

Гепатит В

Сентябрь 2008

*Авторы обзора*

J. Heathcote (Председатель, Канада),
Z. Abbas (Пакистан), A. Alberti (Италия), Y. Benhamou (Франция),
C. Chen (Тайвань), A. Elewaut (Бельгия), P. Ferenci (Австрия),
C. Hui (Гонконг), V. Isakov (Россия), H. Janssen (Нидерланды),
G. Lau (Гонконг), S. Lim (Сингапур), T. Okanooue (Япония),
S. Ono-Nita (Бразилия), T. Pirasivuth (Таиланд), M. Rizzetto (Италия),
I. Sollano (Филиппины), W. Spearman (Южная Африка),
S.T. Yeh (Тайвань), M. Yuen (Гонконг), J. Krabshuis (Франция)

Содержание

- | | |
|---|---|
| 1 | Введение |
| 2 | Эпидемиология и пути передачи гепатита В |
| 3 | Патогенез и естественная история |
| 4 | Лабораторная диагностика гепатита В |
| 5 | Длительное наблюдение и скрининг хронического гепатита В |
| 6 | Лечение хронического гепатита В |
| 7 | Вакцинация против гепатита В |
| 8 | Автоматический поиск, практические рекомендации, рекомендуемая литература и |

1 Введение

Гепатит В – это заболевание, которое вызывается вирусом гепатита В (HBV), оно эндемично во всем мире. Вирус содержится во всех биологических жидкостях пациентов с острой или хронической инфекцией. При передаче вируса вертикальным (от матери к ребенку) или горизонтальным путем (между маленькими детьми во время игры) инфекционный процесс почти всегда становится хроническим. Напротив, когда передача вируса происходит между подростками или взрослыми – обычно через сексуальные контакты, зараженные шприцы и менее часто при переливании элементов крови – инфекция обычно разрешается, если только пациент не иммуносупрессирован (например, имеет ВИЧ-инфекцию). Важную роль в профилактике инфекции имеет образование населения и знания о том, каким образом можно избегать рискованных поведенческих схем.

Работники здравоохранения представляют собой группу повышенного риска инфицирования HBV, следовательно, они должны быть вакцинированы перед приемом на работу.

Пациенты с хронической HBV- инфекцией обладают повышенным риском развития цирроза печени, приводящего к декомпенсации функции печени и гепатоцеллюлярной карциноме (ГЦК), хотя у большинства пациентов она протекает благоприятно.

Каждый человек с хронической HBV- инфекцией должен думать о предотвращении новых случаев заболевания, поэтому необходимо уделять внимание образованию пациентов.

Вакцинация против гепатита В высоко эффективна, желательно ее проводить в молодом возрасте и предлагать всем людям из групп риска инфицирования HBV. Беременные женщины должны проходить скрининг на наличие гепатита В до родов, поскольку это помогает предотвратить появление следующего поколения, с хронической инфекцией HBV.

Практические рекомендации должны основываться на определенных ресурсах. Поэтому данные рекомендации содержат шесть каскадов, позволяющих определить варианты профилактики и лечения гепатита В.

2 Эпидемиология и пути передачи гепатита В

Два миллиарда человек во всем мире имеют доказательства перенесенной или имеющейся инфекции HBV, 350 миллионов инфицированы хронически и обладают риском развития связанных с вирусом заболеваний печени. Примерно у 15% - 40% хронически инфицированных пациентов развивается цирроз печени, прогрессирующий до печеночной недостаточности и ГЦК. Инфекция HBV ответственна за 500.000 – 1.200.000 смертей ежегодно.

Распространенность HBV заметно варьирует между различными регионами мира (рис.1). По данным литературы, различия обычно проводятся между зонами высокой, средней и низкой эндемичности. В последнее время также добавился термин «очень низкая эндемичность». Распространенность инфекции находится в границах от 10% популяции в Юго-Восточной Азии, Китае, бассейне Амазонки и районах вблизи Сахары в Африке до менее 1% в странах Западной Европы и Северной Америки. В целом, приблизительно 45% населения Земли проживает в зонах высокой эндемичности. Процессы глобализации означают, что эмигранты, больные гепатитом В, могут незамеченными попасть в районы с низкой эндемичностью.



Рисунок 1. Уровень носителей вируса гепатита В в различных регионах мира (Dawson AJ, Lancet Inf Dis 2005;5;120–5).

Высокий разброс уровней распространенности хронической инфекции HBV в основном связан с разницей в возрасте инфицирования. Шанс хронизации острой инфекции при перинатальном (вертикальном) инфицировании составляет 70% - 90%, а при горизонтальном пути заражения в раннем детстве (в возрасте до 5 лет) – 20% - 50%. Риск развития хронической инфекции HBV находится в границах 1% - 3% у инфицированных во взрослом возрасте (при отсутствии иммунодефицита). В настоящее время идентифицировано семь генотипов вируса гепатита В, их географическая распространенность показана в таблице 1.

Генотип	Географические регионы	Принципиальный путь передачи	Хроническая инфекция (%)	Средний возраст конверсии HB _e
А	Западная Европа	Половой, внутривенный прием наркотиков	< 1	20
	Северная Америка			
	Южная Африка			
В	Дальний Восток Юго-Восточная	Вертикальный	1–12	40

Генотип	Географические регионы	Принципиальный путь передачи	Хроническая инфекция (%)	Средний возраст конверсии HBe
	Азия			
	Дальний Восток			
C	Юго-Восточная Азия	Вертикальный	1–10	30
	Индия			
D	Ближний Восток Южная Европа	Вертикальный/шприцы половой, внутрибольничный	< 1–5	20
E	Африка	Горизонтальный, внутрибольничный	3–25	< 10
F	Южная Америка Полинезия	Половой, вертикальный?	1	?

Таблица 1. Генотипы инфекции HBV (адаптировано из Allain JP. Epidemiology of Hepatitis B virus and genotype. J Clin Virol 2006;36 Suppl 1:S12–7.)

Увеличивающееся количество пациентов с хронической инфекцией приводит к развитию вариантов HBV (связанных с мутациями экспрессируют корового гена), которые не экспрессируют, или в малых количествах экспрессируют e-антиген (HBeAg). HBeAg-негативный гепатит В может потребовать длительной терапии в целях уменьшения прогрессирования заболевания, кроме того он характеризуется частыми рецидивами у не получающих лечение пациентов. Существует различие между прекоровой мутацией и мутацией корового промотера. Распространение прекоровых мутаций наиболее выражено в Средиземноморских странах, часто встречается при генотипе D, в то время как мутации корового промотера чаще всего выявляются при генотипе C (на Дальнем Востоке и в Юго-Восточной Азии). Тем не менее, их клинические проявления одинаковы.

Сочетание таких факторов как распространенность инфекции, пути ее передачи и характеристики вируса имеет значение для стратегии вакцинации – группы риска, детская или подростковая популяция. Проведенные исследования позволяют предположить, что универсальная вакцинация сразу после рождения ребенка обладает хорошим коэффициентом «стоимости – эффективности» в странах с высоким и средним уровнями распространенности инфекции, в то время как в Европе и Северной Америке, где частота заболевания очень низка, могут быть применены либо стандартная вакцинация младенцев либо вакцинация новорожденных детей, у чьих матерей выявлено наличие поверхностного антигена гепатита В (HBsAg). Стандартная вакцинация подростков и вакцинация взрослых из групп риска рекомендована в некоторых странах, но не обладает большим влиянием на частоту хронической инфекции.

3 Патогенез и естественная история

Патогенез

Вирус гепатита В вызывает иммуноопосредованное повреждение печени через лизис инфицированных гепатоцитов цитотоксическими Т-лимфоцитами. Относительно недавно были выявлены точные патогенетические механизмы, ответственные за острую и хроническую некровоспалительную активность, а также обнаружены детерминанты вируса и/или хозяина ответственные за тяжесть заболевания. Иммуный ответ хозяина на антигены HBV важен для определения исхода острой инфекции. Интенсивность иммунного ответа хозяина определяет клиренс вируса, при этом одновременно вызывает повреждение печени (например, повышение сывороточных трансаминаз при гепатите предшествует клиренсу вируса). Больные с хроническим течением инфекции неспособны удерживать устойчивый иммунный ответ.

Большинство исследований острой инфекции HBV инициируются только после появления симптомов заболевания, поэтому ранние изменения, следующие за непосредственным контактом с HBV, проходят незамеченными. В недавно выполненном исследовании геномные изменения вируса последовательно изучались в периоды его попадания в организм, распространения и клиренса. Эта работа показала, что HBV не индуцирует какие-либо интерферон-регулируемые гены в ранней фазе инфекции. В дополнение к этому, не выявлено генов с прямой или обратной регуляцией ни в **lag** фазе инфекции, ни в фазе распространения вируса. Это дает основание предположить, что HBV возможно не индуцирует внутрипеченочный врожденный иммунный ответ и, следовательно, в начале инфекции может считаться «скрытым» вирусом.

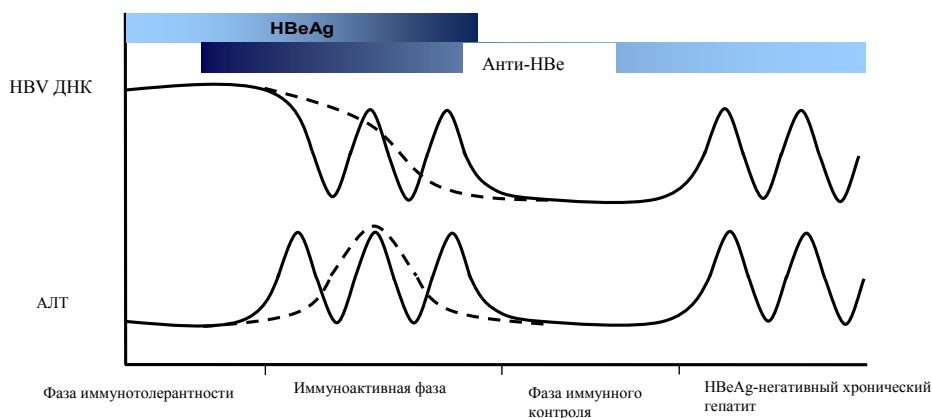
При вертикальном пути передачи вируса от HBeAg-положительной матери у ребенка индуцируется иммунотолерантность (он невосприимчив к е-антигену, обладающему способностью проходить через плацентарный барьер), которая может сохраняться десятилетиями. У детей, рожденных HBeAg-негативными женщинами, но с репликацией вируса, острый гепатит с последующим клиренсом вируса в неонатальном периоде развивается чаще. Тем не менее, у HBeAg-негативных матерей способность к передаче вируса часто очень низка, поэтому инфицирование потомства происходит только в 20% случаев.

В целом, можно сказать, что исход инфекции HBV в основном зависит от взаимодействия «хозяин – вирус», опосредованного адаптивным иммунным ответом. Ответ вирус-специфичных Т-клеток является одним из ключевых факторов патогенеза инфекции HBV. Варианты вируса могут влиять на течение и исход заболевания. Эффект факторов хозяина в прогрессировании болезни до сих пор недооценен. Только очень редко (в случаях тяжелой иммунной супрессии) вирус гепатита В становится напрямую цитопатическим.

Естественное течение (таблица 2)

Исход	Новорожденные	Дети	Взрослые
Хроническая инфекция	90%	30%	1%
Выздоровление	10%	70%	99%

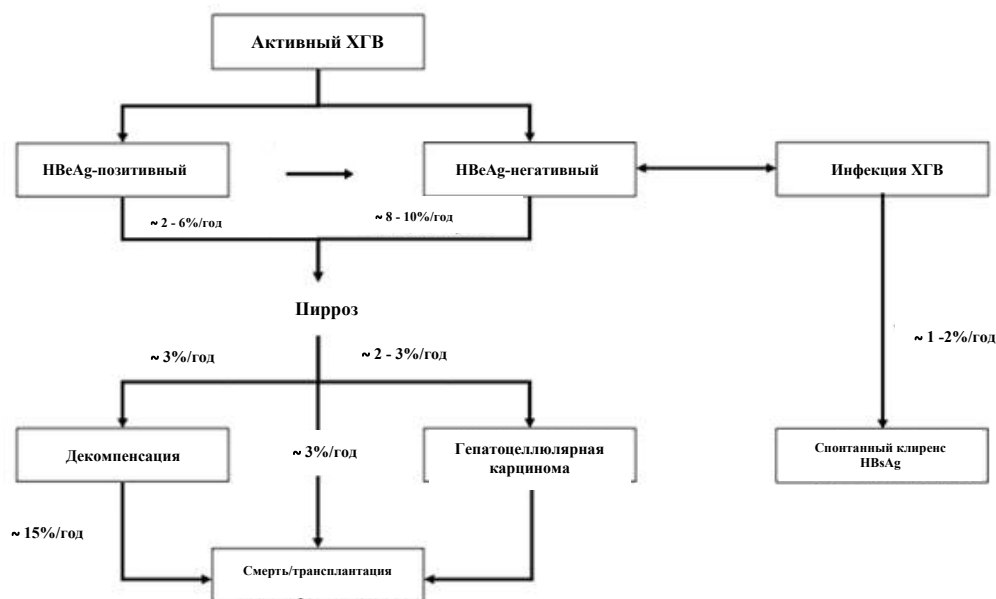
Таблица 2. Острая инфекция вирусом гепатита В: риск хронизации связан с возрастом, в котором произошло первичное инфицирование.



Buster, Neth J Med 2006

Рисунок 2. Хроническая инфекция вирусом гепатита В (из Buster EH, Janssen HL, Antiviral treatment for chronic hepatitis B virus infection—immune modulation or viral suppression? Neth J Med 2006;64:175–85).

Большинство пациентов с хроническим гепатитом В в фазе реактивации HBeAg-негативны, но некоторые из них могут быть HBeAg-позитивны (рисунок 2). Уровень прогрессирования в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному, с соответствующими уровнями смертности, показан на рисунке 3.



Адаптировано I: De Franchis, J Hepatol 2003

Рисунок 3. Прогрессирование в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному, с соответствующими уровнями смертности (адаптировано из de Franchis et al., EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13–14 September, 2002, Geneva, Switzerland. Consensus statement (long version), J Hepatol 2003;39(Suppl 1):S3–25).

4 Лабораторная диагностика гепатита В

Лабораторный диагноз

Диагноз острого гепатита В основывается на определении HBsAg и анти-HBc (IgM). В течение первичной фазы инфекции также присутствуют маркеры репликации HBV – HBeAg и ДНК HBV. Выздоровление сопровождается исчезновением определяемой в сыворотке крови ДНК HBV, сероконверсией HBeAg в анти- HBe и последовательным клиренсом HBsAg с сероконверсией в анти- HBs с анти-HBe (IgG). Все это происходит за период 3 месяцев от начала заболевания.

Редко у пациентов наблюдается период «окна»: уже отрицательные пробы на HBsAg, но анти-HBs еще не становится позитивным. Такая ситуация чаще всего встречается при фульминантном гепатите В, когда клиренс вируса наиболее быстр и анти-HBc IgM представляет собой единственный маркер острой инфекции HBV.

Каскад 1. Лабораторная диагностика гепатита В.

Уровень 1	HB _s Ag, анти-HB _c (IgM) и анти-HB _s АЛТ, билирубин и МНО
Уровень 2	HB _s Ag, анти-HB _s , АЛТ
Уровень 3	HB _s Ag, АЛТ

АЛТ – аланин аминотрансфераза, HB_c – коровый антиген вируса гепатита В, HB_sAg – поверхностный антиген вируса гепатита В, IgM – иммуноглобулин М, МНО – международное нормализованное отношение.

Дифференциальный диагноз HBsAg-позитивного острого гепатита проводится с обострением хронического гепатита В, которое может произойти в любое время у любого хронически инфицированного пациента (в такой момент могут появиться анти- HB_c IgM). Острый гепатит может развиваться после отмены иммуносупрессивной терапии или за счет суперинфекции у пациента, хронически инфицированного вирусом гепатита В в сочетании с инфекцией либо вирусом гепатита С и/или вирусом гепатита D. Прием каких-либо токсических веществ пациентом, страдающим скрытым гепатитом В, может приводить к изменению клинической картины заболевания и протекать как острый гепатит. В некоторых случаях определить преципитирующий фактор не удастся.

Перенесенная инфекция HBV. Ранее перенесенная HBV инфекция характеризуется наличием анти-HBs и анти- HB_c IgG (иногда через многие годы после перенесенной инфекции анти-HBs может не определяться). Иммунитет к инфекции HBV после вакцинации характеризуется наличием только анти-HBs.

Хроническая инфекция HBV. Диагноз хронической инфекции HBV определяется как персистенция HBsAg в организме более 6 месяцев. В данной ситуации необходимо определить в какой фазе находится больной – HBeAg-позитивной или HBeAg-негативной (таблица 3). Должны проводиться дополнительные исследования маркеров репликации HBV, а именно – HBeAg и динамическое определение ДНК HBV, в дополнение к

измерению аланиновой аминотрансферазы (АЛТ). Это поможет определить необходимость лечения инфекции HBV. Как у HBeAg-положительных так и у HBeAg-негативных пациентов, даже при нормальном уровне АЛТ (женщины < 20 МЕ/л; мужчины < 30 МЕ/л) и/или неопределяемой ДНК HBV, необходимо проведение пожизненного динамического наблюдения, поскольку их состояние может измениться за время периода отсутствия симптоматики. Пациентов с хроническим носительством HBsAg и повышенным уровнем АЛТ необходимо наблюдать более тщательно, предпочтительно с динамическими измерениями уровня ДНК HBV. Очень важно знать нижнюю границу определения при методе, используемом для выявления ДНК HBV, поскольку постоянный уровень $\geq 10^3$ МЕ/мл вызывает необходимость решения вопроса о назначении противовирусной терапии. Назначение такой терапии зависит от множества факторов (например, не только от уровня ДНК HBV и/или АЛТ). Если заболевание печени прогрессирует (о чем можно судить по результатам биопсии печени или показателям неинвазивных маркеров воспаления и фиброза), необходимо проанализировать возможность назначения лечения. Дополнительные обследования на наличие вирусов гепатита С и D также должны быть проведены для возможного выявления суперинфекции, особенно у пациентов с повышенным уровнем АЛТ и неопределяемой в сыворотке крови ДНК HBV.

HB _s Ag (≥ 6 месяцев)	АЛТ (нормальные показатели < 20 МЕ/л у женщин < 30 МЕ/л у мужчин)	HBeAg	Анти-HBe	Нижняя граница определяемости HBV-ДНК < 6–12 МЕ/мл
HB _e Ag- положительные, иммуно- толерантная фаза	Нормальный	Положительный	Негативный	> 10 ⁸ коп/мл > 10 ⁷ МЕ/мл
HB _e Ag- положительный хронический	Повышенный	Положительный	Негативный	> 10 ⁵ коп/мл > 10 ⁴ МЕ/мл

гепатит В				
Хронический гепатит В, фаза иммунного контроля	Нормальный	Негативный	Позитивный	$< 10^4$ коп/мл $< 10^3$ МЕ/мл
Анти-НВ _e -позитивный хронический гепатит В	Повышенный (устойчивый или периодический)	Негативный	Позитивный	$> 10^4$ коп/мл $> 10^3$ МЕ/мл
Гепатит D	Повышенный	+/-	+/-	Негативный/низкий
Коинфекция с гепатитом С	Повышенный	+/-	+/-	Негативный/низкий (НСV РНК-позитивный)

Таблица 3. Дифференциация хронической инфекции ХГВ

АЛТ – аланиновая аминотрансфераза; коп/мл – копий на миллилитр; НВ_e, НВ_eАg – е-антиген гепатита; НВ_sАg – поверхностный антиген гепатита В

Скрытая (оккультная) инфекция НВV и реактивация НВV

Скрытая инфекция НВV может быть определена как персистенция ДНК НВV в ткани печени (и в некоторых случаях в сыворотке крови) пациентов, у которых НВ_sАg не определяется в крови, с наличием или отсутствием анти-НВс.

Скрытая инфекция НВV распространена по всему миру, но ее частота связана с распространенностью явной инфекции НВV в специфических географических областях. Скрытая инфекция НВV передается при переливании крови и пересадке органов.

- Продукты крови должны быть проверены на наличие НВ_sАg, анти-НВс и, в идеале, на ДНК НВV.
- Органы от доноров с анти-НВс и/или анти-НВ_s должны предпочтительно использоваться для реципиентов с положительными результатами тестов на анти-НВ_s или НВ_sАg.

Скрытая инфекция HBV, вероятно, представляет собой дополнительный фактор риска развития ГЦК у анти-HCV-положительных пациентов. Также она может быть связана с прогрессированием хронического заболевания печени, вызванного иными причинами.

Реактивация HBV. Хроническая инфекция HBV часто реактивируется проведением противоопухолевой химиотерапии и другим иммуносупрессорным или иммуномодулирующим лечением (например, целевой иммунотерапией), что может привести к развитию субклинической, желтушной или даже фатальной «острый-на-хроническом» формы гепатита.

Предварительное лечение аналогами нуклеозидов/нуклеотидов рекомендовано для HB_sAg-положительных пациентов перед получением ими противоопухолевых или иммуносупрессорных препаратов.

Скрытая инфекция HBV может быть реактивирована в течение длительной противоопухолевой химиотерапии и иммуносупрессорного лечения, что позволяет ей стать явной хронической инфекцией HBV. Предварительное лечение таким пациентам не требуется, однако во время проведения иммуносупрессорной терапии они должны динамически обследоваться на уровень АЛТ и HB_sAg.

В заключение:

- Польза предварительной терапии скрытой инфекции HBV для предотвращения ее реактивации остается неясной до настоящего времени.
- Скрининг HB_sAg и анти-HBc необходим перед проведением химиотерапии, иммуносупрессорного или иммуномодулирующего лечения.
- Для пациентов с доказанной HBV инфекцией, подтвержденной положительными результатами на анти-HBc с наличием или отсутствием анти-HB_s, рекомендовано регулярное исследование маркеров HBV во время и после окончания химиотерапии и иммуносупрессорного лечения.

Пациентов, получающих химио- или иммуносупрессорную терапию необходимо вести в соответствии с практическими рекомендациями Американского Общества по Изучению Болезней Печени (AASLD) и Азиатско-Тихоокеанской Ассоциации по Изучению Печени (APASL) (рисунок 4).

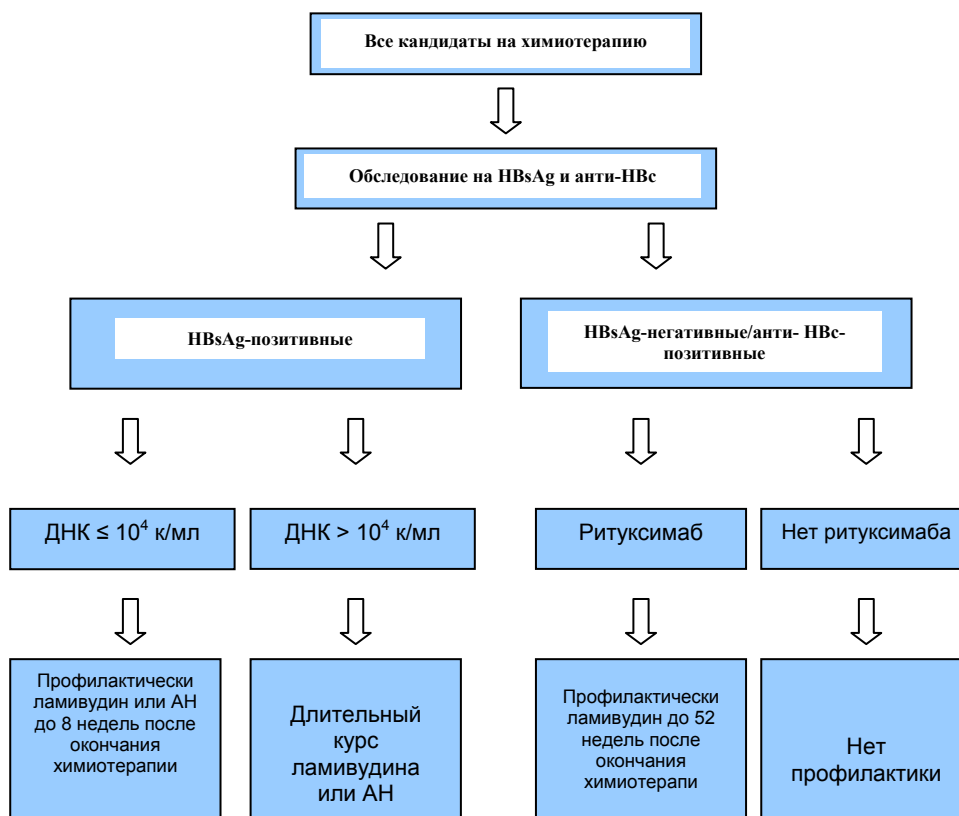


Рисунок 4. Алгоритм Азиатско-Тихоокеанской Ассоциации по Изучению Печени для ведения всех кандидатов на химиотерапию. АН – аналоги нуклеозидов.

5 Длительное динамическое наблюдение и скрининг хронического гепатита В

Наблюдение после прекращения терапии (таблица 4)

Первичная оценка пациентов с хронической инфекцией HBV. Больным с впервые выявленной инфекцией HBV необходимо понимать, что длительное динамическое наблюдение на предмет выявления хронического гепатита, цирроза печени и ГЦК в виде периодических клинических осмотров и исследования лабораторных анализов, должно проводиться даже в случаях отсутствия клинической симптоматики. Важно определить стадию хронического гепатита В и необходимую частоту наблюдения. Первичное обследование пациента должно включать:

- Сбор анамнеза, физикальный осмотр (тщательное исследование кожи и органов брюшной полости).

- Полное лабораторное обследование (включая АЛТ/АСТ для выявления активного воспаления, билирубин, протромбиновое время и альбумин для определения синтетической функции печени и исключения печеночной недостаточности).
- Клинический анализ крови, особенно количество тромбоцитов, как суррогатного маркера портальной гипертензии.
- УЗИ брюшной полости для исключения развития ГЦК.
- Определение других маркеров вирусной инфекции, включая HCV и HDV, особенно при повышении уровня АЛТ и неопределяемом или низком уровне ДНК HBV.
- До назначения пероральной противовирусной терапии все пациенты должны быть обследованы на наличие ВИЧ.
- При необходимости проведение биопсии печени.

Мужской пол
Пожилой возраст
Неразрешающийся HBeAg-серопозитивный гепатит
Устойчивое повышение HBV ДНК в сыворотке крови
Устойчивое повышение АЛТ в сыворотке крови
Коинфекция ВИЧ
Генотипы С и D HBV
Коинфекция HCV и HDV
Тобакокурение
Повышенный прием алкоголя
Семейный анамнез ГЦК
Генетический полиморфизм хозяина
Риск влияния афлотоксина

Таблица 4. Факторы риска, связанные с прогрессированием хронического гепатита В

АЛТ – аланин аминотрансфераза; HBeAg – е-антиген гепатита; ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома; HCV – вирус гепатита С; HDV – вирус гепатита D; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека.

Длительное динамическое наблюдение пациентов с хроническим гепатитом В.

Целью динамического наблюдения является оценка прогрессирования заболевания и уточнение показаний для назначения лечения. Оценка ответа на терапию, частота наблюдений и виды лабораторных исследований зависят от фазы заболевания, его тяжести и протокола лечения.

Скрининг на наличие ГЦК

Целью скрининга является выявление опухолей менее 3 см в диаметре (предпочтительно менее 2 см), что дает возможность проведения эффективного лечения. Скрининг на ГЦК показан всем пациентам с циррозом печени, поскольку у них имеется наибольший риск развития опухоли. Тем не менее, в Африке и Юго-Восточной Азии, где инфицирование происходит в ранние периоды жизни, ГЦК может развиваться в нецирротической печени.

Рекомендации AASLD по выявлению ГЦК методом ультразвукографии у следующих категорий пациентов с хроническим гепатитом В:

- Азиатские мужчины старше 40 лет и азиатские женщины старше 50 лет
- Все пациенты с циррозом печени, вне зависимости от возраста
- Пациенты с семейным анамнезом ГЦК; в любом возрасте
- Африканцы старше 20 лет
- Любые пациенты с коинфекцией HBV/ВИЧ

Носители вируса гепатита В не включены в этот список, так как риск развития ГЦК у них варьирует от исходной тяжести заболевания печени, а также воспалительной активности в прошлом и настоящем. Пациенты с высокой концентрацией HBV ДНК и имеющейся воспалительной активностью в печени (о чем свидетельствует повышение уровня АЛТ) имеют высокий риск развития ГЦК.

6 Лечение хронического гепатита В

Введение

До того как начата любая форма лечения хронического гепатита В, оптимально, в момент первичного появления симптоматики, пациента необходимо обеспечить информацией о естественном течении хронической инфекции вирусом гепатита В, а также о том факте, что большинство случаев инфекции остаются полностью бессимптомными

даже при выраженной тяжести заболевания, что требует регулярного пожизненного динамического наблюдения. Эта информация должна быть обсуждена с пациентом. Возможная передача вируса другим лицам, расчет начала времени терапии и необходимость полного согласия на динамическое наблюдение, вне зависимости от наличия или отсутствия лечения на данный момент – все это должно быть объяснено пациенту. Для женщин детородного возраста должны применяться только безопасные во время беременности препараты, так как однажды назначенные нуклеозиды или нуклеотиды нельзя резко отменять у HB_eAg-положительных больных. Пациенту необходимо понимать, что прекращение лечения может привести к развитию острой печеночной недостаточности, даже при отсутствии цирроза печени.

Золотые стандарты и каскады

Принятые в настоящее время золотые стандарты лечения хронического гепатита В показаны на рисунках 5 и 6 (см ниже). Таблица 5 представляет обзор одобренных на данный момент режимов лечения хронического гепатита В, а таблица 6 содержит рекомендованные методы терапии. Для отражения ресурсных вариантов включены каскады.

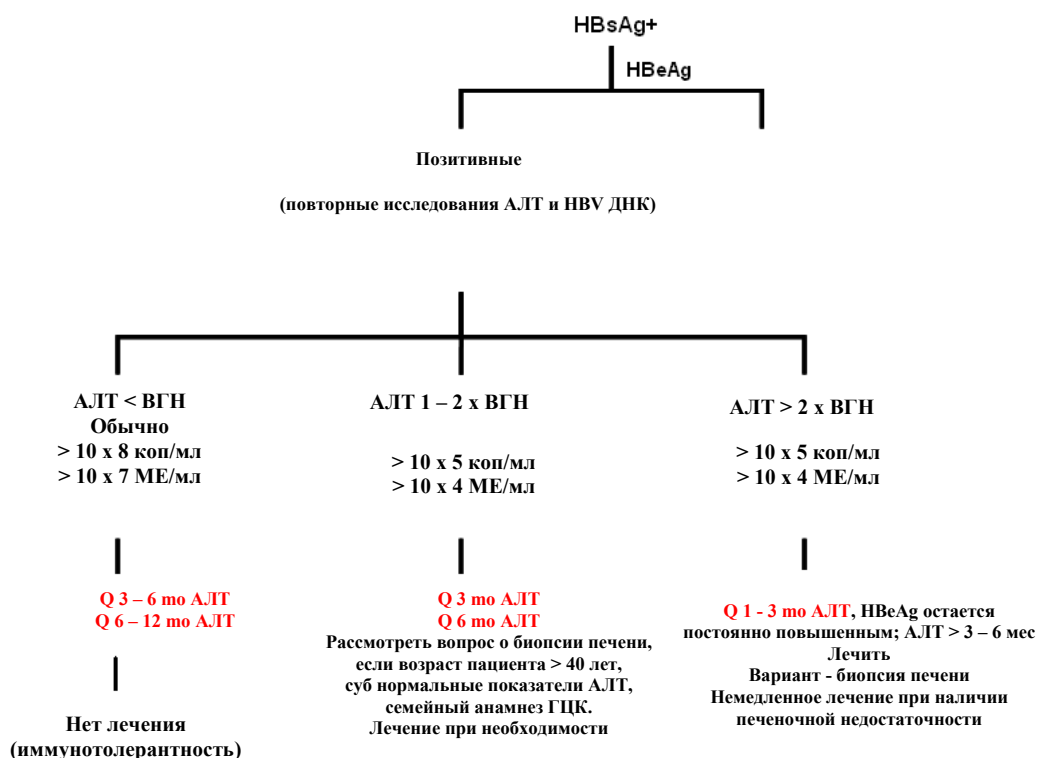


Рисунок 5. Ведение хронической HBeAg-положительной инфекции. Поиск гепатоцеллюлярной карциномы должен выполняться по показаниям (в зависимости от возраста, пола, тяжести заболевания печени и семейного анамнеза). (Адаптировано

из Lok AS, McMahon BJ, Chronic hepatitis B, Hepatology 2007;45:507–39.) АЛТ – аланиновая аминотрансфераза; НВ_eAg – е-антиген вируса гепатита В; НВ_sAg – поверхностный антиген вируса гепатита В; НВV – вирус гепатита В; ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома; ВГН – верхняя граница нормы.

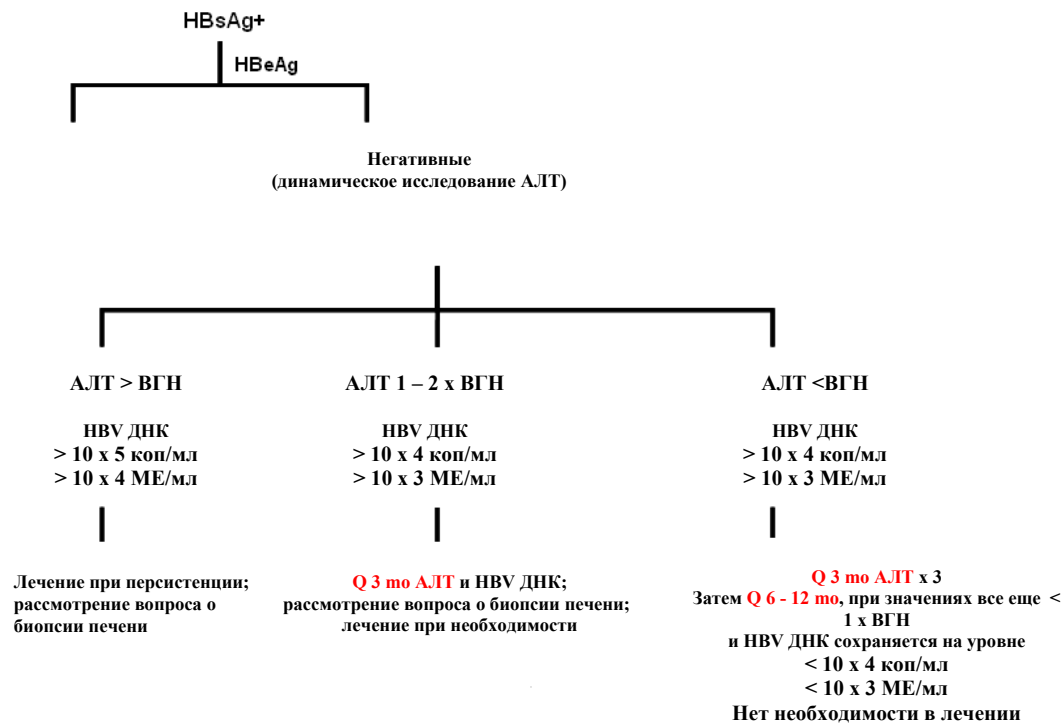


Рисунок 6. Ведение хронической НВ_eAg-негативной инфекции. Поиск гепатоцеллюлярной карциномы должен выполняться по показаниям (в зависимости от возраста, пола, тяжести заболевания печени и семейного анамнеза). (Адаптировано из Lok AS, McMahon BJ, Chronic hepatitis B, Hepatology 2007;45:507–39.) АЛТ – аланин аминотрансфераза; НВ_eAg – е-антиген гепатита; НВ_sAg – поверхностный антиген гепатита В; НВV – вирус гепатита В; ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома; ВГН – верхняя граница нормы.

NB! Верхняя граница нормы для АЛТ составляет 19 МЕ/л у женщин и 30 МЕ/л у мужчин. Мониторирование пациентов с 1 – 2 –кратным превышением нормы АЛТ каждые 3 месяца слишком дорогостояще и непрактично в условиях ограниченных экономических ресурсов. Для решения этого вопроса смотрите каскад ниже.

Уровень 1 Ежегодное исследование НВ_eAg и НВV ДНК

	Через 6 месяцев исследование АЛТ
Уровень 2	Ежегодное исследование HB _e Ag
	Через 6 месяцев исследование АЛТ
Уровень 3	Через 6 месяцев исследование АЛТ

Каскад 2а. Иммунотолерантная фаза (отсутствие лечения)

Уровень 1	Через 3 месяца исследование АЛТ и HBV ДНК Через 6 месяцев исследование HB _e Ag и клинического анализа крови До назначения любого лечения - исследование на ВИЧ
Уровень 2	Через 3 месяца исследование АЛТ Через 6 месяцев исследование HB _e Ag, HBV ДНК и клинического анализа крови До назначения любого лечения - исследование на ВИЧ
Уровень 3	Через 3 месяца исследование АЛТ Через 6 месяцев повторное исследование HB _e Ag и клинического анализа крови До назначения любого лечения - исследование на ВИЧ

Каскад 2б. Мониторирование иммуноактивной фазы (без лечения)

Уровень 1	Ежегодное исследование HB _s Ag и анти-HB _e Ag Через 6 месяцев исследование АЛТ, HBV ДНК и клинического анализа крови
Уровень 2	Через 6 месяцев исследование АЛТ, HBV ДНК и клинического анализа крови
Уровень 3	Через 6 месяцев исследование АЛТ и клинического анализа крови
Уровень 4	Ежегодное исследование АЛТ и клинического анализа крови

Каскад 2в. Мониторирование фазы иммунного контроля (без лечения)

Уровень 1	Через 3 месяца исследование АЛТ и HBV ДНК Через 6 месяцев исследование клинического анализа крови До назначения любого лечения - исследование на ВИЧ
Уровень 2	Через 6 месяцев исследование АЛТ и HBV ДНК Через 6 месяцев исследование клинического анализа крови До назначения любого лечения - исследование на ВИЧ
Уровень 3	Через 6 месяцев исследование АЛТ Через 6 месяцев исследование клинического анализа крови До назначения любого лечения - исследование на ВИЧ

Каскад 2г. Фаза реактивации, HB_eAg-негативные (без лечения)

АЛТ – аланиновая аминотрансфераза; HB_eAg – е-антиген вируса гепатита В; HB_sAg – поверхностный антиген вируса гепатита В; HBV – вирус гепатита В; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека.

	ИФН или пегинтерферон - альфа	Ламивудин (ЛАМ)	Адефовир (АДФ)	Энтекавир (ЭТВ)	Телбивудин (LdT)	Тенофовир (TDF)
HB _e Ag ⁺ , нормальная АЛТ	Нет лечения	Нет лечения	Нет лечения	Нет лечения	Нет лечения	Нет лечения
HB _e Ag- позитивный хронический гепатит	Показан	Показан *	Показан	Показан	Показан *	Показан
HB _e Ag- негативный хронический гепатит	Показан	Показан *	Показан	Показан	Показан *	Показан

	ИФН или пегинтерферон - альфа	Ламивудин (ЛАМ)	Адефовир (АДФ)	Энтекавир (ЭТВ)	Телбивудин (LdT)	Тенофовир (TDF)
<i>Длительность лечения</i>						
HB _e Ag-положительный хронический гепатит	4–12 мес [†]	До HB _e Ab-положительности [‡]	До HB _e Ab-положительности [‡]	До HB _e Ab-положительности [‡]	До HB _e Ab-положительности [‡]	До HB _e Ab-положительности [‡]
HB _e Ag-негативный хронический гепатит	1–2 года	Неизвестно; ? до исчезновения HB _s Ag	Неизвестно; ? до исчезновения HB _s Ag	Неизвестно; ? до исчезновения HB _s Ag	Неизвестно; ? до исчезновения HB _s Ag	Неизвестно; ? до исчезновения HB _s Ag
Способ применения	Подкожно	Орально	Орально	Орально	Орально	Орально
Побочные эффекты	Много	Незначительны	Потенциальная нефротоксичность	Незначительны	Незначительны	Незначительны
Резистентность к препарату	Нет	≈ 20%, 1 год ≈ 70%, 5 л	Нет, 1 год 29%, 5 л	< 1% 1 год ? 30% если ЛАМ-р	2–5% в 1-й г; 8–22% 2 г; никогда не назначается при ЛАМ-р	Нет за 1-й год
Стоимость	Первично высокая (но с определенной длительностью)	Самая низкая	Достаточно высокая в зависимости от длительности лечения	Очень высокая в зависимости от длительности лечения	Достаточно высокая в зависимости от длительности лечения	Достаточно высокая в зависимости от длительности лечения

Таблица 5. Сравнение одобренных методов лечения хронического гепатита В

АЛТ – аланиновая аминотрансфераза; HB_eAg – е-антиген вируса гепатита В; HB_sAg – поверхностный антиген вируса гепатита В; HBV – вирус гепатита В; ИФН - интерферон; ЛАМ-р- ламивудин резистентные/резистентность.

* Наиболее высокий уровень резистентности, в частности у пациентов с базовой вирусной нагрузкой $\geq 10^4$ МЕ/мл, $\geq 10^5$ копий/мл.

† Пегинтерферон одобрен на срок 12 месяцев.

‡ Лечение продолжается пока пациент остается HB_eAg-позитивным и, по меньшей мере, 6 месяцев после анти-HBe сероконверсии.

	HBV ДНК (ПЦР)	АЛТ	Терапевтическая стратегия
HB _e Ag- позитивные	$\geq 10^4$ МЕ/мл $\geq 10^5$ копий/мл	$\leq 2 \times$ ВГН	Низкая эффективность при методах лечения в настоящее время —Наблюдение; рассмотрение вопроса о лечении при повышении уровня АЛТ —Рассмотрение вопроса о проведении биопсии печени у пациентов > 40 лет, с АЛТ постоянно превышающим норму в 2 раза, или с семейным анамнезом ГЦК —Лечение если HBV ДНК $\geq 10^4$ МЕ/мл, $\geq 10^5$ копий/мл биопсия показывает умеренное/тяжелое воспаление или выраженный фиброз
	$\geq 10^4$ МЕ/мл $\geq 10^5$ копий/мл	$> 2 \times$ ВГН	—Наблюдение 3 – 6 месяцев лечение, если не происходит спонтанное исчезновение HB _e Ag. Решение вопроса о биопсии

HBV ДНК (ПЦР)	АЛТ	Терапевтическая стратегия
		<p>печени до начала лечения, если нет признаков печеночной недостаточности</p> <p>— Немедленное лечение при наличии иктеричности или в случае клинической декомпенсации</p> <p>— ИФН-α/Пег-ИФН-α, ЛАМ, АДФ, ЭТВ, LdT или TDF могут быть использованы в качестве первичной терапии (ИФН <i>не используется</i> при декомпенсированном заболевании)</p> <p>— ЛАМ и LdT не предпочтительны из-за высокой степени резистентности к препаратам</p> <p>— Конечная точка лечения: сероконверсия HB_eAg в анти-HB_e</p> <p>— Длительность лечения:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ИФН-α: 16–24 недель; если нет противовирусного ответа, отмена; если HBV ДНК становится неопределяемой, лечение успешно • Пег-ИФН-α: 24–48 недель; если нет противовирусного ответа, отмена; если HBV ДНК становится неопределяемой,

HBV ДНК (ПЦР)		АЛТ	Терапевтическая стратегия
			лечение успешно
			<ul style="list-style-type: none"> • ЛАМ/АДВ/ЭТВ/LdT/TDF: минимум 1 год, продолжается по меньшей мере 6 месяцев после сероконверсии HB_eAg; <i>не может</i> быть отменено если не происходит сероконверсии (Внимание! TDF не лицензирован нигде для лечения моноинфекции вирусом гепатита В)
HB _e Ag- негативные	$\geq 10^4$ МЕ/мл $\geq 10^5$ копий/мл	$> 2 \times$ ВГН	<p>—Конечная точка лечения не определена</p> <p>—Биопсия печени предпочтительна перед началом лечения для оценки фиброза</p> <p>Длительность лечения:*</p> <ul style="list-style-type: none"> • ИФН-α/Пег-ИФН-α: 1 год или более • ЛАМ/ADV/ETV/LdT/TDF: до исчезновения HB_sAg
HB _e Ag- негативные	$\geq 10^3$ МЕ/мл $\geq 10^4$ копий/мл	1–2 \times ВГН	Решение вопроса о биопсии печени и лечение, если биопсия показывает умеренное/тяжелое некровоспаление
HB _e Ag- негативные	$\geq 10^3$ МЕ/мл $\geq 10^4$ копий/мл	\leq ВГН	Наблюдение; лечение при повышении уровня HBV ДНК или АЛТ
	Определяемо	\leq ВГН	<i>Компенсированный цирроз</i> : нет

	HBV ДНК (ПЦР)	АЛТ	Терапевтическая стратегия
	< 10 ³ МЕ/мл < 10 ⁴ копий/мл		лечения если АЛТ < ВГН
HB _e Ag- негативные	< 10 ³ МЕ/мл < 10 ⁴ копий/мл	≤ ВГН	<i>Декомпенсированный цирроз:</i> координация лечения с центром трансплантологии. При этом уровне HBV ДНК возможно применение любых аналогов нуклеозидов/нуклеотидов (тщательное мониторингирование функции почек)
HB _e Ag- негативные	Не определяемо	≤ ВГН	<i>Компенсированный цирроз:</i> наблюдение
	Не определяемо	≤ ВГН	<i>Декомпенсированный цирроз:</i> перевод для трансплантации печени

Таблица 6. Рекомендации по срокам назначения лечения хронического гепатита В

АДВ, адефовир; АЛТ, аланиновая аминотрансфераза; ЭТВ, энтекавир; HB_eAg, е антиген вируса гепатита В; HB_sAg, поверхностный антиген вируса гепатита В; HBV, гепатит В; ГЦК, гепатоцеллюлярная карцинома; ИФН-α, интерферон альфа; ЛАМ, ламивудин; LdT, телбивудин; ПЦР, полимеразная цепная реакция; Пег-ИФН-α, пегинтерферон альфа; TDF, тенофовир (еще не лицензирован для лечения моноинфекции вирусом гепатита В); ВГН, верхняя граница нормы.

* Внимание: в настоящее время не существует убедительных доказательств того, что уровень HBV ДНК во время лечения может служить показанием для прекращения терапии интерфероном или пегинтерфероном.

Уровень 1	АЛТ и HBV ДНК через 3 и 6 месяцев Впоследствии через каждые 6 месяцев (если у пациента нет цирроза; затем HBV ДНК через каждые 3 месяца)
-----------	---

	HB _e Ag каждые 6 месяцев
	Клинический анализ крови и креатинин ежегодно
Уровень 2	АЛТ каждые 3 месяца
	HBV ДНК через 3 и 6 месяцев во время лечения
	Затем каждые 6 месяцев
	HB _e Ag ежегодно
	Клинический анализ крови и креатинин ежегодно
Уровень 3	АЛТ каждые 3 месяца
	HB _e Ag ежегодно
	Клинический анализ крови и креатинин ежегодно

Каскад 3а Иммуноактивная фаза: HB_eAg-положительные—наблюдение пациента во время лечения

Уровень 1	АЛТ и HBV ДНК через 3 месяца
	Впоследствии через каждые 6 месяцев
	(если у пациента нет цирроза; затем HBV ДНК через каждые 3 месяца)
	HB _s Ag ежегодно
	Клинический анализ крови и креатинин ежегодно
Уровень 2	АЛТ и HBV ДНК через 3 месяца
	Затем АЛТ через каждые 6 месяцев
	HBV ДНК ежегодно
	HB _s Ag, клинический анализ крови и креатинин ежегодно
Уровень 3	АЛТ каждые 3 месяца
	HB _s Ag, клинический анализ крови и креатинин ежегодно

Каскад 3б. Фаза реактивации: HB_eAg-негативный гепатит—наблюдение за пациентом, получающим лечение

АЛТ, аланиновая аминотрансфераза; HB_eAg, е антиген вируса гепатита В; HB_sAg, поверхностный антиген вируса гепатита В; HBV, вирус гепатита В.

HB_eAg-позитивный гепатит (таблицы 7, 8)

Рекомендации. Как правило, HB_eAg-позитивные пациенты с постоянными показателями АЛТ $\geq 2 \times$ верхней границы нормы, и с HBV ДНК $\geq 10^4$ МЕ/мл или $\geq 10^5$ копий/мл, должны рассматриваться как кандидаты на проведение лечения

- У пациентов, прошедших биопсию печени, лечение должно назначаться тем из них, у кого выявлено умеренное или тяжелое воспаление или выраженный фиброз
- Лечение должно назначаться пациентам с циррозом печени и пациентам с выраженным обострением инфекции
- Может быть выбран любой из одобренных методов лечения. На выбор должны влиять оценка эффективности, безопасности и генетического барьера (низкий уровень резистентности).
- Пациенты должны регулярно наблюдаться во время лечения с интервалами в 3–6 месяцев или чаще, если они получают интерферонотерапию, для оценки эффективности, безопасности и выявления ранних признаков резистентности (только при приеме аналогов нуклеозидов/нуклеотидов).
- В идеале, пациентам необходимо проверять уровни АЛТ, HB_eAg, анти-HB_e и HBV ДНК, но это может быть невозможно в странах, где эти исследования недоступны или слишком дороги. В такой ситуации можно обойтись исследованием уровня АЛТ.
- *Вирусологический прорыв:* повышение HBV ДНК $> 1 \log_{10}$ от наименьшего уровня HBV ДНК на фоне терапии, после того, как достигнут вирусологический ответ во время лечения (для аналогов нуклеозидов/нуклеотидов).
- *Биохимический прорыв:* повышение уровня АЛТ выше нормальных значений, что достигнуто на фоне лечения.
- Пациенты с резистентностью должны рассматриваться в качестве кандидатов на «спасательную» терапию аналогами нуклеозидов/нуклеотидов, не имеющими профиля перекрестной резистентности (ЛАМ, LdT, ЭТВ – тот же самый профиль).
- Терапия пероральными препаратами должна быть продолжена, по меньшей мере, в течение 6 месяцев после достижения конечной точки (сероконверсии HB_eAg, произошедшей при HB_eAg-позитивном гепатите).
- Основанная на интерфероне терапия имеет преимущество фиксированного курса применения, в большей степени, чем частоты сероконверсии HB_eAg, так как она может произойти в срок до 6 месяцев после прекращения интерферонотерапии. Преимущество интерферона заключается в том, что лечение можно резко прервать

без опасений развития острого рецидива (например, у женщин детородного возраста, когда препараты необходимо применять с осторожностью).

- Рекомендуется проведение тщательного динамического наблюдения после прекращения или отмены приема пероральных препаратов.
- Рекомендуется проверка на наличие ВИЧ до начала лечения.

	Ламивудин 100 мг/сут 48– 52 недель	Адефовир дипивоксил 10 мг/сут 48 недель	Энтекавир 0.5 мг/сут 48 недель	Телбивудин 600 мг/сут 52 недели	Плацебо
Отсутствие сывороточной HBV ДНК*	44%	21%	67%	60%	0–16%
Снижение сывороточной HBV ДНК по сравнению с базовым значением	5 log	4 log	7 log	6 log	0–0.6 log
Нормализация уровня АЛТ в сыворотке	41–75%	48%	68%	77%	7–24%
Гистологическое улучшение	49–56%	53%	72%	65%	25%
Отсутствие HB _e Ag	17–32%	24%	22%	26%	6–11%
Сероконверсия HB _e Ag	16–21%	12%	21%	22%	7%

Таблица 7. Ответ на пероральную противовирусную терапию, одобренную Администрацией по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами

США (FDA) в лечении наивных HB_eAg-положительных пациентов с хроническим гепатитом В

* Процентное значение для ламивудина определено с помощью исследования HBV ДНК методом разветвленной гибридизации, а для адефовира и телбивудина - с помощью полимеразной цепной реакции.

	Пегинтерферон альфа 2a на 48 недель	Пегинтерферон альфа 2b на 52 недели	Пегинтерферон альфа 2b плюс ламивудин
Исчезновение в сыворотке HBV ДНК	25%	NA	33%
Снижение сывороточной HBV ДНК по сравнению с базовым значением	4 log	2 log	5 log
Нормализация уровня АЛТ в сыворотке	32–44%	46%/44%*	51%/35%*
Гистологическое улучшение	38%	53%	33%
Отсутствие HB _e Ag	30%/34%*	40%/49%*	44%/35%*
Сероконверсия HB _e Ag	27%/32%*	30%/39%*	25%/29%*

Таблица 8. Ответ на момент окончания лечения у HB_eAg-положительных пациентов с хроническим гепатитом В при применении интерферона альфа в виде монотерапии или комбинированной терапии (с добавлением ламивудина)

* Ответы на момент окончания лечения/на момент окончания динамического наблюдения (24 недели после окончания терапии).

HB_eAg-негативный гепатит

HB_eAg-негативный хронический гепатит В представляет собой позднюю фазу в течении хронической инфекции HBV.

Рекомендации по лечению HBV

HBV ДНК $\geq 10^4$ МЕ/мл или $\geq 10^5$ копий/мл и АЛТ в сыворотке крови $> 2 \times$ ВГН

- Решить вопрос о проведении биопсии печени у пациентов с HBV ДНК $\geq 10^4$ МЕ/мл или $\geq 10^5$ копий/мл и сывороточный уровнем АЛТ $< 2 \times$ ВГН или HBV ДНК $\geq 10^3$ МЕ/мл или $\geq 10^4$ копий/мл и сывороточный уровнем АЛТ $>$ ВГН; лечить, если биопсия печени показывает среднее/тяжелое некровоспаление или выраженный фиброз
 - HBV ДНК $\geq 10^3$ МЕ/мл или $\geq 10^4$ копий/мл у пациентов с компенсированным циррозом печени
 - Определяемая HBV ДНК у пациентов с декомпенсированным циррозом печени
- 1 Вариантами лечения могут быть стандартный интерферон (в отсутствие печеночной недостаточности), пегинтерферон альфа или аналоги нуклеозидов/нуклеотидов.
 - 2 Пациентам, имеющим противопоказания к назначению интерферона, такие как декомпенсированный цирроз печени или аутоиммунное заболевание, рекомендуется назначение пероральных аналогов нуклеозидов/нуклеотидов.
 - 3 Длительность интерфероно- или пегинтерферонотерапии составляет 1 год.
 - 4 Для проведения противовирусной терапии предпочтительны препараты с низким уровнем резистентности, такие как адефовир, энтекавир или тенофовир, особенно у пациентов с циррозом печени. Тем не менее, в экономически ограниченных ситуациях терапия может начинаться с назначения ламивудина (или телбивудина) с ранним добавлением адефовира, при выявлении резистентности или сохранения уровня HBV ДНК $\geq 10^4$ МЕ/мл или $\geq 10^5$ копий/мл на 24 неделе терапии.
 - 5 Оптимальная длительность противовирусной терапии HB_eAg-негативного ХГВ неизвестна, но ее длительность должна превышать срок в 1 год — а, возможно, стать пожизненной или продолжаться до исчезновения HB_eAg.
 - 6 Рекомендуется мониторинг биохимических показателей и уровня HBV ДНК каждые 3–6 месяцев для определения ответа на лечение и раннего выявления резистентности к препаратам.
 - 7 При появлении признаков резистентности лечение должно быть изменено: рекомендуется либо добавить к терапии препарат, не вызывающий резистентности,

либо полностью перевести больного на его прием. Предпочтительна тактика добавленная к терапии второго препарата, особенно у пациентов с выраженным фиброзом или с уровнем HBV ДНК $\geq 10^5$ МЕ/мл или $\geq 10^6$ копий/мл.

- 8 До начала лечения аналогами нуклеозидов/нуклеотидов, необходимо проведение исследования на наличие ВИЧ.

Резистентность к препаратам

Для предотвращения развития резистентности могут быть использованы следующие стратегии:

- Для терапии первой линии выбирается мощный противовирусный препарат и/или препарат, доказавший на протяжении определенного времени низкую резистентность (высокий генетический барьер).
- Необходимы частые исследования вирусной нагрузки (каждые 3–6 месяцев) в течение курса терапии, и исследования резистентности (генотипирование), которые должны выполняться в случае вирусологического прорыва или субоптимальной вирусной супрессии, для определения генотипической резистентности до появления клинических последствий.
- Если HBV ДНК $> 10^5$ МЕ/мл или $\geq 10^6$ копий/мл и/или АЛТ повышена на момент выявления резистентности к препарату, тогда добавление другого противовирусного средства предпочтительнее, чем переход на лечение другим препаратом. (Нет данных о наличии резистентности к интерферону, хотя у некоторых пациентов не отмечается снижения уровня HBV ДНК. В таких случаях терапия должна быть прекращена.)

Коинфекция

HBV–HDV. Вирус гепатита D (HDV) представляет собой дефектный вирус с циркулярным геномом РНК и единственным структурным протеином, антигеном гепатита дельта. Для жизнедеятельности вирусу D требуется HBsAg. Такая вспомогательная функция HBV важна для сборки и размножения HDV. До 5% населения Земли инфицировано HBV, вероятно, 5% из них также имеет инфекцию HDV. Тем не менее, в некоторых эндемичных районах развивающихся стран этот показатель может быть значительно выше. Вирус может существовать с HBV в виде коинфекции, или представляет собой суперинфекцию у пациентов уже хронически инфицированных HBV. Коинфекция переходит в хроническую стадию только в 2%, в то время, как суперинфекция приводит к прогрессированию заболевания и развитию цирроза печени

более чем в 80% случаев. Цирроз печени в данной ситуации развивается в более молодом возрасте, чем при хронической моноинфекции HBV.

Рекомендации

- Для предотвращения развития в обществе HDV инфекции и, следовательно, снижения ее частоты, необходимо применение универсальной вакцинации против HBV.
- HB_sAg-позитивные пациенты должны быть обследованы в целях исключения инфекции HDV, особенно при наличии гепатита и отсутствии или низком показателе вирусной нагрузки HBV.
- Инфекция HDV может быть диагностирована с помощью выявления РНК HDV в сыворотке крови с помощью ПЦР, или непрямым способом определения антител к антигену гепатита D (анти-HD) классов IgG и IgM.
- Лечение хронического гепатита D должно проводиться интерфероном (предпочтительно пегилированным), по меньшей мере, в течение 12 месяцев.

HBV–HCV. Может встречаться коинфекция двумя вирусами, такими как HBV и HCV (вирус гепатита С), поскольку оба они имеют сходные факторы риска и пути передачи. Это часто встречается в тех географических областях, где они наиболее эндемичны. По тем же самым причинам встречается тройная коинфекция HBV, HCV и ВИЧ, также в популяциях высокого риска потенциально возможна коинфекция всеми четырьмя вирусами HBV, HCV, HDV и ВИЧ.

Интерфероны (включая пегилированные) – это широко используемые препараты для лечения как HBV, так и HCV инфекции, они представляют собой препараты выбора для пациентов с коинфекцией (при отсутствии ВИЧ). В случаях преобладания HCV (определяемая HCV РНК и низкий или неопределяемый уровень HBV ДНК) рекомендуется применение комбинированной терапии пегинтерфероном и рибавирином. При преобладании HBV (высокие уровни HBV ДНК), часто происходит клиренс вируса гепатита С (т.е. неопределяемое значение HCV РНК в сыворотке крови). В данной ситуации предпочтительно назначение монотерапии пегинтерфероном. При наличии противопоказаний к интерферонотерапии, и в случае активной репликации HBV, могут быть назначены пероральные аналоги нуклеозидов/нуклеотидов. Необходимы регулярные исследования АЛТ, HCV РНК и HBV ДНК во время и после лечения, поскольку супрессия доминирующего вируса может вызвать реактивацию ранее подавляемого вируса.

HBV–ВИЧ. Приблизительно 40 млн человек по всему миру инфицированы ВИЧ. Хроническая инфекция HBV может развиваться через обычные пути передачи вирусов — парентеральный, вертикальный и половой.

Распространенность хронической инфекции вирусом гепатита В среди ВИЧ-инфицированных пациентов может в 10 и более раз превышать показатели в общей популяции. Хроническая HBV-инфекция встречается у 6–14% ВИЧ-инфицированных пациентов в Западной Европе и США. В группах риска уровень инфицированности составляет 4–6% среди гетеросексуалов, 9–17% среди гомосексуалистов и 7–10% среди наркоманов.

Отсутствие контролируемых исследований и двойная активность некоторых агентов осложняет ведение пациентов с хроническим гепатитом В, коинфицированных ВИЧ. Варианты лечения зависят от клинического статуса и ВИЧ, и HBV. Тем не менее, монотерапии препаратами, эффективными против обоих вирусов необходимо избегать, поскольку в таком случае быстро развивается резистентность. Следовательно, все пациенты с хроническим гепатитом В всегда должны исследоваться на наличие коинфекции ВИЧ до начала антивирусной терапии.

Главными целями лечения HBV инфекции (Рисунки 7, 8) служат следующие: прекращение или уменьшение прогрессирования заболевания печени, предотвращение развития цирроза и ГЦК. Сероконверсия до анти-HBe представляет собой нереальную цель у ВИЧ-коинфицированных пациентов. Длительная супрессия репликации HBV приводит к улучшению гистологической картины печени, значительному снижению уровней или нормализации аминотрансфераз и предотвращению прогрессирования заболевания в его финальную стадию.

Контроль устойчивого вирусологического ответа требует длительного применения поддерживающей терапии. Прекращение лечения, в частности, может привести к реактивации HBV и резкому повышению уровня АЛТ. Недостатком длительной терапии является риск развития резистентности. Для снижения этого риска большинству коинфицированных пациентов рекомендуется комбинированная терапия против HBV.

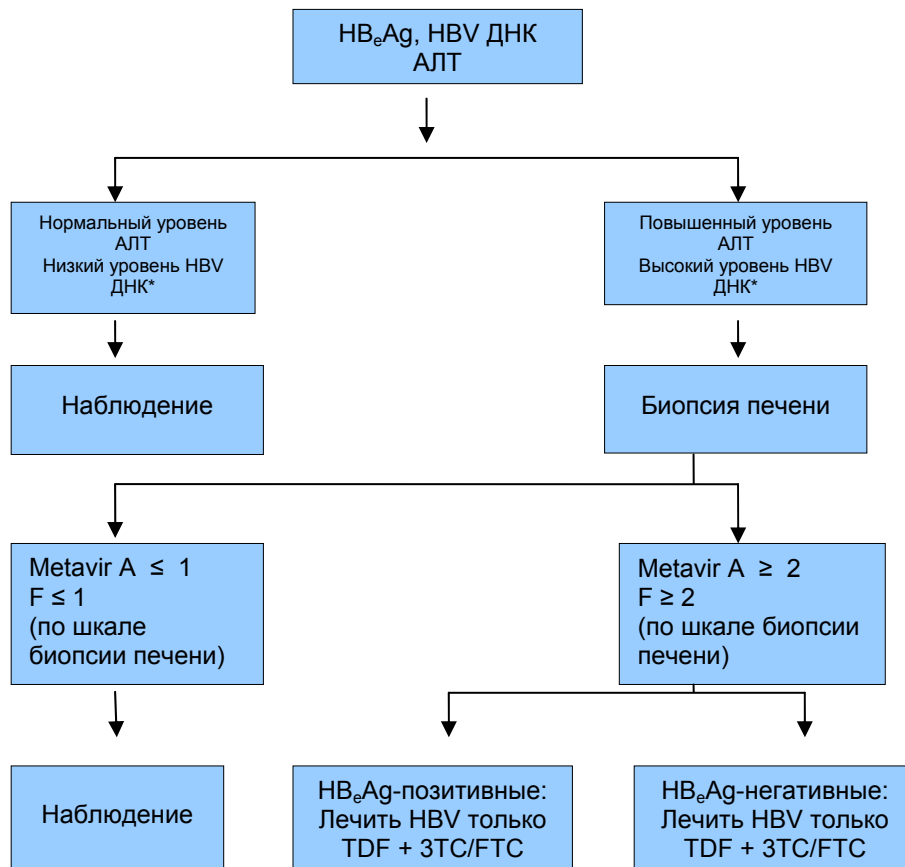


Рисунок 7. Обобщенный алгоритм лечения хронического гепатита В у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Пациенты без показаний к назначению лечения против ВИЧ. АЛТ, аланин аминотрансфераза; FTC, эмтрицитабин; HB_eAg, е антиген вируса гепатита В; HBV, вирус гепатита В; 3ТС, ламивудин; TDF, тенофовир.

* HBV ДНК: $\geq 10^4$ МЕ/мл (или $> 10^5$ копий/мл) у HB_eAg-положительных или HB_eAg-негативных пациентов.

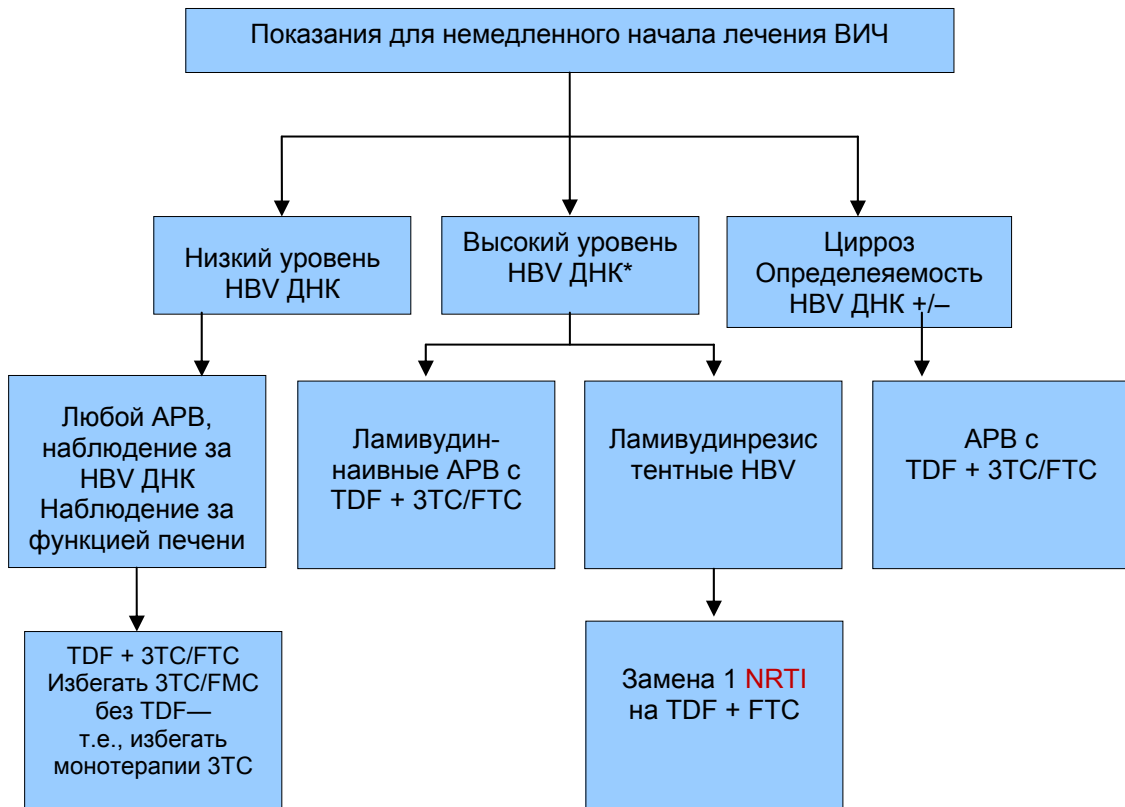


Рисунок 8. Показания для немедленного начала лечения ВИЧ-инфекции. АРВ, антиретровирусный препарат; FTC, эмтрицитабин; HBV, вирус гепатита В; ВИЧ, вирус иммунодефицита человека; 3ТС, ламивудин; TDF, тенофовир.

* HBV ДНК: $\geq 10^4$ МЕ/мл (или $> 10^5$ копий/мл) у HB_eAg-положительных или HB_eAg-негативных пациентов.

7 Вакцинация против хронического гепатита В

Введение

Программа универсальной вакцинации всех новорожденных представляет собой ключевое решение, направленное на эффективный контроль за инфекцией вирусом гепатита В по всему миру. Вакцинация против гепатита В обладает высоким коэффициентом «стоимости – эффективности», предотвращает инфекцию вирусом гепатита В и, таким образом, снижает частоту развития хронических гепатитов, циррозов печени и ГЦК в вакцинированной популяции.

Активная иммунизация против гепатита В

HBsAg – это антиген, используемый для приготовления вакцины против гепатита В. Он изготавливается из дрожжей с помощью рекомбинантной ДНК – технологии. Антиген доступен как монопрепарат, так и в виде фиксированной комбинации с другими вакцинами.

Пассивная иммунизация иммуноглобулином против вируса гепатита В (HBIG)

HBIG изготавливается из плазмы людей с высокой концентрацией анти-HBs. Стандартная доза HBIG составляет 0.06 мл/кг и применяется у взрослых при любых показаниях. В стандартных дозах HBIG обеспечивает временную защиту от инфекции HBV (т.е., приблизительно на 3 – 6 месяцев). HBIG вводится внутримышечно, предпочтительно в дельтавидную или ягодичную мышцы. При одновременном введении с вакциной против гепатита В локализация инъекций должна различаться.

Доконтактная профилактика

В настоящее время стратегия элиминации передачи HBV должна начинаться с доконтактной профилактики. Она должна включать всеобщую вакцинацию:

- Всех новорожденных, особенно тех, у чьих матерей по время беременности был выявлен поверхностный антиген к гепатиту В.
- Постконтактную иммунопрофилактику детей, у чьих матерей статус HB_sAg неизвестен.
- Динамическую вакцинацию всех детей и подростков, кто не прошел ее ранее.
- Вакцинацию взрослых, составляющих группы риска заражения инфекцией HBV (тем не менее, лица «высокого риска» часто не обращаются или не информируют учреждения здравоохранения; hence отсюда необходимость всеобщей детской вакцинации).

Схемы вакцинации

- Первичная вакцинация, состоящая из трех или более внутримышечных доз вакцины против гепатита В, вводится в 0, 1 и 6 месяцев, что обеспечивает позитивный ответ антител у 30–55% взрослых в возрасте ≤ 40 лет после введения первой дозы, у 75% - после второй дозы и > 90% после третьей дозы. Данные уровни ответа снижаются в случае введения вакцины лицам старшего возраста (например, < 90% у лиц > 40 лет, 75% - у тех, кому старше 60 лет).

- Другие инновационные схемы вакцинации (например, 0, 1 и 4 месяца или 0, 2 и 4 месяца) способны вызвать дозоспецифичный и окончательный уровень защиты, сходный 0, 1, 6-месячной с схемой, и могут быть более практичными для новорожденных.
- Известно, что факторы хозяина (например, курение, ожирение, цирроз печени, генетические факторы, иммуносупрессия, почечная недостаточность и т.д.) могут повлечь за собой снижение ответа на вакцинацию.
- Для лиц ≥ 18 лет, не проживающих в эндемичной зоне для гепатита А, либо для гепатитов А и В, доступна комбинированная вакцина против гепатитов А и В (Twinrix).

Постконтактная профилактика

Постконтактная профилактика должна рассматриваться для применения у лиц, которые недавно имели контакт (парентеральный или половой) с кровью или другими биологическими жидкостями инфицированного, если она может быть выполнена в должные временные рамки. До начала иммунизации необходимо выяснение HBsAg-статуса у источника инфекции и анти-HBs-статуса у подвергшегося риску инфицирования человека. Ранее не вакцинированные лица должны быть иммунизированы как HBIG, так и вакциной против HBV в ближайшее время после контакта (предпочтительно в течение 24 часов). Вакцина против HBV вводится одновременно с HBIG, но в разные места для инъекций. Завершение вакцинации также составляет 0, 1 и 6 месяцев.

Лица, находящиеся в процессе иммунизации (но не завершившие ее) должны получить соответствующую дозу HBIG и завершить вакцинацию против HBV.

Прошедшие вакцинацию имеют тенденцию удерживать защитные уровни анти-HBs в течение длительного времени. Они защищены, по меньшей мере, на 20 лет (возможно, на всю жизнь), даже если у них отсутствует определяемый анти-HBs на момент контакта с инфекцией.

Таким образом, иммунокомпетентные лица, о которых известно, что они провели успешную вакцинацию против HBV, с концентрацией анти-HBs ≥ 10 мМЕ/мл (а лучше с более высоким показателем) не нуждаются в дополнительной пассивной или активной иммунизации после контакта с HBV. Дополнительно к этому, им не нужно проходить периодическое тестирование для оценки состояния уровня анти-HBs.

В условиях стандартной иммунизации иммунокомпетентных лиц детского, подросткового или взрослого возраста не рекомендуется рутинное применение бустерных

доз. Также не рекомендуется проведение серологического тестирования для определения концентрации антител в любых возрастных группах, за исключением, возможно, некоторых особых ситуаций – например, бустерная (увеличенная) доза вакцины должна быть введена при уровне анти-НВs < 10 мМЕ/мл. Правильным вариантом является назначение бустерных доз лицам с явным риском заражения HBV инфекцией (например, медицинскому персоналу или, если сексуальный партнер HBsAg-позитивен)

Беременность

Для плода не существует тератогенного или какого-либо другого риска при вакцинации против гепатита В беременной женщины. Для беременных женщин или кормящих матерей нет противопоказаний к вакцинации против гепатита В или введения HBIG.

8 Автоматический поиск, практические рекомендации, рекомендуемая литература и интернет-сайты

Введение и автоматический поиск в PubMed

Этот раздел посвящен наилучшим вариантам получения дальнейшей информации о гепатите В.

PubMed/Medline (www.pubmed.org) представляет собой лучший источник для получения новейшей информации с новыми доказательствами о гепатите В. Две нижеприведенные ссылки программируют автоматический поиск в PubMed для основанной на доказательствах литературы за 3 последних года (ссылка 1) и за 3 последних месяца (ссылка 2). Просто пройдите по этим ссылкам.

- Ссылка 1: Гепатит В за последние 3 года
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=PureSearch&db=pubmed&details_term=%28%22hepatitis%20b%22%5BMeSH%20Terms%5D%20OR%20hepatitis%20b%5BText%20Word%5D%29%20AND%20%28Meta-Analysis%5Bptyp%5D%20OR%20Practice%20Guideline%5Bptyp%5D%20OR%20Randomized%20Controlled%20Trial%5Bptyp%5D%20OR%20Review%5Bptyp%5D%29%20AND%20jsubsetaim%5Btext%5D%20AND%20%222004/04/09%2004.50%22%5BPDAT%5D%20%3A%20%222007/04/09%2004.50%22%5BPDAT%5D
- Ссылка 2: Гепатит В за последние 3 месяца
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=PureSearch&db=pubmed&details_term=%28%22hepatitis%20b%22%5BMeSH%20Terms%5D%20OR%20hepatitis%20b%5BText%20Word%5D%29%20AND%20%28Meta-Analysis%5Bptyp%5D%20OR%20Practice%20Guideline%5Bptyp%5D%20OR%20Randomized%20Controlled%20Trial%5Bptyp%5D%20OR%20Review%5Bptyp%5D%29%20AND%20%28systematic%5Bsb%5D%20OR%20medline%5Bsb%5D%29%20AND%20%222007/01/09%2004.54%22%5BPDAT%5D%20%3A%20%222007/04/09%2004.54%22%5BPDAT%5D

Практические рекомендации и консенсусные заключения

Alberti A, Clumeck N, Collins S, Gerlich W, Lundgren J, Palù G, et al. Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. J Hepatol 2005;42:615–24 ([PMID: 15916745](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15916745/)).

- Bruix J, Sherman M; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208–36 (PMID: 16250051).
- de Franchis R, Hadengue A, Lau G, Lavanchy D, Lok A, McIntyre N, et al. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13–14 September, 2002, Geneva, Switzerland. Consensus statement (long version). *J Hepatol* 2003;39 Suppl 1:S3–25 (PMID: 14708673).
- Liaw YF. 2008 APASL [Asian-Pacific Association for the Study of the Liver] guidelines for HBV management [provisional] (available at: <http://www.apasl.info/pdf/GuidelinesHBV.pdf>, accessed 30 August 2008).
- Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507–39 (available at: <http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/Practice%20Guidelines/chronichepBcorrection.pdf>, accessed 30 August 2008).
- Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, Brink EW, Goldstein ST, Wang SA, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part I: immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR Recomm Rep* 2005;54(RR-16):1–31 (available at http://www.ncc.org/summary/summary.aspx?doc_id=8526, accessed 30 August 2008).
- Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, Alter MJ, Bell BP, Finelli L, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep* 2006;55(RR-16):1–33; quiz CE1–4 (available at: http://www.ncc.org/summary/summary.aspx?doc_id=10245, accessed 30 August 2008).
- World Gastroenterology Organisation. World Digestive Health Day 29 May 2007. Vade mecum: hepatitis B (available at <http://www.worldgastroenterology.org/videmecum/>, accessed 30 August 2008).

Рекомендуемая литература

- Gish RG, Gadano AC. Chronic hepatitis B: current epidemiology in the Americas and implications for management. *J Viral Hepat* 2006;13:787–98 (PMID: 17109678).
- Goldstein ST, Zhou F, Hadler SC, Bell BP, Mast EE, Margolis HS. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *Int J Epidemiol* 2005;34:1329–39 (PMID: 16259217).
- Lavanchy D. Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine prevention. *J Clin Virol* 2005;34 Suppl 1:1–3 (PMID: 16461208).
- Locarnini S, Hatzakis A, Heathcote J, Keeffe EB, Liang TJ, Mutimer D, et al. Management of antiviral resistance in patients with chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2004;9:679–93 (PMID: 15535405).
- Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507–39 (PMID: 17256718).
- Marcellin P, Castelnau C, Martinot-Peignoux M, Boyer N. Natural history of hepatitis B. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2005;51:63–75 (PMID: 15756147).
- Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. *Epidemiol Rev* 2006;28:112–25 (PMID: 16754644).

Интернет-сайты

- Американская Ассоциация по Изучению Болезней Печени
www.aasld.org/
- Международная Ассоциация по Изучению Болезней Печени
<http://www.iaslonline.com/>
- Комитет по Предотвращению Вирусных Гепатитов
www.vhpb.org
- Американский Фонд Печени
www.liverfoundation.org
- Международный Фонд Гепатита
www.hepfi.org/
- Американская Гепато-Панкрео-Билиарная Ассоциация
www.ahpba.org
- Европейская Ассоциация по Изучению Болезней Печени

- www.easl.ch
- Международное Общество Трансплантации Печени
www.ilts.org
- Глобальная Сеть Безопасных Инъекций(SIGN)
www.injectionsafety.org
- Информация о гепатите В ВОЗ
http://www.who.int/immunization/topics/hepatitis_b/en/index1.html
- Центры Контроля и Профилактики Заболеваний
<http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/b/>
- Фонд Гепатита В
<http://www.hepb.org/>
- Проведение Современной Иммунизации (AIM)/ Программа Соответствующих Технологий в Здравоохранении (PATH): гепатит В–специфические ресурсы
<http://aim.path.org/en/vaccines/hepb/resources/hepb/index.html>

9 Вопросы и обратная связь

Комитет по практическим рекомендациям приветствует любые комментарии и вопросы наших читателей. Вы чувствуете, что мы пренебрегли какими-то аспектами темы? Вы считаете, что некоторые процедуры сопряжены с повышенным риском? Расскажите нам о Вашем собственном опыте. Мы приглашаем Вас щелкнуть по иконке снизу, связанной с нашей электронной почтой, и поделиться с нами Вашим мнением.

