

Д.Є. Телегін, к.м.н., кафедра інфекційних хвороб Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

## Сучасний стан проблеми хронічного гепатиту В: досягнення і перспективи

Незважаючи на те що з моменту відкриття вірусу гепатиту В минає вже майже півстоліття, наші знання про природу цього збудника і хворобу, яку він викликає, продовжують невинно вдосконалюватися. Методи діагностики та засоби етіотропної терапії, що лише починали розроблятися наприкінці минулого століття, нині вражають різноманітністю й ефективністю. За даними ВООЗ, серологічні ознаки перенесеної або персистоючої HBV-інфекції сьогодні виявляють у близько третини населення світу. Діапазон клінічних проявів і варіантів перебігу хронічного гепатиту В (ХГВ) надзвичайно широкий: від так званого здорового носійства HBsAg до активного хронічного гепатиту, який може прогресувати до цирозу печінки (ЦП) й гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК). Цироз печінки формується в середньому у 8-20% хворих протягом п'яти років від встановлення первинного діагнозу. HBV-зумовлені термінальні стадії хронічних захворювань печінки й ГЦК у сучасному світі спричиняють понад 2 млн смертей щороку, і на них припадає 5-10% від загальної кількості трансплантацій печінки. Два мільярди жителів земної кулі протягом життя були інфіковані вірусом гепатиту В, з них у 360 млн захворювання перейшло в хронічну форму. 520 тис. осіб щорічно помирають від HBV-інфекції, яка посідає дев'яте місце серед найпоширеніших причин смерті (52 тис. – від гострого гепатиту В і 470 тис. – від ЦП і ГЦК). Згідно зі статистикою ВООЗ у 2010 р. було зареєстровано 5,2 млн нових випадків HBV-інфекції. На шостому місці за частотою локалізації первинного раку – ГЦК, яка у 50% випадків пов'язана з HBV-інфекцією. Поширеність HBV-інфекції і шляхи її передачі у світі значно варіюють. За даними ВООЗ, Україна поряд з іншими східноєвропейськими, а також більшістю середземноморських держав та Індією належить до країн з помірною частотою поширення ХГВ.

Сучасні особливості перебігу ХГВ визначаються тим, що він може бути викликаний як диким (HBeAg-позитивним), так і мутантним (HBeAg-негативним) штамом вірусу гепатиту В. Дикий тип HBV частіше зустрічається на ранніх стадіях ХГВ, тоді як у процесі його подальшої персистенції може відбуватися заміна певних нуклеотидів у прекокорівській і корівській ділянках геному HBV, що зумовлює участь саме мутантних штамів вірусу у формуванні більш пізніх стадій ХГВ. Поширеність HBeAg-негативних форм ХГВ істотно зростає протягом останніх десятиліть, і сьогодні саме мутантні штами вірусу спричиняють більшість випадків ХГВ.

У наш час незаперечно доведено, що ХГВ перебігає як динамічний процес. У його природному перебігу вирізняють п'ять етапів, які не обов'язково є послідовними.

1. Імунотолерантна фаза: характеризується циркуляцією у крові HBeAg, значною реплікативною активністю вірусу з високим вірусним навантаженням (HBV-DNA), відсутнім або мінімальним цитолітичним синдромом з невисокою активністю АЛТ, а також мінімальною некротично-запальною активністю й повільним фіброгенозом за даними гістологічного дослідження. Протягом цієї фази ймовірність спонтанного зникнення HBeAg є вкрай низькою. Імунотолерантна фаза найчастіше зустрічається і найдовше триває у пацієнтів, інфікованих перинатально або в перші роки життя. Через високий рівень віремії існує дуже високий ризик інфікування оточуючих.

2. Стадія імунної реактивації. Вона, як і попередня, характеризується наявністю HBeAg, але значно нижчою реплікативною активністю, про що свідчить менше вірусне навантаження за результатами виявлення HBV-DNA у полімеразній ланцюговій реакції (ПЛР), тривала або періодична гіперферментемія (підвищення активності АЛТ), а також помірна або виражена некротично-запальна активність і більш швидке прогресування фіброзу порівняно з попередньою фазою. Стадія імунної реактивації може тривати від декількох тижнів до декількох років, при цьому ймовірність спонтанної втрати HBeAg з часом зростає. Цей етап може розвинути після кількох років імунної толерантності і частіше спостерігається в осіб, інфікованих у зрілому віці.

3. Стадія неактивного носійства HBV, яка може супроводжуватися сероконверсією HBeAg до анти-HBe. Ця фаза характеризується дуже низьким рівнем

віремії або негативним результатом ПЛР на HBV-DNA і нормальними значеннями активності АЛТ. Завдяки імунологічному контролю інфекції ця фаза має сприятливий довгостроковий прогноз із дуже низьким ризиком формування ЦП або ГЦК у більшості пацієнтів. Звільнення від HBsAg і сероконверсія до анти-HBs можуть спонтанно відбуватися в 1-3% випадків на рік, найчастіше – після кількох років стійкої віремії.

4. HBeAg-негативний гепатит В, який може супроводжуватися сероконверсією від HBeAg до анти-HBe, що відбувається протягом стадії імунної реактивації і є останньою фазою природного перебігу ХГВ. Для перебігу HBeAg-негативного хронічного гепатиту В характерні періодичні загострення з підвищенням активності АЛТ, коливаннями вірусного навантаження й вираженою некротично-запальною активністю в печінковій тканині. Такі пацієнти є стабільно HBeAg-негативними через втрачену вірусом здатності до експресії HBeAg унаслідок нуклеотидних транзицій і трансверсій у корівському та/або прекокорівському регіоні геному HBV. HBeAg-негативний ХГВ характеризується низькою ймовірністю спонтанної ремісії захворювання. Інколи буває складно віддиференціювати фазу неактивного носійства вірусу гепатиту В у пацієнтів із відсутністю HBeAg від активного ХГВ, викликаного мутантним (HBeAg-негативним) HBV. Розмежування цих станів є вкрай важливим, оскільки прогноз у цих випадках є кардинально різним: неактивне носійство асоціюється з потенційно сприятливим перебігом хронічної HBV-інфекції, ймовірністю кліренсу HBsAg, тоді як HBeAg-негативному гепатиту В властивий особливо зловиясний перебіг із подальшим формуванням ЦП і ГЦК. Ретельне динамічне спостереження під час диспансеризації з кратним (щонайменше тричі протягом року) мониторингом активності АЛТ і вірусного навантаження зазвичай дозволяє виявити коливання біохімічної активності у пацієнтів з активним HBeAg-негативним ХГВ.

5. HBsAg-негативна фаза HBV-інфекції може спостерігатися після зникнення HBsAg. При цьому може зберегатися низька реплікативна активність вірусу з персистенцією HBV-DNA у гепатоцитах, але не в зразках плазми крові. Зникнення HBsAg, як правило, асоціюється з достовірним зниженням ризику формування ЦП і ГЦК.

Клінічне значення так званої окультої, або прихованої HBV-інфекції (виявлення HBV-DNA у печінці та в низьких

рівнях (<200 МО/мл) у крові) залишається остаточно не з'ясованим. Однак слід пам'ятати, що вторинна імуносупресія у таких хворих може призводити до реактивації окультої HBV-інфекції.

Оцінка ступеня тяжкості ХГВ має включати лабораторні й інструментальні дослідження: визначення активності аспартат- та аланінамінотрансферази, гамма-глутамілтрансферази, лужної фосфатази, протромбінового часу й сироваткового альбуміну, а також загальноклінічний аналіз крові, сонографічне дослідження печінки. Зазвичай активність АЛТ є вищою, ніж АСТ, але у випадках циротичної трансформації це співвідношення може змінюватися на протилежне. Прогресуюче зниження концентрації сироваткового альбуміну й подовження протромбінового часу часто супроводжуються зменшенням кількості тромбоцитів, що спостерігається у хворих із переходом ХГВ у ЦП. Якісне й кількісне визначення ДНК вірусу гепатиту В має важливе значення для встановлення діагнозу та вибору схеми лікування або для подальшого спостереження за пацієнтами. Real-time PCR – ПЛР у режимі реального часу з кількісним визначенням HBV-DNA – на сьогодні є найбільш чутливим і достовірним методом констатації віремії, а відтак – і оцінки вірусної активності при ХГВ, що офіційно рекомендовано Європейською асоціацією з вивчення печінки (EASL).

Під час обстеження пацієнтів з ХГВ слід систематично визначати факти коінфекції з іншими патогенами, у тому числі HDV, HCV, HIV, а також діагностувати можливі супутні захворювання, такі як алкогольні, аутоімунні, метаболічні захворювання печінки зі стеатозом або стеатогепатитом. Для визначення ступеня некротичного запалення й фіброзу печінки у пацієнтів з підвищеною активністю АЛТ та/або вірусним навантаженням HBV-DNA понад 2000 МО/мл рекомендується проведення біопсії печінки з оцінкою гістологічної картини хронічного гепатиту. Ступінь морфологічних змін може бути одним із



Д.Є. Телегін

критеріїв ухвалення рішення про призначення противірусної терапії (ПВТ). Біопсія печінки також може надати додаткову інформацію для оцінки інших можливих причин захворювання, таких як стеатоз, стеатогепатит, гемохроматоз тощо. Біопсія печінки зазвичай нецільована у випадках, коли клінічні ознаки ЦП не викликають сумнівів, або у пацієнтів, яким ПВТ протипоказана априорі, незалежно від ступеня активності або стадії фіброзу. У сучасній гепатології зростає інтерес до використання неінвазивних методів, у тому числі сироваткових маркерів та імпульсної еластометрії для оцінки фіброзу й запалення в печінці, що дозволяють уникнути ризиків, пов'язаних із пункційною біопсією.

Метою лікування гепатиту В є покращення якості життя і збільшення виживання хворих шляхом попередження прогресування хвороби до ЦП, його декомпенсації й розвитку ГЦК. Ця мета може бути досягнута за умови стійкого пригнічення реплікації HBV, що супроводжується зниженням гістологічної активності хронічного гепатиту і зменшенням ризику формування ЦП і ГЦК. Однак HBV-інфекція не може бути ерадікована повністю через збереження ковалентно закритої циркулярної ДНК (covalently closed circular DNA – cccDNA) у ядрах інфікованих гепатоцитів. Тому кінцевою метою лікування може вважатися зниження вмісту HBV-DNA до мінімального рівня, в ідеалі – нижче меж чутливості методу real-time PCR (10-15 МО/мл), що дозволяє бути впевненим у такому ступені вірусної супресії, який сприяє біохімічній ремісії та покращенню гістологічної картини хронічного гепатиту. Зниження вірусної активності в результаті використання альфа-інтерферону або нуклеозидних аналогів (НА) асоціюється з ремісією захворювання, що супроводжується HBeAg-сероконверсією і можливим кліренсом HBsAg. Ідеальним результатом лікування як серед HBeAg-позитивних, так і серед HBeAg-негативних хворих є звільнення від HBsAg із сероконверсією до анти-HBs.

Згідно з рекомендаціями Американської асоціації з вивчення хвороб печінки (AASLD) сьогодні існують дві різні терапевтичні стратегії для пацієнтів як з HBeAg-позитивним, так і з HBeAg-негативним хронічним гепатитом –

Таблиця. Головні переваги й недоліки пегінтерферону й НА у лікуванні ХГВ

	Пегінтерферон	НА
Переваги	<ul style="list-style-type: none"> <li>Обмежена тривалість дії</li> <li>Відсутність резистентності</li> <li>Більш високі темпи анти-HBe і анти-HBs сероконверсії (12 міс терапії)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Потужний антивірусний ефект</li> <li>Добра переносимість</li> <li>Пероральний прийом</li> </ul>
Недоліки	<ul style="list-style-type: none"> <li>Помірна противірусна дія</li> <li>Погана переносимість</li> <li>Ризик побічних ефектів</li> <li>Підшкірні ін'єкції</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ризик розвитку резистентності</li> <li>Невідомі дані щодо довготривалого безпечного застосування</li> <li>Невизначена тривалість дії</li> </ul>

лікування обмеженої тривалості пегінтерфероном або НА і тривале лікування НА.

Лікування обмеженої тривалості пегінтерфероном або НА – це стратегія, спрямована на досягнення стійкої вірусологічної відповіді. Переваги та недоліки пегінтерферону й НА у лікуванні ХГВ представлено в таблиці. Пегінтерферон замінив стандартні інтерферони в лікуванні ХГВ в основному завдяки більш зручному його застосуванню (один раз на тиждень). 48-тижневий курс пегінтерферону здебільшого рекомендується для HBeAg-позитивних пацієнтів. Його також можна використовувати для HBeAg-негативних пацієнтів, оскільки це практично єдиний варіант, який може забезпечити можливість стійкої вірусологічної відповіді за обмеженої тривалості лікування.

Комбінація пегінтерферону з ламівудином дає високий рівень вірусологічної відповіді. Поєднання пегінтерферону з телбівудином демонструє потужну протівірусну дію, але їх комбінація захищена через високий ризик розвитку тяжких полінейропатій. Таким чином, у наш час призначення комбінації пегінтерферону з ламівудином або телбівудином не рекомендується. Існує обмежена інформація про ефективність і безпечність комбінації пегінтерферону з іншими НА, тому сьогодні застосування цих комбінацій також не рекомендовано.

Лікування обмеженої тривалості шляхом призначення НА використовують у HBeAg-позитивних пацієнтів, у яких відбулася сероконверсія до HBeAg-негативних у процесі лікування. Однак тривалість терапії не можна передбачити заздалегідь, до його початку, оскільки цей показник залежить від часу виникнення сероконверсії і тривалості лікування після неї. У цій схемі терапії слід застосовувати найбільш потужні препарати з високим порогом для виникнення резистентності з метою швидкого зниження рівня вірусного навантаження до незначуваних за допомогою методу ПЛР.

Тривале лікування НА – це стратегія для хворих, у яких не очікується або які не досягли стійкої відповіді на терапію, тобто у яких не розвинулася стійка вірусологічна відповідь і які вимагають розширеного лікування, а саме для HBeAg-позитивних пацієнтів, у яких не розвинулася сероконверсія, і для HBeAg-негативних пацієнтів. Ця стратегія також рекомендується для хворих із ЦП незалежно від HBeAg-статусу й анти-HBe-сероконверсії у відповідь на попереднє лікування.

Ентекавір і тенофовір є ефективними інгібіторами вірусу гепатиту В з високим порогом для розвитку резистентності (рис.). Тому їх можна впевнено

використовувати в якості першої лінії монотерапії. Інші три НА можна застосовувати в лікуванні ХГВ, тільки якщо більш потужні препарати з високим порогом для розвитку резистентності недоступні або протипоказані. Ламівудин є недорогим засобом, проте викликає швидкий розвиток резистентності у разі тривалої монотерапії. Адефовір є менш ефективним і дорожчим, ніж тенофовір, спричиняє більш швидкий розвиток резистентності. Телбівудин є потужним інгібітором реплікації HBV, але у зв'язку з більш низьким порогом розвитку резистентності високий рівень стійкості до цього препарату спостерігається у хворих з високим початковим рівнем ДНК HBV і у пацієнтів, у яких виявляється ДНК вірусу гепатиту В через 6 міс терапії.

Спосіб оцінки відповіді на ПВТ залежить від обраного протівірусного засобу. У разі використання інтерферонів позитивна вірусологічна відповідь визначається за рівнем вірусного навантаження <200 МО/мл на 24-му тижні лікування. Про відсутність вірусологічної відповіді говорять у випадку зниження вірусного навантаження менш ніж на один порядок за 3 міс лікування інтерфероном. Серологічна відповідь на лікування визначається як HBe-сероконверсія у HBeAg-позитивних хворих. У випадках використання НА про позитивну вірусологічну відповідь говорять у разі негативного результату ПЛР на HBV-DNA у термін 48 тижнів лікування. Зниження в цей період вірусного навантаження більш ніж на один порядок трактують як часткову вірусологічну відповідь. Про відсутність вірусологічної відповіді роблять висновок за умови зниження вірусного навантаження менш ніж на один порядок від початкового за 3 міс лікування НА. Вірусологічне загострення визначається як достовірне підвищення рівня HBV-DNA більш ніж на один порядок порівняно з його найнижчим показником, що визначався на тлі лікування. Вірусологічне загострення, як правило, супроводжується біохімічним загостренням у вигляді повторних хвиль гіперферментемії. Основною причиною вірусологічних загострень при використанні НА є недотримання режиму прийому препаратів і селекція резистентних квазівидів HBV.

Показання до призначення протівірусних засобів при HBeAg-позитивному і HBeAg-негативному ХГВ визначаються трьома критеріями: рівень віремії (кількість HBV-DNA), активність сироваткових трансаминаз, гістологічна активність і стадія фіброзу. Прямими показаннями до ПВТ є вірусне навантаження понад 2000 МО/мл (близько 10 тис. копій/мл) та/або підвищена активність АЛТ і помірна або виражена

некротично-запальна активність і стадія фіброзу (>A2F2 за шкалою METAVIR) за даними пункційної біопсії або неінвазивних методів. Під час оцінки показань до ПВТ слід також урахувати вік хворого, наявність протипоказань до протівірусних препаратів і супутніх захворювань.

Ухвалюючи рішення про початок етіотропної терапії у кожного конкретного хворого, необхідно визначити, до якої з категорій цей пацієнт може бути віднесений.

1. Імунотолерантні пацієнти: у більшості випадків це особи віком до 30 років, з незмінно нормальним рівнем АЛТ і високим вірусним навантаженням, без будь-яких ознак захворювання печінки й без ускладненого сімейного/спадкового анамнезу щодо випадків ГЦК або ЦП у попередніх поколіннях родичів. Такі хворі не потребують негайної біопсії печінки або ПВТ, а лише диспансерного нагляду.

2. Хворі з помірним ХГВ: підвищення АЛТ менше ніж удвічі вище норми й мінімальна гістологічна активність (<A2F2 за шкалою METAVIR). Ці пацієнти також не потребують призначення етіотропної терапії, а лише спостереження.

3. Хворі з компенсованим ЦП і підтвердженою віремією. Вони потребують ПВТ, навіть якщо активність АЛТ є нормальною, а вірусне навантаження невисоке (<2000 МО/мл).

4. Пацієнти з декомпенсованим ЦП, які майже завжди вимагають термінового лікування антивірусними засобами. Швидке і глибоке пригнічення вірусної активності й ефективна профілактика резистентності є особливо важливими в цій групі хворих. У разі досягнення контролю за реплікацією вірусу можна розраховувати на істотне покращення клінічної картини, хоча на стадії ЦП С12 і більше за Child-Turcotte-Pugh ПВТ

може виявитися не лише неефективною, а й призвести до прогресуючого погіршення стану. У таких випадках єдиним засобом лікування залишається трансплантація печінки.

Нерідко перебіг і лікування ХГВ ускладнюються приєднанням до ХГВ вірусу гепатиту дельта (HDV). Такий факт коінфекції підтверджується виявленням HDV-RNA за допомогою ПЛР, імуногістохімічним виявленням дельта-антигену в печінковій тканині або антигелі класу IgM до HDV. На сьогодні єдиним ефективним протівірусним засобом щодо HDV є пегільований інтерферон альфа. Оцінка ефективності ІФН-терапії у хворих із гепатитом дельта може бути здійснена шляхом визначення рівнів HDV-RNA не раніше, ніж після 24-тижневого курсу лікування. Мінімальним терміном лікування хронічного гепатиту дельта є 48-тижневий курс ІФН-терапії. Окремого розгляду потребує проблема хронічних гепатитів, викликаних поєднанням вірусів гепатиту В та інших гепатотропних вірусів, таких як HCV, HGV, TTV, а також поєднання ХГВ з ВІЛ-інфекцією. Окрім вивчення поєднаних форм вірусних гепатитів, перспективними напрямками наступних досліджень є розробка нових класів протівірусних препаратів з низьким ризиком формування до них резистентності вірусу HBV, розробка схем етіотропної терапії позапечінкових проявів HBV-інфекції, виявлення генетичних і вірусологічних маркерів-предикторів успішної терапії або навпаки – розвитку резистентності до НА, лікування спеціальних категорій хворих (пацієнтів після трансплантації печінки, хворих у термінальній стадії хронічної ниркової недостатності).

Список літератури знаходиться в редакції. 3

### Уважаемые мамы и господа, коллеги!

Украинское общество терапевтов и кафедра внутренней медицины № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца приглашают принять участие в очередной, ежегодной конференции «ДНИ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ В КИЕВЕ», которая состоится 21-22 ноября 2013 года в г. Киеве

В программе конференции – выступления ведущих гастроэнтерологов, мастер-классы, интерактивные семинары, посвященные диагностике и лечению заболеваний пищевода, желудка, кишечника, гепатобилиарной системы и поджелудочной железы.

Отдельная секция конференции осветит новейшие взгляды на современные возможности генетической и молекулярной диагностики, профилактики и лечения патологии внутренних органов, подходы к персонализированной медицине.

Конференция внесена в Реестр мероприятий и научно-практических конференций, проводимых МЗ Украины. Место проведения – зал Дома Кино (ул. Саксаганского, 6).

По вопросам участия в конференции просьба обращаться в оргкомитет:  
e-mail: ukr\_tov\_ther@mail.ru

тел.: + 38(066)784-23-60

С уважением,  
оргкомитет конференции «Дни гастроэнтерологии в Киеве»

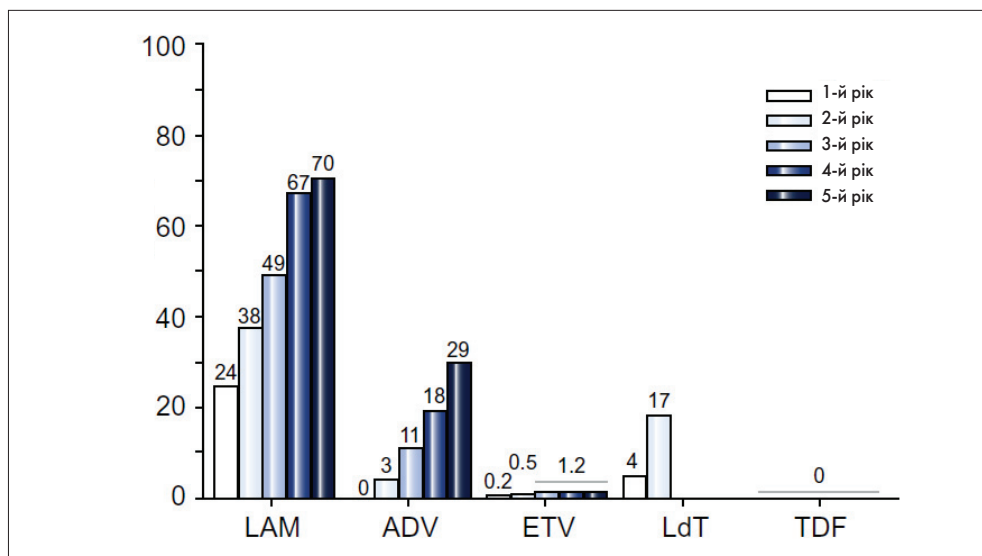


Рис. Кумулятивна частота розвитку резистентності до ламівудину (LAM), адефовіру (ADV), ентекавіру (ETV), телбівудину (LdT) і тенофовіру (TDF) за даними ключових випробувань у пацієнтів з ХГВ, які вперше приймали НА. Ці дослідження включали різні групи населення, використовувалися різні критерії включення і виключення