

# Хронический гепатит В и D: вопросы патогенеза, диагностики и лечения

 Д.Т. Абдурахманов

*Кафедра терапии и профболезней ММА им. И.М. Сеченова*

Вирус гепатита В (HBV) является одним из основных факторов развития острых и хронических заболеваний печени у человека. По данным ВОЗ, к 2000 г. число инфицированных в мире достигло 400 млн. человек. Ежегодно от заболеваний, вызванных HBV, умирает около 1 млн. человек, а среди всех причин смерти HBV-инфекция занимает 9-е место в мире.

HBV-инфекция широко распространена во всем мире. Наименьшее количество хронически инфицированных (менее 1% населения) — в Северной Америке, Западной Европе, Австралии и Новой Зеландии, умеренное (2–4%) — в Японии, странах Южной Европы и России, высокое — в Китае (5–18%), Тайване и некоторых странах Юго-Восточной Азии (15–20%).

В России более 5 млн. инфицированных, при этом за последнее десятилетие в связи с распространением инъекционной наркомании заболеваемость выросла вдвое (с 17,9 до 35,7 случаев на 100 тыс. населения).

Основные пути передачи HBV — перинатальный, половой и контакт с кровью или инфицированными медицинскими инструментами.

## Диагностика

Диагностика HBV-инфекции основана на выявлении в сыворотке крови антигенов вируса (HBsAg, HBeAg) и антител к ним методом иммуноферментного анализа (ELISA), а также обнаружении ДНК вируса в сыворотке крови с помощью методов молекулярной биологии (полимеразная цепная реакция — ПЦР и метод гибридизации).

HBsAg — основной скрининговый маркер HBV, сохранение которого в сыворотке крови более 6 мес указывает на хроническую HBV-инфекцию.

HBeAg — маркер репликации вируса, присутствующий почти у всех HBV-ДНК-позитивных больных, за исключением инфицированных pre-core/core-promoter мутантными штаммами HBV.

Антитела к HBcAg класса М (anti-HBc IgM) выявляют при активной инфекции. Антитела к HBcAg класса G (anti-HBc IgG) присутствуют у лиц, имевших контакт с вирусом, могут сохраняться в течение всей жизни и свидетельствуют либо о перенесенном заболевании, либо о хронической инфекции.

Уровень ДНК HBV в сыворотке крови (виремия) — основной показатель активности репликации вируса.

Морфологическое изучение биоптата печени играет решающую роль в определении степени активности печеночного процесса и выраженности фиброза печени. Кроме того, в ряде случаев при морфологическом исследовании выявляют прямые тканевые признаки хронической HBV-инфекции: “матово-стекловидные” гепатоциты — клетки печени, в цитоплазме и эндоплазматической сети которых содержится HBsAg, и “песочные ядра” — клетки печени, в ядре которых содержится HBcAg.

## Генетическая вариабельность и мутации HBV

Геном HBV образован двухцепочечной молекулой ДНК, состоящей приблизительно

но из 3200 пар нуклеотидов, и имеет четыре открытые перекрещивающиеся рамки считывания: S, C (pre-core/core), P, X, каждая из которых кодирует определенные структуры вируса.

В последние годы на основании изучения вариабельности S- и C-генов предложено разделить HBV на восемь основных генотипов (от A до H). Степень гомологии между последовательностями нуклеотидных оснований главных консервативных регионов всех генотипов HBV превышает 80%.

Установлена высокая способность HBV к мутациям, которые могут иметь место в любом участке генома вируса.

Предположения о наличии мутаций в S-гене, которые приводят к изменению антигенной структуры HBsAg, вытекали из ряда наблюдений: неэффективности вакцинации новорожденных от матерей-носителей HBsAg и иммунопрофилактики у пациентов с ортотопической трансплантацией печени, а также выявления ДНК HBV в сыворотке и ткани печени у лиц в отсутствие HBsAg. Главный белок, входящий в структуру HBsAg, содержит  $\alpha$ -детерминанту, которая является общей для всех подтипов вируса и служит основным эпитопом для нейтрализующих антител. В 1988 г. Zanetti et al. впервые сообщили о 44 пациентах, которые заболели гепатитом В, несмотря на достаточно высокий титр anti-HBs антител после вакцинации. В дальнейшем у одного из них выявлена замена нуклеотида (А на G) в  $\alpha$ -участке S-гена, что привело к замене аргинина на глицин в структуре  $\alpha$ -детерминанты главного белка HBsAg. Изменение антигенной структуры поверхностной оболочки вируса позволяет ему уходить от нейтрализующего действия индуцированных вакциной антител (“вакциноускользающие” штаммы).

На фоне лечения ламивудином наблюдаются мутации в P-гене, которые изменяют последовательность аминокислотных остатков в одном из участков молекулы

ДНК-полимеразы вируса (YMDD-мутация), что вызывает развитие устойчивости к ламивудину и реактивации инфекции (повторное повышение уровня аминотрансфераз и ДНК HBV в крови).

Самая распространенная мутация C-гена HBV заключается в точечной замене нуклеотида в позиции 1896 (G на A), что приводит к образованию стоп-кодона в pre-core области и прекращению синтеза HBeAg. Синтез других белков и репликация вируса при этом не нарушаются. HBeAg-отрицательный хронический гепатит В характеризуется наличием в крови HBsAg более 6 мес при отсутствии HBeAg; повышением уровня аминотрансфераз; морфологическими признаками воспалительного процесса в печени; наличием в сыворотке ДНК HBV и/или HBcAg в ткани печени; высоким титром anti-HBc IgM и/или суммарных anti-HBc. HBeAg-отрицательный гепатит В распространен повсеместно, наиболее часто встречается в регионах с высоким распространением HBV-инфекции (более 2% общей популяции) и преобладанием перинатального пути заражения. В нашем исследовании доля HBeAg-отрицательного гепатита в структуре хронической HBV-инфекции составила 27%.

Мутации в X-гене наименее изучены, считается, что они могут быть связаны с процессами канцерогенеза.

### Латентная HBV-инфекция

Благодаря новым методикам ПЦР в последние годы установлено, что у ряда пациентов, несмотря на отсутствие HBs-антигемии и наличие anti-HBs, в ткани печени и сыворотке крови может выявляться ДНК вируса. Особого внимания заслуживают пациенты, имеющие в крови “изолированные anti-HBc” (в отсутствие anti-HBs), что, по мнению ряда авторов, является одним из признаков латентной HBV-инфекции.

Латентная (в англоязычной литературе — “silent”, “occult”) HBV-инфекция определяется при выявлении ДНК HBV в крови или

ткани печени в отсутствие HBsAg. В развитии латентной HBV-инфекции предполагают участие следующих механизмов:

- мутации в S-гене вируса изменяют антигенную структуру основной  $\alpha$ -детерминанты HBsAg, что препятствует его выявлению в сыворотке крови доступными тест-системами;
- ряд мутаций дистального участка X-гена, перекрещивающегося с областью core-promoter C-гена, приводят к чрезвычайно низкому уровню репликации HBV и виремии;
- при микст-инфекции ряд вирусов (вирус гепатита С — HCV, вирус иммунодефицита человека) могут подавлять репликацию HBV вследствие пока малоизученного процесса межвирусной интерференции;
- наличие латентной HBV-инфекции у пациентов без признаков поражения печени и с нормальной гистологической картиной объясняется адекватным ответом иммунной системы, которая контролирует репликацию вируса на низком уровне, не вызывающем повреждение печени.

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

- роль HBsAg как единственного и основного скринингового маркера HBV-инфекции требует пересмотра;
- исчезновение HBsAg и наличие anti-HBs в сыворотке крови не является абсолютным признаком освобождения организма от вируса;
- определение HBsAg в службе переливания крови и в трансплантологии как единственного маркера наличия HBV не гарантирует полного исключения случаев гепатита В у реципиентов, поэтому целесообразно применение тестов для обнаружения anti-HBs и ДНК HBV;
- латентная HBV-инфекция может ухудшать течение хронических диффузных поражений печени, вызванных другими

причинами, прежде всего алкоголем и HCV-инфекцией, а также становиться причиной плохого ответа на противовирусную терапию у больных хроническим гепатитом С;

- иммуносупрессивная терапия может привести к активации латентной HBV-инфекции с развитием тяжелого поражения печени вплоть до фульминантного гепатита, поэтому перед началом такой терапии необходимо тщательное вирусологическое обследование, а при выявлении латентной HBV-инфекции — постоянный мониторинг уровня виремии (количественное определение ДНК HBV в сыворотке крови) и биохимических печеночных тестов в ходе и после лечения иммунодепрессантами;
- не исключается онкогенный потенциал латентной HBV-инфекции, поэтому при ее наличии больные требуют длительного, возможно, пожизненного наблюдения на предмет выявления гепатоцеллюлярной карциномы (динамический контроль с помощью ультразвукового исследования и определения уровня  $\alpha$ -фетопротеина);
- актуальной проблемой является модификация существующих вакцин для профилактики вирусного гепатита В (создание поливалентной вакцины) и тест-систем для выявления HBsAg.

### **Патогенез заболеваний, вызываемых HBV**

Острый и хронический гепатит В — это проявления гепатоцеллюлярного некроза и воспаления печени, обусловленные HBV-инфекцией. При инфицировании HBV может развиваться острый гепатит различной степени тяжести (вплоть до фульминантного), но поражение печени может и вообще отсутствовать или же быть слабо выраженным.

HBV не обладает прямым цитопатическим действием, исключение составляет лишь особая клиническая форма, извест-

ная как фиброзирующий холестатический гепатит, который развивается при хронической HBV-инфекции на фоне длительной иммуносупрессивной терапии. Иммунодепрессанты, прежде всего глюкокортикостероиды (ГКС), усиливают репликацию вируса и синтез вирусных белков, главным образом HBsAg, который не успевает выделяться в кровь и в избыточных количествах накапливается в гепатоцитах, вызывая их дистрофию и некроз, что сопровождается клиникой выраженного цитолиза и холестаза. Чаще всего данная форма гепатита В встречается при рецидиве HBV-инфекции после трансплантации печени.

Во всех остальных случаях поражение печени и других органов при HBV-инфекции обусловлено иммунной реакцией организма на вирус. Сила и степень выраженности иммунного ответа определяется как факторами вируса (инфицирующая доза, механизм заражения, генотип и вариабельность вируса), так и факторами макроорганизма (пол, возраст, этническая принадлежность, иммуногенетическая конституция).

Цитотоксическая Т-клеточная реакция на экспрессию антигенов вируса на поверхности гепатоцита — центральное звено в иммунном ответе организма, который определяет течение и исход HBV-инфекции. Известно, что наряду с некрозом инфицированных гепатоцитов, цитотоксические Т-лимфоциты вызывают другой тип гибели клеток — апоптоз (программированная клеточная смерть). В ряде работ показано, что при хроническом гепатите В апоптоз — основной путь гибели инфицированных гепатоцитов. В отличие от некроза, апоптоз не приводит к значительной диссеминации вируса.

В настоящее время ведущую роль в элиминации вируса отводят нецитолизическому механизму. Этот механизм реализуют провоспалительные цитокины, прежде всего интерферон- $\gamma$ , фактор некроза опу-

холи  $\alpha$  и интерлейкин-2, которые, проникая внутрь клетки, дестабилизируют вирусную РНК (прегеном) и подавляют репликацию вируса, синтез и экспрессию его антигенов. Нецитолизический клиренс HBV выражен в 10–100 раз сильнее, чем цитолизический, и оба процесса могут, по-видимому, протекать параллельно.

Роль гуморальной иммунной системы по сравнению с клеточно-опосредованными реакциями не так значима: защитными свойствами обладают лишь anti-HBs антитела, появление которых в большинстве случаев указывает на элиминацию вируса и предохраняет от повторного заражения.

Установление факта внепеченочной репликации HBV (в мононуклеарных клетках крови, лимфатических узлах, селезенке, костном мозге, в тканях нелимфоидного происхождения — половых железах, щитовидной железе, почках, надпочечниках, поджелудочной железе и др.) способствовало пониманию патогенеза системного поражения при HBV-инфекции. Поэтому вирусный гепатит В рассматривается не только как инфекционное заболевание печени, но и как генерализованная системная вирусная инфекция.

### Естественное течение хронической HBV-инфекции

При HBV-инфекции наблюдается широкий спектр клинико-морфологических проявлений: от острой (бессимптомной или желтушной) саморазрешающейся инфекции до персистирования вируса с развитием хронического гепатита, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (рис. 1).

На основании взаимоотношений вируса и иммунной системы организма можно выделить **4 основные стадии хронической HBV-инфекции** (рис. 2).

Первая стадия — **иммунной толерантности** — характеризуется активной репликацией вируса с высоким уровнем виремии и HBs/HBe-антигемии. Поражение пече-



Рис. 1. Естественное течение HBV-инфекции.

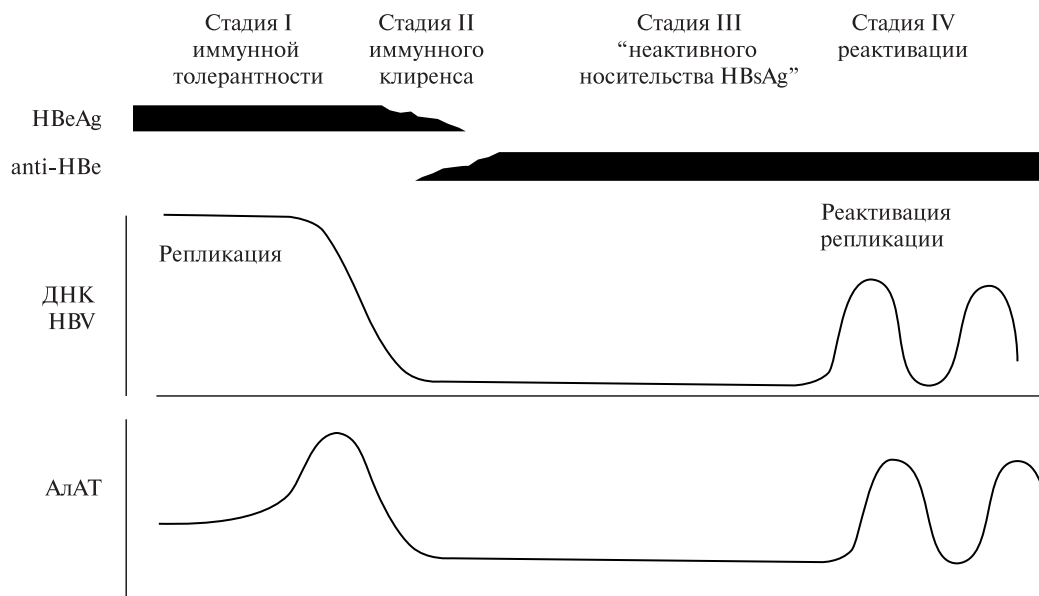


Рис. 2. Стадии хронической HBV-инфекции.

ни отсутствует или минимально, поэтому уровни аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспарагинаминотрансферазы (АсАТ) в пределах нормы.

У части больных наблюдается срыв иммунной толерантности — **стадия иммуно-элиминации** (при перинатальном инфицировании эта стадия, как правило, наступает

между 15 и 35 годами жизни). Выраженный иммунный лизис инфицированных гепатоцитов приводит к повышению активности аминотрансфераз и снижению титра ДНК HBV в сыворотке крови (с  $10^8$ – $10^{10}$  копий в 1 мл до уровня менее  $10^5$  копий в 1 мл), появляются anti-HBc IgM и anti-HBe.

У некоторых больных вследствие неполноценности или дефекта иммунной системы организм не способен элиминировать вирус или контролировать его активность. В результате воспалительный процесс приобретает затяжное рецидивирующее течение, которое может продолжаться до 10 лет и более, что часто приводит к развитию цирроза печени и его осложнений. Следовательно, прогноз и исход хронического гепатита В определяется, главным образом, длительностью и активностью воспалительного процесса в стадии иммуноэлиминации. При низкой активности печеночного процесса (хронический персистирующий или лобулярный гепатит по старой классификации) цирроз печени развивается в течение 13 лет у 30% больных, тогда как при высокой активности (мостовидные, порто-центральные некрозы) — в течение 5 лет у 40–50% больных.

До развития осложнений (асцит, кровотечение из варикозных вен пищевода, энцефалопатия) прогноз при компенсированном циррозе печени в отсутствие активного воспалительного процесса относительно благоприятный: 5-летняя выживаемость составляет 71–85%. По данным нашей клиники, 5- и 10-летняя выживаемость больных компенсированным циррозом печени ( $n = 28$ ) составила 81 и 44%. После первого эпизода декомпенсации годовая и 5-летняя выживаемость снижается до 55–70 и 14–35% соответственно; в нашем исследовании 5-летняя выживаемость при декомпенсированном циррозе печени ( $n = 15$ ) составила 20%.

В стадии иммуноэлиминации у 10–20% больных в год происходит спонтанный

клиренс HBeAg и наблюдается ремиссия процесса с наступлением 3-й стадии — **стадии интеграции**, когда репликативная активность вируса значительно снижается, геном вируса встраивается (интегрируется) в геном гепатоцитов и продолжает синтезировать HBsAg. При этом воспалительный процесс и развитие фиброза в печени уменьшаются, происходит нормализация уровней аминотрансфераз при сохраняющейся HBs-антигемии. ДНК HBV у большинства больных в сыворотке крови не обнаруживается методом гибридизации, но метод ПЦР может выявить ее низкие титры в сыворотке крови и ткани печени. Поэтому ряд авторов предлагают называть эту стадию стадией низкой репликации. Длительное проспективное исследование в Италии выявило благоприятный прогноз у этой категории пациентов: в течение 25-летнего наблюдения из 204 хронических носителей HBsAg умерло 17 человек (8,4%), из них только 4 (2,1%) — от заболеваний печени. Спонтанный клиренс HBsAg наступил у 24% пациентов (0,5–2% в год), сероконверсия — у 10%. В нашем исследовании динамическое наблюдение за “неактивными” носителями HBsAg ( $n = 22$ ) в течение  $3,5 \pm 1,8$  лет (от 1 года до 6 лет) не выявило ухудшения клинической картины и прогрессирования процесса. Тем не менее эта фаза не означает полного выздоровления: в любой момент под воздействием различных факторов (прежде всего иммуносупрессии) может наступить рецидив заболевания — **стадия реактивации**.

### Факторы, влияющие на естественное течение HBV-инфекции

#### Дельта-инфекция

Вирус гепатита дельта (HDV) представляет собой РНК-содержащий вирус, отличительным признаком которого является способность размножаться и поражать печень человека только в присутствии HBV. Поражение печени возникает при коинфекции вирусами гепатита В и D (когда оба

вируса одновременно попадают в организм) или при суперинфекции HDV (когда HDV наслаивается на уже существующую в организме хроническую HBV-инфекцию). При коинфекции хронический гепатит дельта развивается в 5–10% случаев, при суперинфекции — в 90% случаев.

Суперинфекция HDV значительно ухудшает течение хронической HBV-инфекции, быстрее развиваются цирроз печени и его осложнения. Установлено, что при хроническом гепатите дельта гепатоцеллюлярная карцинома развивается в 3 раза чаще, чем при изолированной HBV-инфекции.

Большое значение при определении прогноза хронического гепатита дельта придается генетической вариабельности вируса. В настоящее время выделяют 3 генотипа HDV: I генотип (распространен повсеместно, особенно в Европе, на Ближнем Востоке, в Северной Африке и Средиземноморье) характеризуется различными вариантами течения хронического гепатита от мягкого до тяжелого, быстро прогрессирующего; II генотип (как правило, встречается на Дальнем Востоке) — обычно мягким, не прогрессирующим течением; III генотип (встречается исключительно в северной части Южной Америки) — наиболее тяжелым, непрерывно прогрессирующим течением с быстрым исходом в цирроз печени.

Всем больным хроническим гепатитом В, особенно при активном течении заболевания, показано обследование на HDV (определение антител к HDV и РНК HDV).

### НСV-инфекция

Маркеры вируса гепатита С выявляют у 10–15% больных хроническим гепатитом В. При микст-инфекции НСV в 90% случаев подавляет репликацию HBV и экспрессию HBeAg (и даже HBsAg), а в сыворотке крови обнаруживают антитела к HBeAg — изолированно либо в сочетании с anti-HBe. Прогноз у больных с микст-инфекцией хуже — наблюдается активное, устойчивое к терапии течение болезни с более высокой

вероятностью развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

### Алкоголь

Злоупотребление алкоголем при хронической HBV-инфекции усиливает поражение печени и повышает риск развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. В качестве причины обсуждается синергизм повреждающего действия метаболитов алкоголя (прежде всего ацетальдегида) и HBV на печень. Кроме того, считается, что алкоголь за счет своего иммуносупрессивного действия способствует персистенции вируса.

### Иммуносупрессия

Длительная иммуносупрессивная терапия (прежде всего глюкокортикостероиды — ГКС) усиливает репликацию вируса, способствуя прогрессированию хронического гепатита В. У лиц с “неактивным” носительством HbsAg и латентной HBV-инфекцией на фоне лечения ГКС (химиотерапия опухолей, лечение аутоиммунных заболеваний, профилактика реакции отторжения трансплантата) может наблюдаться реактивация HBV-инфекции.

### Клинические формы хронической HBV-инфекции

На основании клинико-лабораторного и морфологического обследования выделяют следующие **основные формы хронической HBV-инфекции** (таблица), которые отличаются клинической картиной, темпами прогрессирования поражения печени, прогнозом и требуют дифференцированного подхода к лечению.

Клиническая картина HBV-инфекции складывается из признаков поражения печени, соответствующих стадии и варианту болезни (острый гепатит, в том числе фульминантный, хронический гепатит, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома), и/или признаков внепеченочных поражений. Острая желтушная форма HBV-ин-

## Основные клинико-серологические формы хронической HBV-инфекции

| Клинические варианты                                          | Сывороточные маркеры                   | Уровень вирусемии                                | Клинические признаки и прогноз                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| HBsAg-позитивный гепатит                                      | HBsAg+, HBeAg+, anti-HBe—              | Высокий (ДНК HBV >10 <sup>6</sup> копий/мл)      | Различная степень активности печеночного процесса; необходима противовирусная терапия                                                                                              |
| HBsAg-негативный гепатит                                      | HBsAg+, HBeAg—/anti-HBe+               | Высокий (ДНК HBV >10 <sup>5</sup> копий/мл)      | Различная степень активности печеночного процесса; необходима противовирусная терапия                                                                                              |
| “Неактивное” носительство HBsAg                               | HBsAg+, HBeAg—, anti-HBe+              | Низкий (ДНК HBV <10 <sup>5</sup> копий/мл)       | АлАТ/АсАТ в норме, индекс гистологической активности <5; лечение не показано, проводится активное динамическое наблюдение; прогноз благоприятный, но возможна реактивация инфекции |
| Латентная HBV-инфекция                                        | HBsAg—, anti-HBc+/anti-HBs+            | Очень низкий (ДНК HBV <10 <sup>3</sup> копий/мл) | Перенесенная HBV-инфекция; прогноз благоприятный, но возможна реактивация инфекции                                                                                                 |
| Хронический гепатит В с дельта-агентом                        | HBsAg+, HBeAg—, anti-HBe+, anti-D IgM+ | РНК HDV+; уровень ДНК HBV низкий                 | Гепатит умеренной или высокой активности; прогноз неблагоприятный, наблюдается быстрое развитие цирроза; необходима противовирусная терапия, хотя ее эффективность низкая          |
| Обозначения: “+” — наличие маркера, “—” — отсутствие маркера. |                                        |                                                  |                                                                                                                                                                                    |

фекции чаще всего завершается самопроизвольно в течение 1–2 мес, редко приводя к персистенции вируса.

При хронической HBV-инфекции острая фаза часто имеет латентное течение, поэтому хронический гепатит редко распознается как исход острого гепатита. Первые клинические симптомы заболевания часто появляются спустя годы или десятилетия после инфицирования, нередко на стадии цирроза печени или гепатоцеллюлярной карциномы. Длительное время основной и единственной жалобой может быть общая слабость и быстрая утомляемость.

В дебюте болезни часто на первый план выступают внепеченочные поражения, которые встречаются у 10–20% больных хроническим гепатитом В. Чаще всего наблюдается патология суставов — артриты и артралгии (как правило, не прогрессирующие и не приводящие к деструкции суставов), поражения кожи по типу пурпуры Шенлейна–Геноха, крапивницы, патология системы крови с развитием аутоиммунной ге-

молитической анемии, иммунных цитопений, поражения сосудов (узелковый периартериит), почек (хронический гломерулонефрит) и др.

В ряде случаев поздняя диагностика хронического гепатита В и цирроза печени обусловлена длительным латентным течением заболевания и неправильной оценкой внепеченочных поражений, которые у многих больных являются первыми признаками болезни и могут определять течение и прогноз заболевания. Поэтому для выявления хронической HBV-инфекции необходимо обследование не только пациентов с признаками поражения печени, но и больных с внепеченочными проявлениями, свойственными этой инфекции: ревматическими, кожными, гематологическими, неврологическими, нефрологическими и др.

В последние годы все более часто маркеры HBV-инфекции обнаруживают при плановых обследованиях, при сдаче крови и др. — в отсутствие жалоб и изменений печеночных проб.

### Лабораторные показатели

Частота и выраженность изменений лабораторных показателей при хроническом гепатите В значительно варьирует.

При компенсированном поражении печени изменения общего анализа крови, как правило, отсутствуют. Наличие анемии и, особенно, тромбоцитопении и лейкопении может указывать на развитие цирроза печени с портальной гипертензией или иммунную цитопению, обусловленную внепеченочным действием вируса.

Наибольшее значение в оценке активности печеночного процесса при хроническом гепатите В придают исследованию сывороточных аминотрансфераз (АлАТ, АсАТ), повышение активности которых является наиболее частым и нередко единственным признаком поражения печени.

При этом более выраженное повышение АлАТ и АсАТ наблюдается, как правило, при сочетанных поражениях печени, особенно хроническом гепатите дельта.

При резком обострении хронического гепатита В, которое проявляется выраженным цитолитическим синдромом (высокая активность АлАТ и АсАТ), может наблюдаться транзиторная гипербилирубинемия. Стойкая гипербилирубинемия за счет прямой фракции, как правило, наблюдается только на стадии декомпенсированного цирроза и сочетается с признаками нарушения синтетической функции печени (гипоальбуминемия, гипохолинэстераземия, увеличение протромбинового времени).

### Лечение

Основная цель терапии хронической HBV-инфекции — эрадикация вируса и подавление вызванного им воспалительного процесса, что предотвращает прогрессирование болезни до конечных стадий (цирроза печени и его осложнений). Критерии успешного лечения — исчезновение ДНК HBV из сыворотки крови, нормализация уровней АлАТ и АсАТ, улучшение гистологической картины печени.

### Интерферон-α

Интерферон-α — основной и до настоящего времени наиболее эффективный препарат для лечения хронического гепатита В. Механизмы действия интерферона — иммуностимулирующий и прямой противовирусный, также обсуждаются антифибротический и противоопухолевый эффекты препарата.

На основании многочисленных рандомизированных контролируемых исследований предложены оптимальные схемы лечения интерфероном-α: по 5 млн. ЕД ежедневно (чаще используется в Европе) или по 10 млн. ЕД 3 раза в неделю (чаще применяется в США) в течение 4–6 мес. Эти схемы лечения вызывают стойкий ответ у 25–40% больных.

Низкий уровень виремии (менее 200 пкг/мл), повышенный уровень аминотрансфераз (более 100 МЕ/л) и умеренная или высокая активность воспалительного процесса по данным биопсии печени — факторы, указывающие на вероятность стойкого ответа на лечение интерфероном-α.

В последние годы установлена неодинаковая чувствительность различных генотипов HBV к интерферону-α. Частота стойкого ответа при генотипах А (33–37%) и В (39–41%) значительно выше, чем при генотипах С (15–17%) и D (6–11%). Многочисленными проспективными и ретроспективными исследованиями доказано, что при стойком ответе значительно снижается риск развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

В ходе лечения интерфероном-α (как правило, на 2–4-й неделе) может наблюдаться резкое преходящее обострение заболевания (“цитолитический криз”), которое проявляется значительным повышением уровня аминотрансфераз (в 10–15 раз выше нормы) и в ряде случаев — транзиторной гипербилирубинемией. Этот феномен обусловлен усиленным лизисом инфицированных гепатоцитов и является благоприятным прогностическим признаком в плане достижения стойкого ответа на лечение.

Лечение интерфероном- $\alpha$  сопровождается многочисленными побочными эффектами, большинство из которых полностью обратимы при отмене препарата.

### Ламивудин

В последние годы большое внимание привлекают синтетические аналоги нуклеозидов, прежде всего ламивудин, который подавляет репликацию HBV. Ламивудин, конкурируя с цитидином, встраивается в синтезируемую цепь вирусной ДНК и таким образом блокирует ДНК-полимеразу вируса.

Достоинства препарата — меньшая стоимость лечения по сравнению с интерфероном, удобство применения и отсутствие серьезных побочных эффектов.

Сероконверсия HBeAg — основной критерий эффективности ламивудина, хотя в ряде исследований показано, что даже в отсутствие сероконверсии длительное подавление репликации HBV может улучшать гистологическую картину поражения печени. При лечении ламивудином в течение 12 месяцев стойкий ответ (сероконверсия HBeAg и нормализация уровней аминотрансфераз) наблюдается у 17–21% больных. С увеличением длительности лечения до 2 и 3 лет частота сероконверсии повышается до 27 и 35% соответственно. Исходный уровень АлАТ — основной прогностический фактор ответа на лечение. Если он нормальный или повышен не более чем в 2 раза от нормальных величин, то частота сероконверсии HBeAg составляет 5%, если он повышен в 2–5 раз — 26%, более чем в 5 раз — 64%. Риск рецидива после сероконверсии HBeAg составляет 4–12%.

Прекращение приема ламивудина до наступления сероконверсии HBeAg, как правило, приводит к реактивации инфекции, иногда с выраженной клинической симптоматикой, включая желтуху. В этом случае возобновление терапии ламивудином может привести к ремиссии процесса.

В ходе лечения ламивудином в ряде случаев наблюдается образование мутантных штаммов HBV, которые устойчивы к терапии ламивудином и вызывают реактивацию инфекции (повторное повышение уровней аминотрансфераз и ДНК HBV в крови). Риск развития YMDD-мутаций генома HBV зависит от длительности лечения ламивудином: в течение 1, 2 и 3 лет мутации развиваются в 14, 38 и 49% случаев соответственно. Факторами риска образования мутантных штаммов считают высокий исходный уровень виремии, мужской пол и повышенный индекс массы тела. При рецидиве хронического гепатита В, обусловленном развитием YMDD-мутантных штаммов HBV, рекомендуют применение адефовира (в сочетании с ламивудином или в виде монотерапии).

### Адефовир

Адефовир — нуклеозидный аналог аденина, обладает широким спектром противовирусной активности и назначается в виде пропрепарата, который превращается в активную форму в процессе метаболизма. Показана активность адефовира в отношении YMDD-мутантных штаммов HBV, устойчивых к ламивудину. В настоящее время рекомендуемая схема лечения заключается в приеме 10 мг/сут адефовира на протяжении не менее 1 года.

### Комбинированная терапия

Одним из способов увеличения эффективности лечения и преодоления устойчивости мутантных форм HBV является комбинированная терапия.

В последние годы появляются результаты исследований, посвященных комбинированному лечению интерфероном и ламивудином. Основанием для их совместного применения являются различные точки приложения. По некоторым данным, ламивудин, подавляя виремию, может восстанавливать нарушенный Т-клеточный иммунный ответ на эпитопы HBV и таким

образом способствовать иммуномодулирующему действию интерферона.

Однако необходимо отметить, что частота сероконверсии HBeAg при комбинированной терапии (20–35%) пока сопоставима с результатами монотерапии интерфероном- $\alpha$  или ламивудином. Тем не менее комбинированная терапия остается наиболее перспективной при хроническом гепатите В. В настоящее время проходят клинические исследования сочетания ламивудина с пегилированными формами интерферона- $\alpha$ .

Изучаемые сейчас препараты можно разделить по механизму действия на две группы: подавляющие репликацию и сборку вируса — новые нуклеозидные аналоги и антисмысловые олигонуклеотиды, а также препараты, стимулирующие иммунную систему, — рекомбинантные ДНК-вакцины, содержащие pre-S1, pre-S2 и/или S антигены, и рекомбинантные цитокины (прежде всего интерлейкин-12 и интерлейкин-2).

### Лечение некоторых клинических форм хронического гепатита В

*Хронический гепатит В с нормальной или субнормальной активностью аминотрансфераз.* Существенная часть больных хроническим HBeAg-положительным гепатитом В имеет нормальный или превышающий норму менее чем в 2 раза уровень аминотрансфераз, при этом лечение интерфероном или ламивудином эффективно только в 5–10% случаев.

В настоящее время не рекомендуют проводить лечение больных со стойко нормальным уровнем аминотрансфераз и отсутствием воспалительной активности по данным биопсии — они должны находиться под наблюдением.

При повышении активности АлАТ менее чем в 2 раза с успехом применяют предварительное лечение преднизолоном (в дозе 30–40 мг/сут в течение 6–8 нед), а после его отмены назначают интерферон- $\alpha$  или

ламивудин. Предварительная ГКС-терапия значительно усиливает ответ на противовирусное лечение, вызывая иммунологически опосредованную “рикошетную” реакцию в виде усиления цитолиза и повышения уровня аминотрансфераз. Однако развитие “рикошетной” реакции сопряжено с риском декомпенсации печеночного процесса, особенно у больных циррозом печени, поэтому такое лечение должно проводиться только в специализированных центрах.

*Хронический HBeAg-отрицательный гепатит В.* Стандартная схема лечения интерфероном- $\alpha$  при этой форме гепатита недостаточно эффективна: более чем у 2/3 больных, первоначально ответивших на лечение, отмечается рецидив болезни. Результаты 4 рандомизированных контролируемых исследований показывают, что стойкий ответ на интерферон- $\alpha$  (исчезновение ДНК HBV из сыворотки и нормализация аминотрансфераз) наблюдается в 24% случаев, а клиренс HBsAg — в 2,5%. Увеличение продолжительности лечения до 12 или 24 мес повышает вероятность стойкого ответа. В ряде работ отмечена эффективность ламивудина, однако частота стойкого ответа не превышает 10–20%.

Стандартом лечения при хроническом HBeAg-отрицательном гепатите В является применение интерферона- $\alpha$  в дозе 9–10 млн. ЕД 3 раза в неделю в течение 12 мес или длительное (в течение 2 лет и более) лечение ламивудином или адефовиrom.

Пилотное исследование комбинированной терапии интерфероном- $\alpha$  (6 млн. ЕД 3 раза в неделю) и ламивудином (100 мг/сут) в течение 12 мес не показало ее достоверного преимущества перед монотерапией каждым из этих препаратов: стойкий ответ наблюдался лишь в 14% случаев. Однако поиски оптимального режима лечения ламивудином и интерфероном- $\alpha$  продолжаются.

*Хронический гепатит В с внепеченочными проявлениями.* Так как большинство внепеченочных проявлений хронической HBV-ин-

фекции обусловлены иммунопатологическими реакциями, лечение этих больных интерфероном- $\alpha$ , обладающим иммуностимулирующим действием, представляет известные трудности. Тем не менее имеется ряд сообщений об успешном применении интерферона- $\alpha$  как в виде монотерапии, так и в комбинации с аналогами нуклеозидов при гломерулонефрите, узелковом периартериите и тяжелой полинейропатии, обусловленных HBV. При тяжелых, угрожающих жизни системных проявлениях HBV-инфекции оправдано применение короткого курса ГКС-терапии (для подавления активности иммунопатологических реакций) с последующим лечением ламивудином.

*Хронический гепатит В с дельта-агентом (гепатит D).* В настоящее время рекомендуется применение высоких доз интерферона- $\alpha$  (6–10 млн. ЕД каждый день или 3 раза в неделю) в течение года и более. Даже при таком длительном и интенсивном лечении стойкий ответ наблюдается лишь в 15–20% случаев.

*Декомпенсированный цирроз печени.* Применение стандартных доз интерферона- $\alpha$  опасно из-за риска серьезных осложнений (тромбоцитопения, кровотечение, сепсис и др.). В ряде работ показана ограниченная эффективность малых доз интерферона- $\alpha$  (0,5–1,0 млн. ЕД в сутки).

У больных декомпенсированным циррозом печени, в том числе находящихся в листе ожидания трансплантации печени, показана эффективность ламивудина: на фоне супрессии ДНК HBV и сероконверсии HBeAg наблюдается улучшение клинических и биохимических показателей состояния печени. Однако прогноз у этих больных остается неблагоприятным, и консервативная терапия может пока рассматриваться лишь как этап подготовки к трансплантации печени.

*Профилактика и лечение реактивации хронической HBV-инфекции на фоне иммуносупрессивной терапии.* Больным с хрониче-

ской HBV-инфекцией (в том числе при “неактивном” носительстве HBsAg), которым показана иммуносупрессивная терапия, рекомендуют прием ламивудина для контроля репликации вируса и профилактики обострения гепатита.

В настоящее время нуклеозидные аналоги, прежде всего ламивудин, рассматриваются как альтернатива или дополнение к специфической иммунопрофилактике с помощью иммуноглобулина у больных с хронической HBV-инфекцией в пред- и посттрансплантационном периоде. При этом ламивудин значительно снижает риск рецидива HBV-инфекции в донорской печени и повышает выживаемость больных.

### Рекомендуемая литература

- Абдурахманов Д.Т. Клинико-морфологическая характеристика хронического гепатита В: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2003.
- Апросина З.Г. Хронический активный гепатит как системное заболевание. М., 1981.
- Blumberg B.S. Hepatitis B virus, the vaccine, and the control of primary cancer of the liver // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1997. V. 94. P. 7121–7124.
- Carman W.F. The clinical significance of surface antigen variants of hepatitis B virus // J. Viral Hepatitis. 1997. V. 4. Suppl. P. 11–20.
- Chisari F.V. Virus, immunity and cancer: lessons from hepatitis B // Amer. J. Pathology. 2000. V. 156. № 4. P. 1117–1132.
- Chu C.M., Liaw Y.F. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: an immunopathological study // J. Gastroenterol. Hepatol. 1997. V. 12. № 9–10. P. 218–222.
- Conjeevaram H.S., Lok A.S. Management of chronic hepatitis B // J. Hepatology. 2003. V. 38. S. 90–103.
- Farci P., Mandas A., Coiana A. et al. Treatment of chronic hepatitis D with interferon alfa-2a // New Engl. J. Med. 1994. V. 330. P. 88–94.
- Hadziyannis S.J. Hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B: from clinical recognition to pathogenesis and treatment // Viral Hepat. Rev. 1995. V. 1. P. 7–36.
- Lee W.M. Hepatitis B virus infection // New Engl. J. Med. 1997. V. 337. № 24. P. 1733–1745.