

Хронический гепатит В: современные алгоритмы лечения

А.А. Ильянкова, И.О. Иваников

ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ

Авторами приведен анализ данных литературы, который позволил установить, что определяющим исходом хронической инфекции HCV является уровень вируса в крови пациентов – вирусная нагрузка. Установлена прямая зависимость между уровнем вирусной нагрузки, развитием цирроза печени и заболеваемостью гепатоцеллюлярной карциномой. В этой связи основной задачей лечения хронического гепатита В является стойкое подавление репликации вируса в течение длительного времени. Рассмотрены наиболее эффективные препараты, применяемые в настоящее время для лечения хронического вирусного гепатита В: пегилированные интерфероны и аналоги нуклеозидов/нуклеотидов с учетом данных литературы и собственного опыта авторов. Приведены как позитивные стороны их применения, так и детальный анализ побочных явлений.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит В, вирусная нагрузка, интерфероны.

The authors have analyzed literature data and have found out that the level of viral contamination in patient's blood – a viral loading- is a decisive factor for chronic HCV infection outcomes. A direct correlation between the level of viral loading, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma has been found out. That is why the main goal in treating chronic hepatitis B is a permanent suppression of viral replication for a long period of time. The most effective preparations for treating chronic viral hepatitis B which are applied in modern clinical practice according to literature data and by authors' own experience are discussed as well: pegylated interferons and nucleosides/nucleotides analogues. Both positive effects of the discussed preparations and their side-effects are described in details.

Key words: chronic viral hepatitis B, viral loading, interferons.

В настоящее время во всем мире насчитывается более 350 млн человек с хронической HBV-инфекцией [12]. Только в США зарегистрировано 1,25 млн носителей HBV, являющихся, по определению, «лицами, у которых на протяжении более чем 6 мес в сыворотке крови обнаруживается HBsAg» [5, 18]. Носители HBV представляют собой группу высокого риска развития цирроза печени, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [3]. У большинства пациентов с HBV-инфекцией не возникает осложнений, характерных для хронического гепатита В, однако у 15–40% из них в определенные периоды жизни развиваются тяжелые нарушения функции печени [17].

Лица с хронической HBV-инфекцией встречаются во всем мире, но наиболее широко HBV распространен в Азии, странах Южно-Тихоокеанского региона, Южной и Центральной Африки, в отдельных группах коренного населения, живущего за Северным полярным кругом (Аляска, Гренландия, Северная Канада), в Австралии, Новой Зеландии, странах Южной Америки и Среднего Востока [14, 17].

В некоторых частях земного шара, таких, как Китай и Южная Африка, ГЦК, ассоциированная с HBV-инфекцией, является одним из ведущих онкологических заболеваний у мужчин [3, 15, 17].

Риск развития хронической HBV-инфекции после инфицирования HBV колеблется от 90% у новорожденных, родившихся от HBeAg-позитивных матерей, до 25–30% у грудных детей и детей в возрасте до 5 лет и составляет менее 10% у взрослых [1, 2, 4, 16]. Кроме того, вероятность трансформации острого вирусного гепатита В в хронический намного выше у лиц с иммунодефицитными состояниями [9, 21].

Установлены группы населения, которые должны подвергаться скринингу на HBV-инфекцию: лица, родившиеся в эндемичных регионах с высокой распространенностью HBV, гомосексуалисты, потребители внутривенных наркотиков, пациенты, находящиеся на гемоди-

ализе, ВИЧ-инфицированные, беременные женщины, а также члены семьи, лица, проживающие в тесном контакте, и лица, имевшие половые контакты с пациентами с HBV-инфекцией.

В настоящее время в алгоритм обследования пациентов с подозрением на хроническую HBV-инфекцию, помимо изучения содержания в сыворотке крови специфических вирусных антигенов (HBsAg, HBeAg) и антител к ним, обязательно определяют содержание вирусной ДНК.

Определение HBV ДНК в сыворотке крови – не только важнейший фактор интерпретации естественного течения заболевания [7], но и неотъемлемый компонент критериев принятия решения о лечении, а также мониторинга эффективности лечения.

Согласно опубликованным результатам нескольких эпидемиологических исследований, основным фактором, определяющим исход хронической HBV-инфекции, является уровень вируса в крови пациентов, или вирусная нагрузка. Так, в исследовании REVEAL были проанализированы результаты наблюдения за 3653 пациентами (2925 из которых были HBeAg-негативными) в течение 11,4 года [6]. Была выявлена прямая зависимость между уровнем вирусной нагрузки и заболеваемостью ГЦК (рис. 1). Кроме того, эта зависимость наблюдалась и среди лиц без HBeAg, с нормальным уровнем АЛТ и без цирроза печени. Достоверность полученных результатов сохранялась после стандартизации по возрасту, полу, уровню потребления алкоголя и курения.

Представляет интерес тот факт, что риск ГЦК был ниже у пациентов, у которых в процессе наблюдения вирусная нагрузка уменьшилась по сравнению с исходным уровнем, а у пациентов, вирусная нагрузка у которых увеличилась, была отмечена самая высокая заболеваемость ГЦК. Наибольший риск возникновения ГЦК был у пациентов с вирусной нагрузкой 100 000 копий/мл или выше (отношение шансов – 10,1). Даже при уменьшении в процессе наблюдения вирусной нагрузки ниже уровня 10 000 копий/мл, риск возникновения ГЦК все еще оставался достаточно

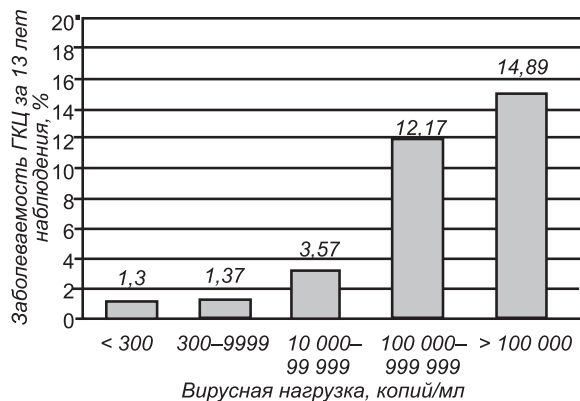


Рис. 1. Зависимость заболеваемости ГЦК от вирусной нагрузки HBV.

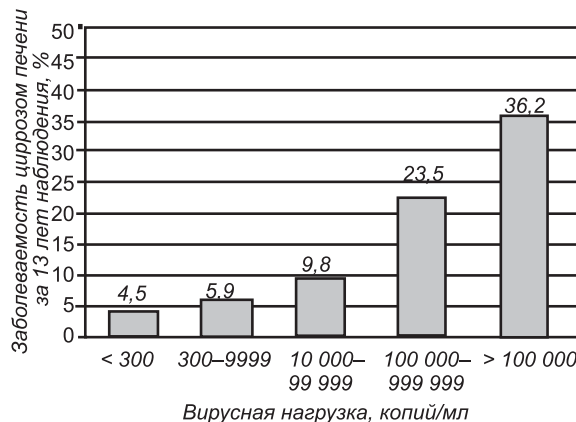


Рис. 2. Зависимость заболеваемости циррозом печени от вирусной нагрузки HBV.

высоким (отношение шансов – 3,8). Иными словами, ГЦК возникает у пациентов с высокой вирусной нагрузкой в 10 раз чаще, а у больных с низкой вирусной нагрузкой примерно в 4 раза чаще, чем у лиц контрольной группы, т. е. не инфицированных HBV. Эти данные не только убедительно доказывают, что ГЦК может развиваться при отсутствии цирроза печени и активного гепатита, но и свидетельствуют о том, что частота ее возникновения напрямую зависит от вирусной нагрузки. Все это позволяет предположить, что уменьшение вирусной нагрузки в течение заболевания (в том числе на фоне проводимого лечения) существенно снижает риск возникновения ГЦК.

Эта же группа исследователей представила анализ наблюдения за 3582 пациентами (2923 из которых были HBeAg-негативными на момент начала наблюдения) для оценки риска возникновения цирроза печени [10]. В период наблюдения было зарегистрировано 365 случаев цирроза печени. Риск возникновения цирроза печени зависел от величины вирусной нагрузки в начале наблюдения и достоверно различался в подгруппах больных (рис. 2). Многофакторный анализ показал, что риск развития цирроза печени не зависел от наличия HBeAg и от исходной активности АЛТ.

И наконец, результаты исследования, в котором в течение 46,9 мес наблюдали 3233 пациента, инфицированных HBV, также доказали связь между содержанием ДНК HBV в крови и возникновением ГЦК и цирроза печени [22]. В отличие от вышеприведенных исследований в этом было продемонстрировано, что даже при практически нормальном уровне АЛТ (в 0,5–1 раз выше нормы) развивается цирроз печени. В 50% наблюдений он развился при низкой вирусной нагрузке (менее 10 000 копий/мл).

Метаанализ результатов 26 рандомизированных клинических исследований показал, что снижение вирусной нагрузки в процессе терапии – единственно независимый прогностический фактор успешного лечения как для HBeAg-позитивных, так и для HBeAg-негативных пациентов [19].

Все эти данные свидетельствуют о том, что фиброз и даже цирроз являются обратимыми при стойком уменьшении вирусной нагрузки.

Противовирусная терапия хронического гепатита В (ХГВ) представляет собой трудную задачу. Основной задачей терапии ХГВ является стойкое подавление репликации вируса в течение длительного времени, так как необходимы годы для регрессии воспалительного про-

цесса в печени и ремоделирования сформированной фиброзной ткани. Эта же задача стоит и при лечении циррозов печени, сформированных вследствие хронического гепатита В. Только удержание репликации на минимальном уровне удлиняет ремиссию и уменьшает осложнения, включая возникновение ГЦК.

Высокая вирусная (более 100 000 копий/мл или 20 000 МЕ/мл) у больных ХГВ является несомненным фактором риска развития цирроза печени и ГЦК. В настоящее время показанием к лечению HBeAg-положительного ХГВ являются: повышенный уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) сыворотки и вирусная нагрузка более или равная 2000 МЕ/мл. При нормальном уровне АЛТ сыворотки и высокой вирусной нагрузке необходимо проведение биопсии печени для выявления признаков активности ХГВ и фиброза. Лечение обязательно проводится при наличии второй стадии фиброза независимо от уровня аминотрансфераз. При низкой вирусной нагрузке (менее 2000 МЕ/мл) и нормальном уровне трансфераз проводится мониторинг показателей каждые 6–12 мес с обязательным исследованием альфа-фетопротейна и проведением ультразвукового исследования органов брюшной полости для исключения ГЦК [11]. При HBeAg-отрицательном ХГВ лечение назначают при уровне АЛТ сыворотки более двух норм и вирусной нагрузке 20 000 МЕ/мл и выше. При низкой вирусной нагрузке и нормальном уровне АЛТ проводится наблюдение за больными и рекомендуется проведение биопсии печени [20]. Лечение показано при наличии значимых гистологических признаков поражения печени.

Препаратами первой линии лечения ХГВ являются пегилированные интерфероны и аналоги нуклеозидов/нуклеотидов. Курс лечения ПЭГ-ИФН- α -2a 180 мкг/нед или ПЭГ-ИФН α -2b 1,5 мкг/кг/нед в течение 48 нед. Сероконверсия HBeAg у пациентов с HBeAg-положительным гепатитом при применении ПЭГ-ИФН достигает 32%, а в системе HBsAg – 3%. Преимуществами пероральных аналогов нуклеозидов/нуклеотидов по сравнению с препаратами интерферона является меньшее число нежелательных явлений на фоне лечения, возможность применения при компенсированном и декомпенсированном циррозе печени, а также при наличии противопоказаний для лечения интерферонами при ХГВ. Однако основным недостатком этой группы препаратов является развитие резистентности к ним. Сероконверсия HBeAg при приеме 100 мг ламивудина в день на протяжении 48 нед составляет

в среднем не более 18%. Еще менее эффективен адефовир в дозе 10 мг/сут — сероконверсия отмечена в 12% случаев. Ни при одном из аналогов нуклеозидов/нуклеотидов не достигается сероконверсия по HBsAg.

HBsAg-позитивные пациенты с внепеченочными проявлениями и репликацией HBV отвечают на противовирусную терапию. Наиболее широко используется ламивудин. Ожидается, что энтекавир и тенофовир будут более эффективными в этой группе больных; показания и тактика лечения не отличаются от таковых у пациентов без внепеченочных проявлений. Вместе с аналогами нуклеозидов в некоторых случаях возможно использование плазмафереза [8].

Телбивудин (Тейзека — в США, Сибиво — в России) — L-нуклеотидный аналог с потенциальной противовирусной активностью в отношении HBV. Клинические и экспериментальные исследования продемонстрировали, что по противовирусному действию телбивудин значительно превосходит ламивудин. Однако, как и при применении многих нуклеозидных аналогов, лечение телбивудином может ассоциироваться с развитием специфической мутации, способной иметь перекрест с мутацией к ламивудину. Вот почему монотерапия телбивудином играет ограниченную роль в лечении ХГВ.

Энтекавир (Бараклюд) — карбоциклический аналог 2'-деоксигуанозина, ингибирует HBV ДНК тремя различными путями, включая прайминг HBV ДНК-полимеразы, обратную транскрипцию негативной цепи HBV ДНК от прегеномной РНК и синтез позитивной цепи HBV ДНК. Исследования, проведенные *in vitro*, продемонстрировали существенное превосходство противовирусного действия энтекавира над эффектами ламивудина и адефовира как в отношении дикого штамма HBV, так и ламивудинрезистентного.

В отношении длительности ответа на терапию энтекавиром известно, что пациенты, у которых HBeAg-сероконверсия произошла в течение первого года лечения этим препаратом, более чем в 70% случаев оставались негативными на 48-й неделе после отмены лечения. Длительность ответа среди HBeAg-негативных пациентов была ниже, но этот показатель был выше, чем у пациентов, получавших ламивудин.

Стандартная доза энтекавира у пациентов, ранее не получавших аналоги нуклеозидов, составляет 0,5 мг/сут. У пациентов с резистентностью к ламивудину доза энтекавира должна быть увеличена до 1 мг/сут [21].

Терапия энтекавиром характеризуется быстрым и мощным подавлением виремии у большинства пациентов с ХГВ независимо от исходных параметров, таких как уровень HBV DNA, АЛТ. Вместе с тем исходно повышенная активность АЛТ является прогностически благоприятным фактором серологического ответа на лечение: у больных с активностью АЛТ менее двух норм, от двух до пяти норм, и более пяти норм частота сероконверсии HBeAg при лечении энтекавиром в течение года составила 12, 23 и 39% соответственно.

Сохранение высокой противовирусной активности на протяжении всего периода лечения энтекавиром как при HBeAg-позитивном, так и при HBeAg-негативном хроническом гепатите В обусловлено значительной противовирусной мощностью препарата, а также крайне низким риском развития резистентности (1,2% в течение 6 лет).

При лечении энтекавиром достижение авиремии ассоциируется с улучшением гистологической картины

печени, что демонстрируют результаты нескольких исследований. Так, при длительном лечении энтекавиром (в течение 3–7 лет), в ходе которого проводили 3 пункционные биопсии печени (исходно, затем через 48 нед от начала лечения, затем в течение 3–7 лет лечения), гистологическое улучшение было отмечено у 96%, а снижение стадии фиброза на 1 балл и более — у 88%. Существенное уменьшение выраженности фиброза (на 2 балла и более по шкале Ishak) отмечено у 58% пациентов [23].

Нежелательные явления при лечении энтекавиром отмечаются редко (от 2 до 10%), серьезные — менее чем в 1% случаев. Специфических, обусловленных энтекавиром, нежелательных явлений не описано.

Тенофовир (тенофовир дизопроксил фумарат) — нуклеотидный аналог аденина, зарегистрирован в Европе и США в 2008 г. для лечения хронического гепатита В, препарат также применяют для лечения ВИЧ-инфекции. При лечении тенофовиром в течение 48 и 96 нед HBeAg-положительных больных сероконверсия наблюдалась в 19 и 27% случаев, клиренс HBV DNA — в 77% на 96-й неделе. У HBeAg-отрицательных больных клиренс HBV DNA составил 91% на 96-й неделе. При этом препарат оказался одинаково эффективным как у не леченных ранее пациентов, так и у принимавших ранее ламивудин. Кроме того, тенофовир более эффективен, чем адефовир, при лечении больных с ламивудинрезистентными штаммами HBV [24]. Эти результаты позволяют считать тенофовир препаратом выбора при лечении больных с резистентностью к ламивудину. При лечении тенофовиром на протяжении 3 лет случаев развития резистентных штаммов вируса не отмечено [25].

Наряду с очевидными преимуществами аналогов нуклеозидов/нуклеотидов, такими как удобство применения, отсутствие серьезных побочных эффектов, в лечении хронического гепатита В есть ряд ограничений, прежде всего отсутствие стойкого вирусологического ответа и связанная с этим неопределенная длительность лечения; другая серьезная проблема — развитие резистентности к препаратам вследствие мутации вируса, что приводит к реактивации инфекции и обострению заболевания. Наибольшее значение для профилактики или снижения риска развития резистентных штаммов вируса имеет выбор адекватной схемы лечения, в качестве первой линии рекомендуется монотерапия препаратами с максимальной противовирусной активностью и высоким генетическим барьером к резистентности. Наш опыт лечения больных хроническим вирусным гепатитом В свидетельствует об успешном применении как препаратов пегилированных интерферонов, так и аналогов нуклеозидов. Вопрос о назначении конкретного препарата и длительности курса лечения следует рассматривать в индивидуальном порядке.

Литература

1. Beasley R.P., Hwang L.Y., Lin C.C., Leu M.L., Stevens C.E., Szmuness W., Chen K.P. Incidence of hepatitis B virus in preschool children in Taiwan. *J Infect Dis.* — 1982. — Vol. 146. — P. 198–204.
 2. Beasley R.P., Hwang L.Y., Lee G.C.Y., Lin C.C., Roan C.H., Huang F.Y., Chen C.L. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet.* — 1983. — Vol. 1. — P. 1099–102.
 3. Beasley R.P. Hepatitis B virus: the major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer.* — 1988. — Vol. 61. — P. 1942–56.
- И др. авторы.