УДК: 616.34-002.43-085

Эволюция лечения хронического гепатита В от Женевского консенсуса 2002 года до рекомендаций Американской ассоциации по изучению заболеваний печени 2007 года

В.П. Шипулин

*Национальная академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев***Ключевые слова:** гепатит В, интерферон, аналоги нуклеозидов, лечение

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в гепатологии в последние десятилетия, одной из серьезнейших проблем мирового здравоохранения остается лечение больных хроническим гепатитом В (ХГВ) и его последствий, ведь таких больных в мире насчитывается свыше 350 миллионов. Знания об особенностях этого вируса, его эпидемиологии, методах диагностики начали систематизироваться фактически с 1964 года, когда В. Blumberg открыл поверхностный антиген вируса гепатита В – австралийский или HBs антиген. Но определенный прорыв в лечении был достигнут в последнее десятилетие, когда в практику здравоохранения начали внедряться препараты обладающие противовирусной активностью.

Сравнивая резюмирующие материалы Женевской консенсус-конференции 2002 года и практические рекомендации по ХГВ Американской ассоциации по изучению заболеваний печени 2007 года, можно отметить наличие в последних указания только на шесть препаратов, которые рекомендуются использовать в лечении ХГВ: интерферона, пегилированного интерферона α (Пег-инт-α), ламивудина, телбивудина, адефовира, энтекавира.

В женевском консенсусе гораздо больше внимание было уделено только интерферонам (простому и пегилированному) и ламивудину. К тому времени были известны результаты только двух плацебо-контролируемых исследований эффективности адефовира и одного исследования адефовира.

Американские рекомендации отдают предпочтение в выборе иницирующей противовирусной терапии Пег-инт-α, адефовиру или энтекавиру. Это касается как пациентов с HBeAg-положительным, там и HBeAg-негативным ХГВ. К сожалению,

не оправдались надежды исследователей относительно ламивудина, которому уделено большое внимание в Женевском консенсусе. У ламивудина, впрочем, как и телбивудина, отмечается высокая частота развития лекарственной резистентности. Резистентность к ламивудину связана с наиболее частой мутацией в последовательности YMDD гена HBV ДНК-полимеразы. Клинически резистентность к этому препарату проявляется тем, что возрастает активность АлАТ и, следовательно, происходит рецидив заболевания. Американские рекомендации достаточно четко определяют показания к терапии ХГВ. Лечение должно быть назначено пациентам, у которых активность АлАТ превышает нормальное значение более чем в два раза, титр ДНК HBV больше 20000 МЕ/мл и данные биопсии печени свидетельствуют об умеренных или значительных признаках гепатита. Интересно ремарка относительно лечебной тактики детей с увеличенной более чем в два раза активностью АлАТ. У этой группы пациентов терапия должна быть назначена, если АлАТ остается повышенной более, чем шесть месяцев, при чем, в данном случае, возможна иницирующая терапия интерфероном α и ламивудином.

В Женевском консенсусе рекомендуется индукционное лечение больных с ХГВ с нормальной активностью АлАТ кортикостероидами, отмена которых провоцирует повышение АлАТ. Введение интерферона α рекомендуется начинать в таком случае через 2-4 недели после приема кортикостероидов. Это позволяет повысить вирусологический ответ до 47,9%.

В американских рекомендациях пациентам с нормальной или повышенной (не более чем в два раза) активностью АлАТ противовирусная терапия не рекомендуется.

Пациентам с повышенной менее чем в два раза активностью АлАТ рекомендуется проведение биопсии печени. В случае выявления умеренного либо выраженного воспаления, фиброза рекомендуется проведение противовирусной терапии.

Есть определенные различия в сравниваемых материалах относительно сроков назначения противовирусной терапии.

Американскими рекомендациями продолжительность лечения HBeAg-положительного ХГВ стандартным интерфероном α определена в 16 недель, а пегилированным – в 48 недель. При HBeAg-негативном варианте ХГВ определена единая длительность терапии обоими типами интерферонов- 48 недель.

Длительность терапии аналогами нуклеозидов определяется сероконверсией при HBeAg-положительном варианте ХГВ и последующими 6 месяцами после появления анти-HBe. При HBeAg-негативном варианте ХГВ лечение должно продолжаться до достижения элиминации HBsAg. Фактически такие же критерии продолжительности терапии аналогами нуклеозидов рекомендованы и пациентам с компенсированным циррозом печени. То есть в среднем сроки терапии определены в 12 месяцев и более. При декомпенсации цирроза печени и рецидиве гепатита В после трансплантации печени рекомендована пожизненная терапия.

Значительное внимание уделено в американских рекомендациях ведению пациентов с резистентностью к противовирусной терапии.

Пациентам, которые не дали ответа на предшествующую терапию интерферонами (стандартным или пегилированным) может быть назначена терапия аналогами нуклеозидов. Пациентам, у которых не

достигнуто удовлетворительного первичного ответа, т.е. снижение уровня ДНК HBV более чем 2log, должны быть переведены на альтернативную терапию. Интерферон α рекомендуется заменить на адефовир или энтекавир.

При устойчивости к ламивудину имеются несколько возможных вариантов терапии пациентов: 1) добавить адефовир или тенофовир; 2) прекратить терапию ламивудином и перейти на энтекавир; 3) прекратить терапию ламивудином и перейти на Truvada.

При резистентности к адефовиру: 1) добавить ламивудин; 2) перевести на энтекавир или добавить его к адефовиру; 3) прекратить терапию адефовиром и перевести пациента на Truvada.

При устойчивости к энтекавиру: 1) перевести или добавить адефовир/ тенофовир.

При резистентности к телбивудину: 1) добавить адефовир или тенофовир; 2)

прекратить терапию телбивудином и перевести пациента на энтекавир или Truvada.

Есть определенные нюансы терапии пациентов с ламивудин (или телбивудин)-резистентным ХГВ. Если переводить таких пациентов на терапию адефовиром, то прерывать лечение ламивудином (телбивудином) не рекомендуется ввиду увеличения риска адефовир-резистентности.

Больным с компенсированным циррозом печени рекомендуется проведение поддерживающего лечения аналогами нуклеозидов – адефовиром или энтекавиром ввиду того, что применение интерферона α может привести к развитию печеночной декомпенсации. Но в качестве показаний терапии таких больных должны приниматься активность АлАТ (превышающая нормальную более чем в два раза) либо при условии нормальной или минимальной повышенной активности патита.

У больных с декомпенсированным циррозом печени в качестве иницирующей терапии рекомендуется использование комбинации ламивудина и адефовира для снижения риска возникновения лекарственной устойчивости и достижения скорой вирусной супрессии.

Пациентам, находящимся в состоянии неактивного носительства HBsAg, противовирусная терапия не показана, но такие лица должны находиться под наблюдением. А рекомендациях даны четкие критерии верификации таких пациентов: позитивный тест на HBsAg шесть и более месяцев; отрицательный ответ на HBeAg и положительный на анти-HBe, уровень вирусной ДНК менее 2,000 МЕ/мл, постоянно нормальные показатели активности АлАТ/АсАТ, результаты биопсии печени подтверждают отсутствие признаков ге-

Еволюція лікування хронічного гепатиту В від Женевського консенсусу 2002 року до рекомендацій Американської асоціації по вивченню захворювань печінки 2007 року

В.П. Щипулін

Стаття аналізує сучасні уявлення про лікування хронічного вірусного гепатиту В. Вона ґрунтується на матеріалах Женевського консенсусу 2002 року і рекомендаціях Американської асоціації по вивченню захворювань печінки 2007 року.

Evolution in treatment of chronic hepatitis B from the Geneva consensus - 2002 to the Recommendations American Association for the Study of Liver Diseases - 2007

V.P. Shipulin

The article analyses the modern conceptions of treatment of chronic viral hepatitis B. It is based on materials of the Geneva consensus 2002 year and the Recommendations of American Association for the Study of Liver Diseases - 2007.