

УДК 616-07.084.36-002

ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА В С ПОЗИЦИИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

© *Лапасов С.Х., Хакимова Л.Р., Аблакулова М.Х., Валиева М.Х.*

**Кафедра по повышению квалификации и переподготовке врачей общей практики
факультета усовершенствования врачей**

Самаркандского государственного медицинского института, Самарканд, Республика Узбекистан

E-mail: lsgp1972@mail.ru

В последние годы вопросы диагностики, лечения и профилактики вирусного гепатита В носят особо актуальный характер в связи с высоким ростом заболеваемости среди контингента лиц молодого и среднего возраста. В данной статье представлен обзор литературы, т.е. обзор проведенных рандомизированных контролируемых исследований по методам диагностики, немедикаментозного и медикаментозного лечения, а также основных профилактических мероприятий хронического гепатита В. Уделено особое внимание современным методам диагностики (биохимические маркеры – АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, гамма-глутамин трансфераза, альбумин, общий белок крови, протромбиновое время, общие показатели крови) и противовирусного лечения с помощью различных противовирусных препаратов.

Ключевые слова: хронический гепатит В, диагностика, интерферон, лечение.

DIAGNOSTICS, THERAPY AND PREVENTION OF CHRONIC HEPATITIS B FROM THE STANDPOINT OF EVIDENCE-BASED MEDICINE

Lapasov S.Kh., Khakimova L.R., Ablakulova M.Kh., Valieva M.Kh.

Department of In-service Training and Retraining General Practitioners of Faculty

of Postgraduate Medical Education of Samarkand State Medical Institute, Samarkand, Republic of Uzbekistan

In recent years the problems of diagnostics, therapy and prevention of chronic hepatitis B are of great importance due to the high prevalence of morbidity among young and middle-aged persons. The article sets forth the literature review of the randomized controlled trials performed according to diagnostic methods, nonmedicamental and medicamental therapy, and basic methods of preventing chronic hepatitis B. Special attention was given to modern methods of diagnostics (biochemical markers – ALT, AST, alkaline phosphatase, gamma-glutamine transferase, albumin, whole blood protein, prothrombin time, general blood indices) and antiviral therapy.

Keywords: chronic hepatitis B, diagnostics, interferon, therapy.

Несмотря на наличие профилактических мер (иммунизации) по борьбе с вирусным гепатитом В, в последние годы фиксируется быстрое распространение и рост количества заболеваемости. По данным экспертов Британской ассоциации болезней печени и Американского центра по контролю и профилактике заболеваемости, на сегодняшний день заражаемость вирусом гепатита В от 50 до 100 раз больше, чем ВИЧ инфекцией [3, 4, 8, 16]. Около двух миллиардов человек во всем мире инфицированы вирусом гепатита В, и около 350 миллионов человек имеют хроническую форму инфекции. По оценкам экспертов, около 600000 человек умирают ежегодно от последствий перенесенной острой или хронической инфекции. К районам с высокой распространенностью вирусных гепатитов (> 8%) относятся Юго-Восточная Азия, Индийский субконтинент, Ближний и Дальний Восток, Южные части Восточной и Центральной Европы и Африка, также они являются регионами с высокими показателями гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) – одной из самых распространенных форм рака. К факто-

рам риска развития ГЦК у пациентов с хронической HBV-инфекцией относятся: мужской пол, наличие в семейном анамнезе случаев ГЦК, старший возраст, цирроз печени, а также коинфекция вирусом гепатита С (HCV) [8, 10, 20]. Важно отметить, что, несмотря на то что ГЦК наиболее часто встречается у пациентов с циррозом печени, в 30-50% случаев ГЦК, ассоциированная с вирусом гепатита В, развивается при отсутствии цирроза [29]. Элиминация HBsAg снижает риск развития печеночной недостаточности и, возможно, риск возникновения ГЦК [4, 10], однако последняя может развиваться и у HBsAg-негативных пациентов при условии длительного предшествующего носительства HBsAg [3].

Таким образом, вопросы диагностики, лечения и профилактики вирусного гепатита В носят особо актуальный характер в связи с высоким ростом заболеваемости среди контингента лиц молодого и среднего возраста в последние годы. Введенная массовая вакцинация против гепатита В новорожденным в республике с 2001 года способствовала снижению показателей заболеваемо-

сти в прививаемых возрастах более 110 раз, однако в эпидемический процесс более интенсивно вовлекается молодое трудоспособное население, не получавшее вакцинации [1].

Хронический гепатит – диффузный воспалительный процесс в печени, обусловленный поражением клеток печени, который не завершился на протяжении 6 месяцев и не эволюционировал в цирроз печени [1]. Классификация хронического вирусного гепатита В (на основе классификации хронических гепатитов, Лос-Анджелес, 1994 г., с учетом серологических маркеров) представлена в табл. 1.

Методы диагностики хронического вирусного гепатита В

Первичное обследование пациента. Для диагностики хронического гепатита В при первичном обследовании пациента необходимо проводить тщательный сбор анамнеза (историю болезни), физикальное обследование и лабораторные методы диагностики [3, 4, 5]. Необходимо уделить внимание тщательному сбору анамнеза заболевания (при этом особое значение следует придавать выявлению факторов риска, в том числе развитию сочетанной инфекции, употребления пациентом алкоголя, а также выявлению в семейном анамнезе случаев HBV-инфекции и рака печени). Сбор анамнеза на предмет парентеральных вмешательств, половых контактов, а также возможности перинатального инфицирования (от матери ребенку) – как возможных причинных факторов инфицирования. Полученная информация может использоваться эпидемиологами для проведения необходимых мероприятий – выявление источника инфекции, работа с контактными лицами и т.д. [3, 23].

Следует обратить внимание на следующие симптомы: тошноту, выраженную слабость (усталость, потерю трудоспособности, вялость, боли в мышцах, потерю мышечной массы и веса). Ведущим симптомом является различной степени выраженности увеличение размеров печени

и селезенки в сочетании сосудистыми изменениями, а также желтуха, темный цвет мочи, признаки энцефалопатии, отека в более поздних стадиях с выраженными признаками цирроза. У некоторых пациентов хронический гепатит может впервые проявиться в виде гломерулонефрита, артрита и васкулита [3, 4, 30]. Для диагностики хронических заболеваний печени используются значения следующих тестов: биохимические маркеры – АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, гамма-глутамин трансфераза, альбумин, общий белок крови, протромбиновое время, общие показатели крови.

Повреждение тканей печени сопровождается выбросом в кровь ферментов из клеток печени и повышением их концентрации в плазме. В норме концентрация АСТ (AST, аспаратаминотрансфераза) колеблется в пределах 5-35 Ед./л (U/l), а концентрация АЛТ (ALT, аланинаминотрансфераза) – 5-40 Ед./л (U/l). При гепатите также наблюдается повышение плазматической активности щелочной фосфатазы (норма 30-115 Ед./л (U/l). Одновременное повышение щелочной фосфатазы и гамма-глутамин трансферазы (ГГТ) свидетельствует о печеночном происхождении щелочной фосфатазы. Повышение ГГТ при выявленном соотношении АСТ к АЛТ более двух может быть использовано в качестве теста для выявления лиц, злоупотребляющих алкоголем. Важно отметить, что активность ГГТ повышена у всех больных с алкогольной болезнью печени и только у четверти пациентов, злоупотребляющих алкоголем, но без поражения печени [10].

Для диагностики морфологических изменений печени при гепатите используют ультразвуковое исследование. Этот метод позволяет определить изменения структуры паренхимы печени при хроническом гепатите или циррозе печени [10]. Перечисленные методы диагностики считаются доступными для районных медицинских учреждений, поэтому их назначение и правильная интерпретация полученных данных являются важными для выполнения дальнейших исследований.

Таблица 1

Классификация хронического вирусного гепатита В (на основе классификации хронических гепатитов, Лос-Анджелес, 1994 г., с учетом серологических маркеров) [1]

Вид гепатита по этиологии и патогенезу	Серологические маркеры и показатели репликации вируса	Степень активности	Степень фиброзирования
Хронический вирусный гепатит В (ХВГВ) Хронический вирусный гепатит С	HBsAg, anti-HBc, HBeAg, ДНК-HBV anti-HCV, РНК-HCV HCVcorAg	Минимальная Низкая Умеренная Выраженная	0 – фиброз отсутствует 1 – слабовыраженный перипортальный фиброз 2 – умеренно выраженный фиброз с порто-портальными септами 3 – выраженный фиброз с порто-центрными септами 4 – цирроз печени

Поиск вирусных антигенов является наиболее специфичным из всех существующих ныне тестов. Определение в крови больного вирусных антигенов (частиц вирусов) и антител к этим антигенам помогает не только точно установить возбудителя заболевания, но и оценить активность вирусного процесса [26]. В диагностике хронического вирусного гепатита В применяют следующие виды маркеров:

- HBsAg – поверхностный антиген HBV маркирует инфицированность HBV
- HBeAg – ядерный "е" антиген HBV указывает на репликацию HBV в гепатоцитах, высокую инфекционность крови и высокий риск перинатальной передачи вируса
- HBcAg – ядерный "core" антиген HBV маркирует репликацию HBV в гепатоцитах, обнаруживается только при морфологическом исследовании биоптатов печени и на аутопсии, в крови в свободном виде не выявляется
- анти-HBc (total) (HBcAb) суммарные антитела к HBcAg – важный диагностический маркер, особенно при отрицательных результатах индикации HBsAg, используется для ретроспективной диагностики гепатита В
- IgM анти-HBc (HBcAb IgM) – антитела класса М к ядерному антигену один из наиболее ранних сывороточных маркеров гепатита В, наличие его в крови указывает на острую инфекцию (фазу болезни), при хроническом гепатите В маркирует репликацию HBV и активность процесса в печени
- анти-HBe (HBeAb) – антитела к "е" антигену может указывать на начало стадии реконвалесценции (исключение – мутантная форма HBV)
- анти-HBs (HBsAb) – протективные антитела к поверхностному антигену HBV указывают на перенесенную инфекцию или наличие поствакцинальных антител

Для выявления антигенов в сыворотке крови применяют тест-системы на основе иммуноферментного или иммунофлюоресцентного анализа, имеющие регистрационные удостоверения (стандартизированные и сертифицированные), а также разрешенные к использованию на территории Республики Узбекистан. На уровне первичного звена здравоохранения возможно проведение лабораторных диагностических исследований с определением биохимических маркеров, антигенов и антител, в случае выявления изменений подтверждающих вирусный гепатит В необходимо направить пациента в специализированное учреждение, где имеется возможность проведения высокочувствительных диагностических тестов для подтверждения диагноза. Индикация HBV ДНК и определение концентрации HBV

ДНК необходимы для диагностики, выбора тактики лечения и мониторинга пациентов [3, 4, 30].

На современном этапе для выявления ДНК HBV в крови наиболее перспективным является использование тест-систем на основе полимеразной цепной реакции ПЦР с детекцией сигнала в режиме реального времени (Real-time PCR). Такие тест-системы, как правило, обладают оптимальными аналитическими характеристиками: наиболее широким линейным диапазоном измерений (для количественной оценки вирусной нагрузки) от 10–100 МЕ/мл до 10^8 – 10^{10} МЕ/мл, высокой аналитической чувствительностью (10–100 МЕ/мл) и специфичностью [30]. Стандартизация количественных методов определения ДНК HBV в сыворотке крови привела к появлению Международных единиц (МЕ). МЕ не отражают истинного количества вирусных частиц (копий ДНК) в образце плазмы крови; в зависимости от используемой тест-системы 1 МЕ/мл соответствует различному содержанию вирусных частиц (2–7 копий/мл). Если соотношение копии/МЕ для тест-системы не определено, для ориентировочного пересчета принято использовать усредненный коэффициент, равный 5 (1 МЕ = 5 копий вирусной ДНК). Таким образом, 100000 копий/мл (10^5 копий/мл) равняются приблизительно 20000 МЕ/мл (2×10^4 МЕ/мл).

Лечение хронического гепатита В. При выявлении и установлении диагноза хронического вирусного гепатита принимается решение о дальнейшей тактике ведения пациента в зависимости от стадии и течения заболевания. Пациенты с диагнозом хронического гепатита В устанавливаются на диспансерный учет по месту жительства, тактика лечения определяется специалистом гепатологом и инфекционистом. Медикаментозная этиотропная противовирусная терапия рекомендуется соответственно критериям назначения.

Потенциальная польза от терапии. В результате лечения хронического гепатита В и достижения стойкой ремиссии снижается риск прогрессирования заболевания и развития таких его осложнений, как цирроз печени, печеночная недостаточность, а также гепатоцеллюлярная карцинома и смертельный исход [2, 3, 4, 8, 30]. Основной целью лечения хронического гепатита В является подавление активной репликации вируса, получение полного стойкого ответа на терапию, соответственно критериям оценки эффективности терапии [2, 5, 10, 20]. Полный стойкий ответ включает в себя вирусологический, биохимический и гистологический типы ответов [2, 3].

Окончательная цель терапии – полная элиминация вируса, либо устойчивое снижение концентрации HBV ДНК. Идеальным считается сокращение уровня HBV ДНК в сыворотке крови ниже

минимального предела обнаружения (10–15 МЕ/мл) при помощи ПЦР в режиме реального времени (Real-time PCR), либо соответственно ($< 10^5$ копий/мл), что является одним из критериев вирусологического ответа [30]. Стойкое отсутствие в крови HBsAg в результате противовирусной терапии у HBeAg-положительных и HBeAg-отрицательных пациентов, а также достижение прочной сероконверсии HBeAg у HBeAg-положительных пациентов, является удовлетворительной конечной точкой терапии. Исчезновение в крови HBsAg и получение сероконверсии HBeAg является показателем достижения ремиссии при активности хронического гепатита, что обосновывает улучшение прогноза заболевания и долгосрочных результатов (соответствует критериям вирусологического ответа) [2, 3, 4].

Снижение уровня АЛТ в сыворотке крови до нормальных значений является критерием биохимического ответа при оценке эффективности терапии. Уровень АЛТ, определяемый в крови, является одним из биохимических показателей, используемых при диагностике гепатитов, изменение его значений от верхней границы нормы используются для назначения противовирусной терапии, а также является индикатором биохимического ответа при оценке эффективности лечения гепатита В [3, 30].

Критерии назначения противовирусной терапии. В соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации по изучению печени (EASL Clinical Practice Guidelines, 2009) показания к лечению базируются на комбинации трех показателей, определяющих прогрессирование заболевания: сывороточная активность АЛТ, уровень вирусной нагрузки (HBV ДНК) и степень активности и стадия гепатита, установленные путем гистологического (морфологического) исследования тканей печени.

Если недоступно исследование уровня ДНК HBV в крови, но положителен качественный анализ на ДНК HBV, то основными критериями назначения терапии должны быть данные биопсии печени – активный некровоспалительный процесс (A2) и/или стадия фиброза печени 2 и выше (A2F2 и более по METAVIR). Необходимо учитывать повышение уровня АЛТ при отсутствии иных, кроме HBV-инфекции, причин для этого. Нормальные значения АЛТ при наличии фиброза 2–3-й стадий и положительном тесте на ДНК HBV не являются препятствием для назначения противовирусной терапии. При отсутствии данных о гистологических результатах биопсии печени и уровне ДНК HBV назначение противовирусного лечения нецелесообразно. Пациента следует направить для полного обследования в медицинские учреждения, располагающие необ-

ходимыми диагностическими возможностями [3, 4, 8, 11]. При назначении противовирусной терапии следует также учитывать возраст, состояние здоровья, а также наличие и доступность противовирусных препаратов [8, 11, 30].

Этиотропная противовирусная терапия. Лечение вирусных гепатитов является актуальной проблемой. Противовирусная терапия относится к дорогостоящим и длительным методам лечения. Используемые в настоящее время противовирусные препараты способны подавлять репликацию вируса, но достижение полного вирусологического контроля остается сложной задачей. Для достижения терапевтического эффекта и предупреждения осложнений заболевания необходимо длительное применение препаратов иногда даже в течение нескольких лет и соблюдение необходимых принципов терапевтического вмешательства.

На сегодняшний день в лечении вирусного гепатита В применяются две основные группы противовирусных препаратов: интерфероны и аналоги нуклеозидов. Среди них выделяются основные препараты, имеющие высокий уровень доказательности: интерферон-альфа, пегилированный интерферон 2 альфа, ламивудин, телбивудин, эмтрицитабин, энтекавир, адефовир, тенофовир [2, 3, 4, 10, 13, 23, 33].

Лечение альфа-интерферонами. Интерфероны (ИФН) – группа гликопротеинов, действие которых связано с противовирусным эффектом – активацией (депрессией) клеточных генов, в результате чего синтезируются белки, ингибирующие синтез вирусной ДНК (РНК), а также иммуномодулирующим эффектом – усилением экспрессии антигенов HLA на клеточных мембранах и увеличением активности цитотоксических Т-клеток и естественных киллеров. Пегилированные интерфероны – это рекомбинантные ИФН- α пролонгированного действия – PEG (конъюгированные ИФН- α), представляют ИФН- α -2a, соединенный с молекулой полиэтиленгликоля (ПЕГ) с молекулярной массой 40 кДа, и ИФН- α -2b, объединенный с молекулой ПЕГ с массой 12 кДа. Эти препараты обладают наибольшей противовирусной активностью. Преимуществом интерферонотерапии является полное отсутствие генотипической резистентности, достижение стойкого вирусологического ответа (снижение HBV ДНК ниже определяемого уровня, исчезновение HBeAg в крови) [2, 3, 4, 14, 26, 34].

Интерфероны, при отсутствии противопоказаний к ним, рекомендуется назначать в качестве препаратов первого ряда в виде монотерапии. Пегилированные интерфероны имеют преимущества в достижении конечной цели терапии [2, 3, 27, 30, 34]. При наличии основных преимуществ, необходимо учитывать недостатки – введение под-

кожно, широкий спектр противопоказаний к лечению (в том числе декомпенсированный цирроз печени) и наличие ряда побочных эффектов. Стандартный интерферон применяется в дозе 5 млн ЕД ежедневно или 10 млн ЕД 3 раза в неделю в течение 16 недель. Пег-ИФН- α -2 применяется 135-180 мкг 1 раз в неделю в течение 48 недель [1, 2]. В случае виремии (HBV ДНК менее 10^7 МЕ/мл или $7 \log_{10}$), при высоком уровне АЛТ (в 3 раза выше границы нормы), высокой степени активности воспаления на биопсии (A2), для успешного достижения сероконверсии рекомендуется назначать альфа-интерфероны [2, 30]. Снижение уровня HBV ДНК менее 20000 ЕД/мл после 12 недель терапии подтверждает с 50% шансом достижение HBe сероконверсии у HBeAg-положительных пациентов и стойкого ответа у HBeAg-негативных пациентов [2, 3]. Для пациентов с HBeAg-негативным хроническим гепатитом рекомендуется применение стандартного и пегилированного интерферонов в течение 48 недель [2, 14, 30, 31].

Лечение препаратами пегилированного интерферона к настоящему времени демонстрирует максимальную частоту достижения сероконверсии HBe/анти-HBe при HBe-положительном гепатите (30%), сероконверсии HBsAg/анти-HBs (3-4%), устойчивого вирусологического ответа (30%) после отмены терапии по сравнению с другими группами препаратов при стандартной ее длительности 48 недель. Неопределяемого уровня виремии в период лечения удается достичь у 25 и 63% больных, нормализации активности АЛТ у 38 и 39% при HBe-положительном и HBe-негативном ХГВ соответственно, улучшения показателей гистологии печени – у 52 и 48% пациентов, закончивших 48-недельный курс терапии [19, 26, 30]. На результаты лечения пегилированными интерферонами влияет генотип вируса (наибольшая эффективность – при генотипах А и В, наименьшая – при генотипе D). Однако генотип вируса обладает меньшей предсказательностью в отношении успешности терапии по сравнению с уровнем АЛТ и не может определять выбор препарата для начала лечения [30]. При отсутствии ответа на терапию или в случае рецидива после ее окончания, возможно длительное лечение нуклеозидными аналогами, предпочтительно препаратом с высоким генетическим барьером к резистентности – энтекавиром, так как при HBe-положительном гепатите, как правило, уровень виремии очень высок. Длительность применения нуклеозидных аналогов при хроническом HBe-положительном гепатите В определяется HBe-статусом пациента на фоне терапии.

Лечение нуклеозидами. Аналоги нуклеозидов – это группа средств, проявляющих активность в

отношении генома вирусов гепатита. Аналоги нуклеозидов рекомендуются соответственно критериям назначения противовирусных препаратов и имеют ряд преимуществ по сравнению с интерферонами: меньшее количество побочных эффектов, возможность применения у пациентов с циррозом печени (в том числе декомпенсированном), лучшая переносимость, пероральный прием препаратов. Однако имеется и ряд недостатков: длительное применение, развитие генотипической резистентности у некоторых из них (ламивудин, адефовир) [3, 4, 9, 10, 11]. Назначение аналогов нуклеозидов проводится соответственно критериям назначений противовирусной терапии.

Лечение интерферонами представляется как длительная и экономически дорогая терапия, в принятии решения данного метода лечения необходимо обязательное участие пациента с целью достижения эффективности терапии. Препаратами назначения аналогов нуклеозидов являются виремия (HBV ДНК менее 10^7 МЕ/мл или $7 \log_{10}$), высокий уровень АЛТ (в 3 раза выше границы нормы), высокая степень активности воспаления на биопсии (A2) [3, 8, 11]. Нуклеозидные аналоги следует с осторожностью применять в случаях нарушения функции почек, пациентам после трансплантации печени, лицам пожилого возраста при соблюдении дозовых рекомендаций. Достижение вирусологического ответа {сокращение уровня HBV ДНК в сыворотке крови ниже минимального предела обнаружения при помощи ПЦР в режиме реального времени (Real-time PCR)} в течение от 24 до 48 недель терапии ламивудином, адефовиром или телбивудином связано с низким риском развития резистентности и ростом возможности достижения устойчивой сероконверсии HBeAg-положительных пациентов [2, 3].

Среди нуклеозидов в Узбекистане широко применяется Ламивудин. Другие препараты, Энтекавир, Телбивудин, Тенофовир и Аденофовир, не зарегистрированы в республике [3, 22, 30]. Рекомендуемая доза Ламивудина для взрослых с нормальной функцией почек без сопутствующей ВИЧ инфекции 100 мг в день. Ламивудин характеризуется хорошим профилем безопасности. У больных HBe-положительным хроническим ВГВ удается достичь сероконверсии HBeAg/анти-HBe в 16-18% случаев в течение года терапии и в 27% случаев при применении этого препарата в течение 2 лет. Улучшение гистологической картины зафиксировано независимо от сероконверсии приблизительно у 50% больных уже через год от начала лечения. Препарат может назначаться беременным в случае необходимости, детям и больным с декомпенсированным циррозом, кроме того, он экономически выгоден по сравнению с другими препаратами. Его существенным недостатком

ком является развитие генотипической резистентности.

Критерии эффективности лечения хронического гепатита В. Лечение считается эффективным, если достигаются устойчивая нормализация уровня АЛТ, стойкое подавление репликации ДНК HBV (снижение концентрации до неопределяемых значений к 24-й неделе лечения и далее в течение всего периода терапии), устойчивая сероконверсия по HBeAg для изначально HBeAg-позитивных пациентов. Наилучшим результатом лечения является исчезновение HBsAg с последующей сероконверсией HBsAg/анти-HBs, что регистрируется крайне редко.

Лечение интерфероном. У HBeAg-позитивных пациентов, получающих терапию интерфероном (как пегилированным, так и стандартным), необходимо ежемесячно контролировать показатели общего клинического анализа крови и активность АсАТ и АлАТ [1, 3]. Исследование крови на гормоны щитовидной железы следует выполнять до начала лечения и контролировать на 12, 24, 36 и 48-й неделях терапии [1]. Уровень сывороточной ДНК HBV должен быть исследован на 24-й неделе для оценки первичного ответа. Если к этому времени не зарегистрировано снижение уровня ДНК HBV на 1 $\log_{10}$ и более, то лечение интерфероном считается неэффективным и отменяется, рекомендуются аналоги нуклеозидов [3]. У HBeAg-позитивных пациентов HBeAg и анти-HBe должны быть исследованы на 24, 48-й неделе лечения и через 24 недели после его отмены. Сероконверсия по HBeAg в сочетании со снижением уровня ДНК HBV ниже 2000 МЕ/мл (10^4 копий/мл или 3.3. $\log$) расценивается как достижение эффекта терапии [3]. Неопределяемый уровень ДНК HBV в период наблюдения после отмены лечения считается оптимальным ответом на него и ассоциируется с 7–10% вероятностью исчезновения HBsAg. Наличие HBsAg в крови должно контролироваться с интервалом в 6 месяцев после сероконверсии по HBeAg, если тест на ДНК HBV негативен [3]. Снижение уровня ДНК HBV у HBeAg-негативных пациентов ниже 2000 МЕ/мл (10000 копий/мл), как правило, ассоциируется с ремиссией заболевания. Неопределяемый уровень ДНК HBV в период наблюдения после отмены терапии считается оптимальным ответом на лечение и ассоциируется с вероятностью исчезновения HBsAg. Наличие HBsAg в крови должно контролироваться с интервалом в 6 месяцев, если тест на ДНК HBV негативен [3].

Все пациенты, получающие лечение интерфероном, должны быть обследованы на наличие известных побочных эффектов интерферонотерапии (цитопения, нарушение функции щитовидной

железы, развитие депрессии, потеря массы тела, аллопеция и т.д.). В случае развития выраженных побочных проявлений решение об отмене лечения рассматривается индивидуально для каждого больного и принимается коллегиально с учетом заключений узких специалистов – дерматолога, эндокринолога, терапевта и других.

Пациенты с HBeAg-позитивным хроническим гепатитом В. HBeAg-позитивные пациенты со стойкими нормальными показателями АЛТ должны быть повторно проверены на уровень АЛТ с интервалом 3-6 месяцев. В случае повышения показателей АЛТ, необходимо проверить АЛТ вместе с ДНК вируса гепатита В. HBeAg-статус следует проверять каждые от 6 до 12 месяцев [30]. Пациентам, у которых остается HBeAg-положительный вместе с HBV ДНК, концентрация которого > 20000 МЕ/мл, а также наблюдается периодическое повышение уровня АЛТ от 1 до 2 раз выше верхней границы нормы в течение 3-6 месяцев, рекомендуется биопсия печени. Пациентам с HBeAg-положительным показателем и наличием ДНК вируса гепатита В с уровнем > 20000 МЕ/мл рекомендуется биопсия печени, в случае если на биопсии выявляется воспаленный процесс средней или тяжелой степени с выраженным фиброзом назначается противовирусная терапия. Пациентам, у которых остаются HBeAg-положительный и HBV ДНК уровень > 20000 МЕ/мл, а также уровень АЛТ остается повышенным более чем в 2 раза верхней границы нормы в течении 3–6-месячного периода, должна быть рекомендована противовирусная терапия.

Пациенты с HBeAg-негативным хроническим гепатитом В. У пациентов с HBeAg-негативным показателем и с нормальным уровнем АЛТ и ДНК HBV < 2000 МЕ / мл каждые 3 месяца в течение первого года необходимо проверять уровень АЛТ, для подтверждения того, что они действительно в состоянии «неактивного носительства», а затем каждые 6-12 месяцев. Снижение уровня ДНК HBV у HBeAg-негативных пациентов ниже 2000 МЕ/мл (10000 копий/мл), как правило, ассоциируется с ремиссией заболевания. Неопределяемый уровень ДНК HBV в период наблюдения после отмены терапии считается оптимальным ответом на лечение и ассоциируется с вероятностью исчезновения HBsAg. Наличие HBsAg в крови должно контролироваться с интервалом в 6 месяцев, если тест на ДНК HBV негативен

Эффективным методом профилактики является иммунизация против гепатита В [5, 6, 7, 8]. В Узбекистане осуществляется соответственно Установленным Правилам и Нормативам по иммунопрофилактике инфекционных заболеваний (СанПиН № 0239-08 от 2008 г.) [1].

Таблица 2

Рекомендуемый график вакцинации [5, 21]

Вакцина	График вакцинации	Иммунитет	Возраст
Engerix B®	Три дозы: 0, 1, и 6 мес.	Пожизненный *	С момента рождения до старшего возраста. Дозы могут меняться для возраста свыше 15 лет
HBVaxPRO® 5 мг.	Три дозы: 0, 1, и 6 мес.	Пожизненный *	С рождения до 15 лет
HBVaxPRO® 10 мг.	Три дозы: 0, 1, и 6 мес.	См. примечание*	От 16 лет и выше

Примечание: * – последние исследования доказывают, что иммунитет может быть пожизненный, однако есть рекомендации о повторной вакцинации через 5 лет после первичного курса [24, 35].

Вакцины представляют собой раствор, содержащий основной иммуногенный белок вируса гепатита В, HBs Ag. Антитела к этому белку (то есть, к вирусу гепатита В) начинают вырабатываться через две недели после введения вакцины. После трех положенных введений вакцины иммунитет вырабатывается в 99% случаев [12, 14, 17, 18, 19]. Рекомендуемый график вакцинации представлен в таблице 2.

Таким образом, проблема хронического гепатита В на сегодняшний день остается актуальной, так как плохо проведенное лечение данного заболевания может привести к необратимым последствиям, развитию цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Поэтому необходимо ранняя диагностика и своевременное лечение данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдурахманов Д.Т. Хронический гепатит В и D. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2010. – С. 195-243.
2. Асадов Д.А. Клиническое руководство по диагностике, лечению и профилактике хронических гепатитов у взрослых в первичном звене здравоохранения. – Ташкент, 2013. – С. 14-29.
3. Беркоу Р., Флетчер Э.Д. Руководство по медицине (диагностика и терапия). Том 1. – М.: Мир, 1997. – С. 442-449.
4. Вудли М., Уэлан А. Терапевтический справочник Вашингтонского университета. – М., 1995. – С. 274-279.
5. Денисов И.Н., Шевченко Ю.Л., Кулаков В.И., Хаитов Р.М. Клинические рекомендации для практикующих врачей, основанные на доказательной медицине. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002 – С. 324-343.
6. Ивашкин В.Т. Алкогольно-вирусные заболевания печени. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2007 – С. 133-143.
7. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитами В и С. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2015 – С. 102-153.
8. Мавейков Г.П., Сорокин Н.Ф. Клиническая диагностика (справочное пособие для семейного врача). – Минск, 1999. – С. 390-391.
9. О мерах по совершенствованию борьбы с вирусными гепатитами в республике // Минздрав Республики Узбекистан. – Приказ № 5 от 5.01.2012.
10. Учайкин В.Ф., Чередниченко Т.В., Смирнов А.В. Инфекционная гепатология. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2014. – С. 528-543.
11. Чучалин А.Г. Терапия. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 1998. – С. 101-105.
12. Adams V.J., Johnson A.M., Kiyary F.B. Mechanisms of action and therapeutic applications of ursodeoxycholic acid in chronic liver diseases (review) // Semin Liver Dis. – 2004. – Vol. 24. – P. 3-8.
13. Arnolds K.D., Benson F.N. Antiviral therapy for adults with chronic hepatitis B: a systematic review for a National Institutes of Health Consensus Development Conference // Ann Intern Med. – 2009. – Vol. 150, N 2. – P. 111-124.
14. Castera L. Transient elastography and other noninvasive tests to assess hepatic fibrosis in patients with viral hepatitis // J Viral Hepat. – 2009. – Vol. 16, N 5. – P. 300-314.
15. Chevaliez S., Pawlotsky J.M. Diagnosis and management of chronic viral hepatitis: antigens, antibodies and viral genomes // Best Pract Res Clin Gastroenterol – 2008. – Vol. 22, N 6. – P. 1031-1048.
16. Cooke G.S., Main J., Thursz M.R. Treatment for hepatitis B // BMJ. – 2010. – doi: 10.1136/bmj.b5429.
17. Chawla Y.K. Herbal medicines for liver diseases // Dig Dis Sci. – 2005. – Vol. 50, N 10. – P. 1807-1812.
18. Chen W.N. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B European Association for the Study of the Liver // Journal of Hepatology. – 2009. – Vol. 50. – P. 227-242.
19. Flink H.J., Van Zonneveld M., Hansen B.E., De Man R.A., Schalm S.W., Janssen H.L. Treatment with Peginterferon alpha-2b for HBeAg-positive chronic hepatitis B: HBsAg loss is associated with HBV genotype. // Am J Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101. – P. 297-303.
20. Ghany M.G., Strader D.B., Thomas D.L., Seeff L.B. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update // Hepatology. – 2009. – Vol. 49, N 4. – P. 1335-1374.
21. Gundermann K.J., Kuenker A., Kuntz E., Drożdżik M. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases // Pharmacol Rep. – 2011. – Vol. 63, N 3. – P. 643-659.

22. Hoofnagle J.H., Doo E., Liang T.J., Fleischer R., Lok A.S. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. // *Hepatology*. – 2007. – Vol. 45. – P. 1056–1075.
23. Ishak K., Baptista A., Bianchi L., Callea F., De Groote J., Gudatcorrespondence F., Denk H., Desmet V., Korb G., MacSween R.N.M., Phillips M.J., Portmann B.G., Poulsen H., Scheuer P.J., Schmid M., Thaler H. Histological grading and staging of chronic hepatitis // *J Hepatol*. – 1995. – Vol. 22, N 6. – P. 696–699.
24. Jiang H., Wang J., Zhao W. Lamivudine versus telbivudine in the treatment of chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. – 2012. – Vol. 36, N 8. – P. 107–117.
25. Lok A.S., McMahon B.J. Chronic hepatitis B: update 2009. // *Hepatology*. – 2009. – Vol. 50, N 3. – P. 661–663.
26. Muriel P., Rivera-Espinoza Y. Beneficial drugs for liver diseases // *J Appl Toxicol*. – 2008. – Vol. 28, N 2. – P. 93–103.
27. National Travel Health Network and Centre. Hepatitis B travel health information sheet for health professionals (2007) [Электронный ресурс] / Режим доступа: www.nathnac.org, свободный (03.04.2015)
28. Poorolajal J., Mahmoodi M., Haghdoost A., Majdzadeh R., Nasser-Moghaddam S., Ghalichi L., Fotouhi A. Booster dose vaccination for preventing hepatitis B (Cochrane Review). – The Cochrane Library, John Wiley & Sons Ltd, 2010 – Issue 11. – 34 p.
29. Poynard T., Ngo Y., Munteanu M., Thabut D., Massard J., Moussalli J., Varaud A., Benhamou Y., Ratzu V. Biomarkers of liver injury for hepatitis clinical trials: a meta-analysis of longitudinal studies. // *Antiviral Therapy*. – 2010. – Vol. 15, N 4. – P. 617–631.
30. Rauch A., Kutalik Z., Descombes P., Cai T., Di Iulio J., Mueller T., et al. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis B and treatment failure: a genome-wide association study // *Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 138. – P. 1338–1345.
31. Rumi M.G., Aghemo A., Prati G.M., D'Ambrosio R., Donato M.F., Soffredini R., Del Ninno E., Russo A., Colombo M. Randomized study of peginterferon-alpha 2a plus ribavirin vs peginterferon-alpha 2b plus ribavirin in chronic hepatitis C // *Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 138, N 1. – P. 108–115.
32. Sorrell M.F., Belongia E.A., Costa J., Gareen I.F., Grem J.L., Inadomi J.M., Kern E.R., McHugh J.A., Petersen G.M., Rein M.F., Strader D.B., Trotter H.T. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: management of hepatitis B // *Ann Intern Med*. – 2009. – Vol. 150, N 2. – P. 104–110.
33. Shamliyan T.A., Johnson J.R., MacDonald R., Shaikat A., Yuan J.M., Kane R.L., Wilt T.J. Systematic review of the literature on comparative effectiveness of antiviral treatments for chronic hepatitis B infection // *Journal of General Internal Medicine*. – 2011. – Vol. 26, N 3. – P. 326–339.
34. Tanaka Y., Nishida N., Sugiyama M., Kurosaki M., Matsuura K., Sakamoto N., Nakagawa M., Korenaga M., Hino K., Hige S., Ito Y., Mita E., Tanaka E., Mochida S., Murawaki Y., Honda M., Sakai A., Hiasa Y., Nishiguchi S., Koike A., Sakaida I., Imamura M., Ito K., Yano K., Masaki N., Sugauchi F., Izumi N., Tokunaga K., Mizokami M. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis B // *Nat Genet*. – 2009. – Vol. 41, N 10. – P. 1105–1109.
35. Weinbaum C.M., Williams I., Mast E.E., Wang S.A., Finelli L., Wasley A., Neitzel S.M., Ward J.W., Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection // *MMWR Recomm Rep* – 2008. – Vol. 57 (RR-8). – P. 1–20.