, и дальнейшей диагностики заболевания, используется ряд лабораторных методов исследования [9, 67]:

**Иммунохимические методы** (иммуноферментный анализ – ИФА, иммунохемилюминесцентный анализ – ИХЛА и др.) позволяют выявлять и, в ряде случаев, определять концентрацию некоторых антигенов ВГВ (HBsAg, HBeAg) и антител к антигенам ВГВ и ВГD (анти-HBs, анти-HBe, анти-HBcIgG, анти-HBc IgM, анти- ВГD IgG, анти- ВГD IgM) в сыворотке или плазме крови. Методы выявления антител в сыворотке крови иногда называют серологическими методами.

**HBsAg** – поверхностный антиген ВГВ. Основной маркер, используемый для скрининга определенных групп населения с целью выявления лиц, инфицированных ВГВ (см. раздел «Скрининг на гепатит В»). Обнаруживается в сыворотке крови через 4–6 недель от момента инфицирования. Выявление HBsAg более 6 месяцев свидетельствует о формировании хронической инфекции. HBsAg не выявляется при скрытых (латентных) формах гепатита В, однако частота таких форм невелика. Сообщалось о кратковременном (2-3 недели) выявлении HBsAg после вакцинации [42, 49].

#### **Определение концентрации HBsAg**

В последние годы стало доступным измерение концентрации HBsAg в сыворотке крови. Было показано, что определение уровня HBsAg может использоваться как дополнительный критерий при дифференциальной диагностике ХГВ и неактивного носительства ВГВ: концентрация HBsAg ниже 1000 МЕ/мл с

большой вероятностью свидетельствует в пользу неактивного носительства вируса, хотя в некоторых случаях может наблюдаться и при ХГВ [24]. Кроме того, этот показатель в ряде случаев может применяться при мониторинге противовирусного лечения ХГВ с целью прогнозирования его эффективности (см. главу «Противовирусное лечение хронического гепатита В»).

**анти-НВs** – антитела к поверхностному антигену ВГВ. Как правило, выявляются у больных, перенесших инфекцию, и у лиц, которым проведена вакцинация от гепатита В. Определение концентрации анти-НВs используется для оценки напряженности поствакцинального иммунитета. Защитным является уровень антител выше 10 мМЕ/л. При концентрации ниже этого значения рекомендуется ревакцинация.

**анти-НВс** – антитела к белку нуклеокапсида ВГВ. Анти-НВс класса IgM являются маркером ОГВ, однако могут выявляться и при обострении ХГВ и при реактивации инфекции. Анти-НВсIgG – маркер как перенесенной, так и хронической инфекции, сохраняются пожизненно и могут быть единственным серологическим маркером латентной формы инфекции.

**НВеAg** – неструктурный белок ВГВ, косвенно указывающий на активную репликацию вируса. Является одним из ключевых маркеров при обследовании больных ХГВ, необходим для определения фазы течения инфекции (НВеAg-позитивный или НВеAg-негативный ХГВ) и контроля эффективности противовирусного лечения (см. главу «Противовирусное лечение хронического гепатита В»).

**анти-НВе** – антитела к НВеAg, обнаруживаются в сыворотке крови после исчезновения НВеAg и продолжают персистировать многие годы. Сероконверсия по НВеAg является признаком благоприятного течения заболевания и свидетельствует о снижении активности вирусной репликации. Однако необходимо помнить, что встречаются мутантные штаммы ВГВ с нарушенным синтезом НВеAg. У пациентов, инфицированных такими штаммами, несмотря на наличие анти-НВе, может наблюдаться высокий уровень репликации вируса и неблагоприятное течение заболевания.

**анти- ВГD** – антитела к дельта-антигену ВГD. Анти-ВГD класса IgM являются маркером острой инфекции. При ко-инфекции обнаруживаются отсрочено (через 2-4 недели после появления клинических признаков ОГ) и циркулируют в крови в течение 3-4 месяцев. При суперинфекции выявляются уже к началу острого периода заболевания и могут циркулировать длительное время. Анти- ВГD IgG – маркер как перенесенной, так и хронической инфекции ВГD.

Наиболее частые варианты сочетания маркеров ВГВ при различных формах ГВ и в разные фазы хронической инфекции представлены в таблице 3.

**Таблица № 3. Результаты лабораторных исследований при различных вариантах инфекции, вызванной ВГВ.**

Маркер	ОГВ	Перенесенный ГВ	Иммунитет после вакцинации	<u>Фаза иммунной толерантности</u>	ХГВ, HBeAg- позитивный	ХГВ, HBeAg- негативный	Носительство ВГВ	Латентная ВГВ- инфекция
HBsAg	+	-	-	+	+	+	+	-
анти-HBs	-	+	+	-	-	-	-	-
анти-HBc IgG	-/+	+	-	+	+	+	+	+/-
анти-HBc IgM	+	-	-	-	-	-	-	-
HBeAg	+/-	-	-	+	+	-	-	-
анти-HBe	-/+	+	-	-	-	+	+	-
ДНК ВГВ	+	-	-	+++	++	+	+/-	+/-

**Молекулярно-биологические методы** (ПЦР, ПЦР в реальном времени, обратная гибридизация с зондами, прямое секвенирование и др.) позволяют выявлять ДНК ВГВ и РНК ВГД (в плазме крови или ткани печени), определять концентрацию ДНК ВГВ и РНК ВГД в плазме крови (вирусную нагрузку) и генотип ВГВ, обнаруживать мутации в геноме ВГВ, связанные с устойчивостью вируса к противовирусным препаратам.

### **Обнаружение ДНК ВГВ (качественное исследование)**

ДНК ВГВ начинает обнаруживаться в крови в среднем через месяц после инфицирования и является первым диагностическим маркером ГВ, опережая появление HBsAg на 10-20 дней [23]. Исследование на ДНК ВГВ позволяет проводить раннюю диагностику ОГВ, выявлять скрытые (латентные) формы ГВ и мутантные по HBsAg штаммы вируса. Кроме того, качественное исследование на ДНК ВГВ проводится для оценки вирусологического ответа при лечении аналогами нуклеозидов/нуклеотидов (Таблица 2, 3). Для мониторинга противовирусной терапии необходимо использовать высокочувствительные (ультрачувствительные) тесты, аналитическая чувствительность которых составляет не менее 20 МЕ/мл [9].

Качественное исследование на ДНК ВГВ проводится:

- Контактным лицам в очаге ГВ;
- Донорам крови, органов и тканей;
- Больным с признаками хронического гепатита неуточненной этиологии;
- Больным с подозрением на латентную форму ГВ;
- Лицам, у которых выявляются анти-HBc при отсутствии HBsAg, перед проведением и в процессе иммуносупрессивной терапии (каждые 1-3 месяца);
- Больным ХГВ во время лечения аналогами нуклеозидов/нуклеотидов.

### **Количественное определение ДНК ВГВ**

Вирусная нагрузка измеряется в международных единицах на мл (МЕ/мл). Соотношение между ранее использовавшимися единицами (копиями) и МЕ в тест-системах разных производителей может быть различным - от 1,5 до 8 (при отсутствии данных о коэффициенте принято использовать усредненное значение 5, т.е. 1 МЕ=5 копий). Большинство современных тестов для количественного определения ДНК ВГВ основаны на ПЦР в реальном времени и имеют широкий линейный диапазон измерений – от 5-200 МЕ/мл до  $10^8$ - $10^9$  МЕ/мл [9].

Количественное определение ДНК ВГВ является принципиально важным условием обследования всех больных ХГВ. Этот анализ используется для уточнения фазы течения заболевания (ХГВ, неактивное носительство ВГВ), а также для мониторинга эффективности противовирусного лечения (Таблица 11).

## **Определение генотипа вируса гепатита В**

Выделяют 10 генотипов ВГВ, которые обозначаются латинскими буквами от А до J. Для каждого генотипа характерны определенные географические и этнические особенности распространенности. В Российской Федерации наиболее часто встречаются генотипы D и A, которые выявляются ориентировочно в 90% и 10% случаев соответственно. В некоторых регионах РФ доля генотипа А может быть значительно выше (например, Республика Саха (Якутия) – до 50%, Кабардино-Балкарская Республика – более 30%). Генотип С является эндемичным для коренного населения Чукотского АО, где его доля достигает 25%. В остальных регионах РФ крайне редко регистрируются единичные и, как правило, завозные случаи инфекции, вызванные генотипом С ВГВ [9, 12, 30].

Клиническое течение и исход ХГВ могут зависеть от генотипа ВГВ. ХГВ, вызванный вирусом генотипов С и D, имеет больший риск прогрессирования, нежели вызванный генотипом А [46]. Было показано, что частота ремиссии после сероконверсии по HBeAg, а также спонтанной элиминации HBsAg выше у пациентов с генотипом А, чем с генотипами С и D [60, 73].

Генотип ВГВ является фактором, от которого может зависеть эффективность противовирусного лечения. При лечении ПЭГ-ИФН HBeAg-положительного ХГВ наблюдается более высокая частота сероконверсии по HBeAg у пациентов с генотипом А, чем у пациентов с генотипами С и D [25, 33, 41, 43]. У HBeAg-негативных пациентов с генотипом D снижение концентрации ДНК ВГВ менее чем в 100 раз при отсутствии какого-либо снижения концентрации HBsAg на 12 неделе лечения ПЭГ-ИФН свидетельствует о низкой вероятности ответа на лечение [58, 59]. Выявлено, что генотип ВГВ не влияет на вирусологический ответ при лечении аналогами нуклеозидов и нуклеотидов [70].

Определение генотипа ВГВ пока не вошло в рутинную практику, однако становится все более доступным. В настоящее время в РФ уже имеются зарегистрированные диагностические тест-системы для генотипирования ВГВ на основе ПЦР в реальном времени. Учитывая имеющиеся данные, определение генотипа ВГВ может быть рекомендовано при планировании противовирусного лечения препаратами ПЭГ-ИФН [9].

## **Определение мутаций устойчивости ВГВ к противовирусным препаратам**

Лекарственная устойчивость (резистентность) - природная или приобретенная способность возбудителя болезни сохранять жизнедеятельность при воздействии на него лекарственных средств. Аналоги нуклеозидов и нуклеотидов ингибируют РНК-зависимую ДНК-полимеразу (обратную транскриптазу) ВГВ, встраиваясь в вирусный геном в процессе обратной транскрипции, и, таким образом, подавляют вирусную репликацию. При возникновении некоторых точечных мутаций в гене полимеразы ВГВ (мутаций устойчивости) аналоги нуклеозидов/нуклеотидов теряют способность

встраиваться в растущую цепь ДНК вследствие конформационного изменения локуса связывания фермента.

Мутации устойчивости обозначаются номером позиции аминокислоты в домене обратной транскриптазы, причем аминокислота дикого типа указывается слева от номера, а вариант мутации устойчивости – справа. Например, M204I – замена метионина (M), аминокислоты дикого типа, в 204 положении домена обратной транскриптазы на аминокислоту изолейцин (I), наличие которой в данной позиции связано с возникновением мутации лекарственной устойчивости [9]. Наиболее хорошо изученные мутации устойчивости и их влияние на чувствительность вируса к противовирусным препаратам приведены в таблице 4.

**Таблица № 4. Мутации устойчивости и чувствительность ВГВ к противовирусным препаратам [32, 45].**

Вариант мутаций в геноме ВГВ	Степень чувствительности к препарату				
	Ламивудин	Телбивудин	Энтекавир	Адефовир	Тенофовир
M204I/V	R	R	I	S	S
N236T	S	S	S	R	I
A181T/V	R	R	S	R	I
A181T/V+N236T	R	R	S	R	R
L180+M204I/V ±I169T±V173L±M250V	R	R	R	S	S
L180M+M204I/V ±T184G±S202I/G	R	R	R	S	S

S – вирус чувствителен к препарату

R – вирус устойчив к препарату

I – чувствительность вируса к препарату снижена, возможно возникновение устойчивости

Риск развития резистентности значительно отличается для разных препаратов (см. раздел «Противовирусное лечение хронического гепатита В»). Перед началом противовирусного лечения исследование на наличие мутаций резистентности рекомендуется, только если пациент ранее уже получал препараты из группы аналогов нуклеозидов или нуклеотидов и лечение оказалось неэффективным или было прервано по другим причинам. В ходе противовирусного лечения данное исследование рекомендуется, если наблюдаются признаки первичной резистентности или вирусологического прорыва (Таблица 11).

## **Лечение хронического гепатита В**

**Основная цель лечения хронического гепатита В** — профилактика прогрессирующего поражения печени с развитием цирроза и

гепатоцеллюлярного рака (ГЦК), что возможно при условии стойкого подавления репликативной активности вируса и означает исчезновение ДНК ВГВ из сыворотки крови. В настоящее время среди суррогатных маркеров эффективности лечения также рассматривают нормализацию АЛТ и АСТ, улучшение гистологической картины, клиренс или сероконверсию HBeAg (для HBeAg -позитивных больных) (Таблица 11) [32].

### **Препараты, которые используются для лечения хронического гепатита В**

Интерферон альфа представляет собой семейство различных низкомолекулярных белков, которые синтезируются фибробластами, эпителиальными клетками, гепатоцитами, дендритными клетками, В-лимфоцитами, моноцитами в ответ на вирусную и антигенную стимуляцию. Интерферон альфа связывается со специфическими мембранными рецепторами на поверхности клеток и индуцирует продукцию большого числа белков (фермента 2'5'-олигоденилатсинтетазы, протеинкиназы, белка Мх и некоторых других), оказывающих непосредственное ингибирующее влияние на репликацию вирусов. Препарат вводят подкожно. Интерферон альфа характеризуется широким спектром нежелательных явлений, которые встречаются с различной частотой и, как правило, обратимы после прекращения лечения. Интерферон альфа противопоказан при декомпенсированном циррозе печени (альбумин <35 г/дл, билирубин >35 мкмоль/л, протромбиновый индекс <70%), выраженных психических нарушениях, тяжелых заболеваниях сердца, неконтролируемой артериальной гипертензии, беременности.

Стандартный интерферон альфа применяют в дозе 5 млн ЕД ежедневно или 10 млн ЕД три раза в неделю. Рекомендованная продолжительность лечения при HBeAg-позитивном ХГВ составляет 16-24 недели, при HBeAg-негативном ХГВ – не менее 48 недель [47].

ПЭГ-ИФН альфа2а применяется в дозе 180 мкг, ПЭГ-ИФН альфа2b дозируется по весу пациента - 1,5 мг/кг, инъекции выполняются один раз в неделю в течение 48 нед. Основные предикторы ответа на терапию интерфероном альфа – исходно высокая активность АЛТ, низкий уровень вирусемии, генотип вируса А или В, отсутствие цирроза.

Аналоги нуклеозидов/нуклеотидов. Механизм действия этих препаратов основан главным образом на их структурном сходстве с естественными нуклеозидами/нуклеотидами (ложные медиаторы), что позволяет им встраиваться в синтезируемую вирусом при своем размножении цепь РНК или ДНК и блокировать дальнейшее построение молекулы вируса. Препараты применяются внутрь, 1 таблетка в сутки.

Ламивудин (аналог цитидина) применяется в дозе 100 мг/сут. Для реализации противовирусного эффекта требуется внутриклеточное фосфорилирование неактивной формы ламивудина в трифосфат. Препарат

быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, (максимальная сывороточная концентрация достигается через 0,5–1,5 ч) и обладает хорошей биодоступностью (более 80%). Более 70% препарата выводится в неизменном виде с мочой в течение суток после приема внутрь, поэтому больным с нарушением функции почек необходима коррекция дозы (таблица 5).

**Таблица № 5. Режим дозирования ламивудина у больных с нарушением азотовыделительной функции почек.**

Клиренс креатинина (мл/мин)	Рекомендуемая доза
>50	100 мг в сутки
30–49	100 мг первая доза, затем 50 мг в сутки
15–29	35 мг первая доза, затем 25 мг в сутки
5–14	35 мг первая доза, затем 15 мг в сутки
<5	35 мг первая доза, затем 10 мг в сутки

В настоящее время ламивудин не рассматривается в качестве препарата первой линии терапии из-за его способности вызывать мутации резистентности вируса к данному препарату с дальнейшим снижением эффективности лечения и необходимости перевода больного на другой препарат.

*Энтекавир* (нуклеозидный аналог гуанозина) применяют в дозах 0,5 мг/сут (для первичных больных) и 1 мг/сут (для больных с резистентностью к ламивудину и больных с декомпенсированным циррозом печени). Рекомендуют принимать препарат натощак, особенно больным с исходной резистентностью к ламивудину. Препарат выводится из организма преимущественно почками, поэтому у больных с почечной недостаточностью необходима коррекция дозы в зависимости от скорости клубочковой фильтрации, оцениваемой по клиренсу креатинина (таблица 6). (таблица 6).

**Таблица № 6. Дозировка энтекавира в зависимости от клиренса креатинина.**

Клиренс креатинина (мл/мин)	Первичные больные	Больные с исходной резистентностью к ламивудину
>50	0,5 мг 1 раз в сутки	1 мг 1 раз в сутки



30 - <50	0,5 мг каждые 48 часов	1 мг каждые 48 часов
10 - <30	0,5 мг каждые 72 часа	1 мг каждые 72 часа
<10 Гемодиализ* или длительный амбулаторный перитонеальный диализ	0,5 мг каждые 5–7 дней	1 мг каждые 5–7 дней.

\* Энтекавир следует принимать после сеанса гемодиализа

*Телбивудин* (нуклеозидный аналог тимидина) применяют в дозе 600 мг в сутки. У больных с нарушением функции почек необходима коррекция дозы (таблица 7).

**Таблица № 7. Режим дозирования телбивудина в зависимости от клиренса креатинина.**

Клиренс креатинина (мл/мин)	Рекомендуемая доза
>50	600 мг в сутки
30–49	400 мг в сутки
<30	200 мг в сутки
Диализ	200 мг после диализа

*Тенофовир* (нуклеотидный аналог аденина) применяют в дозе 300 мг в сутки. У больных с нарушением функции почек необходима коррекция дозы (таблица 8), у всех больных до начала терапии и, если на то имеются клинические показания, во время терапии препаратом тенофовир рекомендуется рассчитывать клиренс креатинина. У больных с риском развития нарушения функции почек, следует проводить регулярный мониторинг расчетного клиренса креатинина и концентрации фосфора в сыворотке крови. Препарат не следует использовать одновременно с нефротоксическими лекарственными средствами или в случае недавнего использования препаратов подобного рода. Безопасность и эффективность применения препарата у больных с клиренсом креатинина от 30 до 49 мл/мин не определены, и поэтому следует оценивать соотношение потенциальной пользы от терапии препаратом и возможного риска токсического воздействия на почки. Если все же есть необходимость использования препарата, то требуется коррекция интервалов между приемами препарата. У таких больных следует вести тщательное наблюдение за функцией почек.

**Таблица № 8. Режим дозирования тенофовира в зависимости от клиренса креатинина.**

Клиренс креатинина (мл/мин)	Рекомендуемая доза
>50	300 мг в сутки
30–49	300 мг каждые 48 ч
10-29	Препарат назначать не рекомендуется, включая пациентов, которым необходим гемодиализ

**Целью противовирусной терапии** является стойкое подавление вирусной репликации. Следующие за этим биохимическая ремиссия и гистологическое улучшение предупреждают развитие последствий заболевания (цирроз печени, ГЦК).

Как для HBeAg-позитивных, так и HBeAg-негативных пациентов с ХГВ идеальной целью ПВТ служит клиренс HBsAg с/без сероконверсии в anti-HBs, что сопровождается полной ремиссией ХГВ и улучшением долгосрочного прогноза (A1). Однако, следует отметить, что клиренс HBsAg – редко достижимая конечная точка терапии хронического гепатита В. Более реалистичной целью служит стойкая вирусологическая ремиссия.

Индукция устойчивого вирусологического, биохимического и серологического (сероконверсия HBeAg у HBeAg-позитивных пациентов) ответа в результате лечения у HBeAg-негативных пациентов (как HBeAg-позитивных на старте терапии с продолжительной по времени анти-HBe сероконверсией, так и исходно HBeAg-негативных) – основная цель терапии, поскольку ассоциируется с улучшением прогноза (A1).

Продолжительная вирусологическая ремиссия (неопределяемая чувствительной тест-системой ДНК ВГВ в крови) на фоне длительной противовирусной терапии у HBeAg-позитивных пациентов, не достигших анти-HBe-сероконверсии и у HBeAg-негативных пациентов служит наиболее удовлетворительным результатом лечения (A1)

### **Обследование пациента перед началом противовирусной терапии.**

Перед началом противовирусного лечения пациент должен быть обследован с обязательным определением тяжести поражения печени. Более того, все родственники пациента первой линии и его сексуальные партнеры должны быть обследованы на наличие маркеров ВГВ-инфекции (HBsAg, anti-HBc, anti-HBs) и вакцинированы, если выше перечисленные маркеры у них не определяются.

Обследование пациента с целью определения тяжести повреждения печени должно включать:

- исследование клинического анализа крови с обязательным подсчетом тромбоцитов и лейкоцитарной формулы;
- биохимические тесты: АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, билирубин и его фракции, альбумин и глобулины;
- протромбиновое время или МНО;
- уровень АФП;
- проведение УЗИ брюшной полости.

Следует помнить, что на стадии гепатита уровень активности АЛТ, как правило, выше уровня активности АСТ, при прогрессировании заболевания в цирроз печени это соотношение может меняться. Также в пользу развития цирроза печени обычно свидетельствует снижение числа тромбоцитов, уменьшение уровня сывороточного альбумина, увеличение уровня гамма-глобулинов, удлинение ПВ или увеличение МНО.

Качественное и количественное определение ДНК ВГВ необходимо для диагноза ХГВ, принятия решения о назначении лечения и его последующего мониторинга (см выше).

Перед началом противовирусной терапии пациенту необходимо исключить другие причины хронического повреждения печени: исследовать маркеры вирусов гепатита С, Д, ВИЧ; исключить алкогольное, аутоиммунное повреждение печени, метаболические заболевания (стеатоз, стеатогепатит) и т.д. Целесообразно исследовать антитела к вирусу гепатита А и в случае их отсутствия провести вакцинацию против гепатита А.

Для определения степени некрвоспалительной активности и стадии фиброза пациентам рекомендуется проведение биопсии печени, что оказывает принципиальное влияние на решение о необходимости противовирусной терапии. Альтернативой биопсии печени могут служить неинвазивные методы определения фиброза.

### Гистологическая (биопсия печени) и неинвазивная диагностика фиброза при хроническом гепатите В.

Морфологическая оценка гепатита В проводится по результатам проведения пункционной биопсии печени (ПБП). Этот метод дает возможность установить степень выраженности фибротических и некрвоспалительных изменений печени. Результаты исследования легко интерпретируются и поддаются полуколичественной оценке. ПБП проводится в динамике с целью определения прогрессирования поражения печени при ХГВ. ПБП позволяет оценить вклад сопутствующих заболеваний (стеатогепатит, гемохроматоз, аутоиммунный гепатит и т. д.) в патологический процесс и их влияние на течение болезни и эффективность лечения [6, 16, 20]. Необходимо помнить ряд ограничений при проведении

ПБП, в частности, имеют значение опыт осуществляющего пункцию врача и оценивающего выявленные изменения морфолога, малый объем образцов ткани печени, инвазивность процедуры и дискомфорт для пациентов, риск развития осложнений. ПБП, являясь «золотым стандартом» диагностики ХГВ, требует строгого соблюдения правил ее выполнения в условиях специализированных отделений (требования к проведению процедуры ПБП подробно описаны в опубликованных ранее «Рекомендациях по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С» [20]).

*Морфологическая оценка хронического гепатита В.*

Для морфологической оценки хронического гепатита В применяются полуколичественные шкалы описания степени некровоспалительных изменений и стадии фиброза в ткани печени (Knodell, Ishak, METAVIR и т. д.). (Таблица 9, 10) [6, 16, 20, 37].

**Таблица 9. Морфологическая диагностика степени некровоспалительной активности гепатита**

Гистологический диагноз ХГ	METAVIR	Knodell (IV)	Ishak
Минимальная активность	A1	0-3	0-3
Слабовыраженная активность	A1	4-5	4-6
Умеренная активность	A2	6-9	7-9
Выраженная активность	A3	10-12	10-15
Выраженная активность с мостовидными некрозами	A3	13-18	16-18

**Таблица 10. Морфологическая диагностика стадии заболевания печени (выраженности фиброза)**

Гистологический диагноз	METAVIR	Knodell (IV)	Ishak
Нет фиброза	F0	0	0
Портальный фиброз: нескольких портальных трактов	F1	1	1
большинства портальных трактов	F1	1	2
Несколько мостовидных фиброзных септ	<b>F2</b>	3	3
Много мостовидных фиброзных септ	<b>F3</b>	3	4
Неполный цирроз	<b>F4</b>	4	5
Полностью сформировавшийся цирроз	<b>F4</b>	4	6

**Примечание.** В последние годы для определения стадии заболевания печени чаще применяется шкала METAVIR.

*Неинвазивная диагностика фиброза.* В исследованиях, проведенных за рубежом и в России, подтверждена диагностическая точность эластографии

(эластометрии) и лабораторных тестов крови — ФиброТест и ФиброМетр V в неинвазивной оценке стадий фиброза печени при хроническом гепатите В [6, 13, 14, 15, 20]. Комбинация эластометрии и лабораторных тестов повышает точность оценки стадии фиброза.

*Эластометрия* (как правило проводится на аппарате «FibroScan») позволяет судить об изменении эластических свойств печени на основании отраженных вибрационных импульсов и их последующего компьютерного анализа. Применение эластометрии возможно на всех стадиях фиброза (F0—F4).

К преимуществам метода относятся:

- неинвазивность;
- воспроизводимость;
- больший, чем при биопсии (в 100—200 раз), оцениваемый объем ткани печени;
- быстрота и удобство применения (обследование занимает в среднем 5 мин);
- немедленный ответ;
- оценка эффективности терапии;
- возможность обследования детей.

Интерпретация результатов эластометрии затруднена в случаях избыточной массы тела ( $\text{ИМТ} > 35 \text{ кг/м}^2$ ), выраженного стеатоза печени, значительной активности (выше верхней границы нормы в 3 и более раз) АЛТ и АСТ.

Критерии успешного результата исследования: интерквартильный коэффициент (IQR) не более 30% показателя эластичности, не менее 10 достоверных измерений в одной точке исследования, не менее 60% успешных измерений.

*ФиброТест* (компонент диагностической панели Фибро-АктиТест и ФиброМакс) включает 5 не коррелирующих между собой биохимических показателей: альфа-2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипо-протеин А1, ГГТП и общий билирубин, которые позволяют оценивать выраженность фиброза посредством дискриминантной функции. С помощью данного теста можно дифференцировать фиброз (F1—F3) от цирроза печени (F4).

Интерпретация результатов ФиброТеста затруднена в случаях: острого гепатита В, внепеченочного холестаза (рак поджелудочной железы, холедохолитиаз), острого гемолиза, доброкачественной гипербилирубинемии, острого воспалительного заболевания, после трансплантации печени.

*ФиброМетр V* (компонент диагностической панели ФиброМетр) включает 5 показателей биохимического и клинического анализов крови — альфа-2-макроглобулин, ГГТП, мочевины, протромбиновый индекс (%), тромбоциты, позволяющие оценивать выраженность фиброза с помощью дискриминантной функции.

ФиброМетр V позволяет дифференцировать умеренный фиброз (F1—F2) от выраженного фиброза (F3) и от цирроза печени (F4).

Интерпретация результатов ФиброМетра V затруднена у детей до 18 лет, при остром гепатите В, при почечной недостаточности, при беременности.

### Критерии эффективности лечения

Как уже упоминалось выше, критериями эффективности противовирусной терапии служат различные варианты ответа: биохимический, серологический, вирусологический и гистологический. Они используются в определённых временных промежутках, как во время лечения, так и после его окончания. Определение вирусологического ответа несколько отличается в зависимости от этапа противовирусного лечения и используемых препаратов (препараты интерферона или аналоги нуклеозидов/нуклеотидов) (Таблица 11).

**Таблица 11. Варианты ответа на противовирусную терапию.**

Вариант ответа	Определение
<b>Биохимический ответ</b>	
Биохимический ответ	Нормализация активности АЛТ. Оценивается каждые 3 месяца в процессе лечения и по его окончании
Устойчивый биохимический ответ	Нормальная активность АЛТ в течение не менее 1 года после окончания лечения при исследовании не реже 1 раза в 3 месяца
<b>Серологический ответ по HBeAg (применяется только для HBeAg-позитивного ХГВ)</b>	
Серологический ответ по HBeAg	Элиминация HBeAg с сероконверсией в анти- HBe
Устойчивый серологический ответ по HBeAg	Отсутствие HBeAg с сероконверсией в анти- HBe в течение не менее 1 года после окончания лечения
<b>Серологический ответ по HBsAg (применим ко всем категориям больных) с ХГВ – клиренс HBsAg с формированием анти- HBsAg</b>	
<b>Вирусологический ответ при лечении препаратами ИФН/ПЭГ-ИФН</b>	
Вирусологический ответ	Концентрация ДНК ВГВ ниже 2000 МЕ/мл. Оценивается на 6-м месяце лечения, по окончании лечения, через 6 и 12 месяцев после окончания лечения.
Устойчивый вирусологический ответ	Концентрация ДНК ВГВ ниже 2000 МЕ/мл в течение не менее 1 года после окончания

	лечения.
Вирусологический рецидив	Возрастание концентрации ДНК ВГВ выше 2000 МЕ/мл после окончания лечения (если в процессе лечения был достигнут вирусологический ответ)
<b>Вирусологический ответ при лечении аналогами нуклеозидов/нуклеотидов</b>	
Первичная резистентность	Снижение концентрации ДНК ВГВ менее чем в 10 раз (на 1 log <sub>10</sub> ) от начального уровня на 3-м месяце лечения
Вирусологический ответ	Неопределяемая ДНК ВГВ при исследовании тестом с высокой чувствительностью (не ниже 20 МЕ/мл). Оценивается каждые 3-6 месяцев в зависимости от тяжести поражения печени и используемого препарата*
Частичный вирусологический ответ	Определяемая ДНК ВГВ на 6-м месяце лечения, при условии, что ее концентрация снизилась более чем в 10 раз (на 1 log <sub>10</sub> ) от начального уровня
Вирусологический прорыв	Подтвержденное возрастание концентрации ДНК ВГВ более чем в 10 раз (на 1 log <sub>10</sub> ) от минимального уровня, достигнутого в процессе лечения
Генотипическая резистентность	Устойчивость ВГВ к противовирусным препаратам, подтвержденная выявлением мутаций в геноме вируса**
<b>Гистологический ответ</b>	
Гистологический ответ	Снижение индекса гистологической активности не менее чем на 2 единицы и отсутствие признаков усугубления фиброза
<b>Полный ответ на лечение</b>	
Полный ответ	Элиминация HBsAg при наличии биохимического и вирусологического ответов
Устойчивый полный ответ	Отсутствие HBsAg при сохранении биохимического и вирусологического ответов в течение не менее 1 года после окончания лечения

\* при лечении препаратами с высоким генетическим барьером (энтекавир, тенофовир) исследование проводится 1 раз в 6 месяцев, при лечении препаратами с низким генетическим барьером (ламивудин, телбивудин) исследование проводится 1 раз в 3 месяца. Пациентам на стадии цирроза печени исследование проводится каждые 3 месяца вне зависимости от используемого препарата;

\*\* необходимо указать, какая именно из мутаций устойчивости выявлена. Показания к назначению исследования см. в разделе «Определение мутаций устойчивости ВГВ к противовирусным препаратам».

Прекращение терапии аналогами нуклеозидов/нуклеотидов в клинической практике встречается нечасто, тем не менее, это возможно в тех случаях, когда достигается устойчивый вирусологический ответ – аналогично ответу на ИФН его можно определить как снижение уровня ДНК ВГВ ниже 2000 МЕ/мл, что сохраняется не менее 12 месяцев после прекращения лечения.

### **Показания к противовирусной терапии.**

Показания к противовирусному лечению одинаковы как для HBeAg-позитивных, так и для HBeAg-негативных больных ХГВ и основываются на результатах исследования трех основных параметров: уровня вирусной нагрузки, значения активности АЛТ и тяжести поражения печени.

Лечение рекомендуется, при повышении активности АЛТ, уровне виремии >2000 МЕ/мл и индексе гистологической активности или фиброза >1 балла по шкале METAVIR. Если пациент соответствует критериям лечения по уровню вирусной нагрузки и гистологической активности, то оно может быть начато и при нормальном уровне АЛТ. При назначении лечения также необходимо учитывать возраст пациента и его общее состояние, наследственность по ГЦК, внепеченочные проявления ХГВ.

- У больных циррозом печени противовирусная терапия необходима при любом определяемом уровне виремии независимо от активности АЛТ. У больных с уровнем виремии <2000 МЕ/мл и активностью печеночного процесса необходимо исключать другую возможную причину поражения печени. Пациенты с декомпенсированным циррозом и определяемым уровнем ДНК ВГВ требуют незамедлительного начала лечения аналогами нуклеозидов/нуклеотидов. Контроль над репликацией ДНК ВГВ в этих случаях может ассоциироваться со значительным улучшением клинического течения заболевания.

Выполнение биопсии печени и назначение противовирусной терапии необходимо отдельно рассматривать в следующих клинических ситуациях:

- Иммунотолерантные пациенты: HBeAg-позитивные пациенты в возрасте до 30 лет с постоянно нормальным уровнем АЛТ и высокой вирусной нагрузкой, без признаков заболевания печени, отягощенной наследственности по циррозу печени или ГЦК не требуют немедленного выполнения биопсии печени или противовирусной терапии. Они



нуждается в динамическом наблюдении с повторным обследованием каждые 3-6 месяцев. Если возраст таких пациентов выше 30 лет, и/или они имеют отягощенный анамнез по циррозу печени или ГЦК, то должно рассматриваться выполнение биопсии печени и возможное назначение лечения.

- HBeAg-негативные пациенты с постоянно нормальным значением АЛТ (контроль АЛТ выполняется в среднем 1 раз в 3 месяца в течение не менее 1 года), уровнем ДНК ВГВ выше 2000 МЕ/мл, но ниже 20 000 МЕ/мл без очевидных признаков заболевания печени не требуют незамедлительного проведения биопсии печени или лечения (В1). Этим пациентам необходимо тщательное динамическое наблюдение с измерением АЛТ каждые 3 месяца и уровня ДНК ВГВ каждые 6 – 12 месяцев в течение не менее 3-х лет (С1). После 3-х лет наблюдения к ним применяются те же принципы, что и ко всем неактивным хроническим носителям ВГВ.
- Пациенты с активным течением ХГВ: HBeAg-позитивные и HBeAg-негативные пациенты с АЛТ выше нормы в 2 раза и уровнем ДНК ВГВ выше 20 000 МЕ/мл могут начинать противовирусное лечение без проведения биопсии печени (В1). Биопсия печени или исследование ткани печени неинвазивными методами у этой категории лиц может быть полезна в диагностическом отношении, но, как правило, ее результат не влияет на решение о лечении. (В1).

Как было указано выше, для лечения ХГВ применяются препараты ИФН и аналоги нуклеозидов/нуклеотидов, эффективность которых показана в таблицах 12 и 13.

**Таблица 12. Эффективность различных противовирусных препаратов при хроническом HBeAg-позитивном гепатите В при лечении в течение года и более.**

Препарат	ПЭГ-ИФН альфа-2а*	ПЭГ-ИФН альфа-2b*	Ламивудин	Энтекавир	Телбивудин	Тенофовир
ДНК ВГВ <60-80 МЕ/мл (%)	14	7	36-44	67	60	76
Сероконверсия HBeAg (%)#	32	29	16-18	21	22	21
При длительном лечении (%/годы лечения)	-	-	47 (3.0)	41 (5.0)	42 (4.0)	31 (3.0)
Нормализация	41	32	41-72	68	77	68

АЛТ (%)						
Клиренс НВsAg (%)	3	7	0-1	2	0.5	3
При длительном лечении (%/годы лечения)	-	8 (4.5 года наблюдения)	0-3 (3.0)	5 (2.0)	1 (2.0)	10 (4.0)

\*Для ПЭГ-ИФН результат оценивался через 6 мес после окончания лечения

# В большинстве случаев (в 80–90%) вирусологический ответ (авиремия и сероконверсия НВеAg в анти-НВе) сохраняется после окончания лечения.

**Таблица 13. Эффективность различных противовирусных препаратов при хроническом НВеAg-негативном гепатите В при лечении в течение года и более.**

Препарат	ПЭГ-ИФН альфа-2а*	Ламивудин	Энтекавир	Телбивудин	Тенофовир
ДНК ВГВ <60-80 МЕ/мл (%)	19	73	90	88	93
Нормализация АЛТ (%)	59	79	78	74	76
Клиренс НВsAg (%)	4	0	0	0	0
При длительном лечении (%/годы лечения)	12,2 (5.0)	<1 (4.0)	-	<1 (2.0)	0 (4.0)

\*Для ПЭГ-ИФН результат оценивался через 6 месяцев после окончания лечения

Предикторы успешного лечения до начала противовирусной терапии.

1) Для пациентов, лечение которым проводится ИФН/ПЭГ-ИФН, при НВеAg-позитивном ХГВ предикторами сероконверсии в анти-НВе считаются исходно низкая вирусная нагрузка (ДНК ВГВ ниже  $2 \times 10^8$  МЕ/мл), высокий уровень АЛТ (в 2 – 5 раз выше верхней границы нормы); генотипы А и В ассоциируются с большей частотой сероконверсии в анти-НВе и потерей НВsAg в сравнении с генотипами D и С [25, 33].

При НВеAg-негативном ХГВ четкие прогностические факторы успешного лечения до его инициации отсутствуют.

2) Для пациентов, лечение которым проводится аналогами

нуклеозидов/нуклеотидов при HBeAg-положительном ХГВ предикторами сероконверсии в анти-HBe служат низкая вирусная нагрузка (ДНК ВГВ ниже  $2 \times 10^8$  МЕ/мл), высокий уровень АЛТ, высокая активность по данным биопсии печени (A1). Генотип ВГВ не оказывает значимого влияния на вирусологический ответ.

Предикторы ответа в период противовирусной терапии.

1) Для пациентов, лечение которым проводится ИФН/ПЭГ-ИФН, при HBeAg-положительном ХГВ снижение уровня ДНК ВГВ ниже 20 000 МЕ/мл на 12-й неделе ассоциируется с 50% вероятностью анти-HBe сероконверсии. Если за этим следует иммунологически опосредованное повышение АЛТ, то связь с вероятностью анти-HBe сероконверсии становится еще более сильной. В недавно проведенных исследованиях было показано, что снижение уровня HBsAg менее 1500 МЕ/мл на 12-й неделе лечения служит четким предиктором анти-HBe сероконверсии (C2). Напротив, уровень HBsAg более 20 000 МЕ/мл или отсутствие его снижения на 12-й неделе лечения ассоциируется с очень низкой вероятностью последующей анти-HBe-сероконверсии (C2). Уровень HBeAg на 24-й неделе лечения также может иметь предсказательное значение для последующей анти-HBe-сероконверсии (B2).

При HBeAg-негативном ХГВ снижение уровня ДНК ВГВ ниже 20 000 МЕ/мл на 12-й неделе лечения ассоциируется с 50% вероятностью устойчивого ответа после его окончания. Комбинация отсутствия снижения уровня HBsAg со снижением уровня ДНК ВГВ менее  $2 \log^* 10$  МЕ/мл - предиктор отсутствия ответа на лечение для HBeAg-негативных европейцев с генотипом D (B2). Несколько недавних исследований показали, что снижение уровня HBsAg - предиктор устойчивого вирусологического ответа (по окончании терапии) и клиренса HBsAg. Однако необходимы дальнейшие исследования для оптимизации использования динамики уровня HBsAg в клинической практике [59].

2) Вирусологический ответ (неопределяемый уровень ДНК ВГВ) на 24-й неделе лечения ламивудином или телбивудином ассоциируется с низкой вероятностью развития резистентности, повышением вероятности устойчивого вирусологического ответа как у HBeAg-положительных, так и у HBeAg-негативных больных с более высоким шансом сероконверсии в анти-HBe у HBeAg-положительных пациентов. Снижение уровня HBsAg во время лечения аналогами нуклеозидов/нуклеотидов у HBeAg-положительных пациентов может свидетельствовать в пользу последующего клиренса HBeAg или HBsAg (C2).

## Терапевтические стратегии

Для лечения ХГВ применяются два класса препаратов: интерферон (стандартный или пегелированный) и аналоги нуклеозидов/нуклеотидов [32].

Преимуществом интерферона-альфа является отсутствие генотипической резистентности к лечению, недостатками - широкий спектр противопоказаний к лечению (в том числе декомпенсированный цирроз печени) и нежелательных явлений.

Преимуществами аналогов нуклеозидов/нуклеотидов являются выраженное противовирусное действие (авиремия наблюдается в течение года в 65-80% случаев), удобный режим дозирования и низкая частота нежелательных явлений. К их недостаткам относят быстрый рецидив после отмены терапии (что лежит в основе в большинстве случаев неопределенно длительного периода лечения), возможность развития резистентности к лечению (минимальный риск при лечении энтекавиром и тенофовиром). Энтекавир и тенофовир, мощные ингибиторы ВГВ с высоким барьером резистентности, могут с уверенностью использоваться как препараты первой линии (A1). Остальные аналоги нуклеозидов/нуклеотидов применяются в тех случаях, когда энтекавир и тенофовир недоступны, либо в особых группах пациентов. Ламивудин из-за высокой частоты развития резистентных штаммов вируса при длительном применении не относится к препаратам выбора в лечении ХГВ. Телбивудин, мощный ингибитор ВГВ, демонстрирует низкую частоту развития резистентности в случаях, когда исходная вирусная нагрузка менее  $2 \times 10^8$  МЕ/мл для HBeAg-положительных больных и менее  $2 \times 10^6$  МЕ/мл для HBeAg-негативных больных при условии авиремии через 6 месяцев терапии.

Лечение с определенной продолжительностью проводится пегелированным интерфероном, который по мере своей доступности заменил стандартный интерферон, поскольку его применение более удобно (вводится 1 раз в неделю). 48-недельный курс лечения ПЭГ-ИФН в основном рекомендуется HBeAg-положительным пациентам с высокой вероятностью анти-HBe сероконверсии. Эта форма терапии также может быть назначена HBeAg-негативным пациентам с факторами прогноза успешного лечения и достижения устойчивого вирусологического ответа (см выше).

Комбинация ПЭГ-ИФН с ламивудином не рекомендуется, т.к. не дает преимуществ в достижении устойчивого вирусологического ответа (A1) [41]. Комбинация ПЭГ-ИФН с телбивудином потенцирует противовирусный эффект, но не рекомендуется в клиническую практику из-за высокого риска развития тяжелой полинейропатии (A1). Информация о комбинации ПЭГ-ИФН с другими аналогами нуклеозидов/нуклеотидов ограничена, в связи с тем, что такая форма терапии в настоящее время не рекомендуется.

Лечение с определенной продолжительностью может быть

рекомендовано при назначении аналогов нуклеозидов/нуклеотидов HBeAg-положительным пациентам при условии сероконверсии в анти-HBe, которая у них должна наступить в процессе терапии. Именно этот факт делает планирование противовирусного лечения непредсказуемым на его старте, поскольку время наступления сероконверсии в анти-HBe не известно.

Если при лечении аналогами нуклеозидов/нуклеотидов HBeAg-положительных больных наступает сероконверсия в анти-HBe, то требуется консолидирующая терапия продолжительностью 12 месяцев. У таких пациентов предполагаемый устойчивый вирусологический ответ составляет 40 – 80% (B1).

Долгосрочная терапия аналогами нуклеозидов/нуклеотидов. Такая стратегия применяется к пациентам с отсутствием прогностических факторов достижения устойчивого вирусологического ответа как до, так и во время терапии, например, для HBeAg-положительных больных без сероконверсии в анти-HBe на фоне лечения, а также для HBeAg-негативных больных. Эта же стратегия рекомендуется больным с циррозом печени независимо от их HBeAg-статуса или достижения сероконверсии в анти-HBe на фоне лечения (C1). Таким пациентам в качестве терапии первой линии рекомендуют энтекавир или тенофовир. Независимо от используемого препарата, оптимальной целью лечения служит достижение стойкой и продолжительной авиремии. У подавляющего большинства пациентов на фоне приема энтекавира или тенофовира в течение 3-х и более лет поддерживается вирусологическая ремиссия.

### **Неудача при проведении противовирусной терапии.**

Оценка эффективности противовирусной терапии требует четкого понимания, что означают определения «первичное отсутствие ответа (первичная резистентность)», «частичный вирусологический ответ» и «вирусологический прорыв» [32].

Первичное отсутствие ответа (первичная резистентность) крайне редко встречается при использовании любых аналогов нуклеозидов/нуклеотидов. В такой ситуации в первую очередь необходимо убедиться в том, что пациент действительно следует рекомендациям врача и правильно и регулярно принимает назначенный препарат. Если феномен первичного отсутствия ответа действительно присутствует, необходимо исключить мутации вируса, которые приводят к резистентности, а затем выбрать правильную стратегию.

Частичный вирусологический ответ может встречаться при лечении аналогами нуклеозидов/нуклеотидов

У пациентов на терапии ламивудином или телбивудином (препараты с низким барьером резистентности) с частичным вирусологическим ответом на 24-й неделе необходимо выполнить смену терапии и назначить энтекавир или тенофовир (A1).

Оптимальная лечебная тактика при частичном вирусологическом ответе на энтекавир или тенофовир в настоящее время еще обсуждается. Если у таких пациентов наблюдается снижение уровня ДНК ВГВ, лечение этими препаратами, имеющими высокий барьер резистентности, можно продолжить, но контроль уровня ДНК ВГВ должен осуществляться чаще (В1). Некоторые эксперты считают, что возможно добавление второго препарата при условии, что пациент правильно выполняет врачебные рекомендации; делается это для предупреждения резистентности в процессе долгосрочного лечения (С2).

Вирусологический прорыв у пациентов, четко следующих рекомендациям врача, означает формирование резистентных штаммов. Наличие резистентности должно быть подтверждено (см. выше). Следует отметить, что вирусологический прорыв при назначении энтекавира и тенофовира встречается крайне редко и, как правило, связан с нарушением врачебных рекомендаций.

Риск развития резистентности ассоциируется с высокой вирусной нагрузкой на старте лечения, ее медленным снижением в процессе лечения и субоптимальным выбором препарата. В случае развития резистентности необходимо назначение наиболее эффективного противовирусного препарата, не обладающего перекрестной резистентностью с ранее используемым, чтобы минимизировать риск развития множественной резистентности (Таблица 4).

В случае развития резистентности к ламивудину, телбивудину или энтекавиру (встречается крайне редко у не леченных ранее больных) следует либо заменить их на тенофовир, либо добавить к ним тенофовир.

Резистентность к тенофовиру не описана, но если она появляется и подтверждается (как правило, в этих ситуациях речь идет о мультирезистентности) к лечению добавляется еще один нуклеот(з)идный аналог (энтекавир, телбивудин, ламивудин), либо выполняется замена тенофовира на энтекавир; условие – отсутствие ранее приобретенной резистентности к ламивудину. Для пациентов с резистентностью к ламивудину в прошлом и развитием резистентности к тенофовиру предпочтительно добавление (а не замена на) энтекавира (С2).

### **Мониторирование пациентов на фоне противовирусного лечения и правила его прекращения.**

На фоне лечения ИФН/ПЭГ-ИФН форменные элементы крови и уровень сывороточной АЛТ должны исследоваться каждый месяц, уровень ТТГ – каждые 3 месяца.

При HBeAg-положительном гепатите В HBeAg, анти-HBe, ДНК ВГВ должны быть исследованы на 6-м и 12-м месяцах лечения, а также через 6 и 12 месяцев после его окончания. Лечение можно считать успешным, если по его окончании сохраняется устойчивая сероконверсия в анти-HBe,

нормальный уровень АЛТ и уровень ДНК ВГВ ниже 2000 МЕ/мл (А1). Тем не менее, пациенты с сероконверсией в анти-НВе требуют длительного наблюдения из-за вероятности обратной сероконверсии в НВеАг или развития НВеАг-негативного ХГВ (А1). Через 12 месяцев после анти-НВе сероконверсии у пациентов с неопределяемым уровнем ДНК ВГВ необходимо исследовать НВsАг, поскольку у таких пациентов наблюдается отсроченное исчезновение НВsАг. Если пациент становится НВsАг-негативным, то возникает необходимость определения у него анти-НВs. Если у пациентов на фоне 3 – 6 месяцев лечения ПЭГ-ИФН наблюдается быстрое снижение концентрации ДНК ВГВ и/или НВsАг, то вероятность успешного результата повышается. Напротив, если у НВеАг-положительных пациентов, получающих ПЭГ-ИФН, уровень НВsАг не снижается менее 20 000 МЕ/мл или вообще не происходит какой-либо динамики его уровня к 3-му месяцу лечения, то вероятность достижения анти-НВе-сероконверсии можно считать очень низкой, что дает основания рассматривать вопрос о прекращении лечения ПЭГ-ИФН (С2).

При НВеАг-негативном ХГВ уровень сывороточной ДНК ВГВ необходимо измерять на 6-м и 12-м месяцах лечения, а также через 6 и 12 месяцев после его окончания. Устойчивый вирусологический ответ с уровнем ДНК ВГВ менее 2000 МЕ/мл обычно ассоциируется с ремиссией заболевания. Достижение неопределяемого уровня ДНК ВГВ можно рассматривать как идеальный вариант устойчивого вирусологического ответа с высокой вероятностью последующего клиренса НВsАг, определение которого рационально выполнить через 12 месяцев после окончания терапии. Тем пациентам, которые стали НВsАг-негативными целесообразно исследовать анти-НВs. Тем не менее, НВеАг-негативные пациенты с устойчивым вирусологическим ответом после терапии ПЭГ-ИФН (неопределяемый уровень ДНК ВГВ через 12 месяцев после ее окончания) все равно должны длительно наблюдаться, поскольку риск реактивации заболевания все-таки остается, хотя и уменьшается с каждым последующим годом (А1). Частота клиренса НВsАг увеличивается после окончания терапии пегилированным интерфероном, но только у пациентов с устойчивым вирусологическим ответом (таблицы 12-13).

В тех случаях, когда у НВеАг-негативных пациентов, в частности с генотипом D, на 3-м месяце лечения ПЭГ-ИФН не наблюдается какого-либо снижения уровня сывороточного НВsАг в сочетании с динамикой вирусной нагрузки ДНК ВГВ  $\geq 2\log^*10$ , вероятность устойчивого вирусологического ответа представляется очень низкой, что требует рассмотрения вопроса о прекращении лечения ПЭГ-ИФН (В2).

Прекращение лечения аналогами нуклеозидов/нуклеотидов у НВеАг-положительных пациентов. Обоснование: устойчивая сероконверсия в анти-НВе при уровне ДНК ВГВ менее 2000МЕ/мл, нормальном значении АЛТ, либо даже клиренсе НВsАг (А1).

Исследование НВеАг и анти-НВе необходимо выполнять каждые 6

месяцев, уровень ДНК ВВВ должен измеряться каждые 3 – 6 месяцев в период лечения. Супрессия ДНК ВГВ до неопределяемого уровня с последующей сероконверсией НВеАg в анти-НВе ассоциируется с биохимическим и гистологическим ответом. Считается, что лечение аналогами нуклеозидов/нуклеотидов может быть закончено через 12 месяцев после сероконверсии НВеАg в анти-НВе, однако часть таких пациентов может нуждаться в возобновлении терапии из-за рецидива виремии и/или обратной сероконверсии анти-НВе в НВеАg. В целом, лечение аналогами нуклеозидов/нуклеотидов может продолжаться длительно до клиренса НВsАg с или без последующей сероконверсии в анти-НВs, особенно у пациентов с тяжелым фиброзом или циррозом печени. Необходимо контролировать НВsАg с 12-месячным интервалом после сероконверсии НВеАg в анти-НВе. Следует отметить, что клиренс НВsАg редко наблюдается во время или после окончания лечения аналогами нуклеозидов/нуклеотидов.

Длительная терапия аналогами нуклеозидов/нуклеотидов. Для того, чтобы избежать резистентности к лечению, ДНК ВГВ должна подавляться до неопределяемого уровня (10 – 15 МЕ/мл), следовательно, ее мониторинг – необходимое условие лечения. Измерение ДНК ВГВ должно выполняться через 3 месяца от начала терапии аналогами нуклеозидов/нуклеотидов для оценки вирусологического ответа и далее каждые 3 – 6 месяцев. В период лечения энтекавиром и тенофовиром интервалы измерений ДНК ВГВ могут быть увеличены при условии эффективности терапии и соблюдении пациентом всех рекомендаций врача (С1).

Следует отметить, что клиренс НВsАg во время или после окончания лечения аналогами нуклеозидов/нуклеотидов как у НВеАg-позитивных, так и у НВеАg- негативных пациентов наблюдается редко и только при длительном лечении (таблицы 12-13).

Аналоги нуклеозидов/нуклеотидов выводятся почками, соответственно всем пациентам перед началом лечения необходимо исследовать уровень креатинина и клиренс креатинина, для пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина < 50 мл/мин), необходимо выполнять коррекцию дозы (см. Таблицы 5- 8). К факторам риска повреждения почек относят один или несколько из следующих: декомпенсированный цирроз печени, клиренс креатинина менее 60 мл/мин, плохо контролируемая артериальная гипертензия, протеинурия, декомпенсированный диабет, активный гломерулонефрит, прием нефротоксичных препаратов, трансплантация солидных органов. Практически для всех аналогов нуклеозидов/нуклеотидов описана способность минимально снижать почечную функцию за исключением, возможно, телбивудина, на фоне лечения которым клиренс креатинина увеличивается [36]. Несколько более высоким нефротоксическим потенциалом обладают аналоги нуклеотидов, в частности, адефовир (В1). Соответственно, мониторингирование почечной функции на фоне лечения аналогами нуклеотидов (адефовир, тенофовир)



должно включать определение уровня сывороточного креатинина (клиренс креатинина) и фосфатов сыворотки крови у всех пациентов с ХГВ. Рекомендуется следующий режим мониторинга почечной функции на фоне лечения: у пациентов без факторов риска повреждения почек в течение 1-го года - каждые 3 месяца, далее - 1 раз в 6 месяцев при стойко хороших показателях; - у пациентов с факторами риска повреждения почек - ежемесячно в течение первых трех месяцев, далее при стабильных показателях - каждые 3 месяца до окончания 1-го года терапии и далее каждые 6 месяцев в случае отсутствия ухудшения почечной функции.. Если на фоне лечения клиренс креатинина снижается до уровня меньшего чем 60 мл/мин, или уровень фосфатов составляет менее, чем 2 мл/дл, то мониторинг почечной функции должен быть очень тщательным [32]. В процессе лечения препаратами из группы аналогов нуклеозидов (ламивудин, телбивудин, энтекавир) рекомендуется исследование уровня сывороточного креатинина лишь у больных ХГВ, имеющих высокий риск почечных осложнений и у данной группы пациентов режим мониторинга почечной функции должен быть таким же как приведено выше для пациентов получающих тенофовир и адефовир(С1)[32].

### **Лечение пациентов с циррозом печени**

У пациентов с циррозом печени применение ИФН/ПЭГ-ИФН может повышать риск развития бактериальных инфекций и декомпенсации функции печени. Тем не менее ИФН/ПЭГ-ИФН может быть назначен пациентам класса А по Чайлд-Пью в режиме, который аналогичен таковому для стадии гепатита.

Среди аналогов нуклеозидов/нуклеотидов предпочтение следует отдать энтекавиру и тенофовиру поскольку они обладают высокой противовирусной активностью и к ним редко развивается резистентность (А1) Ламивудин при циррозе печени назначать не рекомендуется [32].

Мониторинг уровня ДНК ВГВ должно выполняться очень тщательно - не менее одного раза в три месяца как минимум в течение первого года лечения. Как правило, пациенты с циррозом требуют очень длительной терапии, контроль за которой необходим в целях своевременной диагностики развития лекарственной резистентности и/или обострения патологического процесса.

В клинических исследованиях показано, что длительная и адекватная супрессия ДНК ВГВ может стабилизировать пациентов и предупреждать прогрессирование заболевания и декомпенсацию функции печени (А1), а также приводить к обратному развитию фиброза и даже цирроза печени. И все же, несмотря на вирусологическую ремиссию на фоне приема аналогов нуклеозидов/нуклеотидов, пациенты с циррозом печени должны мониториться на предмет развития ГЦК (В1).

Прекратить противовирусное лечение пациентам с циррозом печени можно только в следующих ситуациях:

- HBeAg-положительным пациентам в случае достижения сероконверсии по

е-антигену (образование анти-НВе) или клиренса HBsAg и образования анти-НВs (что считается идеальной ситуацией) и проведения после этого консолидирующей терапии в течение не менее года;

- НВеAg-негативным пациентам - в случае клиренса HBsAg и образования анти-НВs и проведения после этого консолидирующей терапии в течение не менее года.

Пациенты с декомпенсированной функцией печени должны наблюдаться и лечиться в специализированных гепатологических подразделениях поскольку они получают комплексную терапию и, как правило, являются кандидатами для пересадки печени. Противовирусное лечение таким пациентам назначается вне зависимости от уровня ДНК ВГВ. Препараты интерферона им противопоказаны, а среди аналогов нуклеозидов/нуклеотидов предпочтение должно отдаваться энтекавиру и тенофовиру (А1). Пациентам с декомпенсированной функцией печени энтекавир назначается в дозе 1 мг в сутки в отличие от дозы 0,5 мг в сутки для пациентов с компенсированной функцией печени. Как показали последние исследования оба препарата (энтекавир и тенофовир) безопасны для пациентов с декомпенсированным ЦП. Более того, функция печени у этих пациентов может улучшаться через 3 – 6 месяцев терапии, что позволяет даже избежать трансплантации печени. Лечение нужно проводить пожизненно. Риск развития ГЦК у этих пациентов остается высоким, что требует регулярного наблюдения. В отсутствие улучшения функции печени необходима трансплантация. ДНК ВГВ на момент выполнения операции должна быть неопределяемой, лечение аналогами нуклеозидов/нуклеотидов необходимо продолжать, что снижает риск инфицирования трансплантата [32].

## **Лечение особых групп пациентов.**

### **Лечение больных хроническим гепатитом В с дельта агентом (ХГД)**

ХГВ с дельта агентом характеризуется, как правило, неуклонно прогрессирующим течением и возможностью быстрого (в течение 10 лет) формирования цирроза печени, в связи с чем большинству пациентов показана противовирусная терапия. Единственным методом лечения с доказанной эффективностью является интерферонотерапия.

Целесообразность назначения ИФН определяется индивидуально для каждого пациента только после исследования на наличие репликации как ВГД, так и ВГВ методом ПЦР. Интерферонотерапия предусматривает введение больших доз стандартного интерферона (5-10 млн МЕ в день) трижды в неделю длительным курсом (не меньше 12 мес.) или терапию пегилированным интерфероном в стандартных для ХГВ дозах. При плохой переносимости допустимо снижение дозы интерферона или подбор индивидуальной дозы в каждом конкретном случае.

Оценка эффективности лечения проводится не ранее чем через 24-48

недель лечения и оценивается по наличию или отсутствию РНК ВГД в крови или ее уровня в крови. Лечение требуется проводить не менее года, имеются данные, что продление терапии на более длительный срок (2 и более года) увеличивает вероятность достижения устойчивого вирусологического ответа, однако оптимальная длительность лечения не установлена. У 25-40% пациентов удается достичь устойчивого вирусологического ответа (неопределяемый уровень РНК ВГД) в сочетании с улучшением гистологии печени. Однако до настоящего времени не установлено как долго должно регистрироваться отсутствие РНК ВГД в крови после отмены терапии, чтобы можно было констатировать устойчивый вирусологический ответ. Нуклеози(ти)дные аналоги не воздействуют на вирус гепатита дельта, но лечение этими препаратами может быть назначено пациентам с наличием активной репликации ВГВ – с постоянным или флюктуирующим уровнем вирусной нагрузки ДНК ВГВ выше 2000 МЕ/мл [32].

### **Лечение пациентов с реактивацией ВГВ-инфекции на фоне медикаментозной иммуносупрессии**

Реактивация ВГВ-инфекции наиболее подробно изучена у больных с онкогематологической патологией, получающих химиотерапию, но описана и на фоне лечения солидных опухолей. Кроме того, реактивация может наблюдаться в процессе посттрансплантационной иммуносупрессии, длительной терапии кортикостероидами и ингибиторами фактора некроза опухолей альфа (TNF- $\alpha$ ) [32]. В большинстве случаев реактивация ВГВ отмечается у HBsAg-положительных больных, однако возможна и у HBsAg-негативных/анти-HBc-положительных лиц. Наиболее часто данный феномен наблюдается при применении ритуксимаба (анти-CD20), несколько реже алемтузумаба (анти-CD-52).

Систематический обзор продемонстрировал, что в отсутствие профилактики аналогами нуклеозидов/нуклеотидов реактивация ВГВ отмечена у 36,8%, манифестация гепатита - у 33,4%, печеночная недостаточность - у 13%; летальность при этом составила 5,5%. Профилактика ламивудином снижала риск реактивации на 79%, при этом не были зафиксированы случаи ВГВ-ассоциированной печеночной недостаточности, что сопровождалось более низким уровнем общей летальности. Вместе с тем применение аналогов нуклеозидов/нуклеотидов при уже развившемся гепатите В менее эффективно и может сопровождаться клинически манифестным повреждением печени в 13-36% случаев.

Реактивация ВГВ – абсолютное показание для временного прекращения химиотерапии и немедленного назначения противовирусных средств. Естественно, что подобное вмешательство в стратегию лечения злокачественного новообразования не улучшает прогноз последнего. Следовательно, профилактическое назначение аналогов

нуклеозидов/нуклеотидов пациентам из групп риска является необходимым условием предотвращения неблагоприятных клинических последствий, что подтверждается рядом ретроспективных исследований. Анализ крови на HBsAg, анти-HBc и анти-HBs позволяет идентифицировать лиц с хронической, латентной и перенесенной ВГВ-инфекцией. HBsAg-положительным пациентам, независимо от варианта ВГВ-инфекции (носительство или иммуноактивный гепатит), требуется незамедлительное начало противовирусной терапии перед назначением препаратов моноклональных антител. Представляются обоснованными инициация лечения аналогами нуклеозидов/нуклеотидов перед назначением иммуносупрессоров и ее пролонгация до полного восстановления иммунной системы под контролем сывороточной ДНК ВГВ и уровня АЛТ.

HBsAg(+) кандидатам на проведение химио- или иммуносупрессивной терапии необходимо определение уровня ДНК ВГВ для последующего динамического контроля. Они должны получать аналоги нуклеозидов/нуклеотидов в качестве упреждающей терапии на всем протяжении курса иммуносупрессии, вне зависимости от уровня ДНК ВГВ, и в течение 12 мес после прекращения терапии. Пациентам с высоким уровнем ДНК ВГВ в крови и/или которым планируются длительные и повторные курсы иммуносупрессивной терапии, рекомендуется назначать аналоги нуклеозидов/нуклеотидов с высокой противовирусной активностью и высоким барьером для развития резистентности, т.е. энтекавир (0,5 мг/сут) для первичных пациентов и 1 мг/сут для получавших терапию ламивудином) или тенофовир (300 мг/сут).

HBsAg-отрицательные пациенты с положительными анти-HBc должны быть протестированы на уровень ДНК ВГВ. HBsAg-отрицательных, анти-HBc положительных пациентов с определяемой сывороточной ДНК ВГВ следует лечить так же, как и HBsAg-положительных пациентов. У HBsAg-отрицательных, анти-HBc-положительных пациентов с неопределяемым уровнем ДНК ВГВ, независимо от статуса по анти-HBs, получающих химио- и/или иммуносупрессивную терапию необходимо мониторировать количественным методом уровень ДНК ВГВ в крови и степень активности АЛТ. Терапия аналогами нуклеозидов/нуклеотидов показана при подтверждении реактивации ХГВ, что означает определяемый уровень ДНК ВГВ в крови, еще до повышения АЛТ.

Контроль уровня АЛТ в течение первого месяца химио- или иммуносупрессивной терапии осуществляется еженедельно, затем 1 раз в месяц. Тестирование на наличие ДНК ВГВ в крови количественным методом ПЦР необходимо выполнять через 4 и 12 недель от начала лечения, затем - каждые 3 месяца на фоне лечения [32].

## **Трансплантация печени у больных хроническим гепатитом В и хроническим гепатитом В с дельта-агентом**

Трансплантация печени является единственным радикальным методом лечения больных с терминальными стадиями хронических гепатитов В и С дельта агентом. В Лист ожидания трансплантации печени включают больных, тяжесть цирроза у которых соответствует классам В и С по классификации Чайлд-Пью, а также пациентов с начальными стадиями ГЦК (обычно в пределах Миланских или Калифорнийских критериев) и больных с повторными кровотечениями из ВРВП.

В отсутствие профилактики трансплантация печени у пациентов с циррозом печени ВГВ-этиологии ассоциирована с высокой частотой потери трансплантата и низким уровнем выживаемости реципиентов при развитии возвратной инфекции ВГВ. Темпы прогрессирования гепатита В в трансплантате происходят значительно быстрее, чем в печени реципиента до операции. В связи с этим в 80-е годы прошлого века в большинстве трансплантационных центров мира цирроз печени ВГВ-этиологии рассматривался как противопоказание к ОТП. Девяностые года прошлого века ознаменовались внедрением в клиническую практику специфического НВIG (иммуноглобулин против гепатита В человека), позволившего значительно снизить частоту возвратной инфекции ВГВ.

Эффективная профилактика инфекции ВГВ после ОТП обусловлена наличием анти-НВs в достаточном для защиты количестве (не менее 500 мМЕ/мл вскоре после ОТП и не менее 100 мМЕ/мл, в отдаленные сроки, данные разных авторов отличаются). Наличие анти-НВs может быть обеспечено двумя путями: введением НВIG или активной иммунизацией (вакцинацией) больных. Другой возможностью предотвратить развитие дисфункции трансплантата, связанной с репликацией ВГВ после ОТП, является назначение аналогов нуклеоз(т)идов. Ламивудин относительно безопасен при длительном применении, но его использование ограничивается быстрым развитием лекарственной резистентности с непредсказуемым течением инфекции ВГВ, вызванной мутантным штаммом.

Применение НВIG является стандартом профилактики возвратной инфекции ВГВ у больных, перенесших ОТП по поводу терминальных стадий хронического гепатита В. Риск возврата ВГВ в течение 3-х лет после ОТП у реципиентов, не получавших НВIG или получивших короткий курс НВIG, в два раза выше, чем у реципиентов, получавших НВIG более 6 месяцев. При проведении длительной профилактики высокими дозами НВIG взрослых реципиентов, перенесших ОТП по поводу ЦП в исходе гепатита В, возвратная инфекция ВГВ в течение 5 лет наблюдается в 7 - 10% случаев.

Для сведения к минимуму риска возвратной инфекции ВГВ после ОТП необходимо обеспечение уровня анти-НВs более 500 мМЕ/мл в течение 1-ой недели, более 250 мМЕ/мл с 2 по 12 неделю и поддержание в дальнейшем уровня более 100 мМЕ/мл.

В настоящее время в большинстве центров применяется комбинированная профилактика возвратной инфекции ВГВ, включающая внутривенное введение высоких доз НВIG в сочетании с ламивудином (или другими аналогами нуклеозидов/нуклеотидов). НВIG начинают вводить

внутривенно во время беспеченочного периода операции в дозе 10.000 МЕ, продолжают введение ежедневно в течение первой недели по 2000 МЕ, затем – 1 раз в 2 недели в течение 6 -12 месяцев после ОТП в дозах 500 - 2000 МЕ. Дозу НВІG в эти сроки следует определять индивидуально, под контролем содержания анти-НВs в крови.

Комбинированная профилактика (НВІG и ламивудин) позволила снизить риск возвратной инфекции ВГВ до 5% в течение 5 лет после ОТП. В практике Российских трансплантологов используется препарат НВІG отечественного производства для внутримышечного введения. Рекомендуемая схема: в первые 7 дней после ОТП – по 800 МЕ, в последующем – по 400 - 800 МЕ 2 раза в месяц. При этом стоимость терапии удается снизить более чем на 50%. Обсуждается возможность отмены НВІG после 2-х лет иммунопрофилактики с последующей монопрофилактикой ламивудином. Новые аналоги нуктеоз(т)идов (энтекавир и тенофовир) могут оказаться перспективными в проведении как до-, так и послеоперационной профилактики инфекции ВГВ, но их применение у реципиентов печени нуждается в дальнейшем исследовании. [34, 64]. В настоящее время накоплены данные по эффективности энтекавира в профилактике рецидива ХГВ после трансплантации печени как в комбинации с НВІG так и в качестве монотерапии (А2) [56].

Привлекательной стратегией, которая могла бы обеспечить анти-НВs в достаточной концентрации, является активная иммунизация пациентов, находящихся в Листе ожидания и после ОТП. К настоящему времени коммерчески доступные рекомбинантные вакцины используются для профилактики инфекции ВГВ в различных группах больных, и имеют хороший профиль безопасности. Содержание анти-НВs более 10 мМЕ/мл считается достаточным для обеспечения защиты от инфекции ВГВ у иммунокомпетентных больных. Для эффективного предотвращения инфекции ВГВ после ОТП рекомендуется поддерживать содержание анти-НВs на уровне более 100 мМЕ/мл.

Вакцинацию против ВГВ после трансплантации печени целесообразно проводить всем реципиентам, не имеющим серологических признаков НВs-системы (НВsAg и анти-НВs). Рекомбинантную вакцину вводят в дозе 40 мкг троекратно с интервалом в месяц. Возможно повторное введение бустерных доз вакцины. Существующие режимы вакцинации против ВГВ способны обеспечить адекватную защиту не более чем у трети больных. Более того, у большинства из них, анти-НВs быстро исчезают в раннем посттрансплантационном периоде на фоне иммуносупрессивной терапии.

Для лечения возвратной инфекции ВГВ рекомендовано пожизненное применение аналогов нуклеоз(т)идов с высоким барьером к развитию лекарственной резистентности (энтекавир, тенофовир). Энтекавир назначают в дозе 0,5 мг/сутки ежедневно всем больным, которые не получали ранее ламивудин, и не имеют устойчивых к ламивудину штаммов ВГВ. Больным с опытом применения ламивудина или с доказанной лекарственной устойчивостью к нему целесообразно назначение энтекавира в дозе 1

мг/сутки или тенофовира 300 мг/сутки. Основной целью лечения возвратной инфекции ВГВ является замедление прогрессирования хронического гепатита В трансплантата. Применение аналогов нуклеоз(т)идов в большинстве случаев приводит к эффективному контролю над репликацией ВГВ, но сероконверсия в анти-НВс происходит редко.

Если ОТП проведена по отличным от гепатита В причинам, а в посттрансплантационном периоде у реципиента в крови впервые появились НВсАг и ДНК ВГВ, такой вариант инфекции ВГВ обозначают термином «de novo». Основным источником инфекции ВГВ de novo является печень, полученная от донора, у которого в сыворотке крови определялись анти-НВс, то есть перенесшего ранее гепатит В. Риск заражения реципиента без маркеров инфекции ВГВ через трансплантат, полученный от анти-НВс – положительного донора, при отсутствии профилактики составляет 34 - 86%. При наличии у реципиента анти-НВс и/или анти-НВс частота развития инфекции ВГВ de novo значительно ниже, чем у реципиентов, не имевших никаких маркеров ВГВ-инфекции в дотрансплантационном периоде.

В лечении инфекции ВГВ трансплантата de novo препаратами выбора также являются аналоги нуклеоз(т)идов. При их назначении у большинства больных инфекция ВГВ de novo протекает циклически, и в течение двух лет завершается клиренсом НВсАг, а в последующем - сероконверсией в анти-НВс.

Пациенты, перенесшие трансплантацию печени по поводу сочетанной инфекции ВГВ/ВГD, должны наблюдаться и получать профилактику НВIG и аналогами нуклеозидов по таким же схемам, как и больные, перенесшие ее по поводу терминальных стадий моноинфекции ВГВ. К основным отличиям, характеризующим данную группу больных, можно отнести более низкий уровень (вплоть до неопределяемого) репликации ВГВ до трансплантации печени, и, соответственно, более редкое возникновение возвратной инфекции после нее. Однако, в случае возобновления репликации ВГВ после трансплантации, она нередко сопровождается одновременно репликацией ВГD, что приводит к развитию активного гепатита и быстрой потере трансплантата [51, 52].

### **Гепатит В у беременных**

Обследование на гепатит В и С беременных в I и II триместре регламентировано санитарными правилами [21]. Частота выявления гепатита В у беременных в 2 -3 раза меньше частоты обнаружения антител к вирусу гепатита С. Тем не менее, в РФ у 0,01%-3% беременных (в зависимости от региона) выявляется НВсАг при обследовании во время беременности [2].

Существует три возможных пути передачи вируса гепатита В от инфицированной матери к ребенку: перинатально (внутриутробно или трансплацентарно), интранатально (во время родов) или постнатально (во время ухода за детьми или через грудное молоко). Общеизвестно, что наиболее часто передача вируса от матери к ребенку происходит во время или вблизи от времени родов, именно поэтому своевременно проведенная

вакцинация новорожденных предотвращает заражение приблизительно в 80-95% случаев. Риск передачи ВГВ во время родов зависит от наличия HBeAg и уровня ДНК ВГВ в крови беременной женщины перед родами, длительности и выраженности контакта новорожденного с цервикальным секретом и материнской кровью [63].

В отсутствие иммунопрофилактики для новорожденного, у матери которого выявляются HBsAg и HBeAg в крови, риск развития хронической ВГВ инфекции составляет 70-90%, для детей, рожденных от HBsAg-позитивных/HBeAg-негативных матерей риск вертикальной передачи гораздо меньше: от 10% до 40%. При этом хронический гепатит В при инфицировании в период младенчества развивается в 85-95% случаев.

В соответствии с национальным календарем прививок от 31.01.2011 новорожденным от матерей с наличием HBsAg в крови вакцинация проводится по схеме 0-1-2-12. (Приказ МЗ РФ № 51 от 31.01.2011 Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям.)

Вакцинацию необходимо сочетать с введением специфического иммуноглобулина с высоким уровнем анти-HBs. Новорожденные в течение 12 часов должны получить одну дозу специфического иммуноглобулина против гепатита В и первую дозу вакцины против гепатита В [1, 7, 22].

Беременные с ОГВ подлежат обязательной госпитализации в инфекционные стационары, а роженицы, больные ХГВ и носители HBsAg - в областные (городские) наблюдательные родильные дома (палаты) где обеспечивается строгий противоэпидемический режим.

### **Целесообразность и безопасность применения противовирусных препаратов во время беременности и обоснование применения пассивной и активной иммунизации для снижения риска перинатальной передачи инфекции вирусом гепатита В.**

Во время беременности, у HBsAg – позитивных женщин, как правило, не отмечается обострений ХГВ, уровень активности печеночных ферментов часто нормализуются, если исходно он был повышен. Однако имеется несколько сообщений о развитии обострений ХГВ во время беременности, вплоть до развития фульминантной печеночной недостаточности [72]. У ряда женщин отмечаются обострения гепатита в первые месяцы после родов. Описаны также случаи фульминантного гепатита у детей, рожденных от женщин больных ХГВ [28].

Реализация универсальной программы скрининга беременных и пассивно-активная иммунопрофилактика новорожденных позволила сократить передачу ВГВ-инфекции на 5-10% [68]. Тем не менее, до 30% детей, рожденных от матерей-носителей ВГВ с наличием высокого уровня вирусемии, оказываются резистентными к проводимой иммунопрофилактике. Результаты недавно проведенного крупномасштабного исследования, включающего 1043 наблюдения, показали, что существует линейная



корреляция между уровнем материнской ДНК ВГВ и частотой неудач иммунопрофилактики. Неэффективная иммунопрофилактика чаще регистрируется при уровне вирусемии у матери более 200 000 МЕ/мл [35].

В таких случаях противовирусная терапия должна быть рекомендована для снижения риска перинатальной передачи ВГВ от матери. Несмотря на относительно небольшое количество не рандомизированных исследований посвященных данному вопросу и низкий уровень доказательности каждого из них в отдельности, в рекомендациях можно опираться на проведенный мета-анализ исследований по результатам сочетания противовирусной терапии (ламивудин или телбивудин) в третьем триместре беременности и пассивно-активной иммунизации новорожденных, который продемонстрировал, что такой подход снижает вероятность передачи вируса гепатита В новорожденному и не наносит ему дополнительного вреда [40].

В настоящее время получены новые данные по безопасности применения противовирусных препаратов группы нуклеози(ти)дных аналогов во время беременности, которые легли в основу европейских рекомендаций (EASL 2012) по тактике ведения беременных женщин с ХГВ и профилактике инфицирования новорожденных [32, 66].

Неблагоприятные последствия, зарегистрированные при использовании аналогов нуклеози(ти)дов во время беременности включают лактоацидоз и острую жировую дистрофию печени. О развитии фатального лактоацидоза сообщалось только у грудных детей, чьи матери принимали во время беременности антиретровирусные препараты. Подобных случаев не было отмечено у младенцев, рожденных матерями с ХГВ, принимающими противовирусную терапию по поводу гепатита В [53].

Согласно классификации лекарственных препаратов по риску воздействия на плод, предложенной FDA, ламивудин и энтекавир относятся к категории С, телбивудин и тенофовир – к категории В [32].

Данные проведенных исследований демонстрируют, что доля врожденных дефектов, связанных с приемом ламивудина и тенофовира во время беременности была сопоставима с таковой в общей популяции [29].

Есть данные по безопасности использования телбивудина и ламивудина в 700 случаях беременности в сравнении с отсутствием противовирусного лечения, которые показали, что лишь 0,97% детей родились с врожденными дефектами в группе лечения по сравнению с 1,7% случаев в группе контроля ( $p > 0,05$ ). В отсутствие противовирусного лечения 8% детей родились HBsAg-положительными с положительной ДНК ВГВ в крови [26, 39, 71]. Безопасность применения энтекавира при беременности изучена недостаточно.

Таким образом, полученные на настоящий момент данные клинических наблюдений позволяют сделать заключение, что применение ламивудина, телбивудина и тенофовира в третьем триместре беременности безопасно и оправдано в сочетании с пассивной (иммуноглобулин) и активной вакцинацией новорожденного для предотвращения внутриутробной и перинатальной передачи ВГВ ребенку при наличии высокого уровня вирусемии на фоне беременности у матери.

Применение препаратов интерферона противопоказано при беременности [32].

**Тактика ведения беременных с наличием высокого уровня вирусии ВГВ и не получавших до наступления беременности противовирусную терапию**

Согласно европейским рекомендациям (EASL 2012) рекомендовано применение противовирусных препаратов для профилактики передачи ВГВ-инфекции от матери ребенку при уровне ДНК ВГВ  $10^{6-7}$  МЕ/мл в третьем триместре беременности (А), особенно при наличии HBeAg-позитивного ХГВ, поскольку при таком сочетании существует 10% риск передачи инфекции новорожденному несмотря на введение специфического иммуноглобулина и вакцины [32]. Матери с наличием высокого уровня вирусии должны быть информированы о том, что применение аналогов нуклеозидов снижает уровень вирусной нагрузки и может усилить профилактическое действие вакцинации и применения иммуноглобулина. Однако необходимо учитывать, что женщинам-носителям ВГВ с высоким уровнем вирусии может понадобиться долгосрочная противовирусная терапия (после родов) в связи с показаниями по лечению активного гепатита, в связи с чем, выбор препарата должен быть сделан исходя из данных по риску развития лекарственной резистентности.

Риск развития резистентности к противовирусной терапии наиболее высок при лечении ламивудином, существенно меньше при лечении телбивудином и минимален для тенофовира. В связи с этим, в случае, когда планируется долгосрочная терапия препаратом предпочтения должен быть тенофовир, поскольку теперь доступны данные о безопасности его применения у беременных и данный препарат обладает высокой противовирусной активностью в сочетании с минимальным риском развития резистентности [32].

Показаниями к назначению противовирусной терапии у пациенток в **фазе иммунной толерантности ХГВ**, которая уже была диагностирована до наступления беременности, являются: уровень материнской ДНК ВГВ более  $\log_{10}$  копий/мл в конце второго триместра беременности, рождение ребенка, инфицированного ВГВ, с предшествующей неэффективной иммунопрофилактикой, преждевременные роды в анамнезе. Необходимо учитывать, что в данном случае противовирусная терапия назначается исключительно для профилактики инфицирования новорожденного и будет отменена после родов. В качестве монотерапии могут быть назначены тенофовир, телбивудин или ламивудин. В идеале противовирусная терапия должна быть начата в конце второго - начале третьего триместра беременности для того, чтобы было достаточно времени для снижения уровня вирусии (4-6 недель) к моменту родов.

Лечение может быть прекращено на 4-й неделе послеродового периода или раньше при необходимости грудного вскармливания. Кроме того, необходим контроль активности сывороточных трансаминаз каждые 4-6 нед

послеродового периода на протяжении как минимум 12 недель после окончания приема противовирусной терапии для исключения перехода заболевания в иммуноактивную фазу [32].

### **Тактика ведения женщин с вновь установленным диагнозом ВГВ-инфекции на фоне беременности**

В данном случае необходимо проводить как можно более полное обследование женщины для того, чтобы установить есть ли показания к лечению матери в связи с гепатитом или необходимость проведения лечения обоснована только, как мероприятие для профилактики инфицирования новорожденного. Необходимо исключить острый гепатит В. Обследование должно включать определение анти-НВс<sub>ог</sub> IgM, НВеAg, анти- НВе, анти-НDV IgG и IgM в крови, уровня виремии ВГВ. Дополнительные тесты должны включать общеклинический и биохимический анализ крови. Выполнять ультразвуковое обследование молодым женщинам обычно нет необходимости, но если есть даже незначительные указания на возможность цирроза печени, данное исследование должно быть выполнено.

Далее необходимо установить показано ли лечение пациентке в данную фазу болезни, и оценить вероятность того, что лечение будет продолжено после родов (долгосрочная терапия) в связи с активностью и стадией гепатита. Это важно для выбора препарата, который должен характеризоваться минимальным риском развития резистентности.

### **Тактика ведения беременных с циррозом печени ВГВ-этиологии**

Матери с циррозом печени ВГВ-этиологии имеют высокий риск перинатальных осложнений. По оценке наблюдений зарубежных исследователей в период с 1993 по 2005 гг., риск развития печеночной недостаточности во время беременности у женщин с циррозом печени составляет в среднем 15%. Материнская смертность и перинатальная гибель плода в подобных случаях составляет 1,8% и 5,2% соответственно. Эти данные являются веским аргументом в пользу более раннего назначения противовирусной терапии во время беременности или продолжения уже начатого до наступления беременности лечения, но необходимо пересмотреть применяемый препарат, учитывая факт наступления беременности. Энтекавир должен быть отменен и назначен тенофовир, телбивудин и ламивудин не противопоказаны, но не являются препаратами выбора, поскольку цирроз печени является показанием к долгосрочному лечению, лечение предпочтительно проводить тенофовиром [32].

### **Тактика ведения пациенток, у которых беременность диагностирована на фоне лечения ХГВ противовирусными препаратами**

Если на фоне противовирусной терапии наступила незапланированная беременность, показания к лечению должны быть пересмотрены. Пациентки с наличием выраженного фиброза печени должны продолжать

противовирусную терапию, но препарат, которым проводится лечение, должен быть пересмотрен с точки зрения безопасности. Лечение пегилированным интерфероном необходимо прекратить и назначить нуклеози(ти)дные аналоги. Препаратом выбора в данном случае является тенофовир. Если пациентка уже получала тенофовир, лечение может быть продолжено. Если пациентка получала ламивудин или телбивудин лечение может быть продолжено тем же препаратом, если ДНК ВГВ в крови не определяется. Если репликация ВГВ подавлена не полностью предпочтителен переход на лечение тенофовиром для предотвращения обострения гепатита во время беременности. Если пациентка получала энтекавир предпочтительно перейти на лечение тенофовиром.

При отсутствии выраженного фиброза печени лечение нуклеози(ти)дными аналогами может быть прервано на первые 2 триместра беременности, назначено далее по показаниям (возврат виремии и ее высокий уровень) в третьем триместре беременности или прервано до того момента, пока женщина не закончит грудное вскармливание ребенка. Крайне важно проводить ежемесячное мониторирование уровня активности АЛТ и уровня виремии на 1, 3 и 6 месяце после прерывания противовирусной терапии учитывая возможный риск обострения, особенно после родов.

### **Противовирусная терапия и грудное вскармливание**

Несмотря на то, что HBsAg был обнаружен в грудном молоке, грудное вскармливание не увеличивает риск передачи ВГВ-инфекции по сравнению с искусственным. Результаты исследований не продемонстрировали связи между естественным вскармливанием младенцев ВГВ-позитивными матерями и развитием у них ХГВ. Таким образом, новорожденные, которым введен иммуноглобулин и проведен первый этап вакцинации от гепатита В, могут находиться на естественном вскармливании. В случае необходимости продолжения противовирусной терапии в послеродовом периоде грудное вскармливание не рекомендовано из-за отсутствия полноценных сведений по безопасности принимаемых препаратов на развитие новорожденного [54].

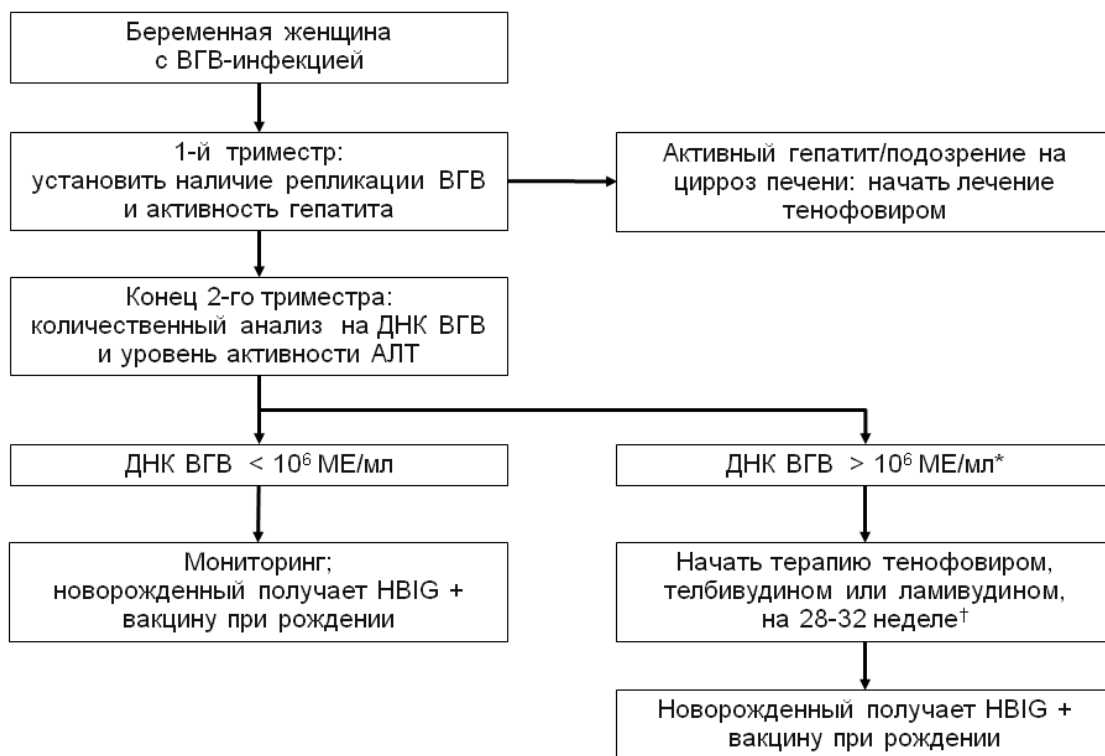


Рисунок. Тактика ведения беременных женщин с ВГВ-инфекцией

\* Уровень ДНК ВГВ в крови у матери, являющийся показанием к началу терапии  $6-8 \log_{10}$  МЕ/мл может быть основанием для принятия решения о начале противовирусной терапии, но должен базироваться на совместном решении врача и пациентки [54].

† Тенофовир предпочтителен если ожидается, что лечение продлится более 12 недель или лечение будет проводиться на фоне грудного вскармливания.

### **Тактика ведения беременных с вирусным гепатитом В и ВИЧ-инфекцией.**

Все беременные в соответствии с санитарными правилами 2008 г. двукратно (при постановке на учет в женской консультации в первом триместре беременности и в последнем) обследуются на HBsAg, анти-HCV и ВИЧ. В случае подтверждения диагноза ВИЧ-инфекции независимо от степени вирусной нагрузки и уровня CD4 Т-лимфоцитов беременной назначается с 16 -20 недели беременности антиретровирусные препараты для профилактики ВИЧ-инфекции у новорожденных.

Необходимо отметить, что вопросы лечения и профилактики перинатальной передачи ВГВ от матери к ребёнку связаны с профилактикой передачи ВИЧ от матери к ребёнку и, в связи с этим следует

руководствоваться общими принципами назначения АРВТ беременным. При назначении АРВТ проводят консультирование по вопросам возможных проявлений гепатотоксичности АРВ-препаратов и оценивают уровень АЛТ, АСТ через 2 недели после начала терапии, затем 1 раз в месяц. При выявлении маркёров ВГВ-инфекции дополнительно проводятся клинико-биохимические исследования, количественное определение уровня вирусной нагрузки ВГВ и решается вопрос о назначении лечения и профилактики передачи ВГВ от матери к ребёнку.

В соответствии с Российским клиническим протоколом применения АРВ-препаратов, направленных на профилактику передачи ВИЧ от матери к ребёнку и Российским протоколом диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией рекомендуется следующая тактика ведения беременных с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГВ.

1. Если у беременной нет показаний для назначения АРВТ с целью лечения ВИЧ-инфекции, а также не требуется лечение ХГВ, следует начать профилактический курс АРВТ как можно раньше после окончания 1 триместра беременности (с 16-20 недели независимо от вирусной нагрузки и количества CD4+ лимфоцитов). Не рекомендуется включение в схему тенофовира/эмтрицитабина или тенофовира в сочетании с ламивудином.. АРВТ продолжают в течение всей беременности и родов, после чего отменяют.

2. Если беременная нуждается в получении АРВТ для лечения ВИЧ-инфекции и есть показания для терапии ХГВ, АРВТ начинают независимо от срока беременности и продолжают её на протяжении беременности, в родах и после родов. В схему АРВТ включают препараты подавляющие репликацию вируса гепатита В: тенофовир и ламивудин или тенофовир/эмтрицитабин в сочетании с лопинавиром/ритонавиром или атазанавиром/ритонавиром. При непереносимости лопинавира или атазанавира можно использовать (в порядке приоритетности) саквинавир/ритонавир или невирапин (при количестве CD4+ лимфоцитов менее 250 клеток/мкл и нормальном уровне АЛТ, АСТ), эфавиренз (только при сроке беременности более 13 недель и нормальном уровне АЛТ, АСТ), нелфинавир. Выбор конкретных препаратов для антиретровирусной терапии у беременных с ко-инфекцией ВИЧ и гепатит В определяется исходным уровнем ДНК ВГВ у женщины. При высоком уровне ДНК ВГВ применение комбинированного препарата тенофовир/эмтрицитабин позволяет подавить репликацию ВГВ и снизить до минимума риск формирования устойчивости вируса гепатита В к противовирусным препаратам. Начиная лечение или меняя его схему, следует избегать назначения ламивудина или эмтрицитабина без тенофовира из-за возможности быстрого развития резистентности. Только при наличии противопоказаний к использованию тенофовира в схему АРВТ следует включить ламивудин [18]. В схему терапии первого ряда должен входить усиленный ритонавиром ингибитор протеазы [5].

3. Если беременность наступила на фоне приёма АРВТ, не рекомендуется отменять её на всём протяжении беременности, включая 1 триместр. Если в схеме АРВТ присутствовали тенофовир и ламивудин, их не следует отменять из-за риска обострения гепатита. Применение эфавиренза не рекомендуют в 1 триместре беременности, поэтому при его наличии в схеме АРВТ эфавиренз следует заменить на другой препарат [4, 17, 31, 32, 57].

Противопоказано проведение терапии ХГВ у беременных препаратами интерферона-альфа (стандартными и пегилированными). Наличие ХГВ у ВИЧ-инфицированной беременной не является дополнительным показанием для проведения планового кесарева сечения.

ВИЧ-инфицированных беременных при отрицательных результатах обследования на HBsAg, anti-HBs и anti-HBc IgG следует вакцинировать против гепатита В по стандартной схеме.

Новорождённых, от матерей с сочетанной инфекцией ВИЧ/ХГВ, вакцинируют 4 раза: в 1 день жизни, в возрасте 1 месяца, 2 месяцев, 12 месяцев. В течение первых 12 часов после рождения вводится первая доза вакцины и специфический иммуноглобулин с высоким уровнем анти HBs.

## Использованная литература

1. «Вакцинопрофилактика – лекции для практических врачей под редакцией Ю.В. Лобзина Из-во «ООО Литография 2013».- С.285 №17.
2. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. 8 выпуск / Под ред. В.И. Покровского, А.Б. Жербуна. СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2011.- 160 с.
3. ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ: КЛИНИКА, ДАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О., Кареткина Г.Н., Максимов С.Л., Маев И.В. Москва, 2012.
4. Гепатит В и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с коинфекцией. Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ (обновлённая версия, 2011 год). 27 с.
5. Женщина, ребенок и ВИЧ под редакцией Н.А. Белякова, Н.Ю. Рахманиной и А.Г. Рахмановой СПб, Вашингтон, Изд-во: «БМОЦ» 2012.-С.600 №12.
6. Ивашкин В.Т., Павлов Ч.С. Фиброз печени: Монография. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 168 с.
7. Инструкция по применению вакцины гепатита В рекомбинантной дрожжевой суспензии для внутримышечного введения вакцине «Комбиотех» Утверждено Главным Государственным врачом Г.Г. Онищенко от 19.11.2009 № 01-11/175-09.
8. Инфекционные болезни. Национальное руководство. Главные редакторы акад РАМН Н.Д.Ющук, акад.РАЕН Ю.Я.Венгеров. Москва, «ГЭОТАР-Медиа», 2009, с 616-630.
9. Карандашова И.В., Чуланов В.П. Особенности лабораторной диагностики инфекций. Вирусные гепатиты. Гепатит В //Лабораторная диагностика инфекционных болезней. Справочник. Под. Ред. В.П. Покровского, М.Г. Твороговой, Г.А. Шипулина. М., БИНОМ, 2013, с. 62-74.
10. Лекции по инфекционным болезням. Н.Д. Ющук, Ю.Я. Венгеров. М., «Медицина», 2007, с. 592-608.
11. Методические указания МУЗ.1.2792-10 «Эпидемиологический надзор за гепатитом В», Москва,- 2011,- с. 48.
12. Неверов А.Д., Карандашова И.В., Долгин В.А. и др. Генетическое разнообразие вируса гепатита В на территории Российской Федерации // Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика-2010». М., 2010. Т.1. С. 269-273.
13. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Ивашкин В.Т. и др. Распределение больных хроническим гепатитом В (ХГВ) в Российской Федерации по стадиям фиброза печени (данные эластометрии – пятилетнее мультицентровое исследование) // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. Материалы Восемнадцатой Российской Гастроэнтерологической недели — 2012. — Т. 20, № 5. - С. 95.
14. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Ивашкин В.Т. Современные возможности эластометрии, фибро- и акти-теста в диагностике фиброза печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2008. — Т. 18, № 4. - С. 43-52.
15. Павлов Ч.С., Коновалова О.Н., Глушенков Д.В., Ивашкин В.Т. Сфера клинического применения неинвазивных методов оценки фиброза печени: результаты собственных исследований в многопрофильном стационаре// Клин. мед. - 2009. - Т. 87, № 11. - С. 40-44.
16. Павлов Ч.С., Котович М.М. Место биопсии и морфологического исследования ткани печени у детей и взрослых в практике клинициста // Клин. мед. — 2007. - Т. 85, № 9. - С. 72-77.



17. Применение антиретровирусных препаратов в комплексе мер, направленных на профилактику передачи ВИЧ от матери к ребёнку. Л.Ю. Афонина, Е.Е. Воронин, Ю.А. Фомин и др. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2013: № 1. Приложение, 16 с.
18. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией. В.В. Покровский, О.Г. Юрин, А.В. Кравченко и др. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2012: № 6. Приложение, 28 с.
19. ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ В И С. Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О., Кареткина Г.Н., Максимов С.Л., Мартынов Ю.В., Шухов В.С., Дудина К.Р., Маев И.В., Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Буеверов А.О., Федосьина Е.А., Малышев Н.А., Блохина Н.П., Никитин И.Г., Чжао А.В., Андрейцева О.И., Богомоллов П.О. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010. № 6. С. 4-60).
20. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии — 2013. № 2. - С. 3-32.
21. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.1.2341-08 «Профилактика вирусного гепатита В». Москва,- 2008,- с.20.
22. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Recommended Immunization Schedules for Persons Aged 0 Through 18 Years and Adults Aged 19 Years and Older — United States, 2013/ Center for Disease Control and Prevention MMWR Vol.62 p.19
23. Biswas R, Tabor E, Hsia CC, et al. Comparative sensitivity of HBV NATs and HBsAg assays for detection of acute HBV infection. Transfusion 2003;43:788--98.
24. Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Moriconi F, Ciccorossi P, Coco B, et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. Gastroenterology 2010;139:483–490.
25. Buster EH, Hansen BE, Lau GK, Piratvisuth T, Zeuzem S, Steyerberg EW, et al. Factors that predict response of patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B to peginterferon-alfa. Gastroenterology 2009;137:2002–2009.
26. Bzowej NH, Hepatitis B. Therapy in pregnancy. Curr Hepat Rep 2010;9:197–204. MMWR Center for Disease Control and Prevention 2011 Vol.60 No13 p.47;
27. Carman W.F. The clinical significance of surface antigen variants of hepatitis B virus. // J Viral Hepatitis.-1997.-Vol.4(Suppl).-p.11-20.9
28. Chen HL, Chang CJ, Kong MS et al. Fulminant hepatic failure in children in endemic area of hepatitis B virus infection: 15 years after universal hepatitis B vaccination. //Hepatology.- 2004.- 39.- P. 58–63; №7
29. Correa A, et al. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2007;79:65-186.
30. Deterding, Katja; Constantinescu, Ileana; Nedelcu, Filofteia Daniela; Gervain, Judit; Nemecek, Vratislav; Srtunecy, Otakar et al. Prevalence of HBV genotypes in Central and Eastern Europe. J Med Virol. 2008; 80(10):1707–1711.
31. EACS Guidelines – version 6.1, November 2012 (www.europeanaidscinicalsociety.org).
32. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 2012; 57(1):167–185.
33. Flink HJ, van ZM, Hansen BE, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL. Treatment with peg-interferon alpha-2b for HBeAg-positive chronic hepatitis B: HBsAg loss is associated with HBV genotype. Am J Gastroenterol 2006;101:297–303.
34. Fung J, Cheung C, Chan SC, Yuen MF, Chok KS, Sharr W, et al. Entecavir monotherapy is effective in suppressing hepatitis B virus after liver transplantation. Gastroenterology 2011;141:1212–1219.
35. Gambarin-Gelwan M. Hepatitis B in Pregnancy //Clinics in Liver Disease.-2007.- V. 11.- 4.- P. 945-963 №2

36. Gane EJ, Deary G, Piratvisuth T, Chan HL, Zeuzem S, Jia J, et al. Renal function is improved for chronic hepatitis B (CHB) patients treated with telbivudine. *Hepatology* 2011;54:1044A.)
37. Geller S.A., Petrovic L.M.//Biopsy interpretation of the liver//2<sup>nd</sup> Edition, Lippincott Williams& Wilkins. — 2009. — P.71-97.
38. Grumayer E.R., Panzer S., Ferenci P., Gadner H. Recurrence of hepatitis B in children with serologic evidence of past hepatitis B infection undergoing antileukemic chemotherapy. // *J Hepatology*.-1989.-Vol.8.-p.232-235.
39. Han GR, Cao MK, Zhao W, Jiang HX, Wang CM, Bai SF, et al. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy.// *Hepat* 2009;16:94–103.
40. Han L, Zhang H-W, Xie J-X, Zhang Q, Wang HY, Cao GW. A meta-analysis of lamivudine for interruption of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4321–4333.
41. Janssen HL, van ZM, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005;365:123–129.
42. Kloster B, Kramer R, Eastlund T, Grossman B, Zarvan B. Hepatitis B surface antigenemia in blood donors following vaccination. *Transfusion* 1995;35:475--7.
43. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2682–2695.
44. Lee WM, Stravitz RT, Larson AM. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. *Hepatology*. 2012 Mar;55(3):965-7. .
45. Liaw, Yun-Fan; Kao, Jia-Horng; Piratvisuth, Teerha; Chan, Henry Lik Yuen; Chien, Rong-Nan; Liu, Chun-Jen et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatol Int* 2012; 6(3):531–561.
46. Lin, Chih-Lin; Kao, Jia-Horng Hepatitis B Virus Genotypes: Clinical Relevance and Therapeutic Implications. *Curr Hepatitis Rep*. 2013;12:124-132.
47. Lok, Anna S. F.; McMahon, Brian J. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009; 50(3):661–662.
48. Lorient M.A., Marcellin P., Bismuth E. et al. Demonstration of hepatitis B virus DNA by polymerase chain reaction in the serum and the liver after spontaneous or therapeutically induced HbeAg to anti-Hbe or HbsAg to anti-HBs seroconversion in patients with chronic hepatitis B. // *Hepatology*.-1992.-Vol.15.-p.32-36.
49. Lunn ER, Hoggarth BJ, Cook WJ. Prolonged hepatitis B surface antigenemia after vaccination. *Pediatrics* 2000;105:E81.
50. Marusawa H., Uemoto S., Hijikata M. et al. Latent hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core antigen. // *Hepatology*.-2000.-Vol.31.-p.488-495.6, 22, 29, 30, 49;
51. Mederacke I., Filmann N., Yurdaydin C. et al. Rapid early HDV RNA decline in the peripheral blood but prolonged intrahepatic hepatitis delta antigen persistence after liver transplantation. *J Hepatol*. 2012 Jan;56(1):115-22.
52. Niro G.A., Smedile A. Current concept in the pathophysiology of hepatitis delta infection. *Curr Infect Dis Rep*. 2012 Feb;14(1):9-14
53. Pan C, Zhang H, Pang Q, et al. Real world data on the efficacy and safety of telbivudine or lamivudine use in late pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus to the infants. *Hepatology* 2012;56(S1):368A
54. Pan CQ, Duan ZP, Bhamidimarri KR, et al. An algorithm for risk assessment and intervention of mother to child transmission of hepatitis B virus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10(5): 452–459.

55. Paterlini P., Gerken G., Nakajima E. et al. Polymerase chain reaction to detect hepatitis B virus DNA and RNA sequences in primary livers cancers from patients negative for hepatitis B surface antigen. // *N Engl J Med.*-1990.-Vol.323.-p.80-85.
56. Perillo R, Buti M, Durand F, et al. Entecavir and hepatitis B immune globulin in patients undergoing liver transplantation for chronic hepatitis B. *Liver Transplantation.* 2013;19:887-895.
57. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States.(обновлённая версия от 31.07.2013 на <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>).
58. Rijckborst V, Hansen BE, Cakaloglu Y, Ferenci P, Tabak F, Akdogan M, et al. Early on-treatment prediction of response to peginterferon alfa-2a for HBeAg-negative chronic hepatitis B using HBsAg and HBV DNA levels. *Hepatology* 2010;52:454–461.
59. Rijckborst V, Hansen BE, Ferenci P, Brunetto MR, Tabak F, Cakaloglu Y, et al. Validation of a stopping rule at week 12 using HBsAg and HBV DNA for HBeAg-negative patients treated with peginterferon alfa-2a. *J Hepatol* 2012;56:1006–1011.
60. Sanchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, et al. Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients. *Gastroenterology.* 2002;123:1848 – 56.
61. Sheu J.C., Huang G.T., Shih L.N. et al. Hepatitis C and B virus in hepatitis B surface antigen-negative hepatocellular carcinoma. // *Gastroenterology.*-1992.-Vol.103.-p.1322-1327.
62. Steinberg J.L., Yeo W., Zhong S. et al. Hepatitis B virus reactivation in patients undergoing cytotoxic chemotherapy for solid tumors: precore/core mutation may play an important role. // *J Med Virol.*-2000.-Vol.60,N3.-p.249-255.
63. Tan HH, Lui HF, Chow WC. Chronic hepatitis B virus (HBV) infection in pregnancy. *Hepatol Int* 2008;2(3):370–375.
64. Teperman L, Spivey J, Poordad F, Schiano T, Bzowej N, Pungpapong S, et al. Emtricitabine/tenofovir DF combination +/- HBIG post-orthotopic liver transplantation to prevent hepatitis B recurrence in patients with normal to moderate renal impairment: interim results. *J Hepatol* 2010; 52: S12–S13.)
65. Uemoto S., Sugiyama K., Marusawa H. et al. Transmission of hepatitis B virus from hepatitis B core antibody-positive donors in living related liver transplants. // *Transplantation.*-1998.-Vol.65.-p.494-499;
66. Wang L, Yang H, Liang ZQ, Li XM, et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Viral Hepat* 2009;16:94–103.
67. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, et al; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep* 2008;57(RR-8): 1–20.
68. WHO position paper on Hepatitis B vaccines October 2009 / World Health Organization// Summary of Key Points, №1
69. Wiegand J, Hasenclever D, Tillmann HL. Should treatment of hepatitis B depend on hepatitis B virus genotypes? A hypothesis generated from an explorative analysis of published evidence. *Antivir Ther* 2008;13: 211–220.
70. World Health Organization. Hepatitis B Fact sheet, July 2012. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>. Accessed November 1, 2012
71. Xu WM, Cui YT, Wang L, Yang H, Liang ZQ, Li XM, et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection:
72. Yang YB, Li XM, Shi ZJ et al. Pregnant woman with fulminant hepatic failure caused by hepatitis B virus infection: a case report.// *World J Gastroenterol.*- 2004.- 10.- P.2305–2306 №6

73. Yuen MF, Wong DK, Sablon E, et al. HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B in the Chinese: virological, histological, and clinical aspects. *Hepatology*. 2004;39:1694 – 701