

Клиническая инфектология и паразитология

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

3–4 (03) 2012

Учредители:

Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца
УП «Профессиональные издания»

Журнал зарегистрирован

Государственной регистрационной службой Украины
(регистрационное свидетельство
КВ № 18717-7517Р)

Подписка в Украине:

индекс 68345 в каталоге ГП «Пресса»,

Редакция в Беларуси

УП «Профессиональные издания»

Директор Евтушенко Л.А.

Выпускающий редактор Супрон А.В.

Технический редактор Каулькин С.В.

220023 Минск, ул. Чернышевского, 10а/805, 612
Тел.: (017) 280-01-12, 280-88-09, 385-65-08, 385-65-09
www.recipe.by
E-mail: infecto@recipe.by

Редакция в Украине

ООО «Издательский дом «Профессиональные издания»»

Директор Ильина В.А.

Тел.: (+38 067) 356-61-30

E-mail: profidom@ukr.net

© «Клиническая инфектология и паразитология»

При перепечатке материалов

ссылка на журнал обязательна.

Периодичность выхода – один раз в три месяца.

Тираж – 500 экземпляров. Заказ

Цена свободная.

Отпечатано в типографии

Ответственность за точность приведенных фактов,
цитат, собственных имен и прочих сведений,
а также за разглашение закрытой информации несут авторы.

Редакция может публиковать статьи
в порядке обсуждения,
не разделяя точки зрения автора.

Рецензируемое издание

Главный редактор Голубовская О.А., д.м.н., Киев
Заместитель главного редактора Шкурба А.В., д.м.н., Киев
Ответственный секретарь Подолок О.А., к.м.н., Киев
E-mail: suinf@mail.ru

Редакционный совет:

Председатель редакционного совета Москаленко В.Ф.,
ректор Национального медицинского университета
имени А.А. Богомольца, академик НАМН Украины,
член-кор. НАПН Украины, профессор, д.м.н., Киев;

Андрейчин М.А., член-кор. НАМН Украины,
проф., д.м.н., Тернополь;
Бабак О.Я., член-кор. НАМН Украины, проф., д.м.н., Харьков;
Бодня Е.И., проф., д.м.н., Харьков;
Глумчер Ф.С., проф., д.м.н., Киев;
Герасун Б.А., проф., д.м.н., Львов;
Дикий Б.Н., проф., д.м.н., Ивано-Франковск;
Дубинская Г.М., проф., д.м.н., Полтава;
Дуда А.К., д.м.н., Киев;
Дуйсенова А.К., проф., д.м.н., Алматы.
Зайцев И.А., проф., д.м.н., Донецк;
Зинчук А. Н., проф., д.м.н., Львов;
Каримов И.З., проф., д.м.н., Симферополь;
Козько В.Н., проф., д.м.н., Харьков;
Котенко О.Г., д.м.н., Киев;
Майданник В.Г., академик НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;
Малый В.П., проф., д.м.н., Харьков;
Мороз Л.В., проф., д.м.н., Винница;
Петренко В.И., проф., д.м.н., Киев;
Рябоконе Е.В., проф., д.м.н., Запорожье;
Сервецкий К.Л., проф., д.м.н., Одесса;
Харченко Н.В., член-кор. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;
Широбоков В.П., академик НАН Украины,
член-кор. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев.

Редакционная коллегия:

Антоненко М.Ю., доцент, к.м.н., Киев;
Дорошенко В.А., проф., д.м.н., Киев;
Карпов И.А., проф., д.м.н., Минск;
Крамарев С.А., проф., д.м.н., Киев;
Колесникова И.П., проф., д.м.н., Киев;
Митус Н.В., доцент, к.м.н., Киев;
Нетяженко В.З., член-кор. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;
Руденко А.А., проф., д.м.н., Киев;
Свинцицкий А.С., проф., д.м.н., Киев;
Федорченко С.В., д.м.н., Киев;
Хобзей Н.К., проф., д.м.н., Киев;
Цыркунов В.М., проф., д.м.н., Гродно;
Шестакова И.В., доцент, к.м.н., Киев;
Яворовский А.П., член-кор. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев.

Голубовская О.А., Кондратюк Л.А.
Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Хронический гепатит В. Современный взгляд на диагностику и лечение

УДК 616.36-002-022.7 : 578.891]-036.12-07-085

Поступила в редакцию: 10.12.2012 г.

Контакты:
e-mail: suinf@mail.ru

Резюме

В статье представлен обзор современной литературы по диагностике и лечению хронического гепатита В (ХГВ). Вирус гепатита В (ВГВ) был открыт в 1970 г. и имеет самую длинную историю изучения среди известных на сегодня гепатотропных вирусов. Он считается самым изменчивым из всех известных ДНК-содержащих вирусов, а наличие обратной транскриптазы и некоторые другие свойства позволяют рассматривать его как «скрытый ретровирус». Однако современная наука пока не дает возможности разрешить все проблемы, возникающие при лечении хронической HBV-инфекции.

По данным ВОЗ, около 400 млн людей в мире страдают ХГВ. Показания к лечению ХГВ определяются уровнем вирусологической нагрузки, активностью АлАТ и степенью морфологического поражения печени. На сегодня существует две разные стратегии лечения ХГВ: лечение с ограниченной продолжительностью пегилированными ИФН (ПЕГ-ИФН) или аналогами нуклеот(з)идов (АН) и лечение АН с неограниченной продолжительностью. Основной целью противовирусной терапии (ПВТ) является стойкое подавление репликации вируса. Исследования в области лечения ХГВ продолжаются, и с каждым годом появляются все новые данные.

Ключевые слова: хронический гепатит В, диагностика, лечение.

История открытия гепатита В (HBV-инфекции) связана с работами многих ученых: американского биохимика, вирусолога и генетика Б. Бламберга (в 1964 г. он выявил в крови австралийского аборигена белок и назвал его австралийским антигеном, который, как позже было показано, является поверхностным протеином возбудителя), английского генетика Е. Алисона, английских вирусологов Д.С. Дейна, К. Камерона, М. Бриггза (которые в 1970 г. при электронной микроскопии сывороток больных, позитивных по австралийскому антигену, обнаружили наличие малых сферических, тубулярных и более сложных круп-

ных сферических частиц, содержащих икосаэдрическую сердцевину, названных впоследствии частицами Дейна и являющихся возбудителем вирусного гепатита В (ВГВ)) [1–3].

По данным ВОЗ, сейчас около 2 млрд людей в мире инфицировано ВГВ, около 400 млн имеют хронический гепатит В (ХГВ). Основным фактором широкого распространения ВГВ является высокая инфекционность вируса – для заражения ВГВ достаточно от 10 до 100 вирусных частиц, высокая стабильность во внешней среде и устойчивость к воздействию различных химических и физических факторов.

На сегодняшний день определено 8 генотипов вируса – А, В, С, D, E, F, G и H, при этом каждый генотип может иметь свои субтипы. Так, генотипы А, В, С и D имеют 5 субтипов, генотип F – 4, у генотипов E и G субтипы не выделены. Согласно современным данным генотипы ВГВ влияют на течение заболевания (генотип С ассоциируется с тяжелым поражением печени и гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) в большей степени, чем генотип В; при генотипе В сероконверсия по HBeAg происходит в более раннем возрасте по сравнению с генотипом С; эффективность лечения интерферонами (ИФН): при генотипах А и В частота ответа на лечение ИФН-α достоверно выше, чем при генотипах D и С), но генотипы вируса не влияют на эффективность лечения аналогами нуклеозидов (АН) [3–6].

Кроме того, ВГВ считается самым изменчивым из известных ДНК-содержащих вирусов. Сложный цикл репликации, включающий в себя этап обратной транскрипции на одноцепочечную РНК, для которой не предусмотрено проверки считывания информации, обеспечивает его высокий мутагенный потенциал. Мутации могут возникать как в структурных и неструктурных генах, так и в регуляторных элементах. Большинство из них не вызывают изменений свойств вируса, его антигенности или течения инфекционного процесса. Вместе с тем, накоплено большое количество данных, подтверждающих связь отдельных мутаций с различными клиническими вариантами ВГВ, возможность их влияния на естественное течение инфекции и резистентность к противовирусным препаратам. Наличие этапа обратной транскрипции ВГВ позволяет обозначить его как «скрытый ретровирус». Также позволяют это сделать и некоторые другие свойства ВГВ.

1. Способность к хронической инфекции.
2. Возможность заражать клетки, не разрушая их.
3. Структура и функции генов *gag*, *pol* и *env* ретровирусов аналогичны соответственно генам С, Р, S гепаднавирусов (*gag* – кодирует белок капсида, *pol* – полимеразу, *env* – белок оболочки).
4. Клиническое соответствие медленным инфекциям.
5. Быстрое формирование резистентности к нуклеозидным аналогам.

Поэтому, несмотря на то что этот вирус был открыт первым из всех известных на сегодняшний день гепатотропных вирусов, до сих пор существуют значительные проблемы в его лечении, не определены конечные точки для определенной категории больных, и общая эффективность терапии оставляет желать лучшего [4–8].

Клиническое течение хронической HBV-инфекции варьирует от неактивного носительства до прогрессирующего ХГВ, что приводит к развитию цирроза печени (ЦП) и ГЦК, смертность от которых превышает 0,5–1 млн в год и составляет 5–10% всех случаев трансплантации печени [7, 8].

На сегодня идентифицированы штаммы вируса, имеющие мутации во всех генах, установлено наличие более 150 мутантных штаммов ВГВ.

Преобладание HBe-негативного варианта на протяжении последнего десятилетия является следствием старения ВГВ-инфицированной популяции населения и доминирования специфических генотипов ВГВ [7, 9].

Уровень хронизации HBV-инфекции зависит от возраста, в котором произошло инфицирование, и составляет менее 5% у взрослых, 20–50% – в возрасте от 1 до 5 лет и 90% при перинатальном инфицировании [8].

Как известно, ХГВ может протекать как HBe-позитивный и HBe-негативный варианты.

Диагностика ХГВ базируется на определении ДНК вируса в крови и использовании ряда серологических маркеров ВГВ при исключении других возбудителей вирусных гепатитов (А, С, D). Серологические тесты используются для достоверной диагностики острой, самолимитирующей, хронической инфекции, при выявлении мутантных штаммов вируса и для мониторинга вакцин-индуцированного и постинфекционного иммунитета. С помощью серологической диагностики определяют антигены ВГВ в крови (HBsAg, HBeAg) и антитела к ним (анти-HBs, анти-HBe, анти-HBe) методом ИФА. Разнообразное сочетание указанных маркеров в крови пациента позволяет детализировать диагноз, определить остроту и вариант протекания ХГВ [4, 8].

В последние годы значительное внимание в диагностике HBV-инфекции придается количественному определению HBsAg. В современных исследованиях установлено, что по мере развития фаз HBV-инфекции изменяется количественное содержание HBsAg и очень редко (не больше 1% больных в год) происходит спонтанный клиренс HBsAg. Считают, что особенно важно определять количественное содержание HBsAg у так называемых здоровых носителей (пациентов, которые характеризуются низкой вирусологической нагрузкой – менее чем 2000 МЕ/мл, нормальной активностью АлАТ, АсАТ, отсутствием значительных морфологических изменений в печени – F0–F1 по METAVIR). Благоприятным прогностическим предиктором спонтанной HBsAg-сероконверсии у таких больных считается концентрация HBsAg менее чем 1000 МЕ/мл. Поэтому этой категории пациентов рекомендуется проводить определение количества HBsAg каждые 2–3 года. Кроме того, некоторые исследования показали, что постоянное снижение количества HBsAg в процессе ИФН-терапии может служить еще одним маркером ответа на нее. Эффективной считается терапия, которая через 12 недель от начала лечения привела к снижению HBsAg до менее 1500 МЕ/мл для HBe-позитивных или на 10% и более от исходного уровня для HBe-негативных пациентов. Однако у пациентов, которые находятся на терапии АН, постоянное количественное определение HBsAg на сегодняшний день не имеет однозначного ответа, который помог бы отличить пациентов с клиническим разрешением ХГВ, сопровождающимся исчезновением HBsAg и HBs-сероконверсией [8, 10, 11].

Выявление ДНК HBV методом ПЦР используется для определения вирусологической нагрузки и контроля эффективности терапии. ПЦР позволяет определить генотип ВГВ и степень его репликативной активности. На сегодняшний день в связи с разнообразием результатов разных тест-систем происходит переход единиц измерения от копий/мл к МЕ/мл [4, 12].

Лечение пациентов с ХГВ является насущной проблемой современной гепатологии. Результаты исследований свидетельствуют, что у пациентов с установленным диагнозом ХГВ, которые не получали лечения, уровень развития ЦП в течение 5 лет варьирует от 8% до 20%. Не-

леченые пациенты с декомпенсированным ЦП имеют плохой прогноз с вероятностью 14–35% выживания на протяжении 5 лет [7, 13, 14].

Показания к лечению ХГВ зависят от уровня вирусологической нагрузки, активности АлАТ и степени поражения печени. Основной целью ПВТ является стойкое подавление репликации вируса, т.к. необходимы годы для регрессии воспалительных изменений в печени и ремоделирования сформировавшейся фиброзной ткани. Вирусная нагрузка является одним из ключевых факторов, определяющих степень прогрессирования и исход заболевания. Так, смертность от ГЦК составила 72,8 на 100 тысяч населения при вирусной нагрузке <300 копий/мл, до 815,6 случаев – при вирусной нагрузке ≥ 1 млн копий/мл. Эта зависимость наблюдается и у лиц с отсутствием HBeAg, с нормальными показателями АлАТ и без ЦП. Аналогично, смертность от ЦП составила от 9,1 случая на 100 тысяч населения при вирусной нагрузке <300 копий/мл до 267,4 случая на 100 тысяч населения при вирусной нагрузке ≥ 1 млн копий/мл. При этом риск развития ЦП не зависит от наличия HBeAg и от исходной активности АлАТ.

Таким образом, первичной целью терапии является улучшение качества и продолжительности жизни больных путем предотвращения прогрессирования поражения печени.

ПВТ назначается, если уровень ДНК HBV в крови больше 2000 МЕ/мл и/или активность АлАТ выше верхней границы нормы (ВГН) и по результатам пункционной биопсии печени или неинвазивных методов оценки фиброза диагностирована высокая активность гепатита и/или умеренно выраженный фиброз. Пациенты, которые отвечают критериям по количеству ДНК HBV и гистологической активности гепатита, подлежат лечению даже при нормальных уровнях АлАТ. Кроме того, при назначении лечения к сведению принимаются возраст пациента, наличие сопутствующей патологии, семейный анамнез относительно случаев ГЦК или ЦП и внепеченочные проявления [14].

В некоторых случаях (иммунотолерантная стадия, HBe-негативные пациенты и пациенты с явным активным гепатитом) решения относительно лечения принимаются индивидуально. Так, пациенты, которые находятся в иммунотолерантной стадии, в возрасте до 30 лет с постоянно нормальной активностью АлАТ и высокой вирусной нагрузкой, без подозрения на другие заболевания печени и без ГЦК и ЦП в семейном анамнезе, а также HBe-негативные пациенты с постоянно нормальной активностью АлАТ, уровнем ДНК HBV 2000–20 000 МЕ/мл, без подозрения на другие заболевания печени не требуют немедленной биопсии печени и терапии. Таким пациентам нужно обеспечить тщательный мониторинг с определением активности АлАТ каждые 3 месяца и ДНК HBV каждые 6–12 месяцев в течение 3 лет. Через 3 года устанавливают стандартное наблюдение, предусмотренное для всех хронических носителей неактивного вирусного гепатита В, до конца жизни. С другой стороны, пациенты (как HBe-позитивные, так и HBe-негативные) с активным гепатитом (активность АлАТ более чем в 2 раза превышает ВГН и уровень ДНК HBV более 20 000 МЕ/мл) должны немедленно получить терапию даже без проведения биопсии печени [12, 14].

Сегодня на мировом рынке для лечения ХГВ доступны препараты ИФН, ПЕГ-ИФН и шесть АН, которые классифицируют на нуклеозиды

Идеальным результатом лечения считают исчезновение HBeAg и наличие HBe-сероконверсии, что на сегодняшний день встречается редко. Более реалистичный результат лечения – это индукция стойкой или поддерживающейся вирусологической ремиссии.

Частые побочные эффекты и необходимость подкожных инъекций являются основными негативными моментами терапии ИФН-α.

(ламивудин, телбивудин, эмтрицитабин, энтекавир) и нуклеотиды (адефовир и тенофовир). ПЕГ-ИФН-α-2b и эмтрицитабин не лицензированы для лечения ХГВ в большинстве европейских странах, в Украине ПЕГ-ИФН-α-2b разрешен для лечения ХГВ. Ламивудин, адефовир, энтекавир, телбивудин и тенофовир зарегистрированы в Европе для лечения ХГВ, в Украине зарегистрированы только ламивудин, телбивудин и тенофовир.

Главным теоретическим преимуществом ИФН-α (стандартного или пегилированного) является отсутствие резистентности и потенциальная способность препарата обеспечивать иммунно-опосредствованное сдерживание HBV-инфекции с возможным развитием стойкого вирусологического ответа, который сохраняется после отмены лечения, а также элиминация HBsAg у пациентов, достигнувших неопределяемого уровня ДНК HBV. ИФН-α противопоказан пациентам с декомпенсированным HBV-ассоциированным циррозом, аутоиммунными заболеваниями, пациентами с неконтролируемой тяжелой депрессией или психозом, беременным женщинам.

Среди АН, зарегистрированных в Украине, преимущество на современном этапе предоставляется тенофовиру – потенциальному ингибитору ВГВ с высоким барьером развития резистентности, поэтому этот препарат рекомендован Европейской ассоциацией по изучению болезней печени как препарат первой линии [14–16].

На сегодня существует две разные стратегии лечения ХГВ:

- 1) лечение с ограниченной продолжительностью пегилированными ИФН (ПЕГ-ИФН) или АН;
- 2) продолжительное лечение АН.

Ограниченная во времени терапия ПЕГ-ИФН-α или АН направлена на достижение стойкого вирусологического ответа, который сохраняется и после отмены препаратов.

Терапия ПЕГ-ИФН (ПЕГ-ИФН-α-2a – 180 мкг, ПЕГ-ИФН-α-2b – 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю подкожно) на протяжении 48 недель рекомендована для лечения как HBe-позитивных, так и HBe-негативных пациентов. Пациентам, которые проходят терапию ПЕГ-ИФН, необходимо ежемесячно проводить мониторинг общего анализа крови и активности АлАТ, ТТГ – каждые 3 месяца. На 12 неделе терапии рекомендуется количественное определение ДНК ВГВ и HBsAg как предикторов ответа на противовирусную терапию. HBeAg и анти-HBe (для HBeAg-позитивных пациентов), уровень ДНК HBV определяют на 6 и 12 месяцах терапии и через 6 и 12 месяцев после ее завершения, так как частота сероконверсии с появлением анти-HBe возрастает через 6 месяцев после завершения терапии ПЕГ-ИФН [8, 12].

Для HBe-позитивных пациентов желательным результатом терапии является стойкая HBeAg-сероконверсия, нормализация АлАТ и уровень ДНК HBV в крови ниже 2000 МЕ/мл на протяжении не менее 12 месяцев после завершения терапии (стойкий вирусологический ответ). Предикторами сероконверсии HBeAg перед началом лечения являются:

- очень низкая вирусологическая нагрузка (уровень ДНК ВГВ ниже 2×10^8 МЕ/мл);
- высокая активность АлАТ в сыворотке крови (в 2–5 раза выше ВГН);

- генотип ВГВ (генотипы А и В ассоциируются с более высоким уровнем сероконверсии по HBeAg и исчезновением HBsAg, чем генотипы В и D);
- высокий уровень активности гепатита по результатам биопсии печени (не менее чем А2).

После достижения HBeAg-сероконверсии при лечении ПЕГ-ИФН пациентам необходимо продолжительное наблюдение вследствие возможности повторного появления HBeAg или развития HBeAg-негативного варианта ХГВ. HBsAg определяют каждые 12 месяцев после HBeAg-сероконверсии (появление анти-HBe) при условии, что ДНК HBV в крови не определяется, так как уровень исчезновения HBsAg у этих больных всегда высокий (3–7%) и возрастает у пациентов со стойким вирусологическим ответом [17–19].

Для HBe-негативных пациентов желательным результатом терапии является стойкий вирусологический ответ через 12 месяцев после прекращения лечения с определяемым уровнем ДНК HBV ниже 2000 МЕ/мл, что ассоциируется с ремиссией заболевания. HBe-негативные пациенты, в том числе с генотипом вируса D, которые не достигли на терапии ПЕГ-ИФН любого снижения уровня HBsAg и снижения уровня ДНК вируса менее чем $2\log_{10}$ МЕ/мл на 12 неделе лечения, имеют низкую вероятность достижения ответа на лечение, в то время как снижение концентрации ДНК ВГВ ниже 20 000 МЕ/мл на 12 неделе терапии ассоциируется с 50% возможностью получения стойкого вирусологического ответа после завершения терапии. Больным, которые достигли неопределяемого уровня ДНК ВГВ в крови, HBsAg определяют через каждые 12 месяцев (при условии, что ДНК ВГВ в крови не определяется), так как вероятность исчезновения HBsAg через 6 месяцев составляет 3%, через 3 года – 9% и через 5 лет – до 12% после завершения терапии ПЕГ-ИФН- α -2а. Пациентам, которые стали HBsAg-негативными, нужно провести тестирование на анти-HBs. Но, не смотря на все вышесказанное, HBe-негативные пациенты, которые достигли стойкого ответа на лечение ПЕГ-ИФН, все же нуждаются в продолжительном наблюдении в связи с возможной реактивацией инфекции, вероятность которой со временем снижается [8, 20, 21].

АН используются при неэффективности ИФН-терапии, противопоказаниям к ней, а также при развитии нежелательных явлений, требующих их отмены. В качестве первой линии такой терапии рекомендуются сильнодействующие ингибиторы ВГВ с высоким барьером развития резистентности – энтекавир (в дозе 0,5 мг, не зарегистрирован в Украине), тенофовир (в дозе 300 мг), при невозможности применения первых двух препаратов применяют также телбивудин (в дозе 600 мг) и ламивудин (в дозе 100 мг). Назначают АН перорально каждый день в фиксированные часы суток. Следует отметить, что АН характеризуются хорошим профилем безопасности [4, 8, 14]. Ограниченная во времени терапия АН используется для лечения HBeAg-позитивных пациентов. Целью такой терапии является достижение HBe-сероконверсии, нормализации АлАТ, снижение уровня ДНК вируса ниже 2000 МЕ/мл и даже исчезновение HBsAg.

Пациенты, которые достигли быстрого снижения ДНК HBV и/или уровня HBsAg через 3 или 6 месяцев терапии, имеют высокую вероятность ответа на терапию, и наоборот, пациенты, которые не достигли снижения уровня ДНК ниже 20 000 МЕ/мл или снижения HBsAg в крови до 3 месяца терапии, имеют низкую вероятность достижения HBeAg-сероконверсии.

- Предикторами успешного лечения перед началом терапии являются:
- очень низкая вирусологическая нагрузка (уровень ДНК ВГВ ниже 2×10^8 МЕ/мл);
 - высокая активность АлАТ в сыворотке крови и высокий уровень активности гепатита по результатам биопсии печени (не менее чем А2).

Однако продолжительность такой терапии невозможно прогнозировать до лечения, так как она зависит от того, когда произойдет сероконверсия. Поэтому HBeAg и анти-HBe нужно проверять каждые 6 месяцев терапии, а уровень ДНК вируса методом ПЦР – каждые 3–6 месяцев на протяжении лечения. Неопределяемый уровень ДНК ВГВ на 24 неделе лечения при использовании ламивудина или телбивудина и на 48 неделе при использовании адефовира (не зарегистрирован в Украине) ассоциируется с увеличением шансов достижения стойкого вирусологического ответа и сероконверсии по HBeAg. После HBeAg-сероконверсии на фоне приема АН лечение должно быть продлено на срок 12 месяцев. Длительного ответа, то есть сохранения анти-HBe после завершения лечения, можно ожидать у 40–80% таких пациентов. Однако лечение АН может быть продлено вплоть до исчезновения HBsAg независимо от появления анти-HBsAg, особенно у пациентов с выраженным фиброзом или циррозом. После HBeAg-сероконверсии исследование на наличие HBsAg рекомендуется проводить каждые 12 месяцев, но, к сожалению, исчезновение HBsAg встречается достаточно редко – в 1% при использовании ламивудина, 0% – адефовира, 2% – энтекавира, 0,5% – телбивудина, самый большой процент наблюдается при лечении тенофовиром – 3% [14, 22–23].

Продолжительная терапия АН необходима в случае, когда у пациента плохой прогноз достижения стойкого вирусологического ответа после прекращения лечения. В таком подходе нуждаются HBeAg-позитивные пациенты, у которых не происходит сероконверсии, HBeAg-негативные, а также пациенты с ЦП независимо от статуса HBeAg или формирования HBe-сероконверсии на фоне терапии. В качестве терапии первой линии нужно использовать более сильные препараты с высоким барьером резистентности (тенофовир). Целью этой терапии является неопределяемый уровень ДНК ВГВ в крови методом ПЦР. Частота исчезновения HBsAg у HBeAg-негативных пациентов при лечении АН составляет 0% при использовании ламивудина, адефовира, энтекавира, телбивудина или тенофовира. Исчезновение HBsAg у этих пациентов происходит исключительно на протяжении 4–5 лет терапии АН [12, 14, 24].

Мониторинг лечения проводят каждые 3 месяца – определяют активность АлАТ и содержание ДНК ВГВ; HBeAg и анти-HBe (для HBeAg-позитивных пациентов) – каждые 6 месяцев лечения. Отсутствие первичного ответа на терапию, а также подтвержденный вирусологический прорыв при хорошей приверженности пациента к терапии может свидетельствовать о наличии резистентности вируса к данному препарату. В этом случае следует провести анализ генотипа вируса для выявления мутаций, приведших к резистентности [14, 22–24].

В Украине существуют следующие возможности коррекции терапии в случае развития резистентности к тому или иному препарату. При возникновении устойчивости к ламивудину его следует заменить

Как правило, при использовании всех АН через 12 недель лечения концентрация ДНК ВГВ уменьшается на более чем $1 \log_{10}$ от исходного и далее – до неопределяемого его уровня до 12 месяца лечения.

на тенофовир или подключить к терапии аналог нуклеозида. При наличии резистентности к телбивудину также необходимо перейти на прием тенофовира. Хотя на сегодняшний день случаи резистентности к тенофовиру не наблюдались, при подозрении (или подтверждении) резистентности к нему пациенту следует добавить к терапии телбивудин или ламивудин [6, 8, 15–16].

Как известно, АН выводятся почками, адекватная коррекция дозы рекомендуется для пациентов с клиренсом креатинина <50 мл/мин, поэтому у всех пациентов перед началом терапии нужно определить уровень креатинина в крови, клиренс креатинина и оценить наличие высоких почечных факторов риска (декомпенсаций ЦП, клиренс креатинина <60 мл/мин, слабо контролируемая гипертензия, протеинурия, неконтролируемый диабет, активный гломерулонефрит, сочетанное лечение нефротоксичными препаратами, трансплантация почки). Минимальная нефротоксичность наблюдается при лечении всеми АН, кроме телбивудина, но тенофовир характеризуется более высокой нефротоксичностью. Таким образом, всем пациентам с ХГВ на протяжении лечения АН нужно контролировать функцию почек (оценка клиренса креатинина, определение уровня фосфатов сыворотки крови, а при наличии высоких почечных факторов риска – уровень креатинина сыворотки крови) каждые 3 месяца на протяжении первого года лечения и каждые 6 месяцев в дальнейшем, при высоких почечных факторах риска – ежемесячно первые 3 месяца лечения, каждые 3 месяца до конца первого года терапии и каждые 6 месяцев в дальнейшем [14, 25].

Исследования в области лечения ХГВ продолжаются, и с каждым годом появляются все новые данные. Запланированные новые исследования в этой области гепатологии ставят перед собой решение множества задач, основными из которых являются: оценка долгосрочных показателей безопасности применения и резистентность к современным АН первой линии (энтекавир и тенофовир), идентификация прогностических маркеров возможной отмены терапии АН, оценка генетических и вирусных маркеров хозяина для определения прогноза заболевания и оптимизации лечения, дальнейшее уточнение роли уровня HBsAg в сыворотке крови для оценки естественного течения, прогноза ответа на терапию и индивидуального выбора терапии, а также оценка показателей безопасности и эффективности комбинированного применения ПЕГ-ИФН и АН первой линии для повышения частоты HBeAg и HBsAg-сероконверсии.

Resume

Golubovska O., Kondratiuk L.
Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

Modern view on diagnostics and treatment of chronic hepatitis b virus infection

The modern review about diagnostics and treatment of chronic hepatitis B virus infection (CHB) is presented in this article. Hepatitis B virus (HBV) was discovered in 1970 and it has the longest discovery history of all hepatotropic viruses. HBV is supposed the most variable of DNA viruses. Presence of reverse transcriptase in its structure and also other peculiarities of HBV let to mark it as «hidden retrovirus». That's why there are many problems with treatment of CHB until today.

According the WHO data there are 400 million people in the world suffer from CHB. The indications for treatment of CHB are serum HBV DNA levels, serum ALT levels and severity of liver disease. There are two different treatment strategies of CHB patients: treatment of finite duration with (PEG-)IFN or a NA and long-term treatment with NA(s). The main goal of antiviral therapy is sustain suppression of HBV replication. The investigations on the field of HBV treatment continue nowadays and new data appear every year.

Key words: chronic hepatitis B virus infection, diagnostics, treatment.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Blumberg, B.S., Sutnick, A.I., Lustbader, E.D. Elevated serum iron levels and persistent Australia antigen (HBsAG) // *Ann. Intern. Med.* – 1974. – Vol. 81. – P. 855–856.
2. Dane, D.S., Cameron, C.H., Briggs, M. Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis // *Lancet.* – 1970. – Vol. 1. – P. 695–698.
3. Інфекційні хвороби: підруч. // За ред. О.А. Голубовської. – К.: ВСВ «Медицина», 2012. – 728 с.
4. Жданов, К.В. Вирусные гепатиты / К.В. Жданов, Ю.В. Лобзин, Д.А. Гусев, К.В. Козлов. – СПб.: Фолиант. – 304 с.
5. Schaefer, S. Hepatitis B virus taxonomy and hepatitis B virus genotypes // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 13. – P. 14–21.
6. Keeffe, E.B., Dieterich, D.T., Han, S.H. et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2008. – Vol. 6. – P. 1315–1341.
7. Hadziyannis, S.J., Papatheodoridis, G.V. Hepatitis Be antigen negative chronic hepatitis B – natural history and treatment // *Semin Liver Dis.* – 2006. – Vol. 26. – P. 130–141.
8. *Hepatology 2012: a clinical textbook* // S. Mauss, T. Berg, J. Rockstroh, C. Sarrazin, H. Wedemeyer. – Flying Publisher. – 2012. – 546 p.
9. Zarski, J.P. Characteristics of patients with chronic hepatitis B in France: predominant frequency of HBe antigen negative cases / J.P. Zarski, P. Marcellin, V. Leroy [et al] // *J Hepatol.* – 2006. – Vol. 45. – P. 343–346.

10. Moucari, R., Marcellin, P. Quantification of hepatitis B surface antigen: a new concept for the management of chronic hepatitis B // *Liver Int.* – 2011. – Vol. 31 (supl. 1). – P. 122–128.
11. Chu, C.M., Liaw, Y.F. Hepatitis B surface antigen seroclearance during chronic hepatitis B // *Antivir. Ter.* – 2010. – Vol. 15. – P. 133–143.
12. Lok, A.S., McMahon, B.J. Chronic hepatitis B: update 2009 // *Hepatology.* – 2009. – Vol. 50. – P. 661–662.
13. Fattovich, G. Longterm outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients: mortality after 25 years / G. Fattovich, N. Olivari, M. Pasino [et al.] // *Gut.* – 2008. – Vol. 57. – P. 84–90.
14. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection // *J Hepatol.* – 2012. – Vol. 57. – P. 167–185.
15. Chang, T.T. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B / T.T. Chang, C.L. Lai, Y.S. Kew [et al.] // *Hepatology.* – 2010. – Vol. 51. – P. 422–430.
16. Marcellin, P. No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate (TDF) following up to 240 weeks of treatment in patients with HBeAg+ and HBeAg chronic hepatitis B virus infection / P. Marcellin, E.J. Heathcote, A. Corsa [et al.] // *Hepatology.* – 2011. – Vol. 54. – P. 480.
17. Wong, V.W. Durability of peginterferon alfa-2b treatment at 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B / V.W. Wong, G.L. Wong, K.K. Yan [et al.] // *Hepatology.* – 2010. – Vol. 51. – P. 1945–1953.
18. Sonneveld, M.J. Prediction of sustained response to peginterferon alfa-2b for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using on-treatment hepatitis B surface antigen decline / M.J. Sonneveld, V. Rijckborst, C.A. Boucher [et al.] // *Hepatology.* – 2010. – Vol. 52. – P. 1251–1257.
19. Gane, E. Neptune study: on-treatment HBsAg level analysis confirms prediction of response observed in phase 3 study of peginterferon alfa-2a in HBeAg-positive patients / E. Gane, J. Jia, K. Han [et al.] // *J Hepatol.* – 2011. – Vol. 54. – P. 31.
20. Rijckborst, V. Early on-treatment prediction of response to peginterferon alfa-2a for HBeAg-negative chronic hepatitis B using HBsAg and HBV DNA levels / V. Rijckborst, B.E. Hansen, Y. Cakaloglu [et al.] // *Hepatology.* – 2010. – Vol. 52. – P. 454–461.
21. Rijckborst, V. Validation of a stopping rule at week 12 using HBsAg and HBV DNA for HBeAg-negative patients treated with peginterferon alfa-2a / V. Rijckborst, B.E. Hansen, P. Ferenci [et al.] // *J Hepatol.* – 2012. – Vol. 56. – P. 1006–1011.
22. Lee, H.W. Lamivudine maintenance beyond one year after HBeAg seroconversion is a major factor for sustained virologic response in HBeAg-positive chronic hepatitis B / H.W. Lee, H.J. Lee, J.S. Hwang [et al.] // *Hepatology.* – 2010. – Vol. 51. – P. 415–421.
23. Wu, I.C. Entecavir (ETV) monotherapy for 96 weeks is comparable to combination therapy with ETV plus tenofovir (TDF) in nucleos(t)ide naive patients with chronic hepatitis B: the BELOW study / I.C. Wu, M.L. Shiffman, M.J. Tong [et al.] // *Hepatology.* – 2011. – Vol. 54. – P. 471.
24. Marcellin, P. Five years of treatment with tenofovir DF (TDF) for chronic hepatitis B (CHB) infection is associated with sustained viral suppression and significant regression of histological fibrosis and cirrhosis / P. Marcellin, M. Buti, E.J. Gane [et al.] // *Hepatology.* – 2011. – Vol. 54. – P. 1011.
25. Ha, N.B. Renal dysfunction in chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil / N.B. Ha, N.B. Ha, R.T. Garcia [et al.] // *Hepatology.* – 2009. – Vol. 50. – P. 727–734.