

10.21518/2079-701X-2017-4-47-51

Р.Г. МЯЗИН, к.м.н., Волгоградский государственный медицинский университет

ЭФФЕКТИВНАЯ ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА В В СОВРЕМЕННОЙ ПРАКТИКЕ ГЕПАТОЛОГА

Современные подходы к профилактике и лечению хронического вирусного гепатита В основаны на использовании вакцинопрофилактики населения, с одной стороны, и рациональном выборе схемы противовирусной терапии у больных — с другой. Это позволит врачу лучше прогнозировать результаты лечения и профилактических мероприятий. Современные аналоги нуклеозидов, в частности препарат энтекавир, обладают высокой эффективностью, хорошей переносимостью и высоким профилем безопасности при их длительном использовании.

Ключевые слова: вирусный гепатит В, вакцинопрофилактика, регевак В, противовирусная терапия, аналоги нуклеозидов, энтекавир.

R.G. MYAZIN, PhD in medicine, Volgograd State Medical University

EFFECTIVE PREVENTION AND TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS B IN THE CONTEMPORARY PRACTICE OF HEPATOLOGY

Modern approaches to the prevention and treatment of chronic hepatitis B are based on the use of vaccination of the population, on the one hand, and rational choice of antiviral therapy schemes in patients - on the other. This allows the physician to predict results of treatment and preventive measures. Modern analogues of nucleosides, in particular, Entecavir, has high efficacy, good tolerance and high safety profile when used in long term conditions.

Keywords: viral hepatitis B vaccination, regevac B, antiviral therapy, nucleoside analogues, Entecavir.

Вирусный гепатит В (ВГВ) является актуальной проблемой в инфекционной патологии человека. По данным Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD), сегодня во всем мире насчитывается около 350 млн человек, хронически инфицированных вирусным гепатитом В. Ежегодно от заболеваний печени, обусловленных ВГВ, умирает около 1 млн человек [1]. ВГВ является ДНК-содержащим вирусом семейства *Нерадnaviridae*. Передача вируса происходит от инфицированных лиц через кровь, слюну, семенную жидкость, в которых ВГВ находится в очень высоких концентрациях. Пути передачи вируса являются вертикальный (от матери к новорожденному при рождении), горизонтальный (от человека к человеку при повреждении кожных покровов и слизистых оболочек), парентеральный (при использовании контаминированных инструментов для инъекций, татуировок и пр.), половой, при переливании крови и ее продуктов, инфицированных ВГВ.

ПРОФИЛАКТИКА ВГВ

С момента открытия Б. Бламбергом «австралийского антигена» в 1965 г. прошло уже более 50 лет. Бламберг

с коллегами активно способствовал разработке и первой противовирусной вакцины против гепатита В, появившейся в 1969 г., за что был удостоен Нобелевской премии в области медицины. При дальнейшем изучении ВГВ в 80—90-е годы было доказано, что эта форма инфекции может приобретать хроническое течение и вызывать такие тяжелые формы повреждения, как цирроз печени (ЦП) и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) [2, 3]. Последние достижения в области вирусологии XXI в. позволили выработать новые подходы к терапии ВГВ, включая разработку и внедрение в практику действенной этиотропной противовирусной терапии, а также использование эффективной вакцинопрофилактики.

Все это привело к тому, что в последние 25 лет в мире заболеваемость вирусным гепатитом В снижалась в связи с осуществлением программ вакцинации населения против ВГВ [4]. В Российской Федерации заболеваемость острым гепатитом В также ежегодно снижается благодаря введению вакцинации от гепатита В в Национальный прививочный календарь с 1997 г. Однако количество больных хронической формой инфекции и носителей ВГВ не уменьшается, что определяет актуальность этой проблемы для России [5].

Существующие вакцины против гепатита В являются высокоэффективными, безопасными и включены в национальные календари прививок более 150 стран мира.

Основным типом вакцин против вирусного гепатита В является рекомбинантная, или генно-инженерная, вакцина, в основе которой лежит введение в состав генома клеток дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* S-гена ВГВ, ответственного за синтез НВsAg. В результате дрожжевые клетки синтезируют биохимически сходные с НВsAg вещества, введение которых в организм человека приводит к выработке анти-НВs. Поскольку именно НВsAg осуществляет прикрепление вирусных частиц гепатита В к поверхности гепатоцита и дальнейшее его проникновение внутрь, анти-НВs надежно предотвращают проникновение и накопление ВГВ при заражении. Преимущество рекомбинантных вакцин состоит в отсутствии в их составе животного белка, что значительно снижает аллергенность таких вакцин при парентеральном введении. Применение более 1 000 млн доз вакцин против гепатита В показало их практически полную безопасность. Отсутствуют свидетельства о связи вакцинации против гепатита В с синдромом внезапной младенческой смертности [6]. Также когортными аналитическими исследованиями и исследованиями «случай — контроль» установлено, что введение плановой вакцинопрофилактики гепатита В не приводит к увеличению частоты возникновения конъюгационных желтух среди новорожденных детей [7].

В настоящее время вакцинацию против гепатита В проводят с согласия граждан, родителей или иных законных представителей несовершеннолетних и граждан, признанных недееспособными, в порядке, установленном законодательством Российской Федерации, следующим контингентам [8]:

1. Детям первого года жизни (в первую очередь новорожденные, родившиеся у матерей — носителей вируса или больных гепатитом В в III триместре беременности).
2. Детям, в семьях которых есть носитель вируса или больной хроническим вирусным гепатитом.
3. Детям, находящимся в домах ребенка и интернатах.
4. Детям, регулярно получающим кровь и ее препараты, а также находящимся на хроническом гемодиализе.
5. Подросткам в возрасте 12—14 лет.
6. Больным, получающим повторные гемотрансфузии или находящимся на хроническом гемодиализе.
7. Членам семей в окружении больных хроническим гепатитом В и носителей вируса.
8. Больным наркоманией, употребляющим наркотики инъекционным путем.
9. Лицам, у которых произошел контакт с материалом, инфицированным ВГВ.

Обязательной вакцинации подлежат [8]:

1. Медицинские работники, в первую очередь те, кто имеет контакт с кровью больных.
2. Лица, занятые в производстве иммунобиологических препаратов из донорской и плацентарной крови.
3. Студенты медицинских институтов и учащиеся средних медицинских учебных заведений (в первую очередь выпускники).

4. Вакцинация против гепатита В рекомендуется всем гражданам, не имеющим медицинских противопоказаний к проведению прививки.

Таким образом, ведущим мероприятием в профилактике гепатита В является вакцинопрофилактика. Вакцинация населения против гепатита В проводится в соответствии с национальным календарем профилактических прививок, календарем профилактических прививок по эпидемическим показаниям и инструкциями по применению медицинских иммунобиологических препаратов [9].

Существуют различные подходы при плановой и экстренной вакцинации. Плановая вакцинация, как правило, проводится по схеме: «0-1-6», где 0 — выбранная дата, 1 — через один месяц после введения первой дозы вакцины и 6 — через шесть месяцев после введения первой дозы вакцины. По данной схеме протективный эффект сохраняется 5—7 лет и более, и в последующем требуется однократная ревакцинация. Новорожденных и всех детей первого года жизни, не относящихся к группе риска, вакцинируют по схеме: «0-3-6», где 0 — первая доза в момент начала вакцинации, 3 — через три месяца после первой прививки и 6 — через шесть месяцев от начала иммунизации. Основное требование к вакцинам — это формирование защитного гуморального иммунитета по отношению к ВГВ, причем иммуногенность для указанных схем вакцинации у детей составляет не менее 95%, у взрослых — не менее 90%. Хорошим протективным уровнем считается уровень анти-НВs 10 МЕ/мл и выше [10].

В то же время около 5—10% здоровых иммунокомпетентных лиц не вырабатывают антитела (анти-НВs) в ответ на введение вакцины. Отсутствие ответа связано с разными аллелями HLA-DR и ослабленным Тh-клеточным ответом, а также массой тела, полом, возрастом, путем введения вакцины.

В случае отсутствия ответа на стандартную 3-кратную вакцинацию рекомендуется дополнительное введение одной дозы (всего 4 дозы), что позволяет вызвать выработку протективного уровня анти-НВs у половины данных лиц. Введение 2 дополнительных доз (всего 5 доз) увеличивает число ответивших на вакцинацию до 75% в этой категории. В случае отсутствия иммунного ответа после 2 полных курсов вакцинации (всего 6 доз) от дальнейших попыток введения рекомбинантной вакцины следует отказаться.

В случае подозрения на недавнее инфицирование необходима экстренная вакцинация, причем она должна быть осуществлена как можно раньше, в первые 24—48 ч от предполагаемого времени контаминации. Известно, что вакцинация, начатая спустя 7 дней после предположительного заражения, не является эффективной защитой от ВГВ. Существует несколько схем ускоренной иммунизации: «0-1-2», где 0 — введение вакцины не позднее первых 24—48 ч от предполагаемого момента заражения, 1 — через один месяц после введения первой дозы и 2 — через два месяца соответственно. Иммунная защита в данном случае формируется быстро, но титр антител находится на низком уровне, поэтому необходима дополнительная ревакцинация че-

рез 12 месяцев для формирования стойкого вторичного иммунного ответа по схеме: «0-1-2-12» [10].

Наилучший защитный эффект в случае экстренной вакцинации имеет комбинация вакцины против ВГВ с одновременным введением гипериммунного человеческого иммуноглобулина против гепатита В (НВІg). НВІg вводится в дозе 0,05—0,07 мг/кг веса внутримышечно. Через 30 дней желателно повторить в/м введение гипериммунного человеческого иммуноглобулина в той же дозе для максимального снижения риска заражения ВГВ [9—11].

При подготовке к оперативным вмешательствам, при выезде в гиперэндемичные регионы может быть использована еще одна экстренная схема вакцинации против гепатита В, проводимая в 4 этапа введения вакцины с укороченными интервалами между введениями по схеме: «0—7 сут. — 21 сут. — 12 мес.».

Противопоказаний для вакцинации против гепатита В немного. Это лихорадочные состояния, повышенная чувствительность к дрожжам или другим компонентам вакцины, местная реакция на введение предшествующих доз вакцины в виде гиперемии более 8 мм в диаметре и подъем температуры до 40 °С. Вакцинация беременных возможна в случае, если потенциальная польза для матери превышает риск для плода. Период лактации, низкий вес новорожденного при рождении и физиологическая желтуха новорожденных не являются противопоказаниями к вакцинации.

Следует обращать внимание на условия хранения вакцины. Хранение вакцины при температуре от 2 до 8 °С обеспечивает ее сохранность до 3 лет, в то время как при комнатной температуре срок хранения сокращается до 6 месяцев. Вакцины нельзя замораживать, так как возможна агглютинация НВsAg, что вызывает учащение нежелательных явлений [12].

Разовая доза вакцины для новорожденных детей и лиц до 18 лет включительно составляет 0,5 мл (10 мкг НВsAg). Разовая доза с 19 лет составляет 1 мл (20 мкг НВsAg) [12]. Важное значение имеет место введения вакцины. Новорожденным и детям раннего возраста инъекция проводится в передне-боковую поверхность бедра, взрослым — в дельтовидную мышцу. Внутривенное или подкожное введение вакцины не допускается.

Основной причиной неполного охвата населения нашей страны прививками против гепатита В является достаточно высокая стоимость рекомбинантных вакцин зарубежного производства. Выходом из создавшегося положения стало появление рекомбинантных вакцин отечественного производства с низкой себестоимостью. Все зарегистрированные на территории России рекомбинантные вакцины как отечественного, так и зарубежного производства отвечают стандарту качества и по эффективности и безопасности отвечают требованиям ВОЗ. Сегодня получены результаты многочисленных исследований, проведенных в полном соответствии с принципами доказательной медицины, которые дают объективную информацию о безопасности отечественных вакцин против гепатита В.

Например, в исследовании отечественной рекомбинантной вакцины против гепатита В была проведена

оценка иммуногенности и особенностей течения раннего поствакцинального периода у привитых 134 здоровых взрослых лиц [13]. Критериями исключения служили: 1 — наличие НВsAg в крови; 2 — наличие антиНВsAg-антител в титре, превышающем «серую зону»; 3 — наличие медицинских противопоказаний к вакцинации; 4 — аллергия на плесневые грибки.

Иммуногенность вакцин оценивалась по уровню антиНВsAg-антител через 1 месяц после трехкратной иммунизации по схеме: «0-1-2» на тест-наборах ИФА антиНВsAg-антител. Прививочные реакции и осложнения регистрировались в течение первых трех дней по обращаемости перед следующим туром вакцинации.

В результатах исследования протективный уровень антиНВAg-антител выявлен у 94,95% привитых вакциной, что оказалось выше защитного уровня антиНВAg-антител в контрольной группе после прививки другой отечественной вакциной [13].

Постпрививочных осложнений зарегистрировано не было.

Местные прививочные реакции (болезненность, зуд, эритема, припухлость и уплотнение в месте введения) отмечались у 9,95% привитых отечественной рекомбинантной вакциной против гепатита В.

Общие прививочные реакции (головная боль, субфебрилитет, гипотония, головокружение, нарушения сна) зарегистрированы у 0,75% привитых, что было вдвое меньше, чем у контрольной группы после прививки другой отечественной вакциной [13]. Все перечисленные прививочные реакции являлись ожидаемыми, проявлялись в течение 1—3 дней и купировались самостоятельно.

Полученные результаты свидетельствовали о низкой реактогенности и высокой иммунологической активности отечественной рекомбинантной вакцины против гепатита В, которая была рекомендована к использованию в массовой профилактике на территории в России [12, 13].

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВГВ

Главными целями лечения хронического ВГВ являются достижение сероконверсии НВеAg/НВsAg, подавление репликации вируса (снижение уровня ДНК ВГВ), нормализация активности АЛТ, а также улучшение гистологической картины, что, в свою очередь, снижает риск формирования цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [14].

Сегодня терапия хронического ВГВ включает применение интерферонов-альфа (стандартных и пегилированных), обладающих иммуномодулирующей и противовирусной активностью, и аналогов нуклеозидов — ламивудин (зэффикс), энтекавир (бараклюд), телбивудин (себиво), адефовир, тенофовир, оказывающих противовирусное действие.

Известно, что терапия интерферонами приводит к развитию гриппоподобного синдрома и гематологических осложнений, что часто требует как снижения дозы, так и сокращения продолжительности терапии [15]. Основными достоинствами аналогов нуклеозидов в отли-

чие от интерферонов является возможность перорального приема, хорошая переносимость и небольшое число побочных эффектов, а также относительно невысокая стоимость. Кроме того, некоторые аналоги нуклеозидов могут использоваться у больных с фиброзом и циррозом печени.

Недостатком аналогов нуклеозидов является развитие резистентности вирусов за счет мутаций гена ДНК-полимеразы (YMDD-мутации), следствием чего может быть не только снижение или утрата лечебного эффекта, но и появление лекарственно-устойчивых и вакциноускользающих штаммов ВГВ. Поэтому при обследовании больного хроническим ВГВ перед врачом стоят следующие задачи: определить показания для противовирусной терапии, а при их наличии — назначить препарат с максимальной противовирусной активностью, с одной стороны, и с лучшим профилем резистентности — с другой.

Среди аналогов нуклеозидов наиболее перспективным для лечения хронического вирусного гепатита В сегодня считается препарат энтекавир, т.к. он является аналогом нуклеозида гуанозина с выраженной и селективной активностью в отношении HBV-полимеразы. Препарат ингибирует все три компонента активности вирусной полимеразы — прайминг HBV-полимеразы, обратную транскрипцию негативной нити из прегеномной иРНК и синтез позитивной нити ДНК HBV, что в совокупности блокирует жизненный цикл вируса. Энтекавир разрешен к применению для лечения хронического ВГВ в США в 2005 г., в Европе — в 2006 г., в России — с 2007 г.

Показания к применению препарата энтекавир — хронический гепатит В у взрослых с компенсированным поражением печени и наличием вирусной репликации, повышения уровня активности сывороточных трансаминаз (АЛТ или АСТ) и гистологических признаков воспалительного процесса в печени и/или фиброза, а также у больных с декомпенсированным поражением печени. Энтекавир может приниматься во время беременности, если потенциальная польза от применения превышает потенциальный риск для плода. Кормить грудью при применении препарата не рекомендуется.

Противопоказания — повышенная чувствительность к компонентам препарата, редкая наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактозы или глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, детский возраст до 18 лет.

Побочные эффекты при лечении энтекавиром очень редки. Могут отмечаться недомогание, головная боль, головокружение, дискомфорт в животе, тошнота, рвота. Обычно лечение энтекавиром переносится хорошо.

Препарат принимается ежедневно перорально натощак. Рекомендуемая доза энтекавира составляет 0,5 мг 1 раз в день. Резистентным к ламивудину пациентам (т.е. пациентам с виремией вирусом гепатита В, сохраняющейся на фоне терапии ламивудином в анамнезе или пациентам с подтвержденной резистентностью к ламивудину) рекомендуется назначать 1 мг энтекавира 1 раз в день. Пациентам с декомпенсированным поражением печени также рекомендуется назначать 1 мг энтекавира один раз в день [16].

Энтекавир отличается достоверно максимальной по сравнению с другими нуклеозидами противовирусная активность, при его применении у HBeAg-позитивных больных в течение 96 недель отсутствие ДНК отмечено в 80%, сероконверсия HBeAg — в 31%, нормализация АЛТ — в 87% случаев. Терапия энтекавиром HBeAg-негативных больных в течение 96 недель приводит к авиремии в 80%, нормализации АЛТ в 89% случаев.

Важнейшим преимуществом препарата энтекавир является минимальная по сравнению с другими нуклеозидами возможность развития резистентности, а значит, отсутствие рецидивов заболевания. Так, терапия ламивудином в течение первого года приводит к развитию устойчивых штаммов в 23%, а через 4 года — в 70% случаев; применение адефовира в 0% и 18% случаев соответственно, а энтекавира — в 0,4% и 0,8% случаев через 1 и 4 года соответственно (Colonna R. et al., 2007).

Еще две важнейшие точки приложения препарата энтекавир — возможность его применения при лечении больных, резистентных к лечению ламивудином, и использование его у больных с декомпенсированным циррозом печени.

Энтекавир сохраняет свою эффективность на протяжении всего периода терапии и позволяет поддерживать неопределяемый уровень вируса у 95% пациентов в течение 5 лет лечения [17].

Установлено, что на фоне длительного лечения энтекавиром наблюдается обратное развитие фиброза печени. То есть заболевание не только перестает прогрессировать, но и наблюдается улучшение гистологической картины в печени.

После начала противовирусной терапии гепатита В важно выявить и разграничить отсутствие первичного ответа (снижение вирусной нагрузки менее чем на 1 lg на 12-й неделе лечения), частичный вирусологический ответ и вирусологический прорыв.

Отсутствие первичного ответа чаще встречается на фоне лечения адефовиром (10—20%) и служит показанием для замены препарата на тенофовир или энтекавир.

Частичный вирусологический ответ возможен при применении любого из аналогов нуклеозидов и требует уточнения приверженности пациента к лечению. При частичном вирусологическом ответе на 24-й неделе монотерапии ламивудином, адефовиром или телбивудином рекомендованы две тактики дальнейшего ведения: первая — замена на энтекавир или тенофовир как более эффективные препараты, вторая — добавление к лечению препарата, не имеющего с ним перекрестной резистентности ответ на 48-й неделе терапии препаратами с высоким генетическим барьером (энтекавир, тенофовир).

Вирусологический прорыв — увеличение величины ДНК ВГВ более чем на 1 lg МЕ/мл в сравнении с наименьшим значением данного показателя за весь период лечения. У пациентов с хорошей приверженностью к лечению вирусологический прорыв обусловлен развитием резистентности. Причинами могут быть

мутации ВГВ, возникшие в результате ранее проводившейся терапии аналогами нуклеозидов, исходно высокая вирусная нагрузка у нелеченых пациентов, медленные темпы снижения ДНК ВГВ и частичный вирусологический ответ на фоне терапии [14].

МОНИТОРИРОВАНИЕ

ДНК ВГВ способствует раннему обнаружению резистентности — еще до развития вирусологического

прорыва (по повышению активности трансаминаз) — и позволяет своевременно внести изменения в схему лечения.

При обнаружении резистентности рекомендуемая стратегия лечения заключается в добавлении второго препарата, обладающего высокой эффективностью и не имеющего перекрестной резистентности, — «принцип дорожной карты» [14].



ЛИТЕРАТУРА

1. Абдурахманов Д.Т. HBeAg-негативный хронический гепатит В. *Гепатологический форум*, 2006. 4: 4-7.
2. Chien-Jen ScD, Hwai-I Yang, MSc et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*, 2016 Jan 4.
3. Uchenna H Iloeje, Hwai-I Yang et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology*, 2006, 130(3).
4. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology*, 2007, 45: 1056-1075.
5. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Хухлович В.А. и др. Вакцинопрофилактика гепатита В в Российской Федерации. Итоги и перспективы в свете национального проекта «Здоровье». *Вакцинология*, 2012: 106-107.
6. Zuckerman JN. Protective efficacy, immunotherapeutic potential, and safety of hepatitis B vaccines. *J Med Virol*, 2015 Dec. 21, 78(2): 169-177.
7. Исаева Н.В., Фельдблюм И.В., Кожевникова Ю.А. Частота конъюгационных желтух у новорожденных детей, вакцинированных и не привитых против гепатита В. *Мир вирусных гепатитов*, 2005, 7-8: 10.
8. Федеральный закон «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» №52-ФЗ от 30.03.99, дата введения 01.07.2000.
9. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.1.2341-08 «Профилактика вирусного гепатита В», дата введения 01.06.2008.
10. Волчкова Е.В. Вакцинация против гепатита В. *Гепатологический форум*, 2006, 4: 19-21.
11. Lavanchy D. Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine prevention. *J. Clin. Virol.*, 2015, 34(Suppl. 1).
12. Перевак В. Инструкция по применению, противопоказания и состав. Регистр лекарственных средств России РЛС 2016. http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_29577.htm.
13. Шурмина И.А., Мешкова Р.Я., Сазоненкова Л.В. Иммуногенность и реактогенность рекомбинантных вакцин против гепатита В. *Мир вирусных гепатитов*, 2005, 11: 6.
14. Галимова С.Ф., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Современные подходы к лечению больных хроническим гепатитом В. *РЖГГК*, 2009, 19(3): 13-20.
15. Емельянов Д.Н., Свириденко О.Ю., Скворцов В.В., Мязин Р.Г. Тактика противовирусного лечения острых и хронических вирусных гепатитов на современном этапе. *Гепатология*, 2004, 4: 42-48.
16. Бараклюд. Инструкция по применению, противопоказания и состав. Регистр лекарственных средств России РЛС 2016. http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_36579.htm.
17. Исаков В.А., Селиверстова Т.Р. Эффективность длительно-го лечения хронического гепатита В этекавиром. *Клин. Гастроэнт. и гепатол.*, 2011, 4(1): 4-6.