

# Вирусные гепатиты: взгляд на реалии сегодняшнего дня

## Часть VB. Вирусный гепатит В – современные подходы к терапии

**А.К. Дуда, Л.Ф. Матюха**

Национальная медицинская академия последиplomного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Лечение вирусного гепатита В (ВГВ) зависит от активности вируса. Американская ассоциация по изучению болезней печени вынесла рекомендации о том, кто должен получать противовирусное лечение хронического гепатита В в зависимости от наличия антигенов гепатита В, уровня ДНК вируса гепатита В и уровня печеночных ферментов в крови. На сегодняшний день в мире основным противовирусным средством для лечения хронических вирусных гепатитов, в том числе ВГВ, является  $\alpha$ -интерферон.

**Ключевые слова:** лечение вирусного гепатита В, этиотропная терапия.

### Код МКБ – 10

**В 16.0** – острый гепатит В с дельта-агентом (коинфекция) с печеночной комой;

**В 16.1** – острый гепатит В с дельта-агентом (коинфекция) без печеночной комы;

**В 16.2** – острый гепатит В без дельта-агента с печеночной комой;

**В 16.9** – острый гепатит В без дельта-агента без печеночной комы;

**В 17.0** – острая дельта(супер)-инфекция вирусоносителя гепатита В

В последние 20 лет заболеваемость хроническим вирусным гепатитом В (ХГВ) в мире неуклонно снижалась [1–3]. Это связано с осуществлением программ вакцинации населения против вируса гепатита В. Тем не менее в мире насчитывают около 350 млн инфицированных вирусом гепатита В [11, 23]. Полагают, что до 40% из этого числа умрут в ближайшие 50 лет вследствие прогрессирования ХГВ в цирроз печени, его декомпенсации и возникновения гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [5, 7].

Опасность ХГВ в качестве предшественника цирроза печени и ГЦК всегда оценивали как достаточно высокую [8, 14]. В последние годы были завершены крупные эпидемиологические исследования, созданы новые лекарственные препараты, эффективно подавляющие репликацию вируса гепатита В. Можно констатировать, что в начале XXI века была создана новая стратегия лечения ХГВ [4, 6, 12–13].

Лечение вирусного гепатита В (ВГВ) зависит от активности вируса [10, 21, 25–28]. Американская ассоциация по изучению болезней печени вынесла рекомендации о том, кто должен получать противовирусное лечение ХГВ в зависимости от наличия антигенов гепатита В, уровня ДНК вируса гепатита В и уровня печеночных ферментов в крови.

Терапевтические мероприятия в первую очередь направлены на проведение адекватной детоксикации организма [9, 15, 18].

В случаях циклического течения ВГВ назначение противовирусных средств не показано. Их назначение целесообразно при затяжном (прогредиентном) течении [16, 19, 24].

На сегодняшний день в мире основным противовирусным средством для лечения хронических вирусных гепатитов, в том числе ВГВ, является  $\alpha$ -интерферон [17, 25]:

- рекомбинантные формы – интрон А, роферон А, реальдирон;
- нативные формы – вэллферон, человеческий лейкоцитарный интерферон.

Большинство исследователей рекомендуют назначать  $\alpha$ -интерферон по 3–5 млн МЕ 3 раза в неделю (можно и через день) подкожно или внутримышечно в течение 1–3 мес. При таком способе терапии процент хронизации уменьшается приблизительно в 5 раз.

Этиотропная терапия включает также применение ряда химиопрепаратов, которые принимают ежедневно на протяжении 1–3 мес.

К ним относятся:

- *синтетические нуклеозиды* – фамциклоvir (фамвир) – 750 мг/сут, ламивудин (эпивир) – 150–300 мг/сут, зидовудин (ретровир, азидотимидин, тимозид) – 500–600 мг/сут, диданозин (видекс) – 300 мг/сут, зальцитабин (хивид) – 2,25 мг/сут, рибавирин 1000–1200 мг/сут;
- *ингибиторы протеазы* – саквинавир (инвираз) по 600 мг 3 раза в сутки, индинавир (криксиван) по 800 мг 3 раза в сутки.
- *индукторы интерферона* – неовир (циклоферон) по 250–500 мг внутримышечно через день, амиксин по 125 мг после еды первые два дня 2 раза в сутки и далее через день;
- *иммуномодуляторы* – лейкинферон по 1 ампуле внутримышечно через день, интерлейкин-1 (беталейкин) по 15 нг/кг внутривенно капельно ежедневно в течение 5 сут, интерлейкин-2 (ронколейкин) по 0,5–2 мг внутривенно капельно через 2–3 дня.

В последнее время появилась группа препаратов нового класса веществ – *тиопоэтинов*, являющихся аналогами ключевого клеточного метаболита и запускающих каскадный механизм биохимических реакций регуляции метаболизма, пролиферации и дифференцировки клеток, что формирует широкий спектр иммуномодулирующих и системных цитопротекторных эффектов препаратов. Наиболее изучен глутоксим.

Первые исследования показали высокую эффективность глутоксима в терапии острого ВГВ. Так, при прогредиентном (затяжном) течении острого ВГВ с наличием активной репликации возбудителя назначение глутоксима по 1 мл парентерально ежедневно в течение 1 мес способствовало выздоровлению в 85% случаев.

Приведенные выше интерфероны и химиопрепараты показаны при тяжелом течении ВГВ с наличием маркеров активной вирусной репликации с угрозой развития острой печеночной недостаточности, особенно при появлении признаков печеночной энцефалопатии. В этих случаях суточную дозу  $\alpha$ -интерферона увеличивают до 10 млн МЕ ежедневно. Возможно, предпочтительнее использовать химиопрепараты в связи с опасностью стимуляции интерферонами иммунопатологических процессов, лежащих в основе патогенеза острой печеночной недостаточности.

Больные с тяжелой формой ВГВ в сочетании с факторами риска, осложняющими течение болезни, а также при появлении у них признаков острой печеночной недостаточности подлежат интенсивной терапии. В случаях нарушения сознания особое значение приобретают наблюдение и уход за больными, исключающие развитие осложнений, связанных с энцефалопатией.

Купирование психомоторного возбуждения осуществляют натрия оксibuтиратом (20% раствор по 10–20 мл внутривенно медленно), который можно сочетать с внутримышечным введением седуксена (0,5% раствор – 2 мл). Натрия оксibuтират нужно применять с осторожностью в случаях гипокалиемии и всегда сочетать с ее коррекцией (внутривенное капельное введение препаратов калия до 6 г/сут при отсутствии энтерального его поступления с пищей).

Необходимы промывания желудка (в том числе через назогастральный зонд) и высокие или сифонные клизмы для уменьшения аутоинтоксикации. Этой же цели служит пероральное применение энтеросорбентов.

Назначают достаточное дробное энтеральное питание в сочетании с парентеральным энергообеспечением. Больным с угнетением сознания (сопор, кома) энтеральное питание проводят через назогастральный зонд. При этом можно применять обезжиренные безбелковые энпиты, детское питание.

Суточная доза глюкокортикостероидов составляет не менее 180–240 мг преднизолона или других препаратов в эквивалентных дозах, которые вводят парентерально. Инфузионную терапию осуществляют с применением концентрированных глюкозокалиевых растворов с инсулином, альбумина, аминокислотных смесей, протеина при строгом соблюдении суточного баланса жидкости. Важным элементом инфузионной терапии является свежемороженая плазма, которую следует применять при сниженном протромбиновом индексе (менее 50%).

При желудочно-кишечных кровотечениях и других проявлениях геморрагического синдрома назначают инги-

биторы протеаз и фибринолиза (5% раствор  $\Sigma$ -аминокапроновой кислоты по 200 мл 2 раза в сутки, контрикал по 100–200 тыс. ЕД или гордокс по 800–1200 ЕД через каждые 3–4 ч).

Для устранения гипоксии и отека-набухания головного мозга проводят постоянную ингаляцию увлажненного кислорода через носовые катетеры со скоростью 5 л/ч. Показана оксигенобаротерапия, которая в случаях раннего применения (по 2–3 сеанса в сутки) может предупредить развитие комы.

Использование средств коррекции КОС и электролитного баланса осуществляют под соответствующим контролем. Из специальных методов лечения могут быть использованы различные варианты экстракорпоральной детоксикации с учетом коагулопатии, операция замещения крови.

**Прогноз.** Выписку реконвалесцентов ВГВ проводят по тем же клиническим показаниям, что и при ВГА.

Диспансерное наблюдение осуществляют в течение 12 мес. Медицинские обследования следует проводить каждые 3 мес, включая:

- клинический осмотр;
- лабораторные исследования — определение уровня билирубина и его фракций, активности АлАТ в сыворотке крови, показателя тимоловой пробы, маркеров ВГВ (в первую очередь – DNA HBV).

Снятие с учета проводят при отсутствии хронического гепатита и отрицательном результате исследования на HBsAg для переболевших ВГВ. Женщинам рекомендуют избегать беременности в течение года после выписки.

Однако не исключается возможность того, что в результате грубых нарушений диеты, употребления алкоголя, физического перенапряжения, интеркуррентных инфекций в 0,5–1% случаев может возникнуть рецидив болезни – возврат клинических и лабораторных признаков вирусного гепатита.

Иногда наблюдают бессимптомные рецидивы — повышение активности аминотрансфераз, появление патологических показателей осадочных проб, положительных качественных реакций мочи на уробилин и желчные пигменты при отсутствии клинических признаков ухудшения.

В связи с возможной хронизацией инфекционного процесса решение вопроса о выздоровлении после ВГВ зависит от полноты и тщательности клинико-биохимического и серологического (вирусологического) обследования.

Так, к моменту выписки из стационара клиническое выздоровление, нормализация биохимических показате-

**Лабораторная и маркерная характеристика различных вариантов ВГВ и состояния после вакцинации**

Серологические маркеры и изменения в печени при гепатите В	Острый гепатит В	Неактивное носительство*	Хронический гепатит**	Ранее перенесенный гепатит	Предшествующая вакцинация
HBs-Ag	+	+	+	-	-
Анти-HBc	+IgM	+	+	+	-
Анти-HBs	-	-	-	+	+
АЛТ	-	Норма	Норма	Норма	Норма
HBV-ДНК	+	-	+	-	-
HBe-Ag	+	-	+/-	+/-	-
Анти-HBe	+/-	+	+/-	+/-	-
Воспаление и фиброз при биопсии печени	От 1 до 4 баллов	1 балл или 0 баллов	От 2 до 4 баллов	0 баллов	0 баллов

*Примечание:* \* – неактивные носители HBs-Ag: HBe-Ag-негативные, анти-HBe-позитивные, нормальная активность АЛТ, HBV-ДНК-негативные; \*\* – хронический гепатит: HBe-Ag-позитивные или негативные, HBV-ДНК-позитивные при качественном или количественном исследовании  $>10^5$  копий в 1 мл, активность АЛТ обычно повышена, но может быть нормальной в течение иммунотолерантной фазы.

лей и исчезновение маркеров активной вирусной репликации наступает лишь у 65–80% реконвалесцентов, у остальных наблюдают различные клинико-лабораторные изменения, выявление которых зависит от качества клинического обследования, набора применяемых лабораторных тестов и правильности их оценки. Среди постгепатитных синдромов нередко обнаруживают дискинезию желчевыводящих путей, их воспаление. Хронический гепатит формируется в 10–15%.

Особо следует остановиться на постгепатитном «носителе» HBsAg. При циклическом течении острого гепатита В длительность антигенемии в основном не превышает 3–6 мес. Длительное (более 3 мес) обнаружение в крови HBsAg в стабильно высокой концентрации даже при отсутствии клинических признаков, цитолиза, маркеров активной вирусной репликации является косвенным критерием затяжного (прогредиентного) течения болезни, что может быть подтверждено гистологическими исследованиями печеночных биоптатов.

Выявление HBsAg в стабильном титре на протяжении 6 мес и более от начала острого гепатита В даже при нормальных клинико-лабораторных показателях свидетельствует о хронизации процесса. Данное обстоятельство является показанием для проведения пункционной биопсии печени с целью исключения ХГВ.

**Профилактика.** Мероприятия по профилактике должны быть ориентированы на активное выявление источников инфекции и разрыв естественных и искусственных путей заражения, а также проведение вакцинопрофилактики в группах риска.

Важнейшее место в профилактике ВГВ принадлежит проведению вакцинации. В нашей стране наибольший опыт накоплен по применению генно-инженерной вакцины Энджерикс-В фирмы «СмитКляйн Бичем». Наряду с ней разработана рекомбинантная дрожжевая вакцина против гепатита В фирмы «Комбиотех ЛТД», производство РФ.

Также зарегистрированы коммерческие зарубежные вакцины HB-Vax II фирмы «Мерк Шарп и Доум» и Res-HBsAg производства Республики Куба.

В первую очередь вакцинации подлежат контингенты, относящиеся к группам высокого риска заражения гепатитом В:

- медицинские работники;
- студенты медицинских учреждений;
- больные, получающие повторные гемотрансфузии или находящиеся на гемодиализе;
- семейное окружение больных ХГВ;
- наркоманы.

Схема иммунизации взрослых состоит из трех прививок: две первые с интервалом в 1 мес, третья – через 6 мес. Ревакцинацию проводят через 7 лет.

У детей вакцинопрофилактику проводят поэтапно.

**В первую очередь иммунизации подлежат:** новорожденные, родившиеся у матерей, имеющих HBsAg и больных ВГВ в III триместре беременности (вакцинацию таких детей проводят четырехкратно: первые три прививки с интервалом в 1 мес, при этом первое введение вакцины осуществляют в первые 24 ч жизни, а 4-е введение препарата проводят в возрасте 12 мес); все новорожденные, родившиеся в регионах с распространенностью «носительства» HBsAg выше 5%; дети, в семьях которых есть «носитель» HBsAg или больной хроническим ВГВ; дети домов ребенка и интернатов; дети, регулярно получающие кровь и ее препараты, а также находящиеся на гемодиализе.

**Второй этап вакцинации** предусматривает охват всех детей в рамках календаря прививок. На **третьем этапе**, учитывая рост заболеваемости гепатитом В среди подростков, следует вакцинировать против ВГВ детей в возрасте 11 лет.

Защитный уровень антител в крови 10 МЕ и выше достигается после полного курса иммунизации у 85–95% вакцинированных. После двух прививок антитела образуются лишь у 50–60% вакцинированных.

Иммунопрофилактику по экстренным показаниям проводят у тех людей, у кого произошел контакт с возбудителем. Эффективность повышается при одновременном введении вакцины и специфического иммуноглобулина, содержащего антитела к вирусу ВГВ.

## Вірусний гепатит В – сучасні підходи до терапії О.К. Дуда, Л.Ф. Матюха

Лікування вірусного гепатиту В (ВГВ) залежить від активності вірусу. Американська асоціація з вивчення хвороб печінки внесла рекомендації про те, хто повинен отримувати протівірусне лікування хронічного гепатиту В залежно від наявності антигенів гепатиту В, рівня ДНК вірусу гепатиту В і рівня печінкових ферментів у крові. На сьогодні в світі основним протівірусним засобом для лікування хронічних вірусних гепатитів, у тому числі ВГВ, є  $\alpha$ -інтерферон.

**Ключові слова:** лікування вірусного гепатиту В, етіотропна терапія.

## Hepatitis B – Modern approaches to therapy A.K. Duda, L.F. Matyukha

HBV treatment depends on the activity of the virus. The American Association for the Study of Liver Diseases made recommendations on who should receive antiviral treatment of chronic hepatitis B, depending on the presence of hepatitis B antigens, the level of HBV DNA and liver enzyme levels in the blood. To date, the world's main antiviral agent for the treatment of chronic viral hepatitis, including HBV is  $\alpha$ -interferon.

**Key words:** treatment of HBV, causal treatment.

### Сведения об авторах

**Дуда Александр Константинович** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: Duda-doc@yandex.ru

**Матюха Лариса Федоровна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: mlarysa@gmail.com

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Губергриц Н.Б. Хронічні гепатити та цирози печінки. Сучасні класифікація, діагностика та лікування. – К.: ЗАТ «Віпол», 2010. – 319 с.
2. Инфекционные болезни: национальное руководство РФ/ Под. общ. ред. акад. РАМН Ющука Н.Д., Венгерова Ю.Я. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1056 с.
3. Руководство по инфекционным болезням // Под. ред. чл.-корр. РАМН, проф. Ю.В. Лобзина. 3-е изд., доп. и перераб. – СПб: Фолиант, 2003. – 1040 с.
4. Майер К.П. Гепатит и последствие гепатита: пер. с нем. – М.: ГЭОТАР-МЕДИА. – 2001. – 421 с.
5. Поставит В.А. Инфекционные болезни. – СПб: СОТИС, 1999. – С. 240–251.
6. Инфекционные болезни / Под. общ. ред. В.И. Покровского. – М.: Медицина, 1996. – 528 с.
7. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты в клинической практике. // 2-е изд., перераб. и доп. – СПб: Теза, 1998. – 330 с.
8. Талли Н.Дж., Исаков В.А., Сигал А., Уэллман М.Д. Гастроэнтерология и гепатология. Клинический справочник: Практическая ме-

дицина. – М., 2012. – 565 с.

9. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей // Практическое руководство: пер. с англ. под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухиной. – М.: Гэотар-Медицина, 1999. – 864 с.

10. Hoofnagle J.H. Hepatitis B – preventable and now treatable // N.Engl.J.Med. – 2006. – 534 – P. 1074 – 76.

11. Chang T.T. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. /T.T. Chang, R.G. Gish, R. de Man et al. //New Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 354, № 10. – P. 1001–1010.

12. Chen C.J. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. /C.J. Chen, H.I. Yang, J. Su et al. //JAMA. – 2006. – Vol. 295, № 1. – P. 65–73.

13. Chu C.J. Quantitative serum HBV DNA levels during different stages of chronic hepatitis B infection. / C.J. Chu, M. Hussain, A.S. Lok //Hepatology. – 2002. – Vol. 36, № 6. – P. 1408–1415.

14. Chu C.M. Natural history of hepatitis B e antigen to antibody seroconversion in patients with normal

serum aminotransferase levels./C.M. Chu, S.J. Hung, J. Lin et al //Am J. Med. – 2004. – Vol. 116, № 12. – P. 829–834.

15. Dienstag J.L. Histological outcome during long-term lamivudine therapy / J.L. Dienstag, R.D. Goldin, E.J. Heathcote et al // Gastroenterology. – 2003. – Vol. 124, № 1. – P. 105–117.

16. Iloeje U.H. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. /U.H. Iloeje, Yang J. Su et al.//Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130, № 3. – P. 678–686.

17. Lai C.L. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. /C.L. Lai, D. Shouval, A.S. Lok et al.//New Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 354, № 10. – P. 1011–1020.

18. Lee W.M. Hepatitis B virus infection /W.M. Lee // New Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 337, № 24. – P. 1733–1745.

19. Liaw Y.F. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease /Y.F. Liaw, J.J. Sung, W.C. Chow et al. // New Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 351, № 15. – P. 1521–1531.

20. McMahon B.J. Epidemiology and natural history of hepatitis B / B.J. McMahon // Semin Liver Dis. – 2005. – Vol. 25. – P. 3–8.

21. McMahon B.J. Selecting appropriate management strategies for chronic Hepatitis B: who a treat // Am. J.Gastroenterol. – 2006. – 101; Suppl. 1; – S7–12.

22. Mommeja-Marin H. Serum HBV DNA as a marker of efficacy during therapy for chronic HBV infection: analysis and review of the literature / H. Mommeja-Marin, E. Mondou, M.R. Blum, F. Rousseau // Hepatology. – 2003. – Vol. 37, №6. – P. 1309–1319.

23. Yuan H.J. The relationship between HBV-DNA levels and cirrhosis-related complications in Chinese with chronic hepatitis B / H.J. Yuan, M.F. Yuen, D. Ka-Ho Wong et al. //J. Viral Hepat. – 2005. – Vol. 12, № 4. – P. 373–379.

24. Yuen M.F. Prognostic determinants for chronic hepatitis B in Asians: therapeutic implications / M.F. Yuen, H.J. Yuan, D.K. Wong et al. //Gut 2005. – Vol. 54, № 11. – P. 1610–1614.

25. Colonna R.J. Assessment at three years shows high barrier to resistance

is maintained in Entecavir y treated nucleoside naive patients while resistance emergence increases over time in Lamivudine refractory patients /R.J. Colonna, R.E. Rose, K. Pokornowski et al. //Hepatology. – 2006. – Vol. 44 (Suppl. 1). – P. 229Ac230A.

26. Gish R.G. Entecavir Results in Substantial Virologic and Biochemical Improvement and HBeAg Seroconversion Through 96 Weeks of Treatment in HBeAg(+) Chronic Hepatitis B Patients (Study ETV-022). /R.G. Gish, T.T. Chang, R.A. de Man et al.// Hepatology. – 2005. – Vol. 42 (S1). Abstract 67146.

27. Schiff E. Efficacy and safety of entecavir (ETV) and lamivudine (LAM) in compensated, cirrhotic patients with chronic hepatitis B /E. Schiff, W.M. Lee, Y.C. Chao et al.//Hepatology. – 2005. – Vol. 42 (S1). Abstract 65864.

28. Shouval D. Continued virologic and biochemical improvement through 96 weeks of entecavir treatment in HBeAg(-) chronic hepatitis B patients (STUDY ETV-027) /D. Shouval, U.S. Akarca, G. Hatzis et al.// Hepatol. – 2006. – Vol. 44 (Suppl. 2). – S 21.

Статья поступила в редакцию 9.07.2013