

Т.Е.ПОЛУНИНА, д.м.н., И.В.МАЕВ, д.м.н., профессор, МГМСУ, Москва

Хронический гепатит В

Гепатит В (ГВ) — одна из основных причин хронических диффузных заболеваний печени во всем мире, наблюдается у более 350—400 млн. человек, что составляет 5% мировой популяции. Из них около 1,25 млн. носителей HBV проживают в США. В данной популяции высок риск развития цирроза, печеночно-клеточной недостаточности и карциномы, летальный исход прогнозируется у 25—40% больных.

Инфекция, обусловленная вирусом гепатита В (HBV), остается одной из крупнейших вирусных пандемий. По наблюдениям [14], с 1982 по 1998 гг. в США гепатитом А инфицировалось около 49% из всех заболевших гепатитами, гепатитом В — 34%, гепатитом С — 15% и неопределенной формой гепатита — 2%.

Основным фактором риска передачи HBV являются половые связи с инфицированными или случайными партнерами — 48% от известных факторов. Передача HBV во время внутривенного введения ЛС составляет 11%. По-прежнему большой процент составляют неизвестные причины инфицирования — 30%.

ХАРАКТЕРИСТИКИ ВИРУСА

HBV — представитель семейства Hepadnaviridae, содержащих дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) в составе генома вируса. Вирус ГВ состоит из внешней оболочки — HBsAg и НК или ядра — ядерного антигена ГВ (рис. 1), которые окружают ДНК и ДНК-полимеразу.

HBV передается вертикальным, парентеральным и половым путем, а также при близком контакте, особенно в пределах семьи и среди маленьких детей. Большинство инфицированных взрослых и подростков переносит острую форму, которая может протекать не только классически, но и бессимптомно.

Острая форма инфекции характеризуется выявлением антигена HBsAg в крови. Выздоровление сопровождается элиминацией HBsAg в крови и прекращением репликации, формированием пула антител HBsAb.

В хроническую форму переходит малый процент (около 5%) острой формы заболевания, а диагностическим критерием ее является наличие HBsAg в крови более 6 мес. Достаточно редко клинически диагностируется заражение новорожденных и младенцев от матерей, но более чем в 90% случаев у них развивается хроническая форма ГВ. Также высок риск хронизации процесса у больных иммунодефицитом.

В настоящее время существует достаточно высокий риск инфицирования HBV, поэтому необходимо проведение тщательного обследования сексуальных и семейных контактов, а также всех беременных на наличие HBsAg.

Пациента, у которого ГВ был выявлен недавно, необходимо подвергнуть полному медицинскому обследованию. Акцент должен быть сделан на выявление факторов риска развития HBV инфекции, сочетания его с гепатитом С (HCV) и вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Должны также быть учтены факторы, которые могут осложнить течение заболеваний печени, например употребление алкоголя. Необходимо тщательно собрать анамнез у больных ГВ и карциномой, который включает уточнение сексуальных контактов и контактов в семье. Также необходимо предупредить заражение контактных людей, в т.ч. с использованием прививки от HBV (рис. 2).

HBsAg обнаруживается в крови через 2—8 нед. после заражения и в большинстве случаев через 4 мес. после заражения исчезает из сыворотки. HBeAg появляется в острый период болезни в течение короткого промежутка времени. Его обнаружение при хроническом гепатите или циррозе печени свидетельствует о продолжающемся развитии и размножении вируса (табл.).

Как было сказано ранее, наиболее специфичными тестами на выявление ДНК HBV и функционирования вируса в ткани печени являются обнаружение HBeAg, HBeAb. У пациентов с выявленными фактора-

■ По данным ВОЗ в мире более 2 млрд. человек имели контакты с HBV, почти у 400 млн. из них наблюдается хроническое течение HBV-инфекции.

Рисунок 1. Строение вируса гепатита В



ми риска заражения HCV и ВИЧ необходимо проведение исследований для выявления антител к их антигенам.

Решение о необходимости биопсии печени у пациентов с хроническим ГВ спорно — и в настоящий момент по этому поводу не существует единого мнения. Повышение аминотрансфераз, положительный HBeAg, существенная концентрация ДНК HBV — этих данных достаточно для начала лечения без проведения биопсии. Когда у больного с нормальными аминотрансферазами обнаружена ДНК HBV или положительный HBeAb при отрицательном HBeAg (что предполагает наличие какой-либо мутации вируса), есть предположение, что биопсия печени высокоэффективна для выбора начала лечения.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

Пациентам с хроническим ГВ необходимо рекомендовать снизить до минимума потребление алкоголя. Также необходимо провести обследование их сексуальных партнеров, членов семьи и контактировавших с ними людей на наличие HBsAg и на HBsAb для выявления инфицированных. Пока HBsAb не выявлено у сексуальных партнеров и они не привиты от ГВ, сохраняется необходимость контрацепции. Прививка от гепатита А (ГА) должна быть рекомендована всем пациентам с хроническими заболеваниями печени. Исследования на антитела к ГА перед прививкой достаточно дорогостоящи, но в некоторых случаях они могут выявить ранее перенесенную инфекцию.

Рисунок 2. Алгоритм диагностики вирусных гепатитов



■ **Хронический ГВ можно не только предотвратить, но и успешно лечить.**



■ **Ежегодно от заболеваний печени, обусловленных HBV, умирает около 1 млн. человек, а среди причин смертности HBV занимает 10 место в мире.**

Таблица. Типичные сочетания маркеров гепатита В и соответствующее клиническое значение (диагноз)

HBsAg	Анти-HBs	Анти-HBc	HBeAg	анти-HBe	Заключение (диагноз)
+	-	IgM	+	-	Высокоинфекционный острый гепатит В
+	-	IgG	+	-	Высокоинфекционный хронический гепатит В
+	+	IgG	-	+	Затухающий или хронический гепатит В с низкой инфекционностью****
+	+	+	+/-	+/-	Инфекция двумя различными подтипами HBV или текущая сероконверсия. Встречается редко
-	-	IgM	+/-	+/-	Острый гепатит или анти-HBc «окно» — см. схему
-	-	IgG	-	+/-	Застарелый гепатит В или носительство HBsAg с низкой репликацией
-	+	IgG	-	+/-	Затухающий острый гепатит В
-	+	-	-	-	Леченый гепатит В. Реакция на введение вакцины против гепатита В. Ошибочный анализ

*Здесь и далее присутствие в составе аббревиатуры сочетания Ag обозначает, что речь идет о вирусном антигене. Так, аббревиатура HBsAg обозначает Hepatitis B superficial Antigene;

Присутствие приставки анти- обозначает вырабатываемые организмом антитела к конкретному антигену вируса. Так, аббревиатура анти-HBs обозначает антитела, вырабатываемые против HBsAg; *Сокращение HBV-DNA, синонимичное HBV-ДНК, обозначает ДНК вируса гепатита В, а HCV-RNA -РНК вируса гепатита С (геном последнего, в отличие от гепатита В, содержит рибонуклеиновую, а не дезоксирибонуклеиновую кислоту); ****При подозрении на хронический гепатит В следует провести ПЦР-исследование на HBV-DNA.

У пациентов с хроническим течением HBV риск развития карциномы печени крайне велик. Карцинома печени за 4 мес. увеличивается вдвое, не покрыта оболочкой, имеет тенденцию к позднему метастазированию и, вследствие того, что печень — орган с богатым функциональным запасом, может протекать бессимптомно в течение длительного времени. Опухоли, обнаруженные в доклинической фазе, диаметр которых менее 5 см, успешно поддаются хирургическому лечению. Таким образом, больным с высоким риском развития рака печени рационально проведение скрининговых исследований и определение маркера опухоли — α -фетопroteина (АФП), для выявления карциномы на ранней стадии. Скрининговые исследования АФП и ультразвук печени, начиная с 35 лет, необходимо проводить каждые 6 мес. Пациентам с высокой степенью риска развития карциномы необходимо проведение скрининговых исследований с момента обнаружения хронического ГВ.

ЛЕЧЕНИЕ

Первичная цель лечения HBV состоит в необходимости купирования активной фазы репликации ДНК вируса. Если она достигнута и зафиксирована, то значительно сокращается риск возникновения осложнений и летального исхода. FDA одобрило следующие препараты для лечения ГВ: (1) интерферон- α , (2) ламивудин, (3) адефовир дипивоксил, (4) энтекавир, (5) телбивудин.

ИНТЕРФЕРОН

Интерфероны обладают иммуностимулирующими свойствами и противовирусной активностью и иммуностимулирующими свойствами (рис. 3).

Интерферон- α применяется в виде подкожных инъекций, и большинство пациентов может применять его самостоятельно. Стандартная доза при хронической HBV инфекции составляет 5 млн. МЕ ежедневно или 10 млн. МЕ 3 раза в нед. в течение 16 нед. для пациентов с HBeAg.

Многие специалисты отмечают, что пациенты лучше переносят схему с ежедневным применением. Интерферон — препарат, обладающий миелосупрес-

сивным действием, и у пациентов необходимо проведение регулярных исследований для своевременного выявления нейтропении и тромбоцитопении. При использовании интерферона возможно усиление имеющихся или манифестация скрытых аутоиммунных нарушений, следовательно, все аутоиммунные заболевания, за исключением гипотиреоза, служат противопоказанием для проведения подобного курса лечения. У больных, страдающих депрессиями, возможно обострение. Интерферон является эффективным средством при обострении гепатита, но его нельзя применять у больных с декомпенсированными заболеваниями печени (класс Чайлд-Пью В или С), т.к. в данной ситуации, возможно, нет достаточного количества неповрежденной ткани печени для восстановления ее функций. Однако есть данные, которые позволяют сказать, что у пациентов, имеющих вариант мутировавшего вируса HBV, лучший результат от лечения можно получить при приеме интерферона- α в течение 12 или более месяцев.

Недавно, для лечения хронического ГВ, было одобрено 2 варианта пегилированных интерферонов- α : пегасис (пегинтерферон- α -2a) и пегинтрон (пегинтерферон- α -2b).

Преимуществами этих препаратов являются пролонгированность действия и введение 1 раз в неделю. В настоящее время проводятся исследования, направленные на определение эффективности этих средств при хронических вирусных гепатитах.

В настоящее время весьма перспективным для лечения ГВ является препарат пегинтерферон (пегасис), представляющий собой комплекс рекомбинантного α -2a-ИФН (роферон А) с полиэтиленгликолем, что делает препарат более устойчивым к действию протеаз и заметно пролонгирует его эффект. Длительное выведение ИФН из организма обуславливает возможность назначения препарата 1 раз в неделю по сравнению со стандартным лечением препаратами ИФН.

Лечение пегинтерфероном в дозах 135 мг, 180 мг вызывало стойкий положительный ответ у больных с HBV. Исследование действия пегинтерферона при лечении больных с циррозом печени вирусной эти-

ологии показало, что его эффективность выше, чем у роферона А. Через 6 мес. после окончания терапии у пациентов с циррозом печени, получавшим пегинтерферон, наблюдался устойчивый ответ. В режиме монотерапии пегасис применяют в течение 48 нед.

При назначении пегасиса необходимо учитывать, что он взаимодействует с теофиллином, взаимодействия с другими противовирусными препаратами не выявлено.

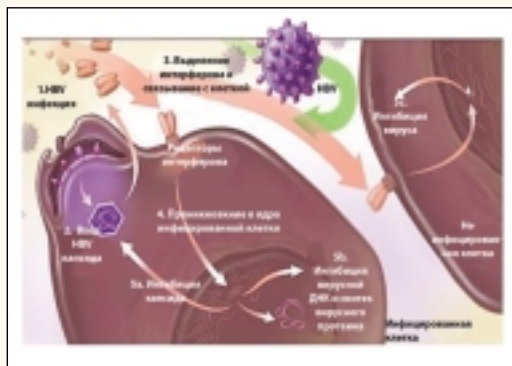
Пегинтерферон- α -2b — это ковалентный конъюгат рекомбинантного интерферона- α -2b и моноксиполиэтиленгликоля, место пегилирования — гистидин-34.

Клеточные эффекты пегинтерферона обусловлены связыванием со специфическими рецепторами на поверхности клеток. Связываясь с клеточной оболочкой, он инициирует последовательность внутриклеточных реакций, которые включают индукцию определенных ферментов. Пегинтрон назначается подкожно в дозе от 1,0 до 1,5 мкг/кг 1 раз в нед. в течение 24—52 нед. Дозу подбирают индивидуально, учитывая массу тела, эффективность и безопасность применения препарата. Пациентам с трудно поддающимся лечению хроническим ГВ, вызванным вирусом генотипа С или D, для достижения лечебного эффекта могут потребоваться более высокие дозы препарата и более длительный курс лечения.

Положительные качества пегинтерферона:

- увеличение времени полужизни благодаря снижению почечного и печеночного клиренса;
- высокая противовирусная активность;
- пролонгированность действия;
- снижение антигенной и иммуногенной активности;
- повышение устойчивости, постоянная концентрация в крови;
- устойчивость к протеолизу;
- повышение биодоступности благодаря снижению потерь при подкожном инъекционном введении;

Рисунок 3. Механизм действия интерферонов- α . Адаптировано из [19].



- снижение токсичности;
- возможность индивидуального дозирования в зависимости от массы тела.

ЛАМИВУДИН

Ламивудин — перорально применяемый нуклеозид, действие которого основывается на интеграции в цепочки ДНК вируса с дальнейшим препятствием ее удлинения, что исключает повторную репликацию вируса. Было доказано, что применение этого препарата в дозе 100 мг/день крайне эффективно для снижения ДНК HBV. После 3 лет непрерывного лечения с применением ламивудина приблизительно у одной трети пациентов, имеющих HBeAg, начинают вырабатываться HBeAb. Это свидетельствует в пользу более короткой сероконверсии, вызванной применением ламивудина, по сравнению с интерфероном- α . У пациентов с предполагаемым мутировавшим вирусом HBV, при котором HBeAg-отрицательный, наблюдается хороший ответ на терапию ламивудином, но в большинстве случаев после прекращения приема препарата возникает реактивация вирусного ответа. Как и в случае с интерфероном- α , высокие аминотрансферазы являются хорошим прогностическим признаком. Хотя препарат чрезвычайно хорошо переносится пациентами, главная проблема при его применении — устойчивость к нему некоторых мутантов вируса. Приблизительно у 15% пациентов с хроническим ГВ развивается устойчивость к ламивудину после 1 года лечения, а через 3 года их количество достигает приблизительно 50%.

АДЕФОВИР ДИПИВОКСИЛ

Современным препаратом для лечения хронического ГВ в настоящее время считается адефовир дипивоксил (гепсера). Было доказано, что этот аналог нуклеотида эффективен и при отрицательном, и при положительном HBeAg при хронической HBV инфекции, а также против инфекций HBV, которые приобрели устойчивость к ламивудину. Стандартная доза препарата — 10 мг/день, но при ее назначении необходимо учитывать функцию почек, т.к. основным побочным эффектом препарата является его нефротоксичность. До настоящего времени было зарегистрировано всего несколько случаев резистентности к гепсере.

ЭНТЕКАВИР

Энтекавир (бараклюд) сравнительно недавно был разрешен к применению в клинической практике. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) одобрило этот препарат для лечения хронической HBV-инфекции в марте 2005 г. на основе результатов крупных исследований [17, 18], которые продемонстрировали благоприятный профиль безопасности и бо-

лее высокую эффективность энтекавира (0,5 мг ежедневно) по сравнению с ламивудином (100 мг ежедневно) у HBeAg-положительных и HBeAg-отрицательных пациентов с хроническим гепатитом В [17, 18].

Энтекавир — аналог циклопентил гуанозина с избирательной активностью против HBV и низкой токсичностью. По предварительным результатам, энтекавир даже в низкой дозе (0,1 мг ежедневно) подавляет репликацию HBV [10]. При назначении препарата в дозе 0,5 мг/сут. пациентам с хроническим ГВ, вызванным YMDD-мутантами, к 24 нед. лечения ДНК HBV в сыворотке крови отсутствовала у 50%, а при назначении препарата в дозе 1,0 мг/сут. — у 75% больных. В ходе прошедших и продолжающихся клинических испытаний бараклюд продемонстрировал выраженную противовирусную активность как в отношении «дикого» штамма HBV (рекомендуемая доза 0,5 мг/сут.), так и в отношении ламивудин-резистентных штаммов (рекомендуемая доза 1 мг/сут.). К 96 нед. противовирусной терапии (ПВТ) достижение неопределяемой вирусной нагрузки HBV ДНК регистрируется почти у 80% HBeAg-положительных больных (сероконверсия HBeAg к этому сроку составляет 32%). Однако после прекращения лечения отмечается рецидив виремии (отрицательный результат HBV ДНК через 24 нед. наблюдения снижается до 31%), в то время как частота сероконверсии HBeAg возрастает до 70%.

У 60% больных хроническим ГВ с развитием резистентности к ламивудину назначение энтекавира сопровождается полной нормализацией АЛТ, а у 81% регистрируется сероконверсия HBeAg. К несомненным достоинствам энтекавира можно отнести хорошую переносимость, редкое формирование нежелательных явлений и низкую частоту развития мутации генома HBV в первые 2 года, составляющую 8%. Продолжение клинических исследований позволит уточнить частоту формирования резистентности к энтекавиру при более длительном применении.

Среди зарегистрированных аналогов нуклеозидов энтекавир имеет высокоэффективную противовирусную активность. В настоящее время подтверждено превосходство энтекавира над ламивудином в лечении ламивудин-резистентных штаммов HBV. Назначение энтекавира в дозе 1 г/сут. через 96 нед. применения при HBeAg-положительном хроническом ГВ при ламивудин-резистентности дало авиремию (< 300 копий/мл) у 30% больных, сероконверсию HBeAg — у 16%. При лечении больных энтекавиром в дозе 0,5 или 1,0 мг/сут. частота снижения виремии HBV ДНК составила 90 и 92,9%, соответственно.

Энтекавир в дозе 0,5 мг/сут. активнее ламивудина 100 мг/сут. в лечении первичных HBeAg-отрицательных больных при применении в течение 52 нед.: HBV ДНК < 0/7 МЕ/мл у 90 и 67% через 48 нед. ПВТ, HBV ДНК < 300 копий/мл у 76 и 43% на этом же сроке, в

то время как сероконверсия HBeAg-положительных больных составляет 15 и 18%. Исходный уровень АЛТ и вирусной нагрузки не влияют на эффективность терапии энтекавиром. На основании результатов, полученных в ходе трех крупных клинических исследований, сделан вывод о превосходстве энтекавира над ламивудином в лечении первичных HBeAg-положительных больных и HBeAg-отрицательных больных и HBeAg-положительных ламивудин-резистентных больных с выраженным фиброзом или сформированным ЦП в отношении динамики гистологических изменений.

Энтекавир является мощным ингибитором репликации вируса ГВ и активен в отношении ламивудин-резистентных вирусов. К другим преимуществам препарата относятся возможность приема 1 раз в день и улучшенный профиль безопасности. Изучение эффективности энтекавира при хроническом ГВ производилось в соответствии со специально разработанной программой и на настоящий момент является крупнейшим контролируемым исследованием активности противовирусных препаратов при данной патологии. К числу основных выявленных нежелательных явлений относились головная боль, повышенная утомляемость, диарея и диспепсия. Энтекавир стал четвертым антиретровирусным препаратом, одобренным для использования при хроническом вирусном ГВ.

Ряд препаратов, перспективных для лечения больных хроническим ГВ, в частности тенофовир, эмтрицитабин, клевудин, прадефовир и валторцитабин, в настоящее время проходят клинические испытания.

ТЕЛБИВУДИН

Применение телбивудина (себиво) для лечения хронического ГВ в России было разрешено недавно. Он входит в группу аналогов нуклеозидов, его противовирусная активность заключается в блокировании полимеразы вируса.

В доклинических исследованиях, направленных на уточнение побочных эффектов препарата, не было выявлено значительных токсических эффектов, канцерогенности и влияния на репродуктивную функцию. В 2006 г. на заседании Американской ассоциации гепатологов Lai C.L., Gane E., Liaw Y.F. и соавт. [15] представили данные 2-летнего тройного исследования эффективности терапии хронического ГВ телбивудином в сравнении с ламивудином (GLOBE). Рандомизированное исследование включало 1367 пациентов, из которых первая группа принимала телбивудин в дозе 600 мг 1 раз в день, а вторая — ламивудин в дозировке 100 мг 1 раз в день. По данным исследования за 104 нед. телбивудин продемонстрировал большую эффективность, чем ламивудин при лечении HBeAg-отрицательной формы

хронического ГВ: супрессия ДНК вируса составила 82 против 57%, соответственно. В случаях с HBeAg-позитивным ГВ также была продемонстрирована большая эффективность телбивудина: за 104 нед. сероконверсия вируса составила 30% пациентов в группе телбивудина по сравнению с 25% в группе ламивудина. К концу 1 года терапии у всех пациентов значительно снизились абсолютные уровни ДНК HBV. Кроме того, среди больных, получавших телбивудин, чаще наблюдались случаи полного исчезновения ДНК HBV из сыворотки крови, чем в группе ламивудина (60 против 40% среди HBeAg-позитивных и 88 против 71% среди HBeAg-негативных пациентов, соответственно). Спустя год после начала терапии резистентность к телбивудину наблюдалась у 3% HBeAg-позитивных и у 2% HBeAg-негативных больных против 8 и 7% пациентов из группы ламивудина, соответственно. Анализ данных исследования GLOBE подтверждает, что максимально раннее подавление HBV является определяющим фактором для достижения оптимального клинического эффекта [1, 15].

Lai C.L., Gane E., Liaw Y.F. и соавт. провели сравнительное исследование эффективности телбивудина и адефовира у 135 пациентов с HBeAg-позитивным хроническим ГВ [16]. Пациенты были рандомизированы на две группы, из которых первой группе был назначен телбивудин, а второй — адефовир на 24 нед. В первые 24 нед. исследования телбивудин продемонстрировал более высокую эффективность (38% супрессии вируса по сравнению с 12% при приеме адефовира). Аналогичные результаты были получены при дальнейшем исследовании второй группы пациентов в течение 52 нед.: супрессия вируса у пациентов после «переключения» с адефовира на телбивудин превышала таковую у пациентов, продолжавших прием адефовира.

Таким образом, была продемонстрирована большая эффективность телбивудина по сравнению с ламивудином, который является наиболее часто применяемым препаратом для лечения хронического ГВ. Крайне важно то, что резистентность к телбивудину развивается реже, чем к ламивудину, особенно при достижении эффекта от терапии телбивудином за 24 нед.

В заключение можно добавить, что при терапии телбивудином супрессия вируса и нормализация АЛТ достигается чаще, чем при терапии адефовиром. Результаты 1 года больших 2-летних испытаний 3-й фазы (GLOBE) применения препарата телбивудин в сравнении с ламивудином при хроническом ГВ были представлены в докладах на заседании EASL [10, 11]. Заслуживает внимания тот факт, что в исследованиях GLOBE было доказано, что эффективность телбивудина можно контролировать на ранних этапах, а именно на 24 нед. Оказалось, что у пациентов, ко-

торые на 24 нед. были ПЦР-негативны, этот показатель сохранился через 2 года.

Тенофовир, эмтрицитабин также находятся в 3-й фазе клинических испытаний, все остальные препараты — во 2-й фазе.

ОТБОР ПАЦИЕНТОВ ДЛЯ ТЕРАПИИ

Лечение хронического ГВ необходимо проводить только у больных с активным мультипликацией вируса, сопровождаемой высоким уровнем ДНК HBV. Поскольку ни один из доступных типов терапии не будет эффективен при иммунотолерантной фазе инфекции, пациенту с нормальным уровнем аминотрансфераз вышеописанная терапия должна проводиться только в том случае, если будет отмечено повышение ферментов печени. Однако если данные биопсии печени у подобных больных демонстрируют развитие ее серьезного повреждения, то им необходимо провести активную противовирусную терапию.

После принятия решения о необходимости лечения хронического ГВ должна быть выбрана соответствующая терапия. Несмотря на то что эффективность интерферона-α и пероральных аналогов нуклеозидов и нуклеотидов не доказана в исследованиях, их эффективность подтверждена практически. Интерферон назначают в виде инъекций, но при его применении могут возникнуть существенные побочные эффекты. Достоинством таблетированных средств является безопасность и легкость в применении, но существует вероятность развития толерантности к ним.

РЕКОМЕНДУЕМЫЙ ПЛАН ПРОВЕДЕНИЯ ТЕРАПИИ

Предполагается, что в качестве первой линии терапии хронической HBV инфекции допустимо использовать любой из трех препаратов. У пациента с наличием HBeAg, особенно при повышенных более чем в 2 раза аминотрансферазах, первоначально рекомендуется использовать стандартный 16-недельный курс интерферона-α. В случае наличия противопоказаний к использованию интерферона, связанных с состоянием психики и наличием аутоиммунных процессов, а также пациентам с декомпенсированными заболеваниями печени и тем, у которых не удалось достичь положительных результатов в течение 6 мес., необходимо рекомендовать альтернативную терапию.

Лечение с применением таблетированных форм препаратов ламивудина и адефовира дипивоксила легко переносится пациентами, достаточно просто в применении, поэтому его можно с большим успехом использовать у больных с декомпенсированными заболеваниями печени. Главным недостатком данного вида лечения является его длительность и отсутствие точного срока оконча-

ния. В тех случаях, когда происходит сероконверсия HBeAg с выработкой HBeAb, возможно рассмотрение вопроса об окончании лечения после проведения минимального 3-месячного курса. Однако после этого существует вероятность активации вирусного процесса. Более длительный курс лечения может привести к мутированию вируса и возникновению стойких к терапии форм. Предпочтительнее ограничить применение этих препаратов у пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания, поэтому перед введением ЛС рекомендуется провести биопсию печени.

Т.к. в настоящее время идет накопление опыта по долговременному применению препарата, существует вероятность того, что тенденцию к росту могут приобрести формы вируса, устойчивые к адефовиру дипивоксилу. Поскольку возможно возникновение устойчивости к одному из препаратов и сохранение чувствительности к другому, рационально использование комбинированной терапии, так же как и при ВИЧ-инфекции. Проведенное ранее исследование применения сочетанной терапии интерфероном и ламивудином не показало значительного преимущества перед другими видами лечения, но при повторно проводимых исследованиях пегилированных интерферонов и пероральных противовирусных форм были получены иные результаты. Последовательное применение препаратов нуклеозида/нуклеотида после появления устойчивости может привести к увеличению разновидностей вируса, что в итоге приведет к необходимости пересадки печени, т.к. неэффективность противовирусных препаратов приводит к дальнейшему прогрессированию ГВ. Подобные пациенты включаются в программу по пересадке печени.

ТРУДНОСТИ, ВОЗНИКАЮЩИЕ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ

При лечении пациента с отрицательным HBeAg, но с наличием ДНК HBV возникают некоторые трудности. Если в таких случаях применяется интерферон- α , то курс терапии должен быть продлен до 12 мес. и более. При применении таблетированного

противовирусного препарата курс лечения может быть длительным.

Лечение пациентов, страдающих хроническим ГВ, достаточно сложная задача. Но в настоящее время появляется все больше средств, облегчающих ее решение.

Урсодезоксихолевая кислота (урсосан) — необходимый препарат для лечения вирусных гепатитов в терапевтических дозах 1—15 мг/кг/сут. внутрь после еды в 1—2 приема поле завтрака и ужина. Препарат назначается:

- в нерепликативной фазе — курсами до 3 мес. (весна-осень, на фоне интеркуррентных болезней и их лечения);
- в репликативной фазе — если невозможно проводить противовирусное лечение в течение 6—12 мес.

Критериями эффективности терапии являются клиничко-лабораторные показатели, характеризующие клиническое течение вирусных гепатитов.

Побочных реакций при применении урсосана в указанных дозах и схемах лечения не обнаружено. Выраженную диарею, возникающую как побочный эффект применения, можно корректировать временным уменьшением дозы урсосана. Применение урсосана не имеет возрастных ограничений.

Таким образом, хронический ГВ можно не только предотвратить, но и успешно лечить. В настоящее время в распоряжении врачей имеются эффективные средства для его успешного лечения. Согласно заключению экспертов EASL, приоритетным является использование энтекавира, телбивудина и пегинтерферона- α -2a, которые демонстрируют хорошую эффективность и высокий уровень безопасности при длительном применении.

Достижение основной терапевтической цели — предотвращения развития цирроза печени и/или ГЦК, возможно только при глубоком и долговременном подавлении сывороточной ДНК HBV. Для этого сегодня существуют прекрасные терапевтические возможности, ряд перспективных препаратов проходят клинические испытания.



ЛИТЕРАТУРА

1. Абдурахманов Д.Т. Аналоги нуклеотидов в лечении хронического вирусного гепатита В // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2007. — № 4. — С. 10—17.
2. Арупонов А.Т., Иваников И.О., Сюткин В.Е. Диагностика и лечение хронических заболеваний печени: руководство. — М.: «Принт-Ателье», 2005. — С. 304.
3. Болезни печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей / под ред. В.Т.Ивашкина. — М.: «М-Вести», 2002. — С. 416.
4. Ивашкин В.Т., Галимова С.Ф., Маевская М.В. Основные рекомендации Американской ассоциации по изучению болезней печени по ведению больных хроническим вирусным гепатитом В // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2007. — №4. — С. 3—10.
5. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита: практическое руководство: пер. с нем. / под ред. А.А. Шептулина. — М.: «Гэотар Медицина», 2000. — С. 432.
6. Полунина Т.Е. Комплексная терапия вирусных гепатитов // Лечащий врач. — 2005. — №9. — С. 34—41.
7. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчевыводящих путей: практич. рук.: пер.с англ. / под ред. З.Г.Апросиной, Н.А.Мухина. — М.: «Гэотар Медицина», 1999. — С. 864.
8. Beasley R.P., Hwang L.Y., Lin C.C., Chien C.S. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22,707 men in Taiwan // Lancet 1981; 2: 8256.
9. Dienstag J.L., Schiff E.R., Wright T.L., et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States // N Engl J Med. — 1999; 341: 1256—1263.
10. Chang T., Gish R., De Man R. et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B // N Engl J Med. — 2006; 354: 1001—1010.