

Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом В

В. Т. Ивашкин¹, Н. Д. Ющук², М. В. Маевская¹, О. О. Знойко², К. Р. Дудина², Г. Н. Кареткина², Е. А. Климова², С. Л. Максимов², Ю. В. Мартынов², И. В. Маев², Ч. С. Павлов¹, Е. А. Федосына¹, А. О. Буеверов¹, Д. Т. Абдурахманов¹, Н. А. Малышев³, И. Г. Никитин⁴, Я. Г. Мойсюк⁵, Т. Л. Лапина¹, А. С. Трухманов¹, Г. М. Кожевникова⁶, К. В. Жданов⁷, А. Г. Рахманова⁸, В. П. Чуланов⁹, И. В. Шахгильдян¹⁰, В. Е. Сюткин¹¹, П. О. Богомолов¹²

¹ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России

²ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России

³ИКБ № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы

⁴ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова»

⁵ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. В. И. Шумакова»

⁶ФГБУ «Российский Университет Дружбы Народов»

⁷ФГБВОУ высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова»

⁸ГБОУ «Санкт-Петербургский медицинский университет им. И. П. Павлова» Минздрава России

⁹ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора»

¹⁰ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского» Минздрава России

¹¹ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», Московский центр трансплантации печени

¹²ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», Московский областной гепатологический центр

Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and the Russian society on studying of liver diseases on diagnostics and treatment of adult patients with hepatitis B

V. T. Ivashkin¹, N. D. Yushchuk², M. V. Mayevskaya¹, O. O. Znoyko², K. R. Dudina², G. N. Karetkina², E. A. Klimova², S. L. Maximov², Yu. V. Martynov², I. V. Maev², Ch. S. Pavlov¹, Ye. A. Fedosyina¹, A. O. Bueverov¹, D. T. Abdurakhmanov¹, N. A. Malyshev³, I. G. Nikitin⁴, Ya. G. Moysyuk⁵, T. L. Lapina¹, A. S. Trukhmanov¹, G. M. Kozhevnikova⁶, K. V. Zhdanov⁷, A. G. Rakhmanova⁸, V. P. Chulanov⁹, I. V. Shahgildyan¹⁰, V. E. Syutkin¹¹, P. O. Bogomolov¹²

¹ State educational government-financed institution of higher professional education

«Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

² State educational government-financed institution of higher professional education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry», Ministry of Healthcare of the Russian Federation;

³ Moscow Contagious disease hospital № 1, State healthcare department

⁴ State educational government-financed institution of higher professional education

«Pirogov Russian National Research Medical University» (RNRMU)

⁵ Federal state-funded institution Shumakov research institute of transplantology and artificial organs

⁶ Federal state-funded institution «Peoples' friendship university of Russia»

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: maevskaya@rsls.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Maevskaya Marina V — MD, PhD, professor, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: maevskaya@rsls.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1

⁷ State military educational government-financed institution of higher professional education «Kirov military medical academy» Ministry of Defense of the Russian Federation.

⁸ State educational institution «Saint Petersburg state Pavlov medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

⁹ Federal budget institution of science «Central research institute of epidemiology» of the Federal service on customers' rights protection and human well-being surveillance

¹⁰ Federal state-funded institution «Ivanovsky institute of virology» Ministry of Healthcare of the Russian Federation

¹¹ Federal state-funded healthcare institution «N.V.Sklifosovsky First Aid Research Institute» Moscow public health department, Moscow center of transplantation of the liver

¹² Vladimírsky Moscow regional research clinical institute, Moscow regional hepatological center

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

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

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

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

Высокая медицинская и социально-экономическая значимость гепатита В в Российской

Федерации в настоящее время определяется ежегодной регистрацией высокого показателя заболеваемости хроническими формами этой инфекции, который в 2012 г. составил 33,7 на 100 тыс. населения. Согласно экспертным оценкам, в стране насчитывается около 3 млн носителей вируса гепатита В и больных хроническим гепатитом В.

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

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

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

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

Острый гепатит В

Согласно МКБ-10 острый гепатит В регистрируется под кодами:

В 16 — острый гепатит В;

В 16.2 — острый гепатит В без дельта-агента с печеночной комой;

В 16.-9 — острый гепатит В без дельта-агента без печеночной комы;

В 16.-0 — острый гепатит В с дельта-агентом (коинфекция) и печеночной комой;

В 16.1 — острый гепатит В с дельта-агентом (коинфекция) без печеночной комы;

В 17.0 — острая дельта (супер)-инфекция вирусносителя гепатита В.

Таблица 1

Уровни доказательности приводимых научных утверждений [32]

Уровень доказательности	Пояснения	Обозначение
Высокий	Маловероятно, что дальнейшие исследования изменят существующее положение	A
Средний	Дальнейшие исследования могут повлиять на убеждение в верности существующего положения	B
Низкий	Дальнейшие исследования могут изменить мнение о существующем положении	C
Рекомендации	Пояснения	Обозначение
Высокой силы	Основаны на проведении высококачественных исследований	1
Слабой силы	Основаны на исследованиях, отражающих различные мнения. Соответственно рекомендации выглядят как менее четкие и определенные	2

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

Острый гепатит В диагностируют на основании:

- длительности течения инфекции (менее 6 месяцев);

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

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

- лабораторных данных: повышение активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспаратаминотрансферазы (АсАТ) более чем в 10

раз, общего билирубина за счет связанной фракции при желтушном варианте заболевания, обнаружение маркеров острой ВГВ-инфекции (HBsAg, анти-HBcore IgM) в сыворотке крови.

Одновременное инфицирование вирусами гепатитов В и D может привести к развитию острой ВГВ/ВГD-коинфекции, поражение вирусом гепатита D пациента с хронической ВГВ-инфекцией — к острой дельта (супер)-инфекции.

Острая коинфекция ВГВ/ВГD

По сравнению с острым гепатитом В при острой коинфекции ВГВ/ВГD отмечаются:

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

- течение заболевания преимущественно в среднетяжелой и тяжелой формах;

- активность АсАТ выше активности АлАТ, коэффициент де Ритиса более 1 (часто);

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

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

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

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

ВГВ/ВГD-суперинфекция

При ВГВ/ВГD-суперинфекции:

- клинически острая дельта (суперинфекция) характеризуется коротким (3–5 дней) преджелтушным периодом с лихорадкой, артралгиями,

иногда болями в правом подреберье, выраженной интоксикацией и сохраняющейся на фоне появившейся желтухи высокой температурой тела, гепатоспленомегалией;

— у преобладающего большинства больных заболевание протекает волнообразно с повторными клинико-ферментативными обострениями, сопровождающимися нарастанием желтухи, симптомов интоксикации, развитием отечно-асцитического синдрома, кратковременными (1–2-дневными) волнами лихорадки с познанием, появлением эфемерной сыпи на коже (выраженность клинических симптомов у отдельных больных уменьшается при каждой новой волне);

— существенно нарушается белково-синтетическая функция печени, что проявляется диспротеинемией, снижением содержания альбуминов, увеличением содержания γ -глобулиновой фракции в сыворотке крови, повышением тимоловой пробы, снижением *протромбинового времени* (ПВ);

— в сыворотке крови обнаруживаются соответствующие маркеры инфицирования вирусами гепатитов В и D (HBsAg в сочетании с анти-VGD IgM и/или анти-VGD IgG, анти-HBcore IgG);

— часто регистрируются тяжелая и фульминантная формы заболевания;

— отмечается высокая вероятность неблагоприятных исходов — летального исхода (при фульминантной и тяжелой формах с развитием подострой дистрофии печени) или формирования хронического гепатита (примерно у 80% пациентов) с высокой активностью процесса и быстрым переходом в ЦП.

Развитие суперинфекции проявляется обострением до того благоприятно протекающего хронического гепатита В, появлением симптомов интоксикации, желтухи, повышением активности АлАТ и АсАТ, а в последующем прогрессированием в ЦП.

Для оценки тяжести состояния больных острым гепатитом В (с/без дельта-агента) необходимо ориентироваться на степень выраженности синдрома интоксикации, цитолитического синдрома, а также снижение белково-синтетической функции печени, приводящей к развитию геморрагического синдрома. Синдром печеночной интоксикации включает слабость, адинамию, снижение аппетита вплоть до его полного отсутствия, головокружение, диспептические и вегетососудистые расстройства. При нарастании интоксикации слабость усиливается, появляются тахикардия, тошнота и рвота, боли в животе, размеры печени сокращаются, определяются ее мягкая (тестоватая) консистенция, «печеночный» запах, развиваются симптомы печеночной энцефалопатии (сонливость, заторможенность или возбуждение, негативизм, апатия или агрессия, нарушение ритма сна, кошмарные сновидения,

чувство «провалов», «хлопающий тремор», мелькание «мушек» перед глазами, эхолалия, сопор, прогрессирующий вплоть до полного отсутствия сознания, арефлексии), возникают кровотечения различной локализации, чаще всего из желудочно-кишечного тракта [3].

Сочетанное действие ВГВ и VGD может приводить к развитию фульминантной формы ОВГ, характеризующейся острым тяжелым повреждением печени с нарушением ее синтетической функции, коагулопатией (*международное нормализованное отношение* — МНО >1,5; *протромбиновый индекс* — ПТИ <40%) и/или энцефалопатией у пациентов с отсутствием указаний на предшествующую патологию печени.

В зависимости от временного интервала от момента появления желтухи до развития названных симптомов выделяют: сверхострый, острый и подострый фульминантный гепатит. Указанные формы ОГ могут иметь клинические особенности и отличаться прогнозом. При сверхостром фульминантном гепатите, развившемся в пределах недели после появления желтухи, отмечается самый высокий, по сравнению с другими формами фульминантного гепатита, средний показатель выживаемости (до 30–40%). При острой печеночной недостаточности с развитием печеночной энцефалопатии в период от 8 дней до 4 недель от появления желтухи выживаемость больных самая низкая и составляет 5–10%. При подострой форме печеночной недостаточности печеночная энцефалопатия развивается в период от 5 до 24 недель после появления желтухи, выживаемость также низкая (10–20%), несмотря на то, что реже отмечается отек мозга и менее выражены признаки нарушения функции печени. В условиях отсутствия *ортотопической трансплантации печени* (ОТП) летальность при фульминантной форме гепатита любой этиологии достигает 80–90%.

Лечение больных острым гепатитом В

Лечение при остром гепатите В проводится в условиях инфекционного стационара, госпитализация больного обязательна [11].

В связи с тем что 90–95% больных острым гепатитом В выздоравливают, необходимость специфического противовирусного лечения у подавляющего большинства из них отсутствует [19]. Однако при тяжелой форме болезни с развитием печеночной комы могут быть использованы аналоги нуклеозидов. Основанием для такой стратегии могут являться имеющиеся, хотя и немногочисленные, данные о применении аналогов нуклеозидов/нуклеотидов. Лечение проводится одним из указанных препаратов в стандартной дозе 1 раз в сутки внутрь ежедневно: ламивудин (100 мг), энтекавир (0,5 мг), телбивудин (600 мг), тенофовир (300 мг) [32, 47]. Длительность курса лечения точно не определена, однако рекомендуется

проводить *противовирусную терапию* (ПВТ) не менее 3 месяцев после сероконверсии к анти-НВс или, по крайней мере, 12 месяцев после НВе-сероконверсии в отсутствие потери НВсAg (В2). Если пациент направляется на трансплантацию печени, то риск инфицирования трансплантата уменьшается при снижении уровня вирусной нагрузки независимо от статуса по НВсAg.

Применение *интерферона* (ИФН) в случае фульминантного течения ОГВ противопоказано.

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

С целью деконтаминации кишечника и профилактики развития бактериальных осложнений назначают антибиотики широкого спектра действия.

В случае обнаружения холестатического синдрома для уменьшения зуда кожи назначают урсодезоксихолевую кислоту (8–10 мг на 1 кг массы тела в сутки), адеметионин (400–800 мг/сут внутривенно или внутримышечно, для поддерживающей терапии внутрь 800–1600 мг/сут), проводится витаминотерапия – витамин А и витамин Е (аевит по 1 капсуле 2 раза в день).

При тяжелом течении болезни с развитием печеночной комы должен рассматриваться вопрос о выполнении неотложной ОТП, поскольку проведение этой операции позволяет увеличить выживаемость больных с 15% (без трансплантации) до 60–80%. Больной должен находиться в отделении интенсивной терапии, показаны постельный режим, предпочтительно (если возможно) энтеральное питание, которое при ухудшении состояния может быть заменено парентеральным. Следует избегать значительного ограничения белков, в ежедневный рацион включается около 60 г белка, вводятся сбалансированные аминокислотные смеси. Важно следить за полноценным опорожнением кишечника, при отсутствии самостоятельного стула рекомендуют очистительные клизмы.

Кроме того, на ранних стадиях печеночной энцефалопатии назначается лактулоза по 30 мл 3–4 раза в день. Вводится витамин К (3,0 мл 1% раствора викасола внутримышечно 1 раз в сутки). Для профилактики генерализации бактериальной или грибковой инфекции, сепсиса назначают антибиотики широкого спектра действия (например, ампициллин по 1,0 г 4 раза в день внутримышечно, цефалоспорины III–IV поколения, фторхинолоны, карбапенемы и др.), противогрибковые препараты. Поддерживающая терапия основывается на мониторинге состояния больного, наблюдении за появлением неврологи-

ческих симптомов, свидетельствующих о повышении внутричерепного давления, за гемодинамикой, функцией почек, уровнем глюкозы, электролитов, показателями кислотно-щелочного равновесия и пр. При появлении симптомов отека мозга необходимо провести интубацию трахеи для перевода больного в режим *искусственной вентиляции легких* (ИВЛ), приподнять головной конец кровати на 30°. Для седации используют пропофол.

При нарастании симптомов, указывающих на развитие внутричерепной гипертензии (гипертензия, брадикардия, нарушение дыхания, расширение зрачков и пр.) показано внутривенное введение маннитола из расчета 0,5–1,0 г/кг массы тела, при необходимости повторно. Снижению внутричерепного давления могут способствовать ИВЛ в режиме гипервентиляции (однако этот эффект кратковременен), применение барбитуратов (тиопентал или фенobarбитал), гипотермии.

Для достижения мочегонного эффекта используются антагонисты альдостерона (верошпирон 100–150 мг/сут). Психомоторное возбуждение может быть купировано низкими дозами бензодиазепинов (диазепам внутримышечно 2–5 мл 0,5% раствора), вводится натрия оксидбутират в виде 20% раствора внутривенно медленно в дозе 70–120 мг/кг в сутки. Для лечения печеночной энцефалопатии показан L-орнитин-Ласпартаг 20 г/сут, который предварительно разводят в 500 мл инфузионного раствора (максимальная скорость инфузии 5 г/ч, возможно повышение дозы до 40 г/сут).

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

Поскольку больные с фульминантным течением гепатита имеют высокий риск развития желудочно-кишечных кровотечений, необходимо в комплекс лечебных мероприятий включать блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов или ингибиторы протонной помпы.

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

Поддержание адекватного внутрисосудистого объема – важный этап в комплексной терапии больных с острой печеночной недостаточностью – осуществляется при помощи инфузий кол-

лоидных и кристаллоидных растворов, трансфузий 20% раствора альбумина. Гемодинамические сдвиги могут быть скорректированы введением допамина, адреналина.

Следует поддерживать метаболический гомеостаз, корригируя часто развивающиеся ацидоз, алкалоз, гипогликемию, снижение уровня фосфатов, магния и калия.

Фульминантное течение вирусных гепатитов может приводить к развитию полиорганной недостаточности, нередко — почечной недостаточности, что делает необходимым использование гемодиализа, плазмафереза. Предпринимались попытки использования биоискусственных систем с применением гепатоцитов человека или животных для выполнения экстракорпоральной детоксикации или замещения белково-синтетической функции печени; в небольших рандомизированных исследованиях было зарегистрировано повышение выживаемости пациентов при подострой печеночной недостаточности, однако FDA (Food and Drug Administration) рекомендует проведение дальнейших исследований в этой области. Большие надежды возлагали на проведение альбуминового диализа при помощи системы MARS (Molecular Adsorbent Recycling System), которая позволяет через полупроницаемую мембрану удалить из кровотока токсичные субстанции, в избытке накапливающиеся в организме больного с печеночно-клеточной недостаточностью. Но доказательств того, что имеющиеся в настоящее время искусственные системы поддержки печени надежно снижают летальность, не было получено, в связи с чем они не рекомендуются для использования вне клинических испытаний, их будущее в лечении острой печеночной недостаточности остается неясным [44].

Хронический гепатит В

Согласно МКБ-10 хронический гепатит В регистрируется под кодами:

В 18.1 — хронический гепатит В без дельта-агента;

В 18.0 — хронический гепатит В с дельта-агентом.

Естественное течение хронической ВГВ-инфекции

Исследования по длительному наблюдению естественного течения хронического гепатита В показали, что после установления диагноза кумулятивная частота развития цирроза печени в ближайшие 5 лет составляет от 8 до 20%, его декомпенсации в последующие 5 лет — 20%, а вероятность выживаемости больного компенсированным циррозом в течение 5 лет — 80–86%. У пациентов с декомпенсированным ЦП прогноз

выживаемости в течение 5 лет крайне неблагоприятен и составляет 14–35%. Ежегодная заболеваемость гепатоцеллюлярной карциномой у больных с установленным диагнозом цирроза в исходе ХГВ составляет 2–5% и различается в ряде географических регионов.

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

В течении ХГВ возможно как спонтанное, так и обусловленное лечением прекращение продукции HBeAg и вслед за этим появление в крови антител к нему (анти-HBe), что принято называть «сероконверсией по HBeAg». Спонтанная или обусловленная лечением сероконверсия по HBeAg обычно сопровождается снижением уровня ДНК ВГВ до минимальных значений вплоть до неопределяемого уровня; нормализацией активности АлАТ и АсАТ; значительным гистологическим улучшением — уменьшением степени некровоспалительных изменений (если пациент находился в иммуноактивной фазе HBe-позитивного гепатита В). Спонтанное прекращение активной репликации вируса, сопровождающееся сероконверсией по HBeAg, происходит с частотой 5–20% в год, преимущественно у молодых людей до 30 лет. Снижение вирусной нагрузки ниже 2000 МЕ/мл, а также активности гепатита до минимальной степени позволяет считать пациента неактивным носителем вируса гепатита В. Исчезновение HBeAg и сероконверсия с наличием анти-HBe в крови может происходить спонтанно в 1–3% случаев в год, обычно после нескольких лет постоянно отрицательного теста на наличие в крови ДНК ВГВ.

Фаза иммунной толерантности

Фаза иммунной толерантности регистрируется, как правило, у молодых, инфицированных в детстве людей, продолжается в среднем до 20–30-летнего возраста, характеризуется отсутствием иммунного реагирования на инфекцию ВГВ; как следствие у таких лиц не регистрируется

гистологическая активность гепатита, показатели АлАТ и АсАТ в норме, определяется очень высокий уровень вирусемии — 10^8 МЕ/мл и выше.

Иммуноактивная фаза, или стадия иммунного клиренса

Иммуноактивная фаза, или стадия иммунного клиренса, характеризуется клинико-лабораторной картиной гепатита различной степени гистологической активности, повышением активности АлАТ и АсАТ, высоким уровнем вирусемии (10^6 – 10^{10} МЕ/мл) на фоне сохраняющегося НВеАг и отсутствием анти-НВе. В основе патогенеза этой стадии болезни лежит иммуноопосредованный лизис гепатоцитов, инфицированных ВГВ. Длительность фазы иммунного клиренса различна (от нескольких лет до десятилетий), что, в свою очередь, определяет риск развития ЦП: он тем выше, чем дольше длится данная фаза болезни. Диагноз формулируется как хронический НВеАг-позитивный гепатит В*.

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

У 10–30% инфицированных ВГВ после сероконверсии НВеАг сохраняются уровень вирусемии в диапазоне 10^3 – 10^6 МЕ/мл и повышенная активность АлАТ — развивается хронический НВеАг-негативный гепатит В***.

Фаза реактивации

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

Существует вариант ВГВ-инфекции, когда НВсАг не обнаруживается, однако в плазме крови и/или ткани печени может выявляться ДНК

* Критериями диагноза неактивного носительства ВГВ являются: отсутствие НВеАг и наличие анти-НВе, нормальные показатели АлАТ и АсАТ, а также уровень ДНК ВГВ в крови, как правило, менее 2000 МЕ/мл.

** Критериями диагноза НВеАг-негативного хронического гепатита В являются: отсутствие НВеАг и наличие анти-НВе, повышенные значения АлАТ и АсАТ, уровень ДНК ВГВ более 2000 МЕ/мл, умеренная или высокая активность гепатита по данным гистологического исследования ткани печени.

*** Критериями диагноза НВеАг-негативного хронического гепатита В являются: отсутствие НВеАг и наличие анти-НВе, повышенные значения АлАТ и АсАТ, уровень ДНК ВГВ более 2000 МЕ/мл, умеренная или высокая активность гепатита по данным гистологического исследования ткани печени

ВГВ. Такую ВГВ-инфекцию называют латентной. Следует отметить, что об истинно латентной ВГВ-инфекции можно говорить лишь в том случае, если НВсАг не определяется современными высокочувствительными лабораторными методами (с чувствительностью не ниже 0,01 МЕ/мл). Часто при латентной инфекции в крови могут выявляться анти-НВс, а уровень вирусемии (если вирус обнаруживается в крови), как правило, низкий (менее 200 МЕ/мл). Клиническое значение латентной ВГВ-инфекции пока окончательно не определено, изучаются онкогенный потенциал данного варианта, его роль в прогрессировании заболевания у больных с поражением печени другой этиологии (ВГС, алкоголь и т. д.), а также возможность передачи вируса при переливании крови или органном донорстве, спонтанной или вследствие иммуносупрессии реактивации ВГВ с развитием хронического гепатита В [50].

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

- роль НВсАг как единственного и основного маркера скрининга ВГВ-инфекции требует пересмотра [27];

- клиренс НВсАг и наличие анти-НВс в сыворотке крови не являются абсолютным признаком элиминации вируса из организма [48, 50];

- латентная ВГВ-инфекция может быть причиной развития посттрансфузионного гепатита и поражения печени у реципиентов донорских органов, поэтому для скрининга крови и донорских органов на наличие ВГВ одного только теста на НВсАг недостаточно, необходимо также исследование на наличие анти-НВс и использование высокочувствительных методов для выявления ДНК ВГВ [65];

- длительная иммуносупрессивная терапия может привести к активации латентной ВГВ-инфекции с развитием тяжелого поражения печени вплоть до фульминантного гепатита, поэтому перед началом такой терапии требуется тщательное вирусологическое обследование, а при выявлении латентной ВГВ-инфекции необходим постоянный мониторинг в ходе и после лечения уровня вирусемии (количественное определение ДНК ВГВ в сыворотке крови) и биохимических печеночных тестов — АлАТ, АсАТ, *гамма-глутамилтранспептидазы* (ГГТП), *щелочной фосфатазы* (ЩФ) и фракций билирубина [38, 62];

- не исключается онкогенный потенциал латентной ВГВ-инфекции, при ее наличии требуется регулярное наблюдение за больным (динамический УЗ-контроль и определение уровня α -фетопroteина не реже 1–2 раз в год) [55, 61].

В табл. 2 представлены основные лабораторные и морфологические характеристики, позволяющие диагностировать фазу течения хронической ВГВ-инфекции и вариант хронического гепатита В.

Таблица 2

Лабораторные показатели и морфологическая характеристика хронической ВГВ-инфекции в зависимости от фазы течения заболевания и HBeAg-статуса пациента

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

Скрининг на гепатит В

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

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

1. Беременные женщины (в I и III триместрах беременности).
2. Реципиенты крови и ее компонентов, органов и тканей (при подозрении на гепатит В и в течение 6 месяцев с момента трансфузии или трансплантации).
3. Персонал медицинских организаций (при приеме на работу и далее 1 раз в год, дополнительно — по показаниям).
4. Пациенты центров и отделений гемодиализа, пересадки почки, сердечно-сосудистой и легочной хирургии, гематологии (при поступлении и при необходимости по клиническим и эпидемиологическим показаниям).
5. Пациенты перед выполнением плановых хирургических вмешательств, перед проведением

химиотерапии (не ранее 30 дней до поступления или начала процедур).

6. Больные с хроническими заболеваниями, в том числе с поражением печени (в процессе первичного клинико-лабораторного обследования, дополнительно — по показаниям).

7. Пациенты наркологических и кожно-венерологических диспансеров, кабинетов, стационаров, исключая больных дерматомикозами и чесоткой (при постановке на учет и далее не реже 1 раза в год, дополнительно — по показаниям).

8. Опекаемые и персонал учреждений с круглосуточным пребыванием детей или взрослых (при поступлении и далее не реже 1 раза в год, дополнительно — по показаниям).

9. Контактные лица в очагах гепатита В (острой и хронических форм) — не реже 1 раза в год; через 6 месяцев после разобщения или выздоровления (смерти) больного.

10. Лица, относящиеся к группам риска по заражению ВГВ (при выявлении факторов риска):

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

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

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

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

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

15. Пациенты с заболеваниями печени неясной этиологии (в процессе первичного клинико-лабораторного обследования).

Лабораторная диагностика гепатита В

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

Иммунохимические методы

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

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

Определение концентрации HBsAg

В последние годы стало доступным измерение концентрации HBsAg в сыворотке крови. Было показано, что определение уровня HBsAg может использоваться как дополнительный критерий при дифференциальной диагностике ХГВ и неактивного носительства ВГВ: концентрация HBsAg ниже 1000 МЕ/мл с большей вероятностью свидетельствует в пользу неактивного носительства вируса, хотя иногда может наблюдаться и при ХГВ [24]. Кроме того, этот показатель в ряде случаев может применяться при мониторинге противовирусной терапии ХГВ с целью прогнозирования ее эффективности (см. раздел «Лечение хронического гепатита В»).

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

Анти-HBc — антитела к белку нуклеокапсида ВГВ. Анти-HBc класса IgM являются

маркером ОГВ, однако могут выявляться и при обострении ХГВ, и при реактивации инфекции. Анти-HBc IgG — маркер как перенесенной, так и хронической инфекции, сохраняются пожизненно и могут быть единственным серологическим маркером латентной формы инфекции.

HBeAg — неструктурный белок ВГВ, косвенно указывающий на активную репликацию вируса. Является одним из ключевых маркеров при обследовании больных ХГВ, необходим для определения фазы течения инфекции (HBeAg-положительный или HBeAg-негативный ХГВ) и контроля эффективности ПВТ (см. раздел «Лечение хронического гепатита В»).

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

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

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

Молекулярно-биологические методы

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

Обнаружение ДНК ВГВ (качественное исследование)

ДНК ВГВ начинает обнаруживаться в крови в среднем через месяц после инфицирования и является первым диагностическим маркером ГВ, опережая появление HBsAg на 10–20 дней [23]. Исследование на ДНК ВГВ позволяет проводить

Таблица 3

Результаты лабораторных исследований при различных вариантах инфекции, вызванной ВГВ

Маркёр	ОГВ	Пере- несенный ГВ	Иммунитет после вакци- нации	Фаза иммун- ной толерант- ности	ХГВ, НВеАg- позитивный	ХГВ, НВеАg- негативный	Носитель- ство ВГВ	Латентная ВГВ- инфекция
НВsАg	+	—	—	+	+	+	+	—
Анти-НВs	—	+	+	—	—	—	—	—
Анти-НВс IgG	-/+	+	—	+	+	+	+	+/-
Анти-НВс IgM	+	—	—	—	—	—	—	—
НВеАg	+/-	—	—	+	+	—	—	—
Анти-НВе	-/+	+	—	—	—	+	+	—
ДНК ВГВ	+	—	—	+++	++	+	+/-	+/-

раннюю диагностику ОГВ, выявлять скрытые (латентные) формы гепатита и мутантные по НВsАg штаммы вируса. Кроме того, качественное исследование на ДНК ВГВ проводится для оценки вирусологического ответа при лечении аналогами нуклеозидов/нуклеотидов (см. табл. 2, 3). Для мониторинга эффективности ПВТ необходимо использовать высокочувствительные (ультрачувствительные) тесты, аналитическая чувствительность которых составляет не менее 20 МЕ/мл [9].

Качественное исследование на ДНК ВГВ проводится:

- контактным лицам в очаге ГВ;
- донорам крови, органов и тканей;
- больным с признаками хронического гепатита неуточненной этиологии;
- больным с подозрением на латентную форму ГВ;
- лицам, у которых выявляются анти-НВс при отсутствии НВsАg, перед проведением и в процессе иммуносупрессивной терапии (каждые 1–3 месяца);
- больным ХГВ во время лечения аналогами нуклеозидов/нуклеотидов.

Количественное определение ДНК ВГВ

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

Количественное определение ДНК ВГВ является принципиально важным условием обследования всех больных ХГВ. Этот анализ используется для уточнения фазы течения заболевания (ХГВ,

неактивное носительство ВГВ), а также для мониторинга эффективности противовирусного лечения (см. табл. 11).

Определение генотипа вируса гепатита В

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

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

Генотип ВГВ является фактором, от которого может зависеть эффективность противовирусной терапии. При лечении препаратами *пегилированного интерферона* (ПЭГ-ИФН) НВеАg-позитивных больных ХГВ наблюдается более высокая частота сероконверсии по НВеАg у пациентов с генотипом А, чем у пациентов с генотипами С и D [25, 33, 41, 43]. У НВеАg-негативных пациентов с генотипом D снижение концентрации ДНК ВГВ менее чем в 100 раз при отсутствии какого-либо снижения концентрации НВsАg на 12-й неделе лечения ПЭГ-ИФН свидетельствует

Таблица 4

Мутации устойчивости и чувствительность ВГВ к противовирусным препаратам [32, 45]

Вариант мутаций в геноме ВГВ	Степень чувствительности к препарату				
	ламивудин	телбивудин	энтекавир	адефовир	тенофовир
M204I/V	R	R	I	S	S
N236T	S	S	S	R	I
A181T/V	R	R	S	R	I
A181T/V+N236T	R	R	S	R	R
L180+M204I/V±I169T±V173L±M250V	R	R	R	S	S
L180M+M204I/V±T184G±S202I/G	R	R	R	S	S

Примечание. S — вирус чувствителен к препарату, R — вирус устойчив к препарату, I — чувствительность вируса к препарату снижена, возможно возникновение устойчивости.

о низкой вероятности ответа на ПВТ [58, 59]. Выявлено, что генотип ВГВ не влияет на вирусологический ответ при использовании аналогов нуклеозидов и нуклеотидов [70].

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

Определение мутаций устойчивости ВГВ к противовирусным препаратам

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

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

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

Лечение хронического гепатита В

Основная цель лечения хронического гепатита В — профилактика прогрессирующего поражения печени с развитием ЦП и ГЦК, что возможно при условии стойкого подавления репликативной активности вируса и означает исчезновение ДНК ВГВ из сыворотки крови. В настоящее время среди суррогатных маркеров эффективности лечения также рассматривают нормализацию АлАТ и АсАТ, улучшение гистологической картины, клиренс или сероконверсию HBeAg (для HBeAg-положительных больных) — см. табл. 11 [32].

Препараты, которые используются для лечения хронического гепатита В

Интерферон альфа представляет собой семейство различных низкомолекулярных белков, которые синтезируются фибробластами, эпителиальными клетками, гепатоцитами, дендритными клетками, В-лимфоцитами, моноцитами в ответ на вирусную и антигенную стимуляцию. Интерферон альфа связывается со специфическими мембранными рецепторами на поверхности клеток и индуцирует продукцию большого числа белков (фермента 2'5'-олигоденилатсинтетазы, протеинкиназы, белка Mx и некоторых других), оказывающих непосредственное ингибирующее влияние на репликацию вирусов. Препарат характеризуется широким спектром нежелательных явлений, которые встречаются с различной частотой и, как правило, обратимы после прекра-

Таблица 5

Режим дозирования ламивудина у больных с нарушением азотовыделительной функции почек

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

щения лечения. Противопоказаниями являются декомпенсированный ЦП (альбумин <35 г/дл, билирубин >35 мкмоль/л, ПТИ <70%), выраженные психические нарушения, тяжелые заболевания сердца, неконтролируемая артериальная гипертензия, беременность.

Стандартный интерферон альфа вводят подкожно в дозе 5 млн ЕД ежедневно или 10 млн ЕД 3 раза в неделю. Рекомендованная продолжительность лечения при HBeAg-позитивном ХГВ 16–24 недели, при HBeAg-негативном – не менее 48 недель [47].

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

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

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

Таблица 7

Режим дозирования телбивудина в зависимости от клиренса креатинина

Клиренс креатинина, мл/мин	Рекомендуемая доза, мг/сут
>50	600
30–49	400
<30	200
Диализ	200 после диализа

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

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

Энтекавир (нуклеозидный аналог гуанозина) применяют в дозах 0,5 мг/сут (для первичных больных) и 1 мг/сут (для больных с резистентностью к ламивудину и больных с декомпенсированным ЦП). Рекомендуют принимать натощак, особенно пациентам с исходной резистентностью к ламивудину. Выводится из организма преимущественно почками, поэтому у больных с почечной недостаточностью требуется коррекция дозы в зависимости от скорости клубочковой фильтрации, оцениваемой по клиренсу креатинина (табл. 6).

Телбивудин (нуклеозидный аналог тимидина) применяют в дозе 600 мг/сут. У пациентов с нарушением функции почек необходима коррекция дозы (табл. 7).

Тенофовир (нуклеотидный аналог аденина) назначают в дозе 300 мг/сут. У больных с нарушением функции почек требуется коррекция дозы (табл. 8), у всех пациентов до начала терапии и, если на то имеются клинические показания, во

Таблица 6

Дозировка энтекавира в зависимости от клиренса креатинина

Клиренс креатинина, мл/мин	Первичные больные	Больные с исходной резистентностью к ламивудину
>50	0,5 мг 1 раз в сутки	1 мг 1 раз в сутки
30–<50	0,5 мг каждые 48 часов	1 мг каждые 48 часов
10–<30	0,5 мг каждые 72 часа	1 мг каждые 72 часа
<10, гемодиализ* или длительный амбулаторный перитонеальный диализ	0,5 мг каждые 5–7 дней	1 мг каждые 5–7 дней

*Энтекавир следует принимать после сеанса гемодиализа.

Таблица 8

Режим дозирования тенофовира в зависимости от клиренса креатинина

Клиренс креатинина, мл/мин	Рекомендуемая доза
>50	300 мг/сут
30–49	300 мг каждые 48 часов
10–29	Препарат назначать не рекомендуется, включая пациентов, которым необходим гемодиализ

время ее проведения рекомендуется рассчитывать клиренс креатинина. У больных с риском развития нарушения функции почек следует проводить регулярный мониторинг расчетного клиренса креатинина и концентрации фосфора в сыворотке крови. Тенофовир не следует использовать одновременно с нефротоксическими лекарственными средствами или в случае недавнего использования препаратов подобного рода. Безопасность и эффективность его применения у лиц с клиренсом креатинина от 30 до 49 мл/мин не определены, и поэтому следует оценивать соотношение потенциальной пользы от терапии тенофовиром и возможного риска токсического воздействия на почки. Если все же есть необходимость использования препарата, то требуется коррекция интервалов между приемами. У таких больных следует вести тщательное наблюдение за функцией почек.

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

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

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

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

Обследование пациента перед началом противовирусного лечения

Перед началом противовирусной терапии пациент должен быть обследован с обязательным определением тяжести поражения печени. Более того, все его родственники первой линии и его сексуальные партнеры должны быть обследованы на наличие маркёров ВГВ-инфекции (HBsAg, анти-HBc, анти-HBs) и вакцинированы, если перечисленные маркёры у них не определяются.

Обследование пациента для оценки тяжести повреждения печени должно включать:

- клинический анализ крови с обязательным подсчетом тромбоцитов и лейкоцитарной формулы;
- биохимические тесты: АлАТ, АсАТ, ГГТП, ЩФ, билирубин и его фракции, альбумин и глобулины;
- определение *протромбинового времени* (ПВ) или МНО;
- определение уровня α -фетопротеина;
- УЗИ брюшной полости.

Надо помнить, что на стадии гепатита активность АлАТ, как правило, выше активности АсАТ, при прогрессировании заболевания в цирроз это соотношение может меняться. Также в пользу развития ЦП обычно свидетельствуют уменьшение числа тромбоцитов, снижение концентрации сывороточного альбумина, повышение уровня гамма-глобулинов, удлинение ПВ или увеличение МНО.

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

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

Для определения степени некровоспалительной активности и стадии фиброза рекомендуется проведение биопсии печени, что оказывает принципиальное влияние на решение о необходимости

Таблица 9

Морфологическая диагностика степени некрвоспалительной активности гепатита

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

Таблица 10

Морфологическая диагностика стадии заболевания печени (выраженности фиброза)

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

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

противовирусного лечения. Альтернативой биопсии могут служить неинвазивные методы определения фиброза.

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

Морфологическая оценка гепатита В проводится по результатам *пункционной биопсии печени* (ПБП). Этот метод дает возможность установить степень выраженности фибротических и некрвоспалительных изменений органа. Полученные данные легко интерпретируются и поддаются полуколичественной оценке. Исследование проводится в динамике с целью определения прогрессирования поражения печени при ХГВ. ПБП позволяет оценить вклад сопутствующих заболеваний (стеатогепатит, гемохроматоз, аутоиммунный гепатит и т. д.) в патологический процесс и их влияние на течение болезни и эффективность лечения [6, 16, 20]. Необходимо помнить ряд ограничений при проведении биопсии, в частности, имеют значение опыт врача, осуществляющего пункцию, и морфолога, оценивающего выявленные изменения, малый объем образцов ткани печени, инвазивность процедуры и дискомфорт для пациентов, риск развития осложнений. ПБП, являясь «золотым стандартом» диагностики ХГВ, требует строгого соблюдения правил ее выполнения в условиях специализированных отделений (требования к проведению процедуры подробно опи-

саны в опубликованных ранее «Рекомендациях по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С» [20].

Морфологическая оценка хронического гепатита В

В этих целях применяются полуколичественные шкалы описания степени некрвоспалительных изменений и стадии фиброза в ткани печени — Knodell, Ishak, METAVIR и пр. (табл. 9, 10) [6, 16, 20, 37].

Неинвазивная диагностика фиброза. В исследованиях, проведенных за рубежом и в России, подтверждена диагностическая точность эластографии (эластометрии) и лабораторных тестов крови — ФиброТест и ФиброМетр V в неинвазивной оценке стадий фиброза печени при хроническом гепатите В [6, 13, 14, 15, 20]. Комбинация эластометрии и лабораторных тестов повышает точность оценки стадии фиброза.

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

К преимуществам метода относятся:

- неинвазивность;
- воспроизводимость;
- больший, чем при биопсии (в 100–200 раз), оцениваемый объем ткани печени;

- быстрота и удобство применения (обследование занимает в среднем 5 мин);
- немедленный ответ;
- оценка эффективности терапии;
- возможность обследования детей.

Интерпретация результатов эластометрии затруднена в случаях:

- избыточной массы тела (ИМТ > 35 кг/м²);
- выраженного стеатоза печени;
- высокой биохимической активности (АлАТ/АсАТ выше верхнего лимита нормы в 3 и более раз).

Критерии успешного результата исследования:

- интерквартильный коэффициент — не более 30% показателя эластичности;
- не менее 10 достоверных измерений в одной точке исследования;
- не менее 60% успешных измерений.

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

Интерпретация результатов ФиброТеста затруднена в случаях:

- остро гепатита В;
- внепеченочного холестаза (рак поджелудочной железы, холедохолитиаз);
- острого гемолиза;
- доброкачественной гипербилирубинемии;
- острого воспалительного заболевания;
- после трансплантации печени.

ФиброМетр V (компонент диагностической панели ФиброМетр) включает 5 показателей биохимического и клинического анализов крови — альфа-2-макроглобулин, ГГТП, мочевины, ПТИ (%), тромбоциты, дающих возможность оценивать выраженность фиброза с помощью дискриминантной функции. Указанный тест позволяет дифференцировать умеренный фиброз (F1–F2) от выраженного фиброза (F3) и от цирроза печени (F4).

Интерпретация результатов ФиброМетра V затруднена в случаях:

- детского возраста (до 18 лет);
- острого гепатита любой этиологии;
- почечной недостаточности;
- беременности.

Критерии эффективности лечения

Как уже упоминалось выше, критериями эффективности противовирусной терапии служат различные варианты ответа: биохимический, серологический, вирусологический и гистологический. Они используются в определенных временных промежутках как в период лечения, так

и после его окончания. Определение вирусологического ответа несколько отличается в зависимости от этапа ПВТ и используемых препаратов (препараты ИФН или аналоги нуклеозидов/нуклеотидов) — табл. 11.

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

Показания к противовирусной терапии

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

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

У больных циррозом назначать противовирусную терапию требуется при любом определяемом уровне виремии независимо от активности АлАТ. У больных с уровнем виремии <2000 МЕ/мл и активностью печеночного процесса необходимо исключить другую возможную причину поражения печени. Пациенты с декомпенсированным циррозом и определяемым уровнем ДНК ВГВ нуждаются в незамедлительном начале лечения аналогами нуклеозидов/нуклеотидов. Контроль над репликацией ДНК ВГВ в этих случаях может ассоциироваться со значительным улучшением клинического течения заболевания.

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

1. *Иммунотолерантные пациенты.* В этой группе HBeAg-положительные больные в возрасте до 30 лет с постоянно нормальным уровнем АлАТ и высокой вирусной нагрузкой, без признаков заболевания печени, отягощенной наследственностью по циррозу или ГЦК не нуждаются в немедленном выполнении биопсии или проведении ПВТ. По отношению к ним требуется динамическое наблюдение с повторным обследованием каждые 3–6 месяцев. Если возраст таких пациен-

Таблица 11

Варианты ответа на противовирусную терапию

Вариант ответа	Определение
Биохимический ответ Устойчивый биохимический ответ	Нормализация активности АлАТ. Оценивается каждые 3 месяца в процессе лечения и после его окончания Нормальный уровень АлАТ в течение не менее 1 года после окончания лечения при исследовании не реже 1 раза в 3 месяца
Серологический ответ по HBeAg (применяется только для HBeAg-позитивного ХГВ) Устойчивый серологический ответ по HBeAg Серологический ответ по HBsAg	Элиминация HBeAg с сероконверсией в анти-HBe Отсутствие HBeAg с сероконверсией в анти-HBe в течение не менее 1 года после окончания лечения Клиренс HBsAg с формированием анти-HBsAg (применим ко всем категориям больных ХГВ)
Вирусологический ответ при лечении препаратами ИФН/ПЭГ-ИФН Устойчивый вирусологический ответ Вирусологический рецидив	Концентрация ДНК ВГВ ниже 2000 МЕ/мл. Оценивается на 6-м месяце лечения, после его окончания, через 6 и 12 месяцев после завершения терапии Концентрация ДНК ВГВ ниже 2000 МЕ/мл в течение не менее 1 года после окончания лечения Возрастание концентрации ДНК ВГВ выше 2000 МЕ/мл после окончания терапии (если в процессе лечения был достигнут вирусологический ответ)
Вирусологический ответ при лечении аналогами нуклеозидов/нуклеотидов Первичная резистентность Вирусологический ответ Частичный вирусологический ответ Вирусологический прорыв Генотипическая резистентность	Снижение концентрации ДНК ВГВ менее чем в 10 раз (на $1 \log_{10}$) от начального уровня на 3-м месяце лечения Неопределяемая ДНК ВГВ при исследовании тестом с высокой чувствительностью (не ниже 20 МЕ/мл). Оценивается каждые 3–6 месяцев в зависимости от тяжести поражения печени и используемого препарата* Определяемая ДНК ВГВ на 6-м месяце лечения при условии, что ее концентрация снизилась более чем в 10 раз (на $1 \log_{10}$) от начального уровня Подтвержденное возрастание концентрации ДНК ВГВ более чем в 10 раз (на $1 \log_{10}$) от минимального уровня, достигнутого в процессе лечения Устойчивость ВГВ к противовирусным препаратам, подтвержденная выявлением мутаций в геноме вируса**
Гистологический ответ	Снижение индекса гистологической активности не менее чем на 2 единицы и отсутствие признаков усугубления фиброза
Полный ответ на лечение Устойчивый полный ответ	Элиминация HBsAg при наличии биохимического и вирусологического ответов Отсутствие HBsAg при сохранении биохимического и вирусологического ответов в течение не менее 1 года после окончания лечения

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

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

тов выше 30 лет и/или они имеют отягощенный анамнез по циррозу или ГЦК, то должна рассматриваться возможность выполнения биопсии и назначения лечения.

HBeAg-негативные пациенты с постоянно нормальным значением АлАТ (контроль последней выполняется в среднем 1 раз в 3 месяца в течение не менее года), с уровнем ДНК ВГВ

выше 2000 МЕ/мл, но ниже 20000 МЕ/мл, без очевидных признаков заболевания печени не нуждаются в незамедлительном проведении биопсии или лечения (В1). Этим лицам необходимо тщательное динамическое наблюдение с измерением АлАТ каждые 3 месяца и уровня ДНК ВГВ каждые 6–12 месяцев в течение не менее 3 лет (С1). После 3 лет наблюдения

Таблица 12

Эффективность различных противовирусных препаратов у больных хроническим HBeAg-позитивным гепатитом В при лечении в течение года и более, %

Показатель	ПЭГ-ИФН*		Ламивудин	Энтекавир	Телбивудин	Тенофовир
	альфа-2а	альфа-2б				
ДНК ВГВ <60–80 МЕ/мл	14	7	36–44	67	60	76
Сероконверсия HBeAg#	32	29	16–18	21	22	21
При длительном лечении (годы)	–	–	47 (3,0)	41 (5,0)	42 (4,0)	31 (3,0)
Нормализация АЛАТ	41	32	41–72	68	77	68
Клиренс HBsAg	3	7	0–1	2	0,5	3
При длительном лечении (годы)	–	8 (4,5 года наблюдения)	0–3 (3,0)	5 (2,0)	1 (2,0)	10 (4,0)

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

В 80–90% случаев вирусологический ответ (авиремия и сероконверсия HBeAg в анти-HBe) сохраняется после завершения лечения.

Таблица 13

Эффективность различных противовирусных препаратов у больных хроническим HBeAg-негативным гепатитом В при лечении в течение года и более, %

Показатель	ПЭГ-ИФН альфа-2а*	Ламивудин	Энтекавир	Телбивудин	Тенофовир
ДНК ВГВ <60–80 МЕ/мл	19	73	90	88	93
Нормализация АЛАТ	59	79	78	74	76
Клиренс HBsAg	4	0	0	0	0
При длительном лечении (годы)	12,2 (5,0)	<1 (4,0)	–	<1 (2,0)	0 (4,0)

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

в отношении них применяются те же принципы, что и ко всем неактивным хроническим носителям ВГВ.

2. Пациенты с активным течением ХГВ. В данной группе HBeAg-позитивные и HBeAg-негативные больные с АЛАТ выше нормы в 2 раза и уровнем ДНК ВГВ выше 20000 МЕ/мл могут начинать противовирусное лечение без проведения биопсии печени (В1). Биопсия или исследование печеночной ткани неинвазивными методами у этой категории лиц могут быть полезны для диагностики, но, как правило, полученный результат не влияет на решение о проведении терапии (В1).

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

Предикторы успешного лечения до начала противовирусной терапии

1. Для пациентов, лечение которым проводится ИФН/ПЭГ-ИФН, при HBeAg-позитивном ХГВ предикторами сероконверсии в анти-HBe считаются исходно низкая вирусная нагрузка (ДНК ВГВ ниже 2×10^8 МЕ/мл), высокий уровень АЛАТ (в 2–5 раз выше верхней границы нормы); генотипы А и В ассоциируются с большей частотой сероконверсии в анти-HBe и потерей HBsAg

в сравнении с генотипами D и C [25, 33]. При HBeAg-негативном ХГВ четкие прогностические факторы успешного лечения до его инициации отсутствуют.

2. Для пациентов, лечение которым проводится аналогами нуклеозидов/нуклеотидов, при HBeAg-позитивном ХГВ предикторами сероконверсии в анти-HBe служат низкая вирусная нагрузка (ДНК ВГВ ниже 2×10^8 МЕ/мл), высокий уровень АЛАТ, высокая активность патологического процесса по данным биопсии печени (А1). Генотип ВГВ не оказывает значимого влияния на вирусологический ответ.

Предикторы ответа в период противовирусной терапии

1. Для пациентов, лечение которым проводится ИФН/ПЭГ-ИФН, при HBeAg-позитивном ХГВ снижение уровня ДНК ВГВ ниже 20000 МЕ/мл на 12-й неделе ассоциируется с 50% вероятностью анти-HBe-сероконверсии. Если за этим следует иммунологически опосредованное повышение активности АЛАТ, то связь с вероятностью анти-HBe-сероконверсии становится еще более сильной. В недавно проведенных исследованиях было показано, что снижение уровня HBsAg менее 1500 МЕ/мл на 12-й неделе лечения служит четким предиктором анти-HBe-сероконверсии (С2). Напротив, уровень HBsAg

более 20000 МЕ/мл или отсутствие его снижения на 12-й неделе лечения ассоциируется с очень низкой вероятностью последующей анти-НВе-сероконверсии (С2). Показатель НВеAg на 24-й неделе лечения также может иметь предсказательное значение для последующей анти-НВе-сероконверсии (В2).

При НВеAg-негативном ХГВ снижение уровня ДНК ВГВ ниже 20000 МЕ/мл на 12-й неделе терапии ассоциируется с 50% вероятностью устойчивого ответа после ее окончания. Комбинация отсутствия снижения уровня НВsAg с падением уровня ДНК ВГВ менее $2\log_{10}$ МЕ/мл — предиктор отсутствия ответа на лечение для НВеAg-негативных европейцев с генотипом D (В2). Несколько недавних исследований доказали, что снижение величины НВsAg является предиктором УВО (по окончании терапии) и клиренса НВsAg. Однако необходимы дальнейшие исследования для оптимизации использования динамики НВsAg в клинической практике [59].

2. Вирусологический ответ (неопределяемый уровень ДНК ВГВ) на 24-й неделе лечения ламивудином или телбивудином ассоциируется с низкой вероятностью развития резистентности, повышением вероятности УВО как у НВеAg-положительных, так и у НВеAg-негативных больных с более высоким шансом сероконверсии в анти-НВе у НВеAg-положительных пациентов. Снижение уровня НВsAg во время лечения аналогами нуклеозидов/нуклеотидов у НВеAg-положительных пациентов может свидетельствовать в пользу последующего клиренса НВеAg или НВsAg (С2).

Терапевтические стратегии

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

Преимуществами интерферона-альфа являются отсутствие генотипической резистентности к лечению, недостатками — широкий спектр противопоказаний к лечению (в том числе декомпенсированный ЦП), а также нежелательных явлений.

К преимуществам аналогов нуклеозидов/нуклеотидов относят выраженное противовирусное действие (авиремия наблюдается в течение года в 65–80% случаев), удобный режим дозирования и низкую частоту нежелательных явлений, к недостаткам — быстрый рецидив после отмены терапии (что обычно лежит в основе неопределенно длительного периода лечения), возможность развития резистентности к лечению (минимальный риск при применении энтекавира и тенофовира).

Энтекавир и тенофовир, сильнейшие ингибиторы ВГВ с высоким барьером резистентности, могут с уверенностью использоваться как препараты первой линии (А1). Остальные аналоги

нуклеозидов/нуклеотидов применяются, когда энтекавир и тенофовир недоступны либо в особых группах пациентов. Ламивудин из-за высокой частоты развития устойчивых штаммов вируса при длительном применении не относится к препаратам выбора в лечении ХГВ. Телбивудин, мощный ингибитор ВГВ, демонстрирует низкую частоту резистентности в случаях, когда исходная вирусная нагрузка составляет менее 2×10^8 МЕ/мл для НВеAg-положительных больных и менее 2×10^6 МЕ/мл для НВеAg-негативных больных при условии авиремии через 6 месяцев терапии.

Лечение с определенной продолжительностью

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

Комбинация ПЭГ-ИФН с ламивудином не рекомендуется, так как не дает преимуществ в достижении УВО (А1) [41]. Сочетание ПЭГ-ИФН с телбивудином потенцирует противовирусный эффект, но не показано в клинической практике из-за высокого риска развития тяжелой полинейропатии (А1). Информация о комбинации ПЭГ-ИФН с другими аналогами нуклеозидов/нуклеотидов ограничена в связи с тем, что такая форма терапии в настоящее время не рекомендуется.

При назначении аналогов нуклеозидов/нуклеотидов лечение с определенной продолжительностью может быть рекомендовано НВеAg-положительным пациентам при условии сероконверсии в анти-НВе, которая у них должна наступить в процессе терапии. Именно этот факт делает планирование противовирусного лечения непредсказуемым на его старте, поскольку время наступления сероконверсии в анти-НВе не известно.

Если при лечении аналогами нуклеозидов/нуклеотидов НВеAg-положительных больных наступает сероконверсия в анти-НВе, то требуется консолидирующая терапия продолжительностью 12 месяцев. У таких пациентов предполагаемый УВО составляет 40–80% (В1).

Долгосрочная терапия аналогами нуклеозидов/нуклеотидов

Указанная стратегия применяется к пациентам с отсутствием прогностических факторов достижения УВО как до, так и во время тера-

пии, например для HBeAg-положительных больных без сероконверсии в анти-HBe на фоне лечения, а также для HBeAg-негативных больных. Эта же стратегия рекомендуется больным с циррозом печени независимо от их HBeAg-статуса или достижения сероконверсии в анти-HBe на фоне лечения (С1). Таким пациентам в качестве терапии первой линии рекомендуют энтекавир или тенофовир. Независимо от используемого препарата оптимальной целью лечения служит достижение стойкой и продолжительной авиремии. У подавляющего большинства пациентов на фоне приема энтекавира или тенофовира в течение 3 и более лет поддерживается вирусологическая ремиссия.

Неудачи при проведении противовирусной терапии

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

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

Частичный вирусологический ответ может встречаться при лечении аналогами нуклеозидов/нуклеотидов. В случае использования ламивудина или телбивудина (препараты с низким барьером резистентности) у пациентов с частичным вирусологическим ответом на 24-й неделе необходимо сменить терапию и назначить энтекавир или тенофовир (А1). Оптимальная лечебная тактика при частичном вирусологическом ответе на энтекавир или тенофовир в настоящее время еще обсуждается. Если у таких больных наблюдается снижение уровня ДНК ВГВ, лечение этими препаратами, имеющими высокий барьер резистентности, можно продолжить, но контроль уровня ДНК ВГВ должен осуществляться чаще (В1). Некоторые эксперты считают, что возможно добавление второго препарата при условии, что пациент правильно выполняет врачебные рекомендации; делается это для предупреждения резистентности в процессе долгосрочного лечения (С2).

Вирусологический прорыв у пациентов, четко следующих рекомендациям врача, означает формирование резистентных штаммов вируса. Наличие резистентности должно быть подтверж-

дено (см. выше). Следует отметить, что вирусологический прорыв при назначении энтекавира и тенофовира встречается очень редко и, как правило, связан с нарушением врачебных рекомендаций.

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

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

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

Мониторирование пациентов на фоне противовирусного лечения и правила его прекращения

На фоне лечения ИФН/ПЭГ-ИФН форменные элементы крови и уровень сывороточной АлАТ должны исследоваться каждый месяц, уровень тиреотропного гормона — каждые 3 месяца.

У HBeAg-положительных больных HBeAg, анти-HBe, ДНК ВГВ должны быть исследованы на 6-м и 12-м месяцах лечения, а также через 6 и 12 месяцев после его окончания. Лечение можно считать успешным, если после его завершения сохраняются устойчивая сероконверсия в анти-HBe, нормальные показатели АлАТ и уровень ДНК ВГВ ниже 2000 МЕ/мл (А1). Тем не менее, пациенты с сероконверсией в анти-HBe нуждаются в длительном наблюдении из-за вероятности обратной сероконверсии в HBeAg или развития HBeAg-негативного ХГВ (А1). Через 12 месяцев после анти-HBe-сероконверсии у больных с неопределяемым уровнем ДНК ВГВ необходимо исследовать HBsAg, поскольку у них отмечается отсроченное исчезновение HBsAg. Если пациент становится HBsAg-негативным, то возникает необходимость определения у него анти-HBs. Если на фоне 3–6 месяцев применения ПЭГ-

ИФН наблюдается быстрое снижение концентрации ДНК ВГВ и/или HBsAg, то успешность терапии повышается. Напротив, если у HBeAg-позитивных пациентов, получающих ПЭГ-ИФН, уровень HBsAg не снижается менее 20 000 МЕ/мл или вообще не происходит какой-либо динамики к 3-му месяцу лечения, то вероятность достижения анти-HBe-сероконверсии можно считать очень низкой, что дает основания рассматривать вопрос о прекращении терапии с применением ПЭГ-ИФН (С2).

При HBeAg-негативном ХГВ уровень сывороточной ДНК ВГВ необходимо измерять на 6-м и 12-м месяцах лечения, а также через 6 и 12 месяцев после его окончания. Устойчивый вирусологический ответ с уровнем ДНК ВГВ менее 2000 МЕ/мл обычно ассоциируется с ремиссией заболевания. Достижение неопределяемого уровня ДНК ВГВ можно рассматривать как идеальный вариант УВО с высокой вероятностью последующего клиренса HBsAg, определение которого рационально выполнять через 12 месяцев после окончания терапии. У тех больных, которые стали HBsAg-негативными, целесообразно исследовать анти-HBs. Вместе с тем HBeAg-негативные пациенты с устойчивым ответом после лечения с использованием ПЭГ-ИФН (неопределяемый уровень ДНК ВГВ через 12 месяцев после его окончания) все равно должны длительно наблюдаться, поскольку риск реактивации заболевания все-таки остается, хотя и уменьшается с каждым последующим годом (A1). Частота клиренса HBsAg увеличивается после окончания терапии пегилированным интерфероном, но только у лиц с устойчивым вирусологическим ответом (см. табл. 12 и 13).

В тех случаях, когда у HBeAg-негативных пациентов, в частности с генотипом D, на 3-м месяце применения ПЭГ-ИФН не обнаруживается какого-либо снижения уровня сывороточного HBsAg в сочетании с динамикой вирусной нагрузки ДНК ВГВ $\geq 2\log_{10}$, вероятность УВО представляется очень низкой, что требует рассмотрения вопроса о прекращении использования ПЭГ-ИФН (B2).

Прекращение лечения аналогами нуклеозидов/нуклеотидов у HBeAg-позитивных пациентов

Обоснование: устойчивая сероконверсия в анти-HBe при уровне ДНК ВГВ менее 2000 МЕ/мл, нормальном значении АлАТ или даже клиренсе HBsAg (A1).

Исследование HBeAg и анти-HBe необходимо выполнять каждые 6 месяцев, уровень ДНК ВГВ измерять каждые 3–6 месяцев в период лечения. Супрессия ДНК ВГВ до неопределяемого уровня с последующей сероконверсией HBeAg в анти-HBe ассоциируется с биохимическим и гистологическим ответом. Считается, что лечение

аналогами нуклеозидов/нуклеотидов может быть закончено через 12 месяцев после сероконверсии HBeAg в анти-HBe, однако часть таких больных может нуждаться в возобновлении терапии из-за рецидива виремии и/или обратной сероконверсии анти-HBe в HBeAg. В целом, лечение аналогами нуклеозидов/нуклеотидов может продолжаться длительно до клиренса HBsAg с или без последующей сероконверсии в анти-HBs, особенно у пациентов с тяжелым фиброзом или циррозом печени. Требуется контролировать HBsAg с 12-месячным интервалом после сероконверсии HBeAg в анти-HBe.

Длительная терапия аналогами нуклеозидов/нуклеотидов

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

Следует отметить, что клиренс HBsAg во время или после окончания лечения аналогами нуклеозидов/нуклеотидов как у HBeAg-позитивных, так и у HBeAg-негативных больных наблюдается редко и только при длительном лечении (см. табл. 12 и 13).

Аналоги нуклеозидов/нуклеотидов выводятся почками, соответственно во всех случаях перед началом лечения необходимо исследовать уровень и клиренс креатинина, а у пациентов с нарушением функции (клиренс креатинина <50 мл/мин) — выполнять коррекцию дозы (см. табл. 5–8). К факторам риска повреждения почек относят один или несколько из следующих: декомпенсированный цирроз печени, клиренс креатинина <60 мл/мин, плохо контролируемая артериальная гипертензия, протеинурия, декомпенсированный диабет, активный гломерулонефрит, прием нефротоксичных препаратов, трансплантация солидных органов. Практически для всех аналогов нуклеозидов/нуклеотидов описана способность минимально снижать почечную функцию за исключением, возможно, телбивудина, на фоне лечения которым клиренс креатинина увеличивается [36]. Аналоги нуклеотидов, в частности адефовир, обладают несколько более высоким нефротоксическим потенциалом (B1). Соответственно мониторинг почечной функции на фоне лечения аналогами нуклеотидов (адефовир, тенофовир) должно включать опре-

деление уровня сывороточного креатинина (клиренс креатинина) и фосфатов сыворотки крови у всех пациентов с ХГВ.

Рекомендуется следующий режим мониторинга почечной функции на фоне лечения: у пациентов без факторов риска повреждения почек в течение первого года — каждые 3 месяца, далее 1 раз в 6 месяцев при стойко хороших показателях; у пациентов с факторами риска повреждения почек — ежемесячно в течение первых 3 месяцев, затем при стабильных показателях — каждые 3 месяца до окончания первого года терапии и далее каждые 6 месяцев в случае отсутствия ухудшения почечной функции. Если на фоне лечения клиренс креатинина снижается до уровня менее 60 мл/мин или уровень фосфатов составляет менее 2 мл/дл, то мониторинг почечной функции должен быть очень тщательным [32].

В процессе лечения препаратами из группы аналогов нуклеозидов (ламивудин, телбивудин, энтекавир) рекомендуется исследование уровня сывороточного креатинина лишь у больных ХГВ, имеющих высокий риск почечных осложнений, и у данной группы пациентов режим мониторинга почечной функции должен быть таким же, как приведено выше для пациентов, получающих тенофовир и адефовир (С1) [32].

Лечение пациентов с циррозом печени

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

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

Мониторинг уровня ДНК ВГВ должно выполняться очень тщательно — не менее 1 раза в 3 месяца как минимум в течение первого года лечения. Как правило, пациенты с ЦП требуют очень длительной терапии, контроль за которой необходим в целях своевременной диагностики лекарственной резистентности и/или обострения патологического процесса.

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

нуклеотидов, пациенты с ЦП должны мониторироваться на предмет развития ГЦК (В1).

Прекратить противовирусное лечение в случаях цирроза печени можно только в следующих ситуациях:

— у НВеАg-положительных пациентов в случае достижения сероконверсии по е-антигену (образование анти-НВе) или клиренса НВsАg и образования анти-НВs (что считается идеальным) и при проведении после этого консолидирующей терапии в течение не менее года;

— у НВеАg-негативных пациентов в случае клиренса НВsАg, образования анти-НВs и проведения после этого консолидирующей терапии в течение не менее года.

Больные с декомпенсированной функцией печени должны наблюдаться и лечиться в специализированных гепатологических подразделениях, поскольку они получают комплексную терапию и, как правило, являются кандидатами для пересадки печени. Противовирусное лечение таким пациентам назначается вне зависимости от уровня ДНК ВГВ. Препараты интерферона им противопоказаны, а среди аналогов нуклеозидов/нуклеотидов предпочтение должно отдаваться энтекавиру и тенофовиру (А1). Больным с декомпенсированной функцией печени энтекавир назначается в дозе 1 мг в сутки в отличие от дозы 0,5 мг в сутки для пациентов с компенсированной функцией печени.

Как показали последние исследования оба препарата (энтекавир и тенофовир) безопасны при декомпенсированном ЦП. Более того, функция печени у этих пациентов может улучшаться через 3–6 месяцев терапии, что позволяет даже избежать трансплантации печени. Лечение нужно проводить пожизненно. Риск развития ГЦК у таких больных остается высоким, что требует регулярного наблюдения.

В отсутствие улучшения функции печени необходима трансплантация. ДНК ВГВ на момент выполнения операции должна быть неопределяемой, лечение аналогами нуклеозидов/нуклеотидов надо продолжать, что снижает риск инфицирования трансплантата [32].

Лечение особых групп пациентов

Больные хроническим гепатитом В с дельта-агентом (ХГД)

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

Целесообразность назначения ИФН определяется индивидуально для каждого больного

только после исследования на наличие репликации как ВГД, так и ВГВ методом ПЦР. Интерферонотерапия предусматривает введение больших доз стандартного интерферона (5–10 млн МЕ в день) трижды в неделю длительным курсом (не меньше 12 месяцев) или применение пегилированного интерферона в стандартных для ХГВ дозах. При плохой переносимости допустимо снижение дозы ИФН или подбор индивидуальной дозы в каждом конкретном случае.

Оценка эффективности лечения проводится не ранее чем через 24–48 недель по наличию или отсутствию РНК ВГД или путем определения ее уровня в крови. Терапию требуется проводить не менее года, имеются данные, что продление ее на более продолжительный срок (2 и более года) увеличивает вероятность получения устойчивого вирусологического ответа, однако оптимальная длительность лечения не установлена. У 25–40% пациентов удается достичь УВО (неопределяемый уровень РНК ВГД) в сочетании с улучшением гистологии печени. Однако до настоящего времени не определено, как долго должно регистрироваться отсутствие РНК ВГД в крови после отмены терапии, чтобы можно было констатировать устойчивый вирусологический ответ. Нуклеози(ти)дные аналоги не воздействуют на вирус гепатита дельта, но лечение этими препаратами может быть назначено пациентам с наличием активной репликации ВГВ — с постоянным или флюктуирующим уровнем вирусной нагрузки ДНК ВГВ выше 2000 МЕ/мл [32].

Пациенты с реактивацией ВГВ-инфекции на фоне медикаментозной иммуносупрессии

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

Систематический обзор продемонстрировал, что в отсутствие профилактики аналогами нуклеозидов/нуклеотидов реактивация ВГВ отмечена в 36,8%, манифестация гепатита — в 33,4%, печеночная недостаточность — в 13%; летальность при этом составила 5,5%. Профилактика ламивудином снижала риск реактивации на 79%, при этом не были зафиксированы случаи ВГВ-

ассоциированной печеночной недостаточности, что сопровождалось более низким уровнем общей летальности. Вместе с тем применение аналогов нуклеозидов/нуклеотидов при уже развившемся гепатите В менее эффективно и может сопровождаться клинически манифестным повреждением печени в 13–36% случаев.

Реактивация ВГВ — абсолютное показание для временного прекращения химиотерапии и немедленного назначения противовирусных средств. Естественно, что подобное вмешательство в стратегию лечения злокачественного новообразования не улучшает прогноз последнего. Следовательно, профилактическое назначение аналогов нуклеозидов/нуклеотидов пациентам из групп риска является необходимым условием предотвращения неблагоприятных клинических последствий, что подтверждается рядом ретроспективных исследований. Анализ крови на HBsAg, анти-HBc и анти-HBs позволяет идентифицировать лиц с хронической, латентной и перенесенной ВГВ-инфекцией. HBsAg-положительным пациентам, независимо от варианта ВГВ-инфекции (носительство или иммуноактивный гепатит), требуется незамедлительное начало противовирусной терапии перед назначением препаратов моноклональных антител. Представляются обоснованными инициация лечения аналогами нуклеозидов/нуклеотидов перед назначением иммуносупрессоров и ее пролонгация до полного восстановления иммунной системы под контролем сывороточной ДНК ВГВ и уровня АлАТ.

У HBsAg (+) кандидатов на проведение химио- или иммуносупрессивной терапии необходимо определять уровень ДНК ВГВ для последующего динамического контроля. Они должны получать аналоги нуклеозидов/нуклеотидов в качестве упреждающей терапии на всем протяжении курса иммуносупрессии независимо от уровня ДНК ВГВ и в течение 12 месяцев после прекращения лечения. Лицам с высоким уровнем ДНК ВГВ в крови и/или тем, кому планируются длительные и повторные курсы иммуносупрессивной терапии, рекомендуется назначать аналоги нуклеозидов/нуклеотидов с высокой противовирусной активностью и высоким барьером для развития резистентности, т. е. энтекавир — 0,5 мг/сут для первичных пациентов и 1 мг/сут для получавших лечение ламивудином — или тенофовир (300 мг/сут).

HBsAg-негативные пациенты с положительными анти-HBc должны быть протестированы на уровень ДНК ВГВ. HBsAg-отрицательных, анти-HBc положительных больных с определяемой сывороточной ДНК ВГВ следует лечить так же, как и HBsAg-положительных. У HBsAg-отрицательных, анти-HBc-положительных пациентов с неопределяемым уровнем ДНК ВГВ, независимо от статуса по анти-HBs, получающих

химио- и/или иммуносупрессивную терапию, необходимо мониторировать количественным методом уровень ДНК ВГВ в крови и степень активности АлАТ. Терапия аналогами нуклеозидов/нуклеотидов показана при подтверждении реактивации ХГВ, что означает наличие определяемого уровня ДНК ВГВ еще до повышения активности АлАТ.

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

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

Трансплантация печени является единственным радикальным методом лечения больных с терминальными стадиями хронического гепатита В и ХГВ с дельта-агентом. В Лист ожидания трансплантации включают больных, тяжесть цирроза у которых соответствует классам В и С по классификации Чайлда–Пью, пациентов с начальными стадиями ГЦК (обычно в пределах Миланских или Калифорнийских критериев), а также больных с повторными кровотечениями из варикозно-расширенных вен пищевода.

В отсутствие профилактики ортогепатическая трансплантация печени у пациентов с ЦП ВГВ-этиологии ассоциирована с высокой частотой потери трансплантата и низким уровнем выживаемости реципиентов при развитии возвратной инфекции ВГВ. Прогрессирование ГВ в трансплантате происходит значительно быстрее, чем в печени реципиента до операции. В связи с этим в 80-е годы прошлого века в большинстве трансплантационных центров мира цирроз ВГВ-этиологии рассматривался как противопоказание к ОТП. Десяностые годы минувшего столетия ознаменовались внедрением в клиническую практику специфического *иммуноглобулина против гепатита В человека* (НВIG), позволившего значительно снизить частоту возвратной инфекции ВГВ.

Эффективная профилактика инфекции ВГВ после ОТП обусловлена наличием анти-НВs в достаточном для защиты количестве (не менее 500 мМЕ/мл вскоре после ОТП и не менее 100 мМЕ/мл в отдаленные сроки — данные разных авторов отличаются). Наличие анти-НВs может быть обеспечено двумя путями: введением НВIG или активной иммунизацией (вакцинацией) больных. Другой возможностью предотвратить развитие дисфункции трансплантата, связанной с репликацией ВГВ после ОТП, является назначение аналогов нуклеози(ти)дов. Ламивудин

относительно безопасен при длительном применении, но его использование ограничивается быстрым развитием лекарственной резистентности с непредсказуемым течением заболевания, вызванного мутантным штаммом ВГВ.

Применение НВIG является стандартом профилактики возвратной инфекции ВГВ у больных, перенесших ОТП по поводу терминальных стадий хронического гепатита В. Риск возврата ВГВ в течение 3 лет после операции у реципиентов, не получавших или получивших короткий курс НВIG, в 2 раза выше, чем у реципиентов, получавших НВIG более 6 месяцев. При проведении длительной профилактики высокими дозами НВIG у взрослых реципиентов, перенесших ОТП по поводу ЦП в исходе гепатита В, возвратная инфекция ВГВ в течение 5 лет наблюдается в 7–10% случаев.

Для сведения к минимуму риска возвратной инфекции после ОТП необходимо обеспечение уровня анти-НВs более 500 мМЕ/мл на протяжении первой недели, более 250 мМЕ/мл со 2-й по 12-ю неделю и поддержание в дальнейшем уровня более 100 мМЕ/мл.

Сегодня в большинстве центров применяется комбинированная профилактика возвратной инфекции ВГВ, включающая внутривенное введение высоких доз НВIG в сочетании с ламивудином (или другими аналогами нуклеозидов/нуклеотидов). НВIG начинают вводить внутривенно во время беспеченочного периода операции в дозе 10000 МЕ, продолжают инъекции ежедневно в течение первой недели по 2000 МЕ, затем 1 раз в 2 недели в течение 6–12 месяцев после ОТП в дозах 500–2000 МЕ. Дозу НВIG в эти сроки следует определять индивидуально под контролем содержания анти-НВs в крови.

Комбинированная профилактика (НВIG и ламивудин) позволила снизить риск возвратной инфекции ВГВ до 5% в течение 5 лет после операции.

В практике российских трансплантологов используется препарат НВIG отечественного производства для внутримышечного введения. Рекомендуемая схема: в первые 7 дней после ОТП — по 800 МЕ, в последующем по 400–800 МЕ 2 раза в месяц. При этом стоимость терапии удастся снизить более чем на 50%. Обсуждается возможность отмены НВIG после 2 лет иммунопрофилактики с последующей монопрофилактикой ламивудином. Новые аналоги нуклеози(ти)дов (энтекавир и тенофовир) могут оказаться перспективными в проведении как до-, так и послеоперационной профилактики инфекции ВГВ, но их применение у реципиентов печени нуждается в дальнейшем исследовании [34, 64]. В настоящее время накоплены данные по эффективности энтекавира в предупреждении рецидива ХГВ после трансплантации печени как

в комбинации с HBIG, так и в качестве монотерапии (A2) [56].

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

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

Для лечения возвратной инфекции ВГВ рекомендовано пожизненное применение аналогов нуклеози(ти)дов с высоким барьером к развитию лекарственной резистентности (энтекавир, тенофовир). Энтекавир назначают в дозе 0,5 мг/сут ежедневно всем пациентам, которые не получали ранее ламивудин и не имеют устойчивых к ламивудину штаммов ВГВ. Больным с опытом применения ламивудина или с доказанной лекарственной устойчивостью к нему целесообразно назначать энтекавир в дозе 1 мг/сут или тенофовира 300 мг/сут. Основной целью лечения возвратной инфекции ВГВ является замедление прогрессирования ХГВ трансплантата. Применение аналогов нуклеози(ти)дов в большинстве случаев приводит к эффективному контролю над репликацией ВГВ, но сероконверсия в анти-HBs происходит редко.

Если ОТП проведена по отличным от гепатита В причинам, а в посттрансплантационном периоде у реципиента в крови впервые появились HBsAg и ДНК ВГВ, такой вариант инфекции ВГВ обозначают термином «*de novo*». Основным источником инфекции ВГВ *de novo* является печень, полученная от донора, у которого в сыворотке крови определялись анти-HBc, т. е. у перенесшего ранее гепатит В. Риск заражения реципиента без маркеров ВГВ-инфекции через трансплантат, полученный от анти-HBc-положительного донора, при отсутствии профилактики составляет

34–86%. При наличии у реципиента анти-HBs и/или анти-HBc частота развития инфекции ВГВ *de novo* значительно ниже, чем у реципиентов, не имевших никаких маркеров инфекции в дотрансплантационном периоде.

В лечении ВГВ-инфекции трансплантата *de novo* препаратами выбора также являются аналоги нуклеози(ти)дов. При их назначении у большинства больных инфекция ВГВ *de novo* протекает циклически и в течение 2 лет завершается клиренсом HBsAg, а в последующем сероконверсией в анти-HBs.

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

Гепатит В у беременных

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

Существуют три возможных пути передачи ВГВ от инфицированной матери к ребенку: перинатально (внутриутробно или трансплацентарно), интранатально (во время родов) или постнатально (в период ухода за детьми или через грудное молоко). Общеизвестно, что наиболее часто передача вируса от матери к ребенку происходит во время или вблизи от времени родов, именно поэтому своевременно проведенная вакцинация новорожденных предотвращает заражение приблизительно в 80–95% случаев. Риск передачи ВГВ во время родов зависит от наличия HBeAg и уровня ДНК ВГВ в крови беременной женщины перед родами, длительности и выраженности контакта новорожденного с цервикальным секретом и материнской кровью [63].

В отсутствие иммунопрофилактики для новорожденного, у матери которого выявляются HBsAg и HBeAg в крови, риск развития хронической ВГВ-инфекции составляет 70–90%,

для рожденных от HBsAg-положительных/HBeAg-отрицательных матерей риск вертикальной передачи гораздо меньше — от 10 до 40%. При этом хронический гепатит В при инфицировании в период младенчества развивается в 85–95% случаев.

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

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

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

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

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

Реализация универсальной программы скрининга беременных и пассивно-активная иммунопрофилактика новорожденных позволили сократить передачу ВГВ-инфекции на 5–10% [68]. Тем не менее, до 30% детей, рожденных от матерей-носителей ВГВ с наличием высокого уровня вирусемии, оказываются резистентными к проводимой иммунопрофилактике. Результаты недавно проведенного крупномасштабного исследования, включавшего 1043 наблюдения, показали, что существует линейная корреляция между уровнем материнской ДНК ВГВ и частотой неудач иммунопрофилактики. Неэффективная иммунопрофилактика чаще регистрируется при уровне вирусемии у матери более 200 000 МЕ/мл [35].

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

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

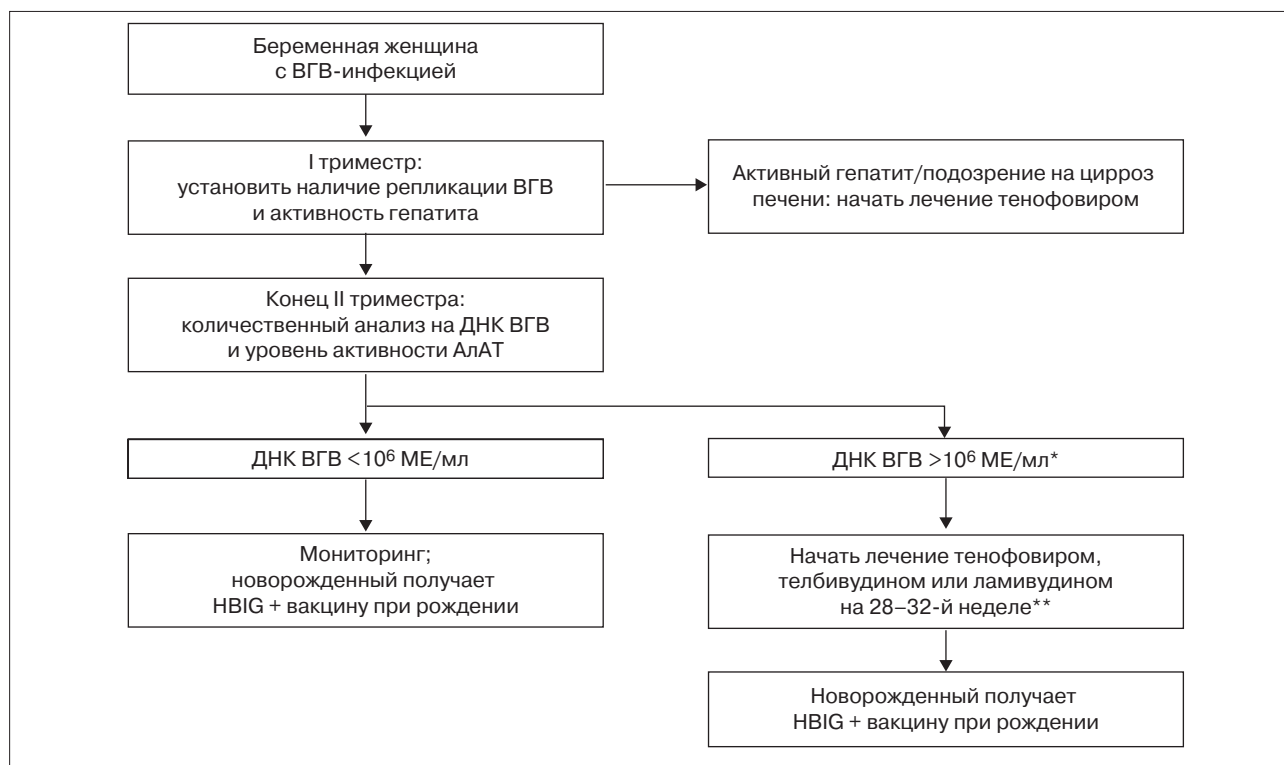
Неблагоприятные последствия, зарегистрированные при использовании аналогов нуклеози(ти)дов во время беременности, включают лактоацидоз и острую жировую дистрофию печени. О развитии фатального лактоацидоза сообщалось только у грудных детей, чьи матери принимали в период беременности антиретровирусные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

В соответствии с классификацией лекарственных средств по риску воздействия на плод, предложенной FDA, ламивудин и энтекавир относятся к категории С, телбивудин и тенофовир — к категории В [32].

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

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

Таким образом, полученные на настоящий момент данные клинических наблюдений позволяют сделать заключение, что применение ламивудина, телбивудина и тенофовира в III триместре беременности безопасно и оправдано в сочетании



Тактика ведения беременных женщин с ВГВ-инфекцией

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

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

с пассивной (иммуноглобулин) и активной вакцинацией новорожденного для предотвращения внутриутробной и перинатальной передачи ВГВ ребенку при наличии высокого уровня вирусемии на фоне беременности у матери.

Применение препаратов интерферона при беременности противопоказано [32].

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

Согласно положениям, изложенным в EASL (2012), рекомендовано применение противовирусных препаратов для профилактики передачи ВГВ-инфекции от матери ребенку при уровне ДНК ВГВ 10^{6-7} МЕ/мл в третьем триместре беременности (А), особенно при наличии НВеAg-положительного ХГВ, поскольку при таком сочетании существует 10% риск передачи инфекции новорожденному несмотря на введение специфического иммуноглобулина и вакцины [32]. Матери с высоким уровнем вирусемии должны быть информированы о том, что использование аналогов нуклеозидов снижает уровень вирусной нагрузки и может усилить профилактическое действие вакцинации и применения иммуноглобулина. Однако необходимо учитывать, что женщинам-носителям ВГВ с высоким уровнем

вирусемии может понадобиться долгосрочная противовирусная терапия (после родов) в связи с показаниями по лечению активного гепатита, в результате чего выбор препарата должен быть сделан исходя из данных по риску развития лекарственной резистентности.

Риск развития устойчивости к противовирусной терапии наиболее высок для ламивудина, существенно меньше для телбивудина и минимален для тенофовира. В связи с этим в случае, когда планируется долгосрочная терапия, препаратом предпочтения должен быть тенофовир, поскольку теперь доступна информация о безопасности его применения у беременных и высокой противовирусной активности в сочетании с минимальным риском развития резистентности [32].

Показаниями к назначению противовирусной терапии у пациенток в фазе иммунной толерантности ХГВ, которая уже была диагностирована до наступления беременности, являются:

1. Уровень материнской ДНК ВГВ более $6 \log_{10}$ копий/мл в конце II триместра беременности.
2. Рождение ребенка, инфицированного ВГВ, с предшествующей неэффективной иммунопрофилактикой.
3. Преждевременные роды в анамнезе.

Необходимо учитывать, что в данном случае противовирусная терапия назначается исклю-

чительно для профилактики инфицирования новорожденного и будет отменена после родов. В качестве монотерапии могут быть назначены тенофовир, телбивудин или ламивудин. В идеале ПВТ должна быть начата в конце II – начале III триместра беременности для того, чтобы было достаточно времени для снижения уровня вирусемии (4–6 недель) к моменту родов.

Лечение может быть прекращено на 4-й неделе послеродового периода или раньше при необходимости грудного вскармливания. Кроме того, требуется контроль активности сывороточных трансаминаз каждые 4–6 недель послеродового периода на протяжении как минимум 12 недель после окончания ПВТ для исключения перехода заболевания в иммуноактивную фазу [32].

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

В данной ситуации следует проводить как можно более полное обследование женщины для того, чтобы установить есть ли показания к лечению матери в связи с гепатитом или необходимость проведения терапии обоснована только как мероприятие для профилактики инфицирования новорожденного. Требуется исключить острый гепатит В. Обследование должно включать определение анти-НВсг IgM, НВеAg, анти-НВе, анти-НДV IgG и IgM в крови, уровня вирусемии ВГВ. Дополнительно назначаются общеклинический и биохимический анализы крови. Выполнение УЗИ молодым женщинам обычно необязательно, но если есть даже незначительные указания на возможность цирроза печени, это исследование должно быть проведено.

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

Тактика ведения беременных с циррозом печени ВГВ-этиологии

Матери с ЦП ВГВ-этиологии имеют высокий риск перинатальных осложнений. По оценке наблюдений зарубежных исследователей в период с 1993 по 2005 г., риск развития печеночной недостаточности во время беременности у женщин с ЦП достигает в среднем 15%. Материнская смертность и перинатальная гибель плода в подобных случаях составляет 1,8 и 5,2% соответственно. Эти данные являются веским аргументом в пользу более раннего применения ПВТ во время беременности или продолжения лечения, уже начатого до ее наступления, но необходимо пере-

смотреть применяемый препарат, учитывая факт наступления беременности. Энтекавир должен быть отменен и назначен тенофовир; телбивудин и ламивудин не противопоказаны, но не являются препаратами выбора, поскольку цирроз является показанием к долгосрочной терапии; лечение предпочтительно проводить тенофовиром [32].

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

Если на фоне противовирусной терапии наступила незапланированная беременность, показания к лечению должны быть пересмотрены. Пациентки с наличием выраженного фиброза печени должны продолжать ПВТ, но используемый препарат должен быть пересмотрен с точки зрения безопасности. Лечение пегилированным интерфероном необходимо прекратить и назначить нуклеози(ти)дные аналоги. Препаратом выбора при этом является тенофовир. Если пациентка уже получала его, терапия может быть продолжена. В ситуации, когда применялся ламивудин или телбивудин, лечение может быть продолжено тем же препаратом, если ДНК ВГВ в крови не определяется. Если репликация ВГВ подавлена не полностью, предпочтителен переход на лечение тенофовиром для предотвращения обострения гепатита во время беременности. Если пациентка получала энтекавир, предпочтительно перейти на тенофовир.

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

Противовирусная терапия и грудное вскармливание

Несмотря на то, что НВsAg был обнаружен в грудном молоке, грудное вскармливание не увеличивает риск передачи ВГВ-инфекции по сравнению с искусственным. Результаты исследований не продемонстрировали связь между естественным вскармливанием младенцев ВГВ-позитивными матерями и развитием у новорожденных ХГВ. Таким образом, дети, которым введен иммуноглобулин и проведен первый этап вакцинации от гепатита В, могут находиться на естественном вскармливании. В случае необходимости продолжения противовирусной терапии в послеродовом периоде грудное вскармливание

не рекомендовано из-за отсутствия полноценных сведений о безопасности принимаемых препаратов на развитие ребенка [54].

Тактика ведения беременных с вирусным гепатитом В и ВИЧ-инфекцией

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

Необходимо отметить, что вопросы лечения и профилактики перинатальной передачи ВГВ от матери к ребенку связаны с аналогичным путем, и поэтому следует руководствоваться общими принципами назначения *антиретровирусной терапии* (АРВТ) беременным. При назначении АРВТ проводят консультирование по вопросам возможных проявлений гепатотоксичности АРВ-препаратов и оценивают уровень АлАТ, АсАТ через 2 недели после начала терапии, затем 1 раз в месяц. При выявлении маркеров ВГВ-инфекции дополнительно проводятся клинико-биохимические исследования, количественное определение уровня вирусной нагрузки и решается вопрос о назначении лечения и профилактики передачи ВГВ от матери к ребенку.

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

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

2. Если беременная нуждается в получении АРВТ для лечения ВИЧ-инфекции и есть показания для лечения ХГВ, АРВТ начинают независимо от срока беременности и продолжают

ее на протяжении всей беременности, во время родов и после них. В схему АРВТ включают препараты, подавляющие репликацию вируса гепатита В, — тенофовир и ламивудин или тенофовир/эмтрицитабин в сочетании с лопинавиром/ритонавиром или атазанавиром/ритонавиром. При непереносимости лопинавира или атазанавира можно использовать в порядке приоритетности: саквинавир/ритонавир или невирапин (при количестве CD4+ лимфоцитов менее 250 клеток/мкл и нормальном уровне АлАТ, АсАТ), эфавиренз (только при сроке беременности более 13 недель и нормальных показателях АлАТ, АсАТ), нелфинавир. Выбор конкретных препаратов для АРВТ у беременных с коинфекцией ВИЧ/гепатит В определяется исходным уровнем ДНК ВГВ у женщины. При высоком уровне ДНК применение комбинированного препарата тенофовир/эмтрицитабин позволяет подавить репликацию ВГВ и снизить до минимума риск формирования устойчивости вируса к противовирусным препаратам. Начиная лечение или меняя его схему, следует избегать назначения ламивудина или эмтрицитабина без тенофовира из-за возможности быстрого развития резистентности. Только при наличии противопоказаний к использованию тенофовира в комплекс АРВТ можно включить ламивудин [18]. В схему терапии первого ряда должен входить усиленный ритонавиром ингибитор протеазы [5].

3. Если беременность наступила на фоне АРВТ, последнюю не рекомендуется отменять на всем протяжении беременности, включая I триместр. Если в числе АРВ-препаратов присутствовали тенофовир и ламивудин, их не следует отменять из-за риска обострения гепатита. Применять эфавиренз не рекомендуют в I триместре беременности, поэтому при его наличии в схеме АРВТ данный препарат следует заменить на другой [4, 17, 31, 32, 57].

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

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

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

Список литературы

1. Вакцинопрофилактика: Лекции для практических врачей / Под ред. Ю.В. Лобзина. Изд-во «ООО Литография»; 2013. С. 285.
1. Vaccinal profilactics: Lectures for practical doctors / ed. Yu.V. Lobzin. Publishing house «LLC Lithograph»; 2013. P. 285.
2. Вирусные гепатиты в Российской Федерации: Аналитический обзор. 8-й выпуск / Под ред. В.И. Покровского, А.Б. Жербуна. СПб: ФБУН НИИЭМ им. Пастера; 2011. 160 с.
2. Viral hepatitis in the Russian Federation: State-of-the-art. 8-th issue / Ed. V.I. Pokrovsky, A.B. Zherbun. SPb: Pasteur Federal budget institution of science «Central research institute of epidemiology»; 2011. 160 p.
3. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение. Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О., Кареткина Г.Н., Максимов С.Л., Маев И.В. М.; 2012.
3. Viral hepatitis: clinic, diagnostics, treatment. Yushchuk N.D., Klimova E.A., Znoyko O.O., Karetkina G.N., Maksimov S.L., Maev I.V. M.; 2012.
4. Гепатит В и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с коинфекцией. Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ (обновленная версия, 2011 год). 27 с.
4. A hepatitis B and HIV-infection: management approach of patients with coinfection. WHO clinical protocol for the European region (updated version, 2011). 27 p.
5. Женщина, ребенок и ВИЧ / Под ред. Н.А. Белякова, Н.Ю. Рахманиной, А.Г. Рахмановой. СПб-Вашингтон: Изд-во: «БМОЦ»; 2012. С. 600.
5. Woman, child and HIV / ed. N.A. Belyakov, N.J. Rakhmanina, A.G. Rakhmanova. SPb-Washington: Publishing house: "BMOTS"; 2012. P. 600.
6. Ивашкин В.Т., Павлов Ч.С. Фиброз печени: Монография. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 168 с.
6. Ivashkin V.T., Pavlov Ch.S. Liver fibrosis: monograph. M.: GEOTAR-Media; 2011. 168 p.
7. Инструкция по применению вакцины гепатита В и рекомбинантной дрожжевой суспензии для внутримышечного введения вакцин «Комбиотех». Утверждена Главным государственным врачом Г.Г. Онищенко от 19.11.2009 № 01-11/175-09.
7. The instruction on hepatitis B vaccine application and recombinant barmy suspension for intramuscular vaccine injection «Kombiotekh». Authorized by Chief state physician G.G. Onishchenko on 19.11.2009 N 01-11/175-09.
8. Инфекционные болезни: Национальное руководство / Главные редакторы Н.Д. Ющук, Ю.Я. Венгеров. М.: «ГЭОТАР-Медиа»; 2009. С. 616-30.
8. Infectious diseases: National manual / Editors-in-chief of N.D. Yushchuk, Yu.Ya. Vengerov. M.: «GEOTAR-Media»; 2009. P. 616-30.
9. Карандашова И.В., Чуланов В.П. Особенности лабораторной диагностики инфекций. Вирусные гепатиты. Гепатит В. Лабораторная диагностика инфекционных болезней: Справочник / Под ред. В.П. Покровского, М.Г. Твороговой, Г.А. Шипулина. М.: БИНОМ; 2013. С. 62-74.
9. Karandashova I.V., Chulanov V.P. Feature of laboratory infection diagnostics. Viral hepatitis. Hepatitis B. Laboratory diagnostics of infectious diseases: Manual / ed.: V.P. Pokrovsky, M.G. Tvorogova, G.A. Shipulina. M.: BINOMIAL; 2013. С. 62-74.
10. Лекции по инфекционным болезням. Под ред. Н.Д. Ющук, Ю.Я. Венгеров. М.: Медицина; 2007. С. 592-608.
10. Lectures on infectious diseases. N.D. Yushchuk, Yu.Ya. Vengerov. M.: Medicine; 2007. P. 592-608.
11. Методические указания МУЗ.1.2792-10 «Эпидемиологический надзор за гепатитом В». М.; 2011. С. 48.
11. Methodical instructions МНС.1.2792-10 «Epidemiologic supervision hepatitis B». M.; 2011. P. 48.
12. Неверов А.Д., Карандашова И.В., Долгин В.А. и др. Генетическое разнообразие вируса гепатита В на территории Российской Федерации: Материалы VII Всероссийской науч-практ конф с международным участием «Молекулярная диагностика-2010». Т.1. М.; 2010. С. 269-73.
12. Neverov A.D., Karandashova I.V., Dolgin V.A., et al. Genetic variety of a hepatitis B virus in the Russian Federation: abstracts of the VII All-Russia scientific and practical conference with international participation «Molecular diagnostics-2010». Vol. 1. M.; 2010. P. 269-73.
13. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Ивашкин В.Т. и др. Распределение больных хроническим гепатитом В (ХГВ) в Российской Федерации по стадиям фиброза печени (данные эластометрии – пятилетнее мультицентровое исследование): Материалы Восемнадцатой Российской гастроэнтерологической недели. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2012; 20(5):95.
13. Pavlov Ch.S., Glushenkov D.V., Ivashkin V.T., et al. Distribution of patients with chronic hepatitis B (CHB) in the Russian Federation by liver fibrosis stages (elastometry data - five years' multicenter study): abstracts of the Eighteenth Russian gastroenterological week. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2012; 20(5):95.
14. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Ивашкин В.Т. Современные возможности эластометрии, фибро- и акти-теста в диагностике фиброза печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2008; 18(4):43-52.
14. Pavlov Ch.S., Glushenkov D.V., Ivashkin V.T. Modern options of elastometry, fibro- and acti-test in diagnostics of liver fibrosis. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2008; 18(4):43-52.
15. Павлов Ч.С., Коновалова О.Н., Глушенков Д.В., Ивашкин В.Т. Сфера клинического применения неинвазивных методов оценки фиброза печени: результаты собственных исследований в многопрофильном стационаре. Клин мед 2009; 87(11):40-4.
15. Pavlov Ch.S., Konovalova O.N., Glushenkov D.V., Ivashkin V.T. Range of clinical application of non-invasive methods of liver fibrosis assessment: results of original studies in versatile hospital. Klin med 2009; 87(11):40-4.
16. Павлов Ч.С., Котович М.М. Место биопсии и морфологического исследования ткани печени у детей и взрослых в практике клинициста. Клин мед 2007; 85(9):72-7.
16. Pavlov Ch.S., Kotovich M.M. Biopsy site and liver morphological investigation in children and adults in practice of clinician. Klin med 2007; 85(9):72-7.
17. Применение антиретровирусных препаратов в комплексе мер, направленных на профилактику передачи ВИЧ от матери к ребенку. Л.Ю. Афонина, Е.Е. Воронин, Ю.А. Фомин и др. Эпидемиология и инфекционные болезни 2013; 1. Приложение, 16 с.
17. Application of antiretroviral drugs in complex of the measures directed on prevention of mother-to-child HIV transmission. L.Yu. Afonina, Ye.Ye. Voronin, Yu.A. Fomin, et al. Epidemiology and infectious diseases 2013; 1. Suppl., 16 p.
18. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В. и др. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией // Эпидемиология и инфекционные болезни 2012; 6. Приложение, 28 с.
18. Pokrovsky V.V., Yurin O.G., Kravchenko A.V., et al. Protocols of dispensary follow-up and treatment of patients with HIV-infection // Epidemiology and infectious diseases 2012; 6. Suppl., 28 p.
19. Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С. Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О., Кареткина Г.Н., Максимов С.Л., Мартынов Ю.В., Шухов В.С., Дудина К.Р., Маев И.В., Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Буверов А.О., Федосьина Е.А., Мальшев Н.А.,

- Блохина Н.П., Никитин И.Г., Чжао А.В., Андрейцева О.И., Богомолов П.О. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2010; 6:4-60.
19. The protocol of diagnostics and treatment of viral hepatitis B and C. *Yushchuk N.D., Klimova E.A., Znoyko O.O., Karetkina G.N., Maksimov S.L., Martynov Yu.V., Shukhov V.S., Dudina K.R., Mayev I.V., Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Buyeverov A.O., Fedosyina E.A., Malyshev N.A., Blokhina N.P., Nikitin I.G., Chzhao A.V., Andreytseva O.I., Bogomolov P.O.* Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2010; 6:4-60.
 20. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. Клиническая перспектива гастроэнтерол гепатол 2013; 2:3-32.
 20. Guidelines on diagnostics and treatment of adult patients with hepatitis C. *Klin perspektivy gastroenterol gepatol 2013; 2:3-32.*
 21. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.1.2341-08 «Профилактика вирусного гепатита В». М.; 2008. С. 20.
 21. Sanitary-and-epidemiologic rules SP 3.1.1.2341-08 «Prevention of viral hepatitis B». М.; 2008. P. 20.
 22. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Recommended Immunization Schedules for Persons Aged 0 Through 18 Years and Adults Aged 19 Years and Older – United States, 2013/ Center for Disease Control and Prevention MMWR; 62:19.
 23. *Biswas R, Tabor E, Hsia CC, et al.* Comparative sensitivity of HBV NATs and HBsAg assays for detection of acute HBV infection. *Transfusion 2003; 43:788-98.*
 24. *Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Moriconi F, Ciccorossi P, Coco B, et al.* Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology 2010; 139:483-90.*
 25. *Buster EH, Hansen BE, Lau GK, Piratvisuth T, Zeuzem S, Steyerberg EW, et al.* Factors that predict response of patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B to peginterferon-alfa. *Gastroenterology 2009; 137:2002-9.*
 26. *Bzowej NH.* Hepatitis B. Therapy in pregnancy. *Curr Hepat Rep 2010; 9:197-204.*
 27. *Carman WF.* The clinical significance of surface antigen variants of hepatitis B virus. *J Viral Hepatitis 1997; 4(suppl):11-20.*
 28. *Chen HL, Chang CJ, Kong MS, et al.* Fulminant hepatic failure in children in endemic area of hepatitis B virus infection: 15 years after universal hepatitis B vaccination. *Hepatology 2004; 39(7):58-63.*
 29. *Correa A, et al.* Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2007; 79:65-186.
 30. *Deterding, Katja; Constantinescu, Ileana; Nedelcu, Filofteia Daniela; Gervain, Judit; Nemecek, Vratislav; Srtunecy, Otakar, et al.* Prevalence of HBV genotypes in Central and Eastern Europe. *J Med Virol. 2008; 80(10):1707-11.*
 31. EACS Guidelines – version 6.1, November 2012 (www.europeanaidscinicalsociety.org).
 32. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol 2012; 57(1):167-85.*
 33. *Flink HJ, van ZM, Hansen BE, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL.* Treatment with peg-interferon alpha-2b for HBeAg-positive chronic hepatitis B: HBsAg loss is associated with HBV genotype. *Am J Gastroenterol 2006; 101:297-303.*
 34. *Fung J, Cheung C, Chan SC, Yuen MF, Chok KS, Sharr W, et al.* Entecavir monotherapy is effective in suppressing hepatitis B virus after liver transplantation. *Gastroenterology 2011; 141:1212-9.*
 35. *Gambarin-Gelwan M.* Hepatitis B in Pregnancy. *Clinics in Liver Disease 2007; 11(4):945-63.*
 36. *Gane EJ, Deary G, Piratvisuth T, Chan HL, Zeuzem S, Jia J, et al.* Renal function is improved for chronic hepatitis B (CHB) patients treated with telbivudine. *Hepatology 2011; 54:1044A.*
 37. *Geller SA, Petrovic LM.* Biopsy interpretation of the liver. 2nd Edition, Lippincott Williams & Wilkins; 2009:71-97.
 38. Recurrence of hepatitis B in children with serologic evidence of past hepatitis B infection undergoing antileukemic chemotherapy. *J Hepatol 1989; 8:232-5.*
 39. *Han GR, Cao MK, Zhao W, Jiang HX, Wang CM, Bai SF, et al.* A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy. *Hepatology 2009; 16:94-103.*
 40. *Han L, Zhang H-W, Xie J-X, Zhang Q, Wang HY, Cao GW.* A meta-analysis of lamivudine for interruption of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *World J Gastroenterol 2011; 17:4321-33.*
 41. *Janssen HL, van ZM, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al.* Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet 2005; 365:123-9.*
 42. *Kloster B, Kramer R, Eastlund T, Grossman B, Zarvan B.* Hepatitis B surface antigenemia in blood donors following vaccination. *Transfusion 1995; 35:475-7.*
 43. *Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al.* Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med 2005; 352:2682-95.*
 44. *Lee WM, Stravitz RT, Larson AM.* Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. *Hepatology. 2012 Mar; 55(3):965-7.*
 45. *Liaw, Yun-Fan; Kao, Jia-Horng; Piratvisuth, Teerha; Chan, Henry Lik Yuen; Chien, Rong-Nan; Liu, Chun-Jen, et al.* Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatol Int 2012; 6(3):531-61.*
 46. *Lin, Chih-Lin; Kao, Jia-Horng.* Hepatitis B virus genotypes: Clinical relevance and therapeutic implications. *Curr Hepatitis Rep. 2013; 12:124-32.*
 47. *Lok, Anna S. F.; McMahon, Brian J.* Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology 2009; 50(3):661-2.*
 48. *Loriot MA, Marcellin P, Bismuth E, et al.* Demonstration of hepatitis B virus DNA by polymerase chain reaction in the serum and the liver after spontaneous or therapeutically induced HBeAg to anti-Hbe or HbsAg to anti-HBs seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology 1992; 15:32-6.*
 49. *Lunn ER, Hoggarth BJ, Cook WJ.* Prolonged hepatitis B surface antigenemia after vaccination. *Pediatrics 2000; 105:E81.*
 50. *Marusawa H, Uemoto S, Hijikata M, et al.* Latent hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core antigen. *Hepatology 2000; 31:488-95.*
 51. *Mederacke I, Filmann N, Yurdaydin C, et al.* Rapid early HDV RNA decline in the peripheral blood but prolonged intrahepatic hepatitis delta antigen persistence after liver transplantation. *J Hepatol 2012 Jan; 56(1):115-22.*
 52. *Niro GA, Smedile A.* Current concept in the pathophysiology of hepatitis delta infection. *Curr Infect Dis Rep 2012 Feb; 14(1):9-14.*
 53. *Pan C, Zhang H, Pang Q, et al.* Real world data on the efficacy and safety of telbivudine or lamivudine use in late pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus to the infants. *Hepatology 2012; 56(S1):368.*
 54. *Pan CQ, Duan ZP, Bhamidimarri KR, et al.* An algorithm for risk assessment and intervention of mother to child transmission of hepatitis B virus. *Clin Gastroenterol Hepatol 2012; 10(5):452-9.*
 55. *Paterlini P, Gerken G, Nakajima E, et al.* Polymerase chain reaction to detect hepatitis B virus DNA and RNA sequences in primary liver cancers from patients negative for hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med 1990; 323:80-5.*

56. *Perillo R, Buti M, Durand F, et al.* Entecavir and hepatitis B immune globulin in patients undergoing liver transplantation for chronic hepatitis B. *Liver Transplant* 2013; 19:887-95.
57. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. (обновленная версия от 31.07.2013 на <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>).
58. *Rijckborst V, Hansen BE, Cakaloglu Y, Ferenci P, Tabak F, Akdogan M, et al.* Early on-treatment prediction of response to peginterferon alfa-2a for HBeAg-negative chronic hepatitis B using HBsAg and HBV DNA levels. *Hepatology* 2010; 52:454-61.
59. *Rijckborst V, Hansen BE, Ferenci P, Brunetto MR, Tabak F, Cakaloglu Y, et al.* Validation of a stopping rule at week 12 using HBsAg and HBV DNA for HBeAg-negative patients treated with peginterferon alfa-2a. *J Hepatol* 2012; 56:1006-11.
60. *Sanchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, et al.* Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients. *Gastroenterology* 2002; 123:1848-56.
61. *Sheu JC, Huang GT, Shih LN, et al.* Hepatitis C and B virus in hepatitis B surface antigen-negative hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1992; 103:1322-7.
62. *Steinberg JL, Yeo W, Zhong S, et al.* Hepatitis B virus reactivation in patients undergoing cytotoxic chemotherapy for solid tumors: precore/core mutation may play an important role. *J Med Virol* 2000; 60(3):249-55.
63. *Tan HH, Lui HF, Chow WC.* Chronic hepatitis B virus (HBV) infection in pregnancy. *Hepatol Int* 2008; 2(3):370-5.
64. *Teperman L, Spivey J, Poordad F, Schiano T, Bzowej N, Pungpapong S, et al.* Emtricitabine/tenofovir DF combination +/- HBIG post-orthotopic liver transplantation to prevent hepatitis B recurrence in patients with normal to moderate renal impairment: interim results. *J Hepatol* 2010; 52:12-3.
65. *Uemoto S., Sugiyama K., Marusawa H, et al.* Transmission of hepatitis B virus from hepatitis B core antibody-positive donors in living related liver transplants. *Transplantation* 1998; 65:494-9.
66. *Wang L, Yang H, Liang ZQ, Li XM, et al.* Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Viral Hepat* 2009; 16:94-103.
67. *Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, et al.* Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep* 2008; 57(RR-8):1-20.
68. WHO position paper on Hepatitis B vaccines October 2009. World Health Organization. Summary of Key Points, N 1.
69. *Wiegand J, Hasenclever D, Tillmann HL.* Should treatment of hepatitis B depend on hepatitis B virus genotypes? A hypothesis generated from an explorative analysis of published evidence. *Antivir Ther* 2008; 13:211-20.
70. World Health Organization. Hepatitis B Fact sheet, July 2012. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>. Accessed November 1, 2012.
71. *Xu WM, Cui YT, Wang L, Yang H, Liang ZQ, Li XM, et al.* Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection:72.
72. *Yang YB, Li XM, Shi ZJ, et al.* Pregnant woman with fulminant hepatic failure caused by hepatitis B virus infection: a case report. *World J Gastroenterol* 2004; 10(6):2305-6.
73. *Yuen MF, Wong DK, Sablon E, et al.* HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B in the Chinese: virological, histological, and clinical aspects. *Hepatology* 2004; 39:1694-701.