

Рекомендации по диагностике и лечению хронического гепатита В (часть I)

 И.Г. Никитин

Кафедра госпитальной терапии № 2 Лечебного факультета РГМУ

Эпидемиологические данные позволяют предполагать, что в мире насчитывается около 350 млн. человек с признаками хронической инфекции **вирусом гепатита В (HBV)**. В США 1,25 млн. человек имеют позитивные тесты на поверхностный антиген HBV (HBsAg) с длительностью персистенции более 6 мес. Растет число случаев цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, этиологически связанных с HBV-инфекцией. Всё это позволяет рассматривать **хронический гепатит В (ХГВ)** как серьезную медицинскую и социальную проблему.

Популяционный скрининг на ХГВ

Распространенность HBV-инфекции подразделяют на следующие уровни: высокий (>8%), умеренный (2–8%) и низкий (<2%). В развивающихся странах, где зачастую отсутствует какая-либо объективная статистика, этот показатель значительно превышает высокий уровень. HBV передается перинатально, через кровь и поврежденные кожу или слизистые оболочки, а также половым путем.

Основными маркерами для скрининга HBV-инфекции служат HBsAg и антитела к нему (anti-HBs), позволяющие судить как о факте наличия инфекции, так и о напряженности иммунитета в случае вакцинации. Определение антител к сердцевинному антигену HBV (anti-HBcore) не имеет смысла в случае, если у пациента уже выявлен HBsAg. При этом необходимо отметить, что у определенной группы людей в биологических средах могут изолированно определяться именно anti-HBcore. Эту си-

туацию можно рассматривать и как возможный артефакт, и как особую форму HBV-инфекции, когда предположительно титр HBsAg не достигает уровней, определяемых даже самой современной аппаратурой. Очевидно, что такие пациенты нуждаются в динамическом обследовании.

Прицельный скрининг на наличие HBV-инфекции необходим в следующих популяционных группах:

- у людей, родившихся в регионах с высокой частотой выявления HBsAg в популяции — это Юго-Восточная Азия, Африка, Средиземноморье, Южная Америка, острова Карибского бассейна, Россия, страны Восточной Европы (особенно Румыния и Венгрия), Турция, районы Крайнего Севера;
- у людей с высоким риском заражения HBV — при сексуальных контактах с HBsAg-позитивным партнером; при наличии в семье HBsAg-позитивного пациента; наркоманов; лиц, ведущих беспорядочную половую жизнь; мужчин-гомосексуалистов; лиц, находившихся в местах лишения свободы; лиц с персистирующим повышением уровней аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспаратаминотрансферазы (АсАТ); инфицированных **вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)** или **вирусом гепатита С (HCV)**; пациентов центров гемодиализа; всех беременных женщин.

Профилактика HBV-инфекции в популяции

Профилактические мероприятия по предотвращению новых случаев ХГВ могут

быть очерчены тремя глобальными направлениями:

- профилактическая массовая вакцинация HBsAg-негативных людей;
- формирование особых правил поведения у HBsAg-позитивных пациентов;
- строжайшее соблюдение противоэпидемических мероприятий в учреждениях, где вероятны любые контакты, предполагающие возможное (пусть даже минимальное) нарушение целостности кожи и слизистых оболочек (лечебные учреждения, салоны красоты, парикмахерские, тату-салоны и др.).

Правила поведения для людей, информированных о наличии у них HBsAg:

- сексуальные контакты можно осуществлять только с вакцинированными партнерами;
- использовать с особой тщательностью барьерные методы защиты при сексуальных контактах, если партнер не вакцинирован или не имеет маркеров HBV-инфекции;
- пользоваться только строго индивидуальными предметами личной гигиены (зубная щетка, бритвенные принадлежности, маникюрные ножницы);
- обрабатывать и защищать (бактерицидным пластырем) даже незначительные ссадины и иные повреждения кожи и слизистых оболочек;
- исключено донорство крови, плазмы, спермы и органов для трансплантации.

В остальном такие пациенты являются обычными членами общества, не имеют смысла их каким-либо образом изолировать по месту работы, учебы, в детских учреждениях. Недопустимо препятствовать обычным внутрисемейным контактам (в том числе поцелуям), нет никакой необходимости в использовании индивидуальной посуды для приема пищи или особых методов ее мытья и обработки. Пациентам с HBsAg необходимо рекомендовать строгую абстиненцию или по крайней мере зна-

чительное ограничение употребления алкоголя.

Особое внимание в плане профилактики HBV-инфекции должно быть уделено **детям, родившимся от HBsAg-позитивных матерей**. Сразу же после рождения ребенку необходимо ввести дозу специфического иммуноглобулина против HBV и вакцинировать его. Подобные мероприятия приводят к успеху в 95% случаев, однако их эффективность значительно снижается, если мать имеет высокую вирусную нагрузку (содержание HBV ДНК $>10^8$ МЕ/мл).

Зачастую возникают вопросы в отношении профессиональной адаптации HBsAg-позитивных **медицинских работников**. В некоторых странах критерием для допуска специалиста к проведению медицинских манипуляций служит уровень вирусной нагрузки (который не должен превышать 20000 МЕ/мл), однако до сих пор неясно, как часто необходимо использовать этот тест и насколько он корректен.

Основным этапом профилактики HBV-инфекции является **вакцинация**. Периодичность и сроки HBV-специфической вакцинации определены национальными органами здравоохранения во многих странах мира, но зачастую они не выполняются из-за отсутствия соответствующей материальной базы. Вот почему чрезвычайно важно выяснять у пациента, проводилась ли вакцинация, в каких обстоятельствах и в какие сроки. Теоретически любой человек должен быть вакцинирован, если у него отсутствует HBsAg и прямые противопоказания, а вакцинация ранее не проводилась. В обязательной вакцинации нуждается группа риска — здоровые люди, находящиеся среди лиц с носительством HBsAg: работники медицинских, детских дошкольных и школьных учреждений, пенитенциарных учреждений, учреждений для лиц с отставанием в физическом и умственном развитии. Особого внимания требует и группа пациентов, у которых изолированно определяются anti-HBcore. Если такой человек про-

живает в регионе с низким уровнем распространенности HBsAg, и у него в анамнезе отсутствовали факторы риска передачи HBV-инфекции, то он должен быть вакцинирован (трехкратное введение вакцины по классической схеме). Эффективность вакцинации должна оцениваться при помощи количественного определения anti-HBs.

Генотипы HBV

К настоящему времени идентифицировано 8 генотипов HBV, обозначаемых буквами от А до Н. Определение генотипа HBV еще не стало рутинным методом в диагностике HBV-инфекции, но в ряде случаев оно могло бы играть принципиальную роль при выборе терапии. Так, известно, что генотипы А и В значительно лучше отвечают на терапию интерфероном- α по сравнению с другими генотипами, поэтому рекомендации внедрять определение генотипа HBV в широкую практику являются совершенно обоснованными.

Терминология и естественное течение ХГВ

Определения

Хронический гепатит В — хроническое воспалительное заболевание печени, обусловленное персистенцией HBV. ХГВ может быть в зависимости от наличия в крови е-антигена HBV (HBeAg) разделен на две клинико-иммунологические формы: HBeAg-позитивный и HBeAg-негативный.

Неактивное носительство HBsAg — персистирующая HBV-инфекция без существенного воспалительного повреждения печени.

Самопроизвольное разрешение HBV-инфекции — имевшаяся в анамнезе HBV-инфекция без последующих вирусологических (отсутствие HBV ДНК и HBsAg), биохимических и гистологических проявлений продолжающегося воспалительного процесса в печени.

Острая HBV-инфекция — значительное (более чем в 10 раз) повышение уровня

трансаминаз в сыворотке крови с определением маркеров HBV.

Реактивация гепатита В — появление признаков активного воспалительного процесса в печени у пациента, расценивавшегося ранее как неактивный носитель.

Клиренс HBeAg — исчезновение HBeAg у пациента, у которого ранее определялся данный маркер.

HBeAg-сероконверсия — исчезновение HBeAg и появление антител к нему (anti-HBe) у пациента, у которого ранее определялся HBeAg.

HBeAg-реверсия — появление HBeAg у пациента, ранее негативного по данному маркеру и имевшего anti-HBe.

Диагностические критерии

Хронический гепатит В:

- наличие HBsAg в сыворотке крови на протяжении более чем 6 мес;
- концентрация в сыворотке HBV ДНК $>20\,000$ МЕ/мл (10^5 копий/мл), меньшие концентрации (2000 – $20\,000$ МЕ/мл или 10^4 – 10^5 копий/мл) более свойственны HBeAg-негативному варианту;
- персистирующий подъем уровней трансаминаз в сыворотке крови;
- средняя или высокая воспалительная активность по данным пункционной биопсии печени.

Неактивное носительство HBsAg:

- наличие HBsAg в сыворотке крови на протяжении более чем 6 мес;
- отсутствие HBeAg и наличие anti-HBe;
- концентрация в сыворотке HBV ДНК <2000 МЕ/мл;
- стабильно нормальный или незначительно повышенный уровень трансаминаз;
- отсутствие гистологических признаков воспаления в печени.

Самопроизвольное разрешение HBV-инфекции:

- предыдущее указание в анамнезе на HBV-инфекцию и наличие в сыворотке крови anti-HBs и anti-HBcore;

- отсутствие в сыворотке крови HBsAg;
- неопределяемый уровень HBV ДНК;
- стабильно нормальный уровень трансаминаз.

Инфицирование HBV в детском возрасте ассоциируется с достоверно большей частотой хронизации процесса по сравнению со взрослыми пациентами, у которых инфицирование HBV в 8–10% случаев приводит к формированию ХГВ (этот показатель выше при наличии иммунодефицитных состояний).

Прогрессирование ХГВ связано с такими факторами, как возраст пациента (длительное течение процесса от момента предполагаемого инфицирования), С-генотип HBV, коинфекция с вирусом гепатита D (HDV) или ВИЧ, постоянно высокая концентрация HBV ДНК в сыворотке крови. Кроме того, получены убедительные данные об ухудшении течения ХГВ у курильщиков, лиц, злоупотребляющих алкоголем или подвергающихся воздействию афлатоксина.

Факторами риска развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) у лиц с ХГВ служат отягощенный семейный анамнез по ГЦК, пожилой возраст, HBeAg-реверсия, С-генотип HBV и высокая степень виремии. Цирроз печени также является значительным и достоверным фактором риска развития ГЦК: более половины всех случаев ГЦК на фоне ХГВ ассоциированы со сформированным циррозом печени. В азиатском регионе длительная персистенция HBeAg — независимый предиктор развития ГЦК у больных ХГВ (в этой группе пациентов всегда определяются значительно более высокие концентрации HBV ДНК).

Кoineксия с HDV

Вирус гепатита D — сателлитный вирус, репликация которого тесно связана с присутствием HBV. HDV/HBV-коинфекция наиболее часто встречается в Средиземноморье, Южной Африке и Южной Америке.

Пропаганда здорового образа жизни и массовая вакцинация против HBV привели к значительному снижению частоты вновь регистрируемых случаев HDV-инфекции в Европе и США.

HDV-инфекция может встречаться в двух клинических формах: коинфекция — когда заражение HDV и HBV происходит одновременно, и суперинфекция — когда инфицирование HDV происходит на фоне более или менее длительной персистенции HBsAg. HDV/HBV-коинфекция ассоциирована со значительно более быстрыми темпами прогрессирования хронического гепатита, развитием цирроза печени, подострой декомпенсации (прогрессирующей печеночноклеточной недостаточности без цирроза) и ГЦК.

Кoineксия с HCV

HCV-инфекция наблюдается у 10–15% пациентов с HBV-инфекцией, в основном у лиц, использующих внутривенные наркотические вещества. Острая HCV/HBV-коинфекция может сокращать период персистенции HBsAg и характеризуется более низкими уровнями трансаминаз в крови. В то же время коинфекция HCV/HBV ассоциирована с достоверно большей частотой развития фульминантного острого гепатита, поэтому важно вакцинировать против HBV пациентов с HCV-инфекцией, не имеющих маркеров HBV.

Кoineксия с ВИЧ

От 6 до 13% пациентов с ВИЧ-инфекцией имеют маркеры хронической HBV-инфекции, хотя там, где HBV-инфекция является эндемичной, этот показатель может быть существенно выше. Данной категории пациентов свойственна более высокая вирусная нагрузка по HBV ДНК, значительно более низкая частота спонтанной сероконверсии по HBeAg и более высокая частота декомпенсации печеночной функции.

Обострения гепатита В у ВИЧ-инфицированных пациентов ассоциируются со значительным снижением уровня CD4+-лимфоцитов в крови, который может, однако, возвращаться к норме после начала высокоактивной антиретровирусной терапии. Повышение уровней трансаминаз в сыворотке крови у пациентов с HBV/ВИЧ-коинфекцией может быть связано и с самой антиретровирусной терапией, присоединением цитомегаловирусной инфекции или инфекции *Mycobacterium avium*.

У пациентов с HBV/ВИЧ-коинфекцией нередко ситуация, когда в сыворотке крови в достаточно высоких титрах определяются HBV ДНК и anti-HBcore при отсутствии HBsAg – “окультированная HBV-инфекция”. Это требует многократных попыток определения HBV ДНК у ВИЧ-инфицированных пациентов, в сыворотке у которых могут изолированно присутствовать только anti-HBcore. Пациенты с ВИЧ-инфекцией, негативные по всем маркерам HBV, должны быть обязательно вакцинированы против HBV по полной схеме.

Тактика ведения пациентов с HBV-инфекцией

Обязательные исследования у пациента с HBV-инфекцией перед планируемым лечением

- Анамнез и физикальное обследование.
- Семейный анамнез в отношении случаев ГЦК.
- Клинический анализ крови с подсчетом числа тромбоцитов, биохимический анализ крови по профилю “печень”, протромбиновый индекс и международное нормализованное отношение.
- Определение профиля по HBeAg и anti-HBe.
- Полимеразная цепная реакция (ПЦР) на HBV ДНК в качественном и количественном выражении (желательно с определением генотипа).

- Тестирование на маркеры ВИЧ, HCV, HDV.
- Определение уровня α -фетопротеина.
- Пункционная биопсия печени с определением степени воспаления и фиброза.
- При отсутствии маркеров вируса гепатита А (HAV) показана вакцинация.

Обязательные исследования для пациентов, не требующих терапии*

- Определение уровня АлАТ каждые 3–6 мес (и чаще, если уровень АлАТ становится повышенным).
- Если уровень АлАТ в период наблюдения составлял 1–2 нормы (N), то в дальнейшем его необходимо определять не реже 1 раза в месяц. У лиц старше 40 лет с пограничным уровнем АлАТ целесообразно проведение пункционной биопсии печени. Возможна терапия, если данные биопсии демонстрируют умеренное или выраженное воспаление и выраженный фиброз.
- Если в течение 6 мес и более у пациента сохраняется уровень АлАТ $>2N$, а HBeAg положительный и HBV ДНК >20000 МЕ/мл, необходимо провести пункционную биопсию печени и решать вопрос о возможном лечении.
- Необходимо регулярно (не реже 1 раза в 6 мес) осуществлять скрининг на ГЦК.
- При отсутствии маркеров HAV показана вакцинация.

Тактика ведения “неактивных” носителей HBsAg

- Определение уровня АлАТ 1 раз в 3 мес. Если уровень АлАТ стабильно нормальный в течение года наблюдения, то периодичность обследования может составлять в дальнейшем 1 раз в 6–12 мес.

* При активном наблюдении HBeAg положительный, HBV ДНК >20000 МЕ/мл при стабильно нормальном уровне АлАТ.

- Если уровень АлАТ повышен (1–2N), необходимо дополнительно оценивать уровень HBV ДНК и попытаться исключить другие возможные причины для повышения трансаминаз. Необходимо провести биопсию печени, если уровень АлАТ пограничный, а уровень HBV ДНК периодически приближается к 20 000 МЕ/мл. Возможна терапия, если биопсия демонстрирует выраженное воспаление и фиброз.
- Необходимо регулярно (не реже 1 раза в 6 мес) осуществлять скрининг на ГЦК.
- При отсутствии маркеров HAV показана вакцинация.

Исследование уровня HBV ДНК

Исследование уровня HBV ДНК в сыворотке крови — не только краеугольный камень для интерпретации естественного течения заболевания, но и неотъемлемый компонент в комплексе критериев для принятия решения о лечении, а также для мониторинга его эффективности.

В большинстве лечебных учреждений для определения уровня HBV ДНК в сыворотке крови используется метод ПЦР с порогом детекции 50–200 МЕ/мл (250–1000 копий/мл), а верхние границы определяемой концентрации обычно составляют 10^4 – 10^5 копий/мл. С внедрением в практику метода ПЦР в реальном времени границы рабочего диапазона значительно расширились как в сторону минимума (5–10 МЕ/мл), так и в сторону максимума (10^8 – 10^9 копий/мл).

С интерпретацией уровня вирусемии существуют серьезные проблемы. Например, HBV ДНК в небольших количествах может определяться даже у пациентов с так называемым “выздоровлением” и появлением anti-HBs, что в отсутствие выраженных морфологических признаков воспаления при столь низкой вирусемии вообще ставит под сомнение реалистичность клиренса HBV в процессе терапии. В качестве диагностического критерия ХГВ Национальным

институтом здоровья США в 2000 г. был выбран уровень вирусемии $>20\,000$ МЕ/мл ($>10^5$ копий/мл). Однако продемонстрирована возможность выявления и хронического гепатита, и цирроза печени, и ГЦК у лиц с меньшей вирусемией. Более того, у ряда пациентов по неизвестным причинам возможна быстрая динамика вирусемии от неопределяемого уровня до 2 млн. МЕ/мл. Таким образом, оценка динамики уровня HBV ДНК дает значительно более важную и полезную информацию, нежели однократное его сравнение с референсным значением.

Биопсия печени

Биопсия печени должна выполняться пациентам с персистирующим повышением уровня АлАТ и более или менее длительной историей заболевания (например, нет необходимости выполнять биопсию в течение первого года после документированной острой HBV-инфекции вне зависимости от уровня АлАТ, HBV ДНК и профиля по HBeAg). В остальных случаях врач принимает решение о выполнении биопсии индивидуально, после комплексного более или менее длительного наблюдения за пациентом, оценивая при этом его соматический статус, динамику уровней трансаминаз, вирусемии и профиль по HBeAg. Воздержаться от биопсии можно у пациентов с “неактивным” носительством HBsAg, а также у пациентов как с anti-HBe и стабильно нормальными показателями трансаминаз при вирусемии <2000 МЕ/мл, так и с HBeAg при стабильно нормальном уровне трансаминаз и вирусной нагрузке $<20\,000$ МЕ/мл. Вернее будет сказать, что не следует ставить вопрос о проведении биопсии печени у этих пациентов немедленно, при первых посещениях врача.

Типы ответа на противовирусную терапию ХГВ

Биохимический ответ — снижение исходно повышенного уровня АлАТ до нормальных значений.

Вирусологический ответ — снижение уровня HBV ДНК до неопределяемого или исчезновение HBeAg у пациентов, изначально позитивных по этому маркеру.

Первичное отсутствие ответа (термин неприменим к терапии интерфероном- α) — снижение в сыворотке крови концентрации HBV ДНК менее чем в 100 раз на 24-й неделе лечения.

Вирусологический рецидив — повышение в сыворотке крови уровня HBV ДНК более чем в 10 раз сразу же после отмены лечения (за 4 нед наблюдения).

Гистологический ответ — уменьшение индекса печеночного воспаления более чем на 2 пункта при отсутствии признаков прогрессирования фиброза по сравнению с данными биопсии, выполненной перед началом лечения.

Состоявшийся (завершенный) ответ — сочетание полных критериев биохимического и вирусологического ответов и исчезновение HBeAg.

Резистентность и феномены вирусной кинетики в процессе лечения

Вирусологический прорыв — повышение уровня HBV ДНК в сыворотке более чем в 10 раз после достижения вирусологического ответа в процессе продолжающегося лечения.

Вирусологический возврат — повышение в сыворотке крови уровня HBV ДНК выше 20 000 МЕ/мл или выше уровня, наблюдавшегося до лечения, — после достижения вирусологического ответа в процессе продолжающегося лечения.

Биохимический прорыв — повышение уровня АлАТ выше нормального после достижения биохимического ответа в процессе продолжающейся терапии.

Генотипическая резистентность — выявление специфической мутации *in vitro*, сопряженной с назначением нуклеозидного аналога и не определявшейся ранее, до начала терапии.

Фенотипическая резистентность — *in vitro* определяемая мутация, демонстрирующая снижение противовирусного действия и связанная с назначаемым нуклеозидным аналогом.

Книги Издательского дома “Атмосфера”



Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких / Под ред. Чучалина А.Г. 2-е изд., испр. и доп.

В новом издании клинических рекомендаций рассматриваются вопросы определения, классификации, патогенеза, функциональной и лучевой диагностики, дифференциальной диагностики и лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) с учетом научных достижений последних лет и изменений в понимании этих проблем за годы, прошедшие после выпуска первого издания (2003 г.). Особое внимание уделено современным подходам в лечении стабильного течения ХОБЛ и ее обострений. 240 с., ил.

Для пульмонологов, терапевтов, врачей общей практики.

Информацию по вопросам приобретения книг можно получить на сайте www.atmosphere-ph.ru или по телефону (499) 973-14-16.