

Применение современных схем лечения больных хроническим гепатитом В в повседневной клинической практике

М. В. Маевская, М. А. Морозова, Ш. А. Ондос, В. Т. Ивашкин

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Modern modes of chronic hepatitis B treatment in daily clinical practice

M. V. Mayevskaya, M. A. Morozova, S. A. Ondos, V. T. Ivashkin

State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Цель обзора и клинического наблюдения.

Акцентировать внимание практикующих врачей на современных стандартах противовирусной терапии (ПВТ) хронического гепатита В (ХГВ) и возможных ошибках при определении лечебной тактики у таких больных.

Основные положения. Хронический гепатит В по сей день остается одной из наиболее актуальных проблем гепатологии. Основной целью лечения служит улучшение качества жизни пациентов и прогноза заболевания, чего можно добиться при стойком подавлении репликации вируса. Современные схемы ПВТ представлены несколькими вариантами: лечение с ограниченным сроком при помощи интерферона альфа или аналогов нуклеотидов/нуклеозидов и длительное лечение аналогами нуклеотидов/нуклеозидов. При этом основным фактором, снижающим эффективность ПВТ аналогами нуклеотидов/нуклеозидов, является развитие резистентности вируса. При применении пегилированного интерферона (ПЭГ-ИФН) резистентность не возникает, однако высока частота развития нежелательных явлений. Также следует отметить невысокий уровень вирусологического ответа при лечении ПЭГ-ИФН.

В настоящее время разработаны подробные международные и российские рекомендации по ведению пациентов с хроническим гепатитом В.

The aim of review and clinical case. To bring modern standards of *antiviral therapy* (AVT) of *chronic hepatitis B* (CHB) and possible mistakes at assessment of medical tactics to focus of general practitioners.

Summary. Chronic hepatitis B still remains one of the most actual problems in hepatology. The main aim of treatment is improvement of patients quality of life and prognosis of disease that can be achieved at permanent suppression of virus replication. The modern modes of AVT have several variants: treatment for the limited term by interferon-alpha or nucleotides/nucleosides analogues and long-term treatment by nucleotides/nucleosides analogues. The major factor decreasing nucleotides/nucleosides AVT efficacy is virus resistance development. At application of *pegylated interferon* (PEG-IFN) resistance does not develop, however frequency of adverse events is high. The low level of virologic response at of PEG-IFN treatment should be mentioned as well.

Nowadays detailed international and Russian guidelines on with chronic hepatitis B patient management are developed. Despite of them general practitioners quite often experience difficulties at choice of medical approach.

This article reviews in brief up-to-date modes of CHB treatment, clinical case demonstrating the basic AVT stages is presented: decision-making on its onset,

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: liver.orc@mail.ru; 119991, Москва, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2

Mayevskaya Marina V — MD, PhD, professor, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: liver.orc@mail.ru; 119991, Moscow, Trubetskaya street, 8, bld. 2

Несмотря на это практикующие врачи нередко испытывают затруднения при выборе лечебной тактики.

В статье приведен краткий обзор современных схем лечения ХГВ, представлено клиническое наблюдение, на примере которого рассмотрены основные этапы ПВТ: принятие решения о ее начале, мониторинг пациента в процессе лечения, правила выбора и смены противовирусных препаратов, критерии эффективности терапии и основания для ее прекращения.

Заключение. Адекватный выбор препарата при определении тактики противовирусного лечения позволяет эффективно подавлять репликацию вируса, снижает риск развития резистентности и частоту побочных эффектов, в то время как несоблюдение международных стандартов может приводить к фатальному исходу. Приведенное клиническое наблюдение наглядно демонстрирует возможные ошибки при ведении пациентов с хроническим гепатитом В и их последствия.

Ключевые слова: хронический гепатит В, противовирусная терапия, аналоги нуклеотидов/нуклеозидов.

Хронический гепатит В (ХГВ) — хроническое заболевание печени, продолжающееся более 6 месяцев, в основе которого лежит инфицирование и поражение печени *вирусом гепатита В* (HBV), морфологически проявляющееся воспалительными, некротическими и фибротическими изменениями печеночной ткани различной степени тяжести [2].

Как известно, последствиями длительно текущей инфекции вирусом гепатита В является развитие *цирроза печени* (ЦП), его осложнений, печеночной недостаточности и *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК). По имеющимся статистическим данным после установления диагноза частота развития ЦП в течение ближайших 5 лет составляет от 8 до 20%, его декомпенсации в последующие 5 лет — 20%, а вероятность выживаемости больного компенсированным циррозом в течение 5 лет достигает 80–86%. У пациентов с декомпенсированным ЦП прогноз выживаемости в течение 5 лет крайне неблагоприятен (14–35%). Ежегодная заболеваемость ГЦК у больных с установленным диагнозом цирроза в исходе ХГВ составляет 2–5% и различается в ряде географических регионов [2, 3]. Таким образом, хронический гепатит В признан во всем мире существенной как экономической, так и социальной проблемой.

Идеальной целью терапии любого инфекционного заболевания служит полная эрадикация инфекционного агента. Однако в случае ХГВ таких результатов добиться невозможно в связи с присутствием в ядрах гепатоцитов ковалентно замкнутой кольцевидной ДНК (ccc DNA) вируса, что лежит в основе реактивации последнего. На практике целью лечения заболевания служит стой-

кое подавление репликации вируса, т.е. достижение неопределяемого уровня DNA HBV. При этом отсутствие репликативной активности ассоциировано с улучшением гистологической картины и нормализацией биохимических показателей, что предупреждает развитие цирроза, печеночной недостаточности и ГЦК, следовательно, улучшает качество жизни и прогноз [3]. Кроме того, поддержание неопределяемого уровня DNA HBV способствует снижению частоты появления резистентных штаммов вируса [3].

Оптимальной конечной точкой при лечении хронического гепатита В служит сероконверсия HBsAg в анти-HBs либо исчезновение HBsAg, что сопровождается значительным улучшением прогноза для пациента. Но на практике эта цель достигается редко [2, 3].

Решение о начале *противовирусной терапии* (ПВТ) должно быть взвешенным и основываться на следующих критериях: уровень DNA HBV, активность *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) и тяжесть поражения печени. Необходимо также учитывать возраст и общее состояние пациента, сопутствующие заболевания, наследственность по ГЦК, внепеченочные проявления гепатита, риск прогрессирования и развития осложнений, эффективность и безопасность выбранного препарата, вероятность развития резистентности вируса [2, 3, 7].

В соответствии с современными рекомендациями показаниями к лечению служат: повышение значений АлАТ относительно верхней границы нормы, количество DNA HBV >2000 МЕ/мл, степень гистологической активности или фиброза более 1 балла по шкале METAVIR. В том случае

мониторинг пациента во время лечения, правила выбора и замены противовирусных препаратов, критерии оценки ответа на терапию и показания к ее прекращению.

Conclusion. The adequate choice of drug at definition of antiviral treatment approach allows to suppress virus replication effectively, reduces risk of resistance development and rate of side effects while violation of international standards can result in fatal outcome. The presented clinical case evidently shows possible mistakes at chronic hepatitis B patient management and their consequences.

Key words: chronic hepatitis B, antiviral therapy, nucleotides/nucleosides analogues.

если больному показано противовирусное лечение в связи с высоким уровнем вирусной нагрузки и гистологической активности, то оно может быть начато при нормальных величинах АлАТ. Пациентам с ЦП противовирусная терапия назначается независимо от уровня DNA HBV и активности АлАТ [2, 3]. При декомпенсации функции печени у больных с циррозом требуется немедленно начать лечение аналогами нуклеозидов/нуклеотидов [2].

В настоящее время при хроническом гепатите В могут применяться препараты двух классов: интерферон альфа (стандартный или пегилированный) и аналоги нуклеотидов/нуклеозидов.

Интерферон α (ИФН-α) используется в течение ограниченного времени — 48 нед у пациентов, имеющих предпосылки ответа на лечение: отсутствие цирроза, высокий уровень АлАТ (более 2–5 норм), низкая вирусная нагрузка (менее 2×10^8), генотип вируса и высокая активность гепатита по данным биопсии [3].

Чаще применяется *пегилированный интерферон α* (ПЭГ-ИФН-α) ввиду более комфортного режима дозирования — препарат вводят подкожно один раз в неделю [2, 3].

Основными теоретическими преимуществами ИФН-α является отсутствие резистентности и возможность иммуноопосредованного контроля инфекции с вероятностью достижения *устойчивого вирусологического ответа* (УВО) вне лечения, а также шанс потери HBsAg у лиц, достигших и поддерживающих неопределяемый уровень DNA HBV. По данным исследований, при лечении ПЭГ-ИФН частота сероконверсии в анти-HBe у HBeAg-положительных пациентов составляла около 30%, исчезновения HBsAg через 12 мес 3–7%. У HBeAg-негативных пациентов частота УВО составила около 20% спустя 6 мес после 12-месячной терапии ПЭГ-ИФН. После 12 мес лечения HBsAg исчезли у 3% больных, получавших ПЭГ-ИФН-α-2а (через 6 мес после завершения терапии), частота их исчезновения возрастает до 9% спустя 3 года и до 12% через 5 лет после прекращения терапии ПЭГ-ИФН-α-2а [3].

Большой спектр противопоказаний и нежелательных явлений на фоне терапии ИФН-α заметно ограничивает его применение. Противопоказаниями служат наличие декомпенсации функции печени (лабораторные критерии: уровень альбумина <35 г/дл, общего билирубина >35 мкмоль/л, протромбиновый индекс <70%), выраженные психические нарушения, тяжелые заболевания сердца, неконтролируемая артериальная гипертензия, беременность. Из нежелательных явлений наиболее часто отмечаются: появление через несколько часов после введения препарата гриппоподобного синдрома (лихорадка, озноб, головная боль, миалгии), слабость, анорексия, выпадение волос; со стороны системы кроветворения — лейко-

пения, тромбоцитопения; в числе психических расстройств — тревога, депрессия, раздражительность, в ряде случаев попытки суицида; наблюдается нарушение функции щитовидной железы (как гипо, так и гипертиреоз) [7].

В настоящее время в России аналоги нуклеотидов/нуклеозидов представлены следующими препаратами: ламивудин, энтекавир, телбивудин, тенофовир. Преимуществами аналогов нуклеозидов/нуклеотидов являются выраженное противовирусное действие (авиремия регистрируется в течение года в 65–80% случаев), удобный режим дозирования и низкая частота нежелательных явлений.

В исследованиях у HBeAg-положительных пациентов через 12 мес лечения аналогами нуклеотидов/нуклеозидов частота сероконверсии в анти-HBe составляла около 20%; данный показатель возрастает при длительной терапии. Важно, что вирусологическая ремиссия при приеме энтекавира и тенофовира может поддерживаться на уровне свыше 90% в течение 3 лет и более при соблюдении рекомендованного режима их применения [3, 5].

К недостаткам препаратов этой группы относят быстрый рецидив после отмены (что в большинстве случаев лежит в основе неопределенно длительного периода терапии), возможность развития резистентности к лечению (минимальный риск при приеме энтекавира и тенофовира) [2].

Условно схемы применения аналогов нуклеотидов/нуклеозидов разделяют на лечение с ограниченным сроком и долгосрочную терапию. Лечение с ограниченным сроком возможно у HBeAg-положительных пациентов при условии сероконверсии в анти-HBe в процессе терапии. При наступлении сероконверсии требуется консолидирующая терапия продолжительностью 12 мес. У таких больных предполагаемый УВО составляет 40–80% [2]. Таким образом, на старте лечения его длительность предсказать невозможно, поскольку время наступления сероконверсии в анти-HBe не известно.

HBeAg-положительные пациенты без сероконверсии в анти-HBe на фоне терапии и HBeAg-негативные должны принимать аналоги нуклеотидов/нуклеозидов в течение неопределенно длительного времени (годы). Прекращение их приема возможно только при потере HBsAg или сероконверсии в анти-HBs. Больным с циррозом печени независимо от их HBeAg-статуса или достижения сероконверсии в анти-HBe рекомендуется длительная терапия [2, 3].

Клиническое наблюдение

Ниже приводится анализ клинического наблюдения пациента С., 41 года, с целью акцентировать внимание практикующих врачей на часто

встречающихся ошибках при лечении хронического гепатита В.

В соответствии с данными предоставленной медицинской документации в 2008 г. при обращении за медицинской помощью по поводу травмы у больного впервые в жизни были обнаружены маркёры вируса гепатита В, диагностирован хронический гепатит В (HBeAg позитивный) с высокой вирусной нагрузкой — $12 \log_{10} (1,39 \times 10^{12} \text{ МЕ/мл})$, высокой биохимической активностью заболевания — АлАТ 4 нормы, *аспартатаминотрансфераза* (АсАТ) — 3 нормы. Путь и сроки инфицирования не известны.

В августе 2008 г. начато лечение ламивудином (100 мг/сут). На фоне терапии зафиксированы снижение вирусной нагрузки, нормализация АлАТ, АсАТ. Спустя год от начала лечения наблюдалось повышение уровня вирусной нагрузки, возросла активность АлАТ и АсАТ. Противовирусное лечение было прервано.

Через 6 мес пациенту был назначен энтекавир в дозе 1 мг/сут. В ходе терапии отмечено выраженное снижение вирусной нагрузки — на $5 \log_{10} (2,5 \times 10^7 \text{ МЕ/мл до } 6,2 \times 10^2 \text{ МЕ/мл})$, сохранился HBeAg. Отсутствие сероконверсии по HBeAg и сохраняющаяся репликация вируса признаны лечащими врачами основанием для отмены энтекавира на 36 нед.

В январе 2011 г. была начата терапия ПЭГ-ИФН- α -2а (180 мкг/нед). На 32-й неделе лечения пациент стал жаловаться на боли в мышцах и суставах, сердцебиение. Диагностирован тиреотоксикоз. С октября 2011 г. стал принимать мерказолил (30 мг/сут), с постепенным снижением дозы на 10 мг/мес. Лечение ПЭГ-ИФН продолжалось до декабря 2011 г., после его отмены (январь 2012 г.) уровень сывороточных трансаминаз в пределах нормы, вирусная нагрузка $6,1 \times 10^3 \text{ МЕ/мл}$.

В марте 2012 г. самочувствие пациента ухудшилось, появилась желтуха и он был госпитализирован в инфекционную больницу по месту жительства, где назначены преднизолон 60 мг/сут, L-орнитин-L-аспартат, адеметионин, плазмаферез, телбивудин 600 мг/сут.

В связи с отсутствием эффекта от проводившейся терапии в марте того же года С. впервые был госпитализирован в клинику им. В.Х. Василенко. Во время обследования при помощи шкалы CIOMS/RUCAM была установлена вероятность лекарственного поражения печени на фоне применения мерказолила. Сформулирован диагноз: лекарственный гепатит тяжелой течения, индуцированный приемом мерказолила; печеночная недостаточность (желтуха, гипоальбуминемия, гипокоагуляция); печеночная энцефалопатия I стадии; хронический гепатит В (HBeAg+, DNA HBV $1,2 \times 10^5 \text{ МЕ/мл}$); болезнь Грейвса; рецидив тиреотоксикоза. В соответствии с установленным

диагнозом проводилось лечение: постепенное снижение дозы преднизолона вплоть до полной его отмены, телбивудин 600 мг/сут, симптоматическая терапия. Состояние улучшилось, отмечена постепенная нормализация АлАТ, АсАТ, общего и прямого билирубина, DNA HBV 940 МЕ/мл. Пациент был выписан.

Очередная декомпенсация заболевания произошла в феврале 2013 г.: прогрессивно нарастали признаки печеночной недостаточности — желтуха, энцефалопатия, присоединился отечно-асцитический синдром. 5 марта пациент был повторно госпитализирован в клинику им. В.Х. Василенко. На основании проведенного обследования был сформулирован следующий клинический диагноз: сочетанные заболевания — внебольничная пневмония в нижней доле правого легкого, правосторонний плеврит, синдром системной воспалительной реакции (тахикардия, тахипноэ, гипотермия), хронический высокоактивный гепатит смешанной (вирусной и лекарственной) этиологии с трансформацией в цирроз печени, холангит, портальная гипертензия: варикозное расширение вен пищевода 2-й степени, асцит, диффузный токсический зоб средней степени тяжести в фазе декомпенсации, леченный тиреостатиками. Осложнения основного заболевания: дыхательная недостаточность II–III степени, печеночная недостаточность (желтуха, гипоальбуминемия, энцефалопатия, гипокоагуляция).

Тяжесть состояния пациента была обусловлена выраженными явлениями печеночной недостаточности и дыхательной недостаточности вследствие присоединившейся пневмонии. Несмотря на проводившуюся антибактериальную, дезинтоксикационную, противовоспалительную, гемостатическую терапию, нарастали признаки печеночной и дыхательной недостаточности, что в результате послужило причиной летального исхода.

Обсуждение клинического наблюдения

Подробно остановимся на некоторых этапах лечения данного пациента. Необходимо учитывать, что стандарты ведения больных хроническим гепатитом В, действовавшие в 2008 г., и в настоящее время отличаются в связи с появлением на фармацевтическом рынке препарата тенофовир.

1. Определение показаний к лечению, выбор препарата и терапевтической стратегии.

Наблюдавшийся пациент, страдавший хроническим гепатитом В (HBeAg-позитивный, с высоким уровнем вирусной нагрузки и высокой биохимической активностью заболевания), является кандидатом для противовирусного лечения. Начало противовирусной терапии позволяет ожидать снижения у него вирусной нагрузки, нормализации биохимических показателей, что замедлит прогрессирование заболевания, возникновение цир-

Таблица 1

Эффективность различных противовирусных препаратов у больных хроническим HBeAg-позитивным гепатитом В при лечении в течение года [2]

Показатель %	ПЭГ-ИФН- α -2a*	ПЭГ-ИФН- α -2b*	Ламивудин	Энтекавир	Телбивудин	Тенофовир
DNA HBV <60–80 МЕ/мл	14	7	36–44	67	60	76
Сероконверсия HBeAg #	32	29	16–18	21	22	21
При длительной терапии (годы лечения)	–	–	47 (3,0)	54 (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 длительной терапии (годы лечения)	–	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 мес после окончания терапии.

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

Таблица 2

Эффективность различных противовирусных препаратов у больных хроническим HBeAg-негативным гепатитом В при лечении в течение года и более [2]

Показатель, %	ПЭГ-ИФН- α -2a*	Ламивудин	Энтекавир	Телбивудин	Тенофовир
DNA HBV <60–80 МЕ/мл	19	73	90	88	93
Нормализация АЛАТ	59	79	78	74	76
Клиренс HBsAg	4	0	0	0	0
При длительной терапии (годы лечения)	12,2 (5,0)	<1 (4,0)	3,5 (4,0)	<1 (2,0)	0 (4,0)

*Для ПЭГ-ИФН результат оценивался через 6 мес после окончания терапии.

роза печени и его осложнений. В данном случае у пациента отсутствуют прогностические факторы достижения устойчивого вирусологического ответа при лечении интерфероном, следовательно, предпочтение должно быть отдано аналогам нуклеотидов/нуклеозидов.

Выбор из ряда аналогов нуклеотидов/нуклеозидов должен быть основан на доступности препарата, его эффективности, безопасности и данных о частоте развития резистентности. В 2008 г. в России для лечения ХГВ были доступны ламивудин, телбивудин и энтекавир. Согласно действовавшим в тот период рекомендациям, для монотерапии было допустимо использование любого из указанных средств, однако препаратом выбора стал энтекавир ввиду сочетания высокой противовирусной активности и высокого барьера резистентности [6]. Для пациента С. был выбран препарат, обладающий низким генетическим барьером резистентности, — ламивудин.

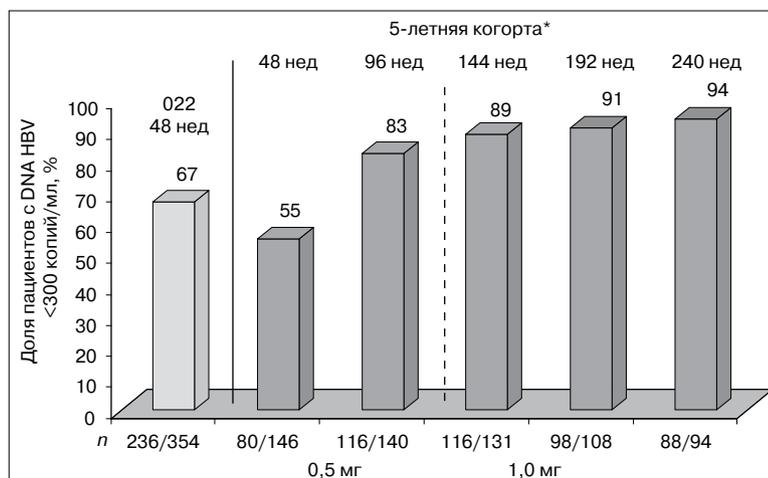
В настоящее время для лечения хронического гепатита В в РФ зарегистрированы ламивудин, телбивудин, энтекавир и тенофовир. В соответствии с указаниями EASL 2012 г. наиболее мощной противовирусной активностью и высоким генетическим барьером к развитию резистентности обладают энтекавир и тенофовир. Эти препараты

рекомендованы в качестве монотерапии первой линии. Другие аналоги нуклеотидов/нуклеозидов можно применять для лечения ХГВ только при недоступности более сильных препаратов или при развитии их непереносимости [3]. В табл. 1 и 2 приведены данные о частоте достижения авиремии и сероконверсии при применении различных противовирусных агентов.

С учетом современных рекомендаций в случае, если по каким-либо причинам больному был назначен ламивудин, то при первой возможности он должен быть заменен на энтекавир или тенофовир до развития резистентности и вирусологического прорыва.

2. Тактика ведения пациента при развитии резистентности к применяемому аналогу нуклеотидов/нуклеозидов.

У больного С. через год от начала терапии были зафиксированы повышение уровня вирусной нагрузки и активности АЛАТ, вирусологический прорыв, что является следствием селекции резистентных штаммов вируса. На тот момент была полностью оправдана смена ламивудина на энтекавир. Однако у пациентов с резистентностью к ламивудину устойчивость к энтекавиру развивается быстрее, что требует во время лечения тщательного мониторинга лабораторных



Доля больных (%) с неопределяемым уровнем вирусемии (<300 копий/мл) в течение 5 лет при лечении энтекавиром — назначали по 1 мг в сутки на протяжении 3–5-го года терапии (не одобрено у ранее не леченных пациентов) [4]

показателей — уровня АлАТ, АсАТ и вирусных маркеров [6]. В соответствии с последними рекомендациями при выявлении устойчивости к какому-либо аналогу нуклеотидов/нуклеозидов должна быть начата терапия наиболее эффективным препаратом, не обладающим перекрестной резистентностью с предыдущим, чтобы избежать развития множественной лекарственной резистентности. При развитии устойчивости к ламивудину рекомендуется его замена на тенофовир [3].

На фоне терапии энтекавиром у пациента С. удалось добиться супрессии репликации DNA HBV, что служит признаком эффективности применяемого средства, следовательно, лечение энтекавиром должно было продолжаться максимально долго при условии сохранения его положительного действия. Отмена препарата в таком случае приводит к быстрому развитию резистентности.

В исследованиях III фазы была доказана высокая эффективность энтекавира при его длительном применении. Из 354 HBe-положительных пациентов, получавших энтекавир, 236 (67%) достигли неопределяемого уровня DNA HBV через 48 нед терапии. При более длительных сроках доля таких пациентов прогрессивно увеличивалась. После 5 лет лечения у 94% HBe-положительных больных уровень DNA HBV составлял <300 копий/мл (см. рисунок). У HBe-негативных пациентов наблюдалось более быстрое достижение неопределяемого уровня вирусной нагрузки [4].

После отмены энтекавира у пациента С. была начата терапия пегилированным интерфероном. На фоне лечения развился тиреотоксикоз, что может являться нежелательным явлением. После окончания лечения ПЭГ-ИФН- α в связи с сохранявшейся репликацией вируса больному был назначен телбивудин — препарат, имеющий более низкий барьер резистентности по сравне-

нию с энтекавиром. Согласно международным рекомендациям, телбивудин не относится к препаратам выбора и не может использоваться у лиц, ранее получавших ламивудин и энтекавир, так как данные препараты обладают перекрестной резистентностью [3].

В соответствии с рекомендациями, актуальными в тот период, более оправданной представляется следующая тактика ведения пациента с начала наблюдения.

При назначении терапии следовало сделать выбор в пользу энтекавира в дозе 0,5 мг/сут на длительный срок под контролем уровня DNA HBV, HBeAg и анти-HBe, что вероятно позволило бы поддерживать необходимый уровень супрессии DNA HBV, предотвратить прогрессирование болезни [6].

В случае если в качестве препарата первой линии был назначен ламивудин, он должен быть заменен на препарат с более высоким барьером резистентности: из доступных в 2008 г. в России средств — это энтекавир в дозе 1 мг. При развитии резистентности к ламивудину замена его на энтекавир соответствовала бы клиническим рекомендациям [6].

Телбивудин не должен назначаться пациенту, ранее получавшему ламивудин и энтекавир.

В настоящее время в качестве препаратов первой линии для монотерапии ХГВ рекомендованы энтекавир и тенофовир. При приеме любого из них требуется достижение и поддержание неопределяемого уровня DNA HBV, что вполне возможно ввиду крайне небольшой частоты развития резистентности — при лечении пациентов, ранее не получавших аналоги нуклеотидов/нуклеозидов, частота резистентности через 5 лет составляет 1,2% при приеме энтекавира и 0% при приеме тенофовира; селекция устойчивых штаммов наиболее вероятно происходит при нарушении режима приема и дозирования препаратов [3].

При развитии резистентности к ламивудину рекомендуется его замена на тенофовир [3].

Таким образом, при лечении пациента С. имел место нерациональный выбор препарата на старте терапии, а впоследствии применялась неверная тактика при смене препаратов. Это обусловило развитие резистентности, прогрессирование заболевания, быстрое формирование цирроза, что в совокупности с развившимся лекарственным гепатитом привело к декомпенсации функции печени и летальному исходу.

Заключение

Несмотря на разработанные в настоящее время рекомендации по лечению пациентов с хрониче-

ским гепатитом В, ведение таких больных может вызывать трудности в повседневной клинической практике. Верное определение показаний к началу терапии, обоснованный выбор противовирусного средства, своевременное мониторирование вирусной нагрузки в процессе лечения, соблюдение правил смены препаратов и прекращения терапии в соответствии с существующими стандартами позволяют в большинстве случаев добиться стой-

кого угнетения репликации вируса, предотвратить прогрессирование заболевания. В качестве препаратов первой линии в настоящее время рекомендуется назначение энтекавира либо тенофовира. Приведенное в статье клиническое наблюдение наглядно демонстрирует возможные ошибки при ведении пациентов с хроническим гепатитом В и их последствия.

Список литературы

1. *Галимова С.Ф., Маевская М.В., Ивашкин В.Т.* Современные подходы к лечению больных хроническим гепатитом В. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2009; 19(3):13-20.
1. *Galimova S.F., Mayevskaya M.V., Ivashkin V.T.* Modern approaches to treatment of chronic hepatitis B. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2009; 19(3):13-20.
2. *Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маевская М.В. и др.* Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом В. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2014; 24(3):58-88.
2. *Ivashkin V.T., Yuschuk N.D., Mayevskaya M.V., et al.* Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and the Russian society for the study of the liver on diagnostics and treatment of hepatitis B in adults. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2014; 24:58-88.
3. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 2012; 57 (1):167-85.
4. *Han S., et al.* 59th AASLD; 31 Oct–04 Nov 2008; USA. Poster 893.
5. *Lai C.L., Showal D., Lok A.S., Chang T.T., Cheinquer H., Goodman Z., et al.* Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. N Engl J Med 2006; 354:1011-20.
6. *Lok A.S., McMahon B.J.* AASLD practice guidelines. Chronic hepatitis B. Hepatology 2007; 45 (2):507-39.
7. *Lok A.S., McMahon B.J.* Chronic hepatitis B: Update 2009. Hepatology 2009; 50(3):661-2.