Вирусный гепатит: приговор или диагноз?

22-24 сентября в г. Днепропетровске прошел IV съезд гастроэнтерологов Украины, один из сателлитных симпозиумов которого был посвящен проблеме вирусных гепатитов. Данный сателлитный симпозиум состоялся при поддержке фармацевтической компании Roche.

В рамках мероприятия с докладом «Настоящее и будущее терапии хронических вирусных гепатитов» выступил **профессор кафедры госпитальной терапии № 2 Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова (г. Москва), доктор медицинских наук Игорь Николаевич Никитин**.

– Сегодня развитие гепатологии вступает в новую эру. Этому способствуют появление новых диагностических тестов, результаты длительного наблюдения за течением хронических вирусных гепатитов и колоссальный прогресс в фармакотерапии заболеваний печени. Все это позволяет смотреть на данную проблему под абсолютно новым углом. Сейчас уже можно с уверенностью говорить о принципиальной курабельности хронического гепатита С, а также о надежном контроле за течением хронического гепатита В.

С точки зрения распространенности наиболее значимой проблема хронического гепатита В остается в странах Юго-Восточной Азии, Восточной Европы, Латинской Америки, а также в СНГ в целом. С клинико-эпидемиологической позиции в настоящее время целесообразно выделять как минимум два варианта хронического гепатита В: первый – с HBeAg (HBeAg-позитивный); второй – без HBeAg (HBeAg-негативный), но с наличием иных маркеров репликации (в первую очередь, ДНК HBV) и морфологической верификацией поражения печени.

Главный вопрос, который должен ставить перед собой клиницист, сталкиваясь с вирусным гепатитом В, заключается в том, показана ли данному пациенту противовирусная терапия. Ее целью является снижение темпов прогрессирования заболевания и перевод хронического гепатита в стадию иммунного контроля, которая характеризуется крайне низким уровнем ДНК HBV при сохранении HBsAg или с возможной его потерей. Исчезновение HBsAg и появление к нему антител является главной задачей лечения гепатита В, поскольку анти-HBsAg-положительный статус пациента после противовирусной терапии свидетельствует о фактически полном отсутствии прогрессирования заболевания и минимализации вероятности развития гепатоцеллюлярной карциномы, а также цирроза печени. При наличии последнего на момент постановки диагноза вирусного гепатита, безусловно, перед врачом стоит цель снизить темпы развития декомпенсации функции печени.

Сегодня среди возможных современных подходов к противовирусной терапии хронических гепатитов стандартом считается применение пегилированных интерферонов на самом старте терапии. Наиболее изученным препаратом в этой группе является Пегасис, который обладает двойным механизмом действия, оказывая как прямой противовирусный эффект, так и иммуномодулирующий. В связи с этим назначение Пегасиса сопряжено не только с немедленным противовирусным эффектом, но также и с отсроченными по времени результатами лечения, которые являются даже более значимыми для пациента. Вторым вариантом лечения являются нуклеозидные аналоги, которые обладают только прямым противовирусным действием и являются эффективными исключительно во время их приема. Еще один недостаток нуклеозидных аналогов – возможное формирование у пациента неспецифической резистентности к терапии, что заставляет искать замену применяемому препарату. Доказана целесообразность обоих вариантов лечения, и задача клинициста состоит в том, чтобы определить, какая терапевтическая схема показана конкретному пациенту. По современным рекомендациям оба подхода считаются первой линией терапии вирусных гепатитов.

Наибольшую эффективность Пегасис проявляет у пациентов с впервые выявленным вирусным гепатитом без признаков печеночной недостаточности. При этом он противопоказан пациентам с декомпенсацией функции печени, сопровождающейся печеночноклеточной недостаточностью и портальной гипертензией.

Нуклеозидные аналоги показаны пациентам с вирусным гепатитом, ожидающим трансплантации печени, а также в период после трансплантации при наличии сопутствующих аутоиммунных заболеваний (неспецифического язвенного колита), онкологической патологии (в период химиотерапии). Применение указанных средств при хроническом гепатите В способствует замедлению прогрессирования заболевания. По данным клинических исследований, назначение ламивудина позволяет также несколько снизить частоту развития цирроза печени, однако его влияния на таковую гепатоцеллюлярной карциномы выявлено не было.

Опыт использования интерферонов при хроническом вирусном гепатите В, накопленный в течение 25 лет, показывает, что при их применении значительно уменьшается частота развития гепатоцеллюлярной карциномы и цирроза печени. В клинических исследованиях было продемонстрировано, что у пациентов с редукцией уровня ДНК HBV ниже порога определения под влиянием интерферонов в 31,6-66,6% случаев через 6-7 лет исчезал и HBsAg. Длительное наблюдение за больными с циррозом печени HBV-этиологии, получавшими препараты интерферонов, показывает ту же тенденцию в отношении потери HBsAg, а также значительное снижение риска развития гепатоцеллюлярного рака. Кроме того, прием препаратов интерферона повышает качество и продолжительность жизни пациентов.

В исследованиях также было показано, что предиктором высокой выживаемости пациентов с хроническим вирусным гепатитом В является индуцированная пегилированным интерфероном потеря HBeAg. Кроме того, исчезновение HBeAg ассоциировано с потерей HBsAg в будущем. Трехлетний период наблюдения за пациентами, прошедшими курс лечение препаратом Пегасис и достигшими потери HBeAg через 6 мес его приема, показал, что у 30% из них со временем исчезает и HBsAg (E. Buster et al., 2008). Также было показано, что основными кандидатами на потерю HBsAg в будущем являются пациенты со значительным снижением уровня ДНК HBV.

Решение о назначаемом режиме противовирусного лечения у конкретного пациента должно базироваться на многих факторах. Среди них – возраст и морбидный статус пациента, профиль по HBeAg, вирусная нагрузка на старте терапии, степень морфологических изменений печени. Целью лечения является стойкое подавление репликации вируса за счет иммунного контроля с потенциальной возможностью потери HBsAg и появления антител к HBsAg. Количественное определение ДНК HBV и HBsAg помогает оптимизировать противовирусное лечение хронического гепатита В, определить наиболее эффективный лекарственный препарат, а также длительность терапии.

В отношении лечения вирусного гепатита С существует мнение о необходимости присоединения к пегилированным интерферонам и рибавирину новых нуклеозидных аналогов, что позволит значительно повысить

частоту стойкого вирусологического ответа и фактически излечить гепатит С. Так, использование новых нуклеозидных аналогов позволяет значительно сократить длительность лечения и повысить частоту ответа на терапию; в то же время при этом наблюдаются повышение риска развития селективной резистентности и снижение профиля безопасности.

Новой перспективной молекулой из группы нуклеозидных аналогов, разрабатываемой компанией «Хоффманн-Ля Рош», является RG7128, которая относится к ингибиторам полимераз. Из всех представителей данной группы указанный противовирусный препарат продемонстрировал лучший профиль безопасности, однако пока только в коротких исследованиях.

Продолжил заседание **заведующий кафедрой инфекционных болезней Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, доктор медицинских наук, профессор Игорь Анатольевич Зайцев**, который остановился на проблемных вопросах терапии вирусных гепатитов.

– Первой и главной проблемой диагностики и лечения вирусных гепатитов является нежелание многих врачей ими заниматься. Часто пациент с таким диагнозом направляется от гастроэнтеролога к инфекционисту или наоборот, что в корне неправильно.

Согласно статистическим данным, предоставленным областной СЭС, каждый год от цирроза печени в Донецкой области умирают около 150 человек; 5% населения региона инфицированы вирусами гепатита и ВИЧ, т. е. практически каждый врач каждый день сталкивается с пациентами, инфицированными вирусным гепатитом, которые при этом чаще всего не знают о своем заболевании. У специалистов дерматовенерологического и наркологического профиля удельный вес инфицированных больных гораздо выше. По эпидемиологическим данным, каждый четвертый пациент, обращающийся к гастроэнтерологу, имеет вирусные маркеры гепатитов В или С. Большой проблемой также является инфицирование медицинского персонала.

Вирусный гепатит В переходит в хроническую форму в 5% случаев, вирусный гепатит С – в 80% случаев, при этом частота развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы составляет около 10% в год от общего числа больных хроническим гепатитом.

Известный американский гепатолог Хофнего еще в 1984 г. провел исследование, в котором показал, что у 70% больных вирусный гепатит выявляется случайно. В Европе средние сроки диагностики этого заболевания составляют 10 лет с момента инфицирования. В связи с этим мы должны уделять пристальное внимание гепатоспленомегалии и при любом необъяснимом увеличении печени проводить диагностические мероприятия. Необходимо также помнить, что половина всех патологических состояний гепатобилиарной системы связана с вирусными гепатитами.

Результаты нашего скринингового исследования показали, что клинические критерии диагностики вирусного гепатита абсолютно неспецифичны и малоинформативны. Гораздо большее значение в данном случае имеют эпидемиологические данные. Необходимо обращать внимание на переливание крови в анамнезе, частые беспорядочные сексуальные контакты, пренебрежение барьерной контрацепцией. Для женщин значимым оказалось наличие абортов в анамнезе.

Полимеразную цепную реакция (ПЦР) целесообразно использовать для определения показаний к лечению, а также для контроля эффективности противовирусной терапии как в процессе лечения, так и по его окончании. То же самое касается ряда специфичных тестов, используемых при гепатите В (определение HBeAg и антител к нему). Для первичной же диагностики вирусного гепатита можно использовать различные скрининговые тесты, которые являются более надежными и дешевыми.

Задачами ведения пациента с гепатитом является полное излечение, предполагающее элиминацию вируса, а также достижение ремиссии заболевания, что в данном случае означает предотвращение развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Соответственно, польза для больного от противовирусной терапии присутствует всегда. Даже если не достигается главная цель, лечение позволяет увеличить продолжительность жизни пациента и дает ему шанс дождаться появления препарата, способного излечить этот недуг. Особо высокий шанс на излечение имеют пациенты, инфицированные 2 и 3 генотипом вируса гепатита С. Эффективность их лечения составляет порядка 80%.

О наличии высокого риска прогрессирования заболевания свидетельствует значительное повышение уровней трансаминаз. Однако из этого не следует, что пациенты с нормальными показателями печеночных ферментов не нуждаются в терапии. В исследованиях было показано, что в среднем у 20% пациентов с нормальным уровнем сывороточных трансаминаз отмечается умеренная или высокая степень гепатита. Кроме того, у 30% из них вирусный гепатит трансформируется в цирроз.

Применение пегилированного интерферона гарантирует излечение 35-45% больных вирусным гепатитом В и 50-60% пациентов с вирусным гепатитом С. При этом эффективность лечения во многом зависит от выбора конкретного препарата. Многочисленные исследования показывают, что наиболее эффективным среди пегилированных интерферонов является Пегасис. Его применение позволяет добиться излечения в среднем 63% пациентов. Для сравнения: эффективность лечения вирусных гепатитов 10-15 лет назад с помощью препаратов интерферона старых поколений составляла всего 5%.

С заключительным докладом «Подходы к диагностике вирусных гепатитов и критерии эффективности их лечения» выступила **заведующая кафедрой инфекционных болезней Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук, профессор Лариса Васильевна Мороз**.

– Актуальность проблемы вирусных гепатитов сегодня не вызывает сомнений. Наиболее грозным является не столько само заболевание, сколько его осложнения. Так, развитие цирроза печени в 5-летний период после установления диагноза гепатита В происходит у 8-20% больных. Гепатоцеллюлярная карцинома – еще одно грозное последствие данной патологии – находится на 5-м месте в структуре распространенности всех онкологических заболеваний. От 5 до 10% трансплантаций печени в мире выполняются по причине вирусных гепатитов. В развитии гепатоцеллюлярной карциномы и цирроза печени большое значение имеет вирусная нагрузка: чем она выше, тем больше вероятность возникновения указанных осложнений.

В Украине, как и в Европе, доминирует HBeAg-негативный вариант вирусного гепатита В. Назначая лечение, мы ожидаем снижения количества ДНК HBV, уровня АЛТ, исчезновения HBeAg, появления антител к HBeAg и в конечном итоге исчезновения HBsAg.

В настоящее время для лечения хронических вирусных гепатитов применяют 2 группы лекарственных препаратов. К ним относятся иммуномодулирующие (пегилированный интерферон β2a) и противовирусные средства (ламивудин, адефовир, энтекавир, телбивудин и проч.). Точки приложения этих лекарственных препаратов разные. При этом наиболее эффективным из них является пегилированный интерферон, применение которого с высокой долей вероятности приводит к исчезновению HBsAg.

Отсутствие ответа на противовирусную терапию определяется как снижение уровня ДНК HBV на протяжении 3 мес менее чем на 1 lg МЕ/мл (вирусных копий в 1 мл). Показатель ДНК HBV <2000 МЕ/мл через 24 нед терапии, а также HBe-сероконверсия у пациентов с HBeAg-положительным гепатитом свидетельствуют о положительном ответе.

Предикторами HBe-сероконверсии до начала терапии могут выступать низкая вирусная нагрузка (ДНК HBV <10^7 МЕ/мл) и высокий уровень АЛТ (выше 3 верхних границ нормы). Во время лечения снижение ДНК HBV <20 тыс. МЕ/мл на 12-й неделе ассоциируется с 50-процентной вероятностью HBe-сероконверсии у HBeAg-позитивных пациентов и с 50% устойчивого ответа у HBeAg-отрицательных пациентов (EASL, Clinical Practice Guidelines).

Единственным препаратом пегилированных интерферонов, который используется в мире для лечения вирусного гепатита В, является Пегасис. Он обеспечивает стойкий иммунологический контроль, снижение уровня HBsAg, значительно уменьшает частоту развития гепатоцеллюлярной карциномы и цирроза печени, повышая тем самым выживаемость пациентов.

Проведенные исследования показывают, что пегилированный интерферон Пегасис обеспечивает стойкий иммунный контроль в 31% случаев (Marcellin et al., 2010). У 88% пациентов с уровнем ДНК HBV <10 тыс. МЕ/мл после лечения Пегасисом эти показатели сохранялись в течение 5 лет. Такой отсроченный иммуномодулирующий эффект пегилированных интерферонов избавляет пациента от необходимости пожизненного приема препаратов, что имеет место при применении нуклеозидных аналогов. Более того, стойкий иммунологический контроль, достигнутый с помощью Пегасиса, в течение 5 лет позволял избавиться от HBsAg 28% пациентам, при этом в 5-12% случаев HBsAg исчезал сразу по окончании лечения. 54% HBsAg-отрицательных пациентов также достигли сероконверсии и появления антител к HBsAg в течение 5 лет после терапии.

При мониторинге эффективности лечения хронического вирусного гепатита следует придерживаться международных консенсусов, которые предполагают оценку первичного ответа на 12-й неделе терапии, а также определение ранних предикторов эффективности лечения на 24-й неделе. В зависимости от полученных результатов назначенная первоначально терапия либо продолжается, либо корригируется (например, путем добавления нуклеозидного аналога).

Особенностью вирусного гепатита С является тот факт, что клинически манифестирующая инфекция, которая встречается в 25% случаев, является предиктором хорошего ответа на терапию пегилированными интерферонами либо даже самоэлиминации вируса. Проведение специфического тестирования на вирусный гепатит С рекомендовано лицам, принимающим (или даже однократно принимавшим) инъекционные наркотики, ВИЧ-инфицированным, пациентам, получавшим препараты крови и гемотрансфузии, при невыясненном повышении трансаминаз, новорожденным от HCV-инфицированных матерей, медицинским работникам, работникам правоохранительных органов, а также половым партнерам HCV-инфицированных лиц.

Обнаружение при этом HCV-антител и положительная ПЦР свидетельствует об остром или хроническом гепатите С (в зависимости от клинической ситуации). Наличие антител на фоне отрицательной ПЦР может свидетельствовать о периоде острой виремии гепатита С. Присутствие РНК HCV и отсутствие HCV-антител наблюдается при раннем остром вирусном гепатите С, а также при хроническом вирусном гепатите С у пациентов с иммуносупрессией.

Эффективность противовирусной терапии при гепатите имеет четкие критерии. Так, быстрым вирусологическим ответом (БВО) считается отсутствие РНК HCV в сыворотке крови при количественном исследовании с помощью ПЦР на 4-й неделе терапии. Достижение БВО позволяет сократить сроки терапии для 2 и 3 генотипов и, возможно, 1 генотипа при низкой вирусной нагрузке. О раннем вирусологическом ответе (РВО) говорят при снижении уровня РНК HCV на ≥2 lg по сравнению с начальным (частичный РВО) или его полном отсутствии (полный РВО) на 12-й неделе терапии. Непосредственный вирусологический ответ имеет место при отсутствии РНК HCV в сыворотке крови при проведении ПЦР в конце 24-й или 48-й недели терапии. Лучшим прогностическим фактором длительного ответа на терапию считается отсутствие РНК HCV в сыворотке крови через 24 нед после окончания лечения.

Общие принципы терапии вирусных гепатитов могут применяться в лечении лиц в возрасте 18 лет и старше при наличии у них вирусной РНК в сыворотке крови, данных о гепатите, фиброзе или циррозе печени, нормальных биохимических показателей крови (в частности, уровня гемоглобина и креатинина), а также нормальном количестве нейтрофилов. Кроме того, для назначения противовирусной терапии пациент должен иметь желание ее получать и не иметь к ней противопоказаний.

В индивидуальном подходе к терапии нуждаются пациенты, у которых в анамнезе было неудачное лечение интерфероном в сочетании с рибавирином или без него, лица, употребляющие наркотики или злоупотребляющие алкоголем. В частности, последним необходимо воздержатся от потребления алкоголя и наркотиков в течение минимум 6 мес перед началом терапии.

Противовирусная терапия противопоказана лицам с тяжелой неконтролированной депрессией, после трансплантации солидного органа, с заболеваниями щитовидной железы, аутоиммунными заболеваниями, тяжелыми внутренними заболеваниями (сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца, диабетом), гиперчувствительностью к медикаментам, а также беременным и детям младше 2 лет.

БВО и РВО являются предикторами стойкого вирусологического ответа у пациентов с вирусом генотипа G1. Вирусная нагрузка сперва определяется на 4-й неделе терапии. Если уже на данном этапе выявляется ответ на лечение, продолжительность терапии сокращается до 24 нед. При выявлении ответа на терапию на 12-й неделе лечение продлевается до 48 нед, затем проводится контрольное обследование на 72-й неделе.

Нами был проведен анализ распределения больных в зависимости от их ответа на противовирусную терапию пегилированными интерферонами в течение 3 лет (n=210). Пациенты получали лечение в 3 центрах (в гг. Виннице, Запорожье и Киеве). РВО продемонстрировали 60% пациентов с 1 генотипом вируса гепатита С, которые получали комбинированную терапию Пегасисом и Копегусом.

Было выявлено, что пациенты, не ответившие на терапию, имели достоверно более высокую вирусную нагрузку, субиктеричность слизистых, гепатомегалию, более низкий или даже нормальный уровень АЛТ как в начале терапии, так и в течение всего

лечения, а также высокие показатели холестаза и F3-F4 стадию фиброза. Кроме того, индекс массы тела у них был достоверно более высоким, чем у ответивших на лечение.

Необходимо прописать заключение в соответствии с темой сателлита «Вирусные гепатиты: приговор или диагноз?» с однозначным выводом о том, что такие грозные и ранее считавшиеся неизлечимыми заболевания – гепатит В и С – сегодня благодаря появлению новых препаратов и подходов к лечению переходят в категорию болезней, которые нужно, и главное, МОЖНО лечить.

Подготовил ***Дмитрий Демьяненко***