

УДК 616.36-002.2-022.7:578.891]-085.281

Рябоконе Е.В.

Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина

Ryabokon E.

Zaporozhye State Medical University, Zaporozhye, Ukraine

Хронический гепатит В: современные подходы к противовирусной терапии

Chronic hepatitis B: current approaches to antiviral therapy

Резюме

В статье проанализированы основные подходы к противовирусной терапии хронического гепатита В. Показано, что мониторинг пациентов с хроническим гепатитом В и решение вопроса противовирусной терапии на сегодняшний день остается достаточно сложной проблемой и не имеет однозначных подходов к своему решению. Основными рекомендациями и протоколами по лечению хронического гепатита В являются AASLD, 2009; EASL, 2012; NICE, 2013. Препаратом первой линии лечения больных хроническим гепатитом В является пегилированный интерферон- α 2а.

Ключевые слова: хронический гепатит В, противовирусное лечение.

Abstract

The article analyzes the main approaches to antiviral therapy of chronic hepatitis B. It is shown that monitoring of patients with chronic hepatitis B and the solution to the problem of antiviral therapy to date is quite a challenge and has uniquely suited to its decision. The main recommendations and protocols for the treatment of chronic hepatitis B are AASLD, 2009; EASL, 2012; NICE, 2013. The first-line treatment of patients with chronic hepatitis B is a pegylated interferon- α 2A.

Keywords: chronic hepatitis B, antiviral treatment.

Гепатит В остается одной из наиболее актуальных проблем современной инфектологии. Изучение клинико-эпидемиологических особенностей данной инфекции, разработка профилактических программ с внедрением вакцинации не дали возможности ликвидировать заболевание. Критерием распространенности HBV-инфекции является частота выявления HBsAg среди доноров (WHO, 2011):

- низкий уровень – менее 2% (страны Северной, Западной и Центральной Европы, Северной Америки);
- средний уровень – от 2 до 7% (страны Южной и Восточной Европы);
- высокий уровень – более 7%, может достигать 15–20% (в странах Восточной и Юго-Восточной Азии, Экваториальной Африки).

В высокоэндемичных по HBV-инфекции регионах живет 45% населения земного шара (WHO, 2011).

Ежегодно первично инфицируются вирусом гепатита В (HBV) более 50 млн и около 2 млн умирают от заболеваний печени, ассоциированных с HBV-инфекцией. Эпидемиологические исследования показывают, что 2 млрд жителей планеты имеют серологические маркеры перенесенной или текущей HBV-инфекции, а у 350–400 млн имеет место хронический гепатит В (ХГВ). Развитие цирроза печени через 5 лет после установления диагноза ХГВ отмечается у 2–20% пациентов. HBV-ассоциированная гепатоцеллюлярная карцинома при диагнозе цирроза печени развивается ежегодно у 2–5% [1, 2]. Несмотря на снижение уровня заболеваемости острым гепатитом В во многих странах благодаря проводимой вакцинации, продолжается рост числа HBV-индуцированных неблагоприятных исходов ХГВ [3, 4].

В ряде долгосрочных исследований показано, что при естественном течении ХГВ имеет место прямая корреляция между уровнем вирусной нагрузки HBV-DNA и риском развития цирроза печени и HBV-ассоциированной гепатоцеллюлярной карциномы [5, 6], поэтому снижение репликации вируса в процессе лечения ниже уровня определения HBV-DNA является главной задачей противовирусной терапии (ПВТ) [7, 8].

Пациенты с ХГВ при определении вирусной репликации HBV-DNA должны рассматриваться как кандидаты для проведения ПВТ [5, 6]. При этом решить вопрос о назначении ПВТ позволяет оценка ряда параметров: 1) уровень сывороточной HBV-DNA; 2) уровень повышения активности АлАТ; 3) тяжесть поражения печени. Для ПВТ ХГВ предложено 2 класса противовирусных средств: иммуномодулирующая терапия с применением пегилированного интерферона- α и нуклеоз(т)идные аналоги.

Дифференцировка между HBeAg-позитивным и HBeAg-негативным не является необходимым для назначения ПВТ, хотя этот критерий может быть учтен при выборе оптимального противовирусного средства [7, 8, 10]. Кроме того, при выборе противовирусного средства в ряде случаев может быть учтен и генотип вируса гепатита В. Популяция HBV гетерогенна. На сегодняшний день описано 8 генотипов вируса HBV (A–H) [11]. В Европе чаще регистрируются генотипы вируса А и D. Частота сероконверсии по HBeAg, показатели заболеваемости и смертности, связанные с поражением печени при ХГВ (А и D генотипы HBV) – сходные. Однако частота устойчивой биохимической и вирусологической ремиссии, достигнутой при HBe-сероконверсии после интерферонотерапии у пациентов с вирусом HBV генотипа А выше, чем у пациентов с вирусом HBV генотипа D [12]. При этом зависимости между генотипом HBV и ответом на лечение аналогами нуклеоз(т)идов не обнаружено [13].

Согласно современным подходам к этиотропной терапии ХГВ основными целями ПВТ [2] являются:

- «улучшение качества и продолжительности жизни пациентов посредством предотвращения развития цирроза печени и его осложнений, гепатоцеллюлярной карциномы и преждевременной смерти»;

Достижение супрессии репликации HBV-DNA в ходе ПВТ может приводить к обратному развитию фиброза печени, и даже цирроза печени [9].

- «вирусологический ответ может приводить к биохимической ремиссии, улучшению гистологии печени и предотвращению осложнений»;

- «вирусологический ответ повышает вероятность сероконверсии HBe у HBeAg (+) пациентов и элиминации HBsAg в средне- и долгосрочной перспективе как у HBeAg (+), так и у HBeAg (-) пациентов».

Наблюдение пациентов и решение вопроса ПБТ при ХГВ на сегодняшний день остается достаточно сложной проблемой и не имеет однозначных подходов к своему решению. Основные рекомендации и протоколы по лечению ХГВ, предложенные на сегодня, следующие:

- American Association for the Study of Liver Diseases, 2009;
- European Association for the Study of the Liver 2012;
- National Institute for Health and Care Excellence, 2013.

American Association for the Study of Liver Diseases, 2009 (AASLD, 2009): согласно рекомендациям AASLD, 2009 по мониторингованию больных ХГВ с целью решения вопроса назначения ПБТ, учитывается ряд лабораторных критериев (обязательно определение HBeAg-статуса, уровня активности АлАТ в сыворотке крови, уровня вирусной нагрузки HBV-DNA), а при необходимости результаты морфологического исследования печени.

Алгоритм мониторингования больных ХГВ (AASLD, 2009):

I. Положительный результат исследования HBeAg:

- при положительном результате исследования HBeAg и стойко нормальном уровне АлАТ необходима тактика динамического наблюдения: определять уровень активности АлАТ в сыворотке крови каждые 3–6 мес. Если уровень активности АлАТ повышается, его следует оценивать чаще, подключить исследование вирусной нагрузки HBV-DNA. Наличие HBeAg в такой ситуации следует оценивать каждые 6–12 мес.;
- при сохранении положительного результата определения HBeAg при уровне вирусной нагрузки HBV-DNA >20 000 IU/ml и активности АлАТ менее 2 норм отмечается низкая эффективность существующих методов лечения. Обязательно продолжается наблюдение и при повышении уровня активности АлАТ следует рассмотреть проведение ПБТ. Рекомендовано проведение биопсии пациентам старше 40 лет, а также больным при наличии ГЦК в семейном анамнезе. При получении соответствующих результатов дообследования рассмотреть назначение ПБТ при уровне вирусной нагрузки HBV-DNA >20 000 IU/ml и умеренном/выраженном воспалении или выраженном фиброзе по данным биопсии печени;
- при положительном результате определения HBeAg, уровне вирусной нагрузки HBV-DNA >20 000 IU/ml и активности АлАТ более 2 норм наблюдение в течение 3–6 мес. с последующим назначением ПБТ при отсутствии самостоятельного исчезновения HBeAg. Конечная точка лечения – сероконверсия от HBeAg до anti-HBe. Продолжительность лечения пегилированным интерфероном-α – 48 недель; терапия нуклеоз(т)идными аналогами минимум 1 год, продолжать после сероконверсии HBeAg не менее 6 мес.

II. Негативный результат исследования HBeAg:

- при негативном результате определения HBeAg, уровне вирусной нагрузки HBV-DNA $>20\,000$ IU/ml и активности АлАТ более 2 норм рекомендовано начать ПВТ. Конечная точка лечения – не определена. Продолжительность лечения пегилированным интерфероном- α – 1 год; при лечении нуклеоз(т)идными аналогами – более года;
- при негативном результате определения HBeAg, уровне вирусной нагрузки HBV-DNA в пределах 2000–20 000 IU/ml и повышенной активности АлАТ не более 2 норм следует рассмотреть проведение биопсии, и назначить лечение при выявлении в биоптате умеренных/выраженных некротически-воспалительных изменений или выраженного фиброза.
- при негативном результате определения HBeAg, уровне вирусной нагрузки HBV-DNA ≤ 2000 IU/ml и нормальной активности АлАТ в сыворотке крови рекомендовано наблюдение.

Выбор противовирусного средства согласно рекомендациям AASLD, 2009:

- препараты первой линии: пегилированный интерферон- α , энтекавир, тенофовир;
- препарат второго ряда: адефовир у пациентов, ранее не получавших лечение;
- нельзя считать препаратами выбора ламивудин и телбивудин;
- комбинированная ПВТ не целесообразна: ни одна из изученных схем комбинированной ПВТ не обладает отчетливым преимуществом.

European Association for the Study of the Liver 2012 (EASL, 2012): согласно рекомендациям EASL 2012 по мониторингованию больных ХГВ с целью решения вопроса назначения ПВТ обязательным является определение уровня вирусной нагрузки HBV-DNA, а также может быть учтен уровень повышения активности АлАТ в сыворотке крови и результаты морфологического исследования печени.

Алгоритм отбора больных ХГВ для ПВТ (EASL, 2012):

- уровень HBV-DNA >2000 IU/ml в сочетании с умеренно выраженным или тяжелым некротовоспалительным процессом в печени и/или повышенной активностью АлАТ в сыворотке крови;
- уровень HBV-DNA $>20\,000$ IU/ml, повышение активности АлАТ в сыворотке крови более 2 норм без учета морфологического исследования гепатобиоптатов.

При выборе противовирусного средства следует учитывать, что к числу преимуществ терапии пегилированным интерфероном- $\alpha 2a$ является четко определенная длительность ПВТ – 48 недель, отсутствие резистентности к применяемому препарату и формирование стабильной ремиссии у 30–40% пациентов после проведенного курса лечения. При этом к числу предикторов успешной терапии пегилированным интерфероном- $\alpha 2a$ относят: исходно высокая активность АлАТ в сыворотке крови, низкая вирусная нагрузка, позитивный HBeAg, отсутствие выраженного фиброза печени, молодой возраст и отсутствие коинфицирования другими гепатотропными вирусами.

В тех случаях, когда у пациента есть противопоказания к проведению интерферонотерапии, а именно: непереносимость препаратов интерферона, декомпенсированный цирроз печени, трансплантация

в анамнезе, реактивация HBV-инфекции после иммуносупрессивной терапии.

Согласно рекомендациям National Institute for Health and care Excellence 2013 (NICE clinical guideline 165) для лечения больных ХГВ (как HBeAg-позитивных, так и HBeAg-негативных) при отсутствии цирроза печени препаратом первой линии является пегилированный интерферон- α 2a (Пегасис). Предложен следующий алгоритм отбора больных ХГВ и выбора противовирусного средства.

Алгоритм отбора взрослых больных ХГВ для ПВТ (NICE, 2013):

- 1.1. обсуждение оптимального лечения, возможных нежелательных эффектов и прогноза терапии с пациентом перед началом лечения;
- 1.2. оценка индивидуального риска, связанного с инфицированием ВИЧ, и предложить повторить исследование, если это необходимо;
- 1.3. рекомендовать ПВТ взрослым старше 30 лет, которые имеют вирусную нагрузку HBV-DNA выше 2000 IU/ml или повышенный уровень активности АлАТ в сыворотке крови при 2-кратном тестировании в течение 3 мес.;
- 1.4. рекомендовать ПВТ взрослым моложе 30 лет, которые имеют вирусную нагрузку HBV-DNA выше 2000 IU/ml или повышенный уровень активности АлАТ в сыворотке крови при 2-кратном тестировании в течение 3 мес., если есть признаки некрозо-воспалительного процесса или фиброза по данным биопсии печени или показатель эластографии выше, чем 6 кРа;
- 1.5. рекомендовать ПВТ для взрослых, которые имеют вирусную нагрузку HBV-DNA выше 20 000 IU/ml или повышенный уровень активности АлАТ в сыворотке крови при 2-кратном тестировании в течение 3 мес., несмотря на возраст или уровень поражения печени;
- 1.6. рекомендовать ПВТ взрослым с циррозом и позитивной HBV-DNA, не принимая во внимание HBeAg-статус, количественный уровень HBV-DNA и уровень активности АлАТ в сыворотке крови;
- 1.7. рекомендовать ПВТ взрослым с HBV-DNA выше, чем 2000 IU/ml и очевидным некрозовоспалительным процессом и фиброзом печени по данным биопсии.
- 1.8. пегилированный интерферон- α 2a рекомендуется как препарат выбора первой линии для лечения взрослых пациентов с ХГВ (HBeAg-позитивных и HBeAg-негативных);
- 1.9. энтекавир в рамках своего маркетинга рекомендован как вариант для лечения больных ХГВ HBeAg-позитивных или HBeAg-негативных при условии наличия показаний к ПВТ;
- 1.10. тенофовир в рамках своего маркетинга рекомендован как вариант для лечения больных ХГВ HBeAg-позитивных или HBeAg-негативных при условии наличия показаний к ПВТ;

- 1.11. телбивудин не рекомендован для лечения ХГВ;
- 1.12. пациентам, которые получают телбивудин, следует продолжить ПВТ до тех пор, пока их лечащие врачи не рассмотрят его соответствующую отмену;
- 1.13. не следует назначать адефовир для лечения ХГВ;
- 1.14. пациентам, которые получают лечение адефовиром, следует назначить оптимальный переход на другую ПВТ;
- 1.15. ПВТ больным ХГВ должна проводиться только врачами, которые имеют опыт лечения таких пациентов противовирусными средствами.

Алгоритм лечения взрослых HBeAg-положительных больных ХГВ с компенсированным поражением печени (NICE, 2013):

- 1.16. назначить 48-недельный курс препаратом первой линии – пегилированным интерфероном- α 2а для взрослых HBeAg-положительных больных ХГВ с компенсированным поражением печени;
- 1.17. рассмотреть отмену пегилированного интерферона- α 2а через 24 недели после начала лечения, если уровень вирусной нагрузки HBV-DNA снизился менее, чем на $2 \log_{10}$ IU/ml и/или если HBeAg выше, чем 20 000 IU/ml, и назначить лечение второй линии согласно рекомендации 1.18. и 1.19.
- 1.18. назначить тенофовир в качестве второй линии терапии пациентам с не наступившей сероконверсией и больным с рецидивом (возвращение HBeAg после сероконверсии) после первой линии терапии пегилированным интерфероном- α 2а;
- 1.19. назначить энтекавир как альтернативный препарат второй линии терапии пациентам с непереносимостью тенофовира или при наличии противопоказаний к его назначению;
- 1.20. пациент привержен лечению тенофовиром, но HBV-DNA продолжает определяться на 48-й неделе лечения, то:
 - если HBV-DNA определяется на 96-й неделе и нет истории о резистентности к ламивудину, следует обсудить вопрос добавления ламивудина к тенофовиру;
 - у пациентов с историей резистентности к ламивудину обсудить возможность назначения энтекавира дополнительно к тенофовиру.
- 1.21. прекратить лечение нуклеоз(т)идными аналогами через 12 мес. после HBeAg сероконверсии у пациентов без цирроза;
- 1.22. не останавливать нуклеоз(т)идные аналоги через 12 мес. после HBeAg сероконверсии у пациентов с циррозом печени.

Алгоритм лечения взрослых HBeAg-негативных больных ХГВ с компенсированным поражением печени (NICE, 2013):

- 1.23. назначить 48-недельный курс препаратом первой линии – пегилированным интерфероном- α 2а для взрослых HBeAg-негативных больных ХГВ с компенсированным поражением печени;
- 1.24. рассмотреть отмену пегилированного интерферона- α 2а через 24 недели после начала лечения, если уровень HBeAg не снизился, а уровень HBV-DNA снизился менее, чем на $2 \log_{10}$ IU/ml, и назначить лечение препаратами второй линии;

- 1.25. назначить энтекавир или тенофовир не ответившим на лечение препаратом первой линии;
- 1.26. рассмотреть смену тенофовира на энтекавир или энтекавира на тенофовир, в качестве третьей линии терапии пациентов, у которых продолжает определяться HBV-DNA на 48-й неделе лечения;
- 1.27. отмена лечения через 12 мес. после негативации HBV-DNA и HBsAg сероконверсии у пациентов без цирроза.

■ ВЫВОДЫ

1. Мониторирование пациентов с ХГВ и решение вопроса ПВТ на сегодняшний день остается достаточно сложной проблемой и не имеет однозначных подходов к своему решению.
2. Основными рекомендациями и протоколами по лечению ХГВ являются AASLD, 2009; EASL, 2012; NICE, 2013.
3. Препаратом первой линии лечения больных ХГВ является пегилированный интерферон-α2а.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Goldstein S.T., Zhou F., Hadler S.C. [et al.] (2005) A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *Int. J. Epidemiol.*, vol. 34, pp. 1329–1339.
2. EASL (2009) Clinical practice Guidelines Panel. *J. Hepatol.*, vol. 50, pp. 227–242.
3. Hatzakis A., Wait S., Bruix J. [et al.] (2011) The state of hepatitis B and C in Europe: report from the hepatitis B and C summit conference. *J. Viral. Hepat.* (Sep. 18; 2011) Suppl. 1, pp. 1–16.
4. Zhang Y., Zhang H., Elizabeth A. [et al.] (2013) Epidemiology of hepatitis B and associated liver diseases in china. *Clin. Med. Sci. J.*, vol. 27, no 4, pp. 243–248.
5. Chen C.J., Yang H.I., Su J. [et al.] (2006) Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*, vol. 295, pp. 65–73.
6. Iloeje U.H., Yang H.I., Su J. [et al.] (2006) Predicting cirrhosis risk based on the liver of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology*, vol. 130, pp. 678–686.
7. Lok A.S., McMahon B.J., Lok A.S. (2009) Chronic Hepatitis B: Update. *Hepatology*, vol. 50, pp. 1–35.
8. Cornberg M., Protzer U., Petersen J. [et al.] (2011) Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection – the German guideline. *Z. Gastroenterol.*, vol. 49, pp. 871–930.
9. Schiff E.R., Lee S.S., Chao Y.C. [et al.] (2011) Long-term treatment with entecavir induces of advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 9, pp. 274–276.
10. Liaw Y.F., Kao J.H., Piratvisuth T. [et al.] (2012) Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a update. *Hepatol. Int.*, vol. 6, pp. 531–561.
11. Thursz M., Yee L., Khakoo S. (2011) Understanding the host genetics of chronic hepatitis B and C. *Semin Liver Dis.*, vol. 31, pp. 115–127.
12. McMahon B.J. (2005) Epidemiology and natural history of hepatitis B. *Seminars in Liver Disease*, vol. 25, no 1, pp. 3–8.
13. Wiegand J., Hasenclever D., Tillmann H.L. (2008) Should treatment of hepatitis B depend on hepatitis B virus genotype? A hypothesis generated from an explorative analysis of published evidence. *Antiviral Therapy*, vol. 13, pp. 211–220.