

**Хроническая HBV – инфекция:
клинико-серологические
варианты, диагностика, лечение**

Г.М.Дубинская
Украинская медицинская
стоматологическая
академия

*Quatis ratio, tales
et actiones sunt*

Каков разум, таковы и
действия



КЛИНИКО-СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ХРОНИЧЕСКОЙ HBV-ИНФЕКЦИИ

Вариант HBV-инфекции	Сывороточные маркеры HBV	Уровень виремии	Клинико-морфологическая характеристика
1. Классическая форма ("wild" – "дикий" тип)	HBsAg+ HBeAg+/HBeAb-	HBV DNA $\geq 1 \times 10^5$ копий/мл ($\geq 2 \times 10^4$ МЕ/мл)	Гепатит различной степени активности (от мягкой до высокой), требует проведения ПВТ
2. HBeAg-негативная форма (pre/core-мутант)	HBsAg+ HBeAg-/HBeAb+	HBV DNA $\geq 1 \times 10^4$ копий/мл ($\geq 2 \times 10^3$ МЕ/мл)	Гепатит различной степени активности (от мягкой до высокой), требует проведения ПВТ
3. Неактивное носительство HBsAg ("inactive carrier"), HBsAg-носительство	HBsAg+ HBeAg-/HBeAb+	HBV DNA $< 10^4$ копий/мл ($< 2 \times 10^3$ МЕ/мл), у некоторых – отсутствует	"Резидуальный" гепатит с отсутствием активности по клинико-морфологическим данным ПВТ не показана.

КЛИНИКО-СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ХРОНИЧЕСКОЙ HBV-ИНФЕКЦИИ

Вариант HBV-инфекции	Сывороточные маркеры HBV	Уровень виремии	Клинико-морфологическая характеристика
4. Латентная HBV-инфекция	HBsAg-; anti-HBc+/anti-HBs -	Очень низкий (HBV ДНК <10 ³ копий/мл)	«Перенесенная» HBV-инфекция; лечение не показано, однако возможна реактивация
5. Окультная форма HBV-инфекции	Не определяется	Очень низкий (HBV ДНК <10 ³ копий/мл)	«Перенесенная» HBV-инфекция; лечение не показано, возможна реактивация?

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОБНАРУЖЕНИЯ «ИЗОЛИРОВАННЫХ» HBsAb IgG В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

- В 30% свидетельство текущей инфекции HBV (HBV-ДНК +)
- В 40-50% свидетельство сочетанной инфекции HCV (HCV-РНК +)
- 33-50% случаев инфицирования HBV, наблюдаемых при трансфузии HBsAg-отрицательной крови, могут быть предотвращены при скрининге HBsAb IgG/АЛТ
- Исследование HBsAb IgG /АЛТ в сыворотке донора является высокоспецифичным (83%) методом выявления HCV-инфицирования

Частота прогрессирования поражения печени при хронической HBV-инфекции (%/год)

Хронический гепатит	→	ЦП	2,4 – 4%
Цирроз печени	→	Декомпенсированный цирроз печени	4 - 4,6%
Цирроз печени	→	ГЦК	1,5 – 5%

Lok A.S., Chan H.L. Viral hepatitis B and D. Comprehensive Clinical Hepatology. 1st ed., London, Mosby, 2000.-Chap.12.-p.1-22.

Частота развития ГЦК при хронической HBV-инфекции (%/год)

«Неактивное
носительство
HBsAg»



0,1%

Хронический
гепатит



1%

Цирроз печени



3-10%

Chu C.M. J Gastroenterol. Hepatol.-2000.-Vol.15 (Suppl).-p.25-30.

Факторы, влияющие на прогноз хронической HBV-инфекции

- Суперинфицирование вирусом гепатита дельта (HDV)
- Коинфекция с вирусом гепатита С (HCV)
- Коинфекция вирусом иммунодефицита человека (HIV)
- Злоупотребление алкоголем
- Длительная иммуносупрессия (лечение стероидами, цитостатиками)

Клинико-серологические варианты хронической HBV-инфекции, требующие лечения

- Иммунотолерантная фаза

- Иммуноактивная фаза

- HBeAg+ хронический гепатит В (“дикий” штамм)
- HBeAg- хронический гепатит В (precore- и core promoter-мутант)

- Неактивное носительство HBsAg

Неактивное носительство HBsAg в лечении не нуждается

АЛТ

- **УЗИ печени**
- **α -фетопротейн**
- **Спектр маркеров HBV и HDV (в т.ч. HBV ДНК и HDV RNA)**



1-2 раза в год

Основные цели лечения хронического гепатита В

Профилактика осложнений хронической HBV-инфекции (цирроз печени, ГЦК)



- Подавление репликации вируса
- Нормализация АЛТ
- Клиренс или сероконверсия HBeAg
- Клиренс или сероконверсия HBsAg
- Снижение морфологической активности и степени фиброза
- Профилактика распространения вируса

БИОХИМИЧЕСКИЙ
нормализация АЛТ/АСТ

ВИРУСОЛОГИЧЕСКИЙ
сероконверсия HBeAg
и/или клиренс ДНК HBV

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЙ
уменьшение ИГА ≥ 2
и/или ИФ ≥ 1

КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА В

«ИЗЛЕЧЕНИЕ»
клиренс/сероконверсия HBsAg

ПОЛНЫЙ ОТВЕТ
сочетание биохимического
и вирусологического ответов

СТОЙКИЙ ОТВЕТ
сохранение полного ответа в
течение не менее года после
окончания лечения

Персистенция высокого уровня HBV ДНК в крови – центральный механизм прогрессирования болезни ?

Хроническое течение с высокой вирусной нагрузкой

→ Фиброз

→ Цирроз

→ Смерть

↙ ГЦК

**Основная цель терапии –
это снижение HBV ДНК до максимально
возможно низкого уровня и поддержание этого результата**

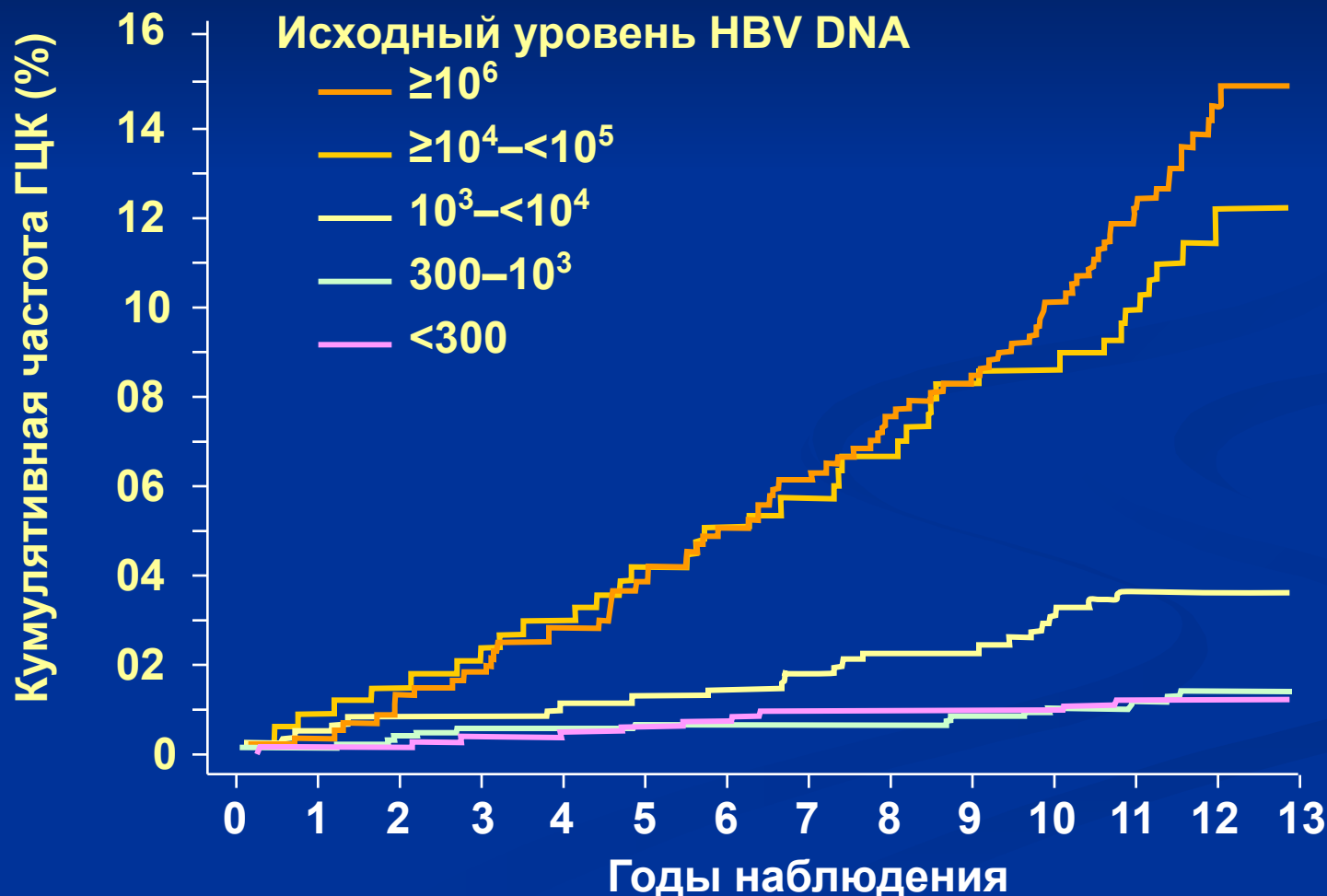
Высокий уровень вирусной нагрузки связан с увеличением риска развития цирроза печени

Все участники (n=3 582)



Высокий уровень вирусной нагрузки связан с увеличением частоты ГЦК

Все участники (n=3,653)



ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА В

■ ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ

- когда начинать?
- выбор препарата?
- когда закончить?

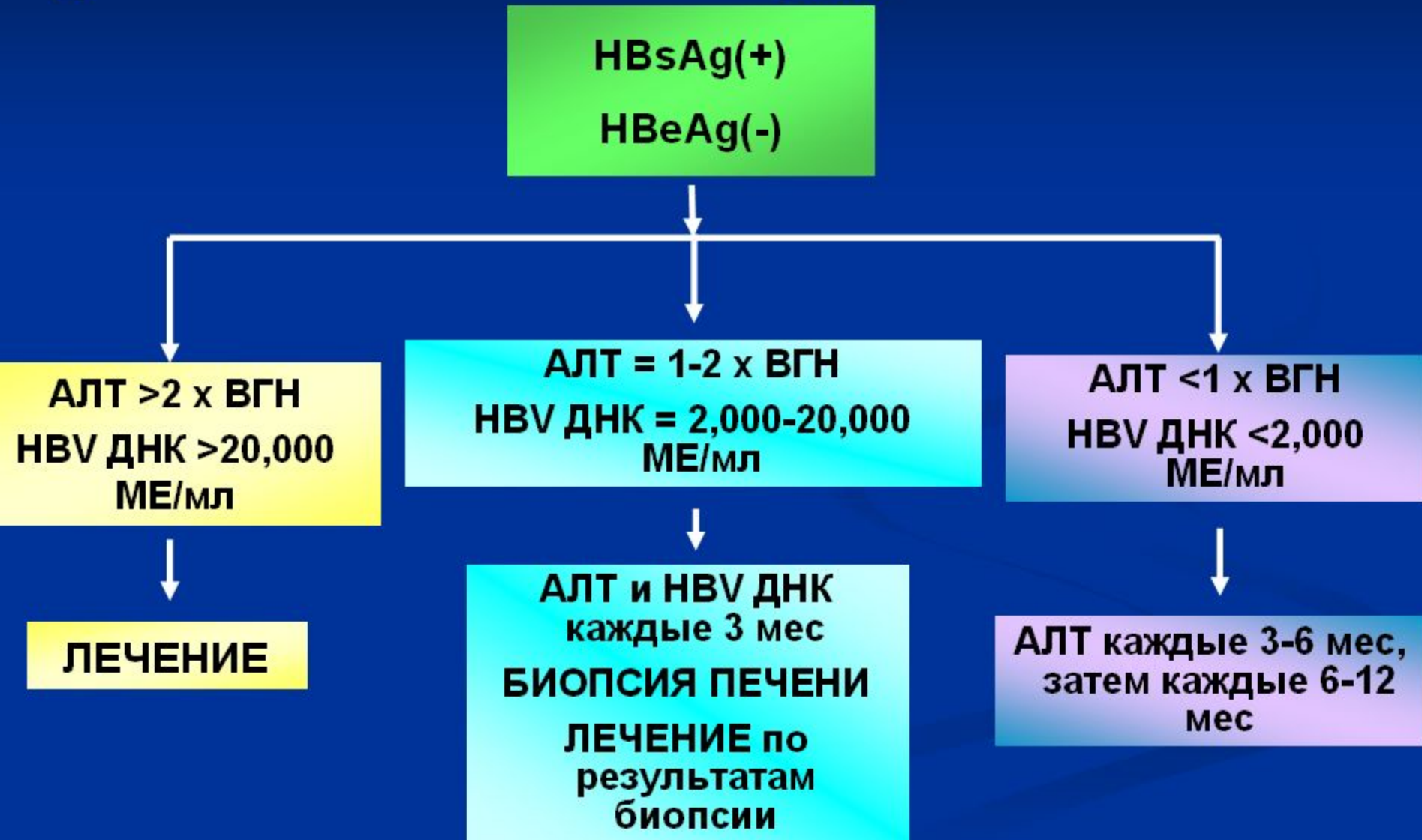
Факторы, учитываемые при обсуждении показаний к ПВТ ХГВ

- УРОВЕНЬ АЛТ
- УРОВЕНЬ НВУ ДНК В СЫВОРОТКЕ
- ИНДЕКС ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Тактика ведения при HBeAg(+) хроническом гепатите В



Тактика ведения больных с хроническим HBsAg(-) гепатитом В



Показания к противовирусной терапии хронического гепатита В (HBeAg-позитивного и HBeAg-негативного)

- **вирусная нагрузка**
- **повышение активности АЛТ $\geq 2N$**
- **умеренная или высокая активность печеночного процесса по данным биопсии (A 2)**
- **перипортальный фиброз (F 2)**

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА В

Зарегистрированные	III фаза исследования	II фаза исследования
ИНТЕРФЕРОН-а 2в ЛАМИВУДИН АДЕФОВИР ПЭГ-ИНТЕРФЕРОН-а2а ПЕГ-ИНТЕРФЕРОН-а2b ЭНТЕКАВИР ТЕЛБИВУДИН	ЭМТРИЦИТАБИН КЛЕВУДИН ТЕНОФОВИР	ПРАДЕФОВИР РЕМОФОВИР ВАЛТОРЦИТАБИН

Эффективность лечения ХГВ (1 год лечения)

	HBeAg+		HBeAg-
	Сероконверсия HBeAg	Клиренс ДНК HBV	Клиренс ДНК HBV
ИНТЕРФЕРОН	~ 18%	37%	60-70%
ЛАМИВУДИН	18%	44%	60-70%
АДЕФОВИР	12%	21%	51%
ПегИФН- α	27%	25%	63%
ЭНТЕКАВИР	21%	67%	90%
ТЕЛБИВУДИН	23%	60%	88%

Эффективность лечения хронического НВсAg⁺ гепатита В

Эффективность лечения в течение 48/52 нед



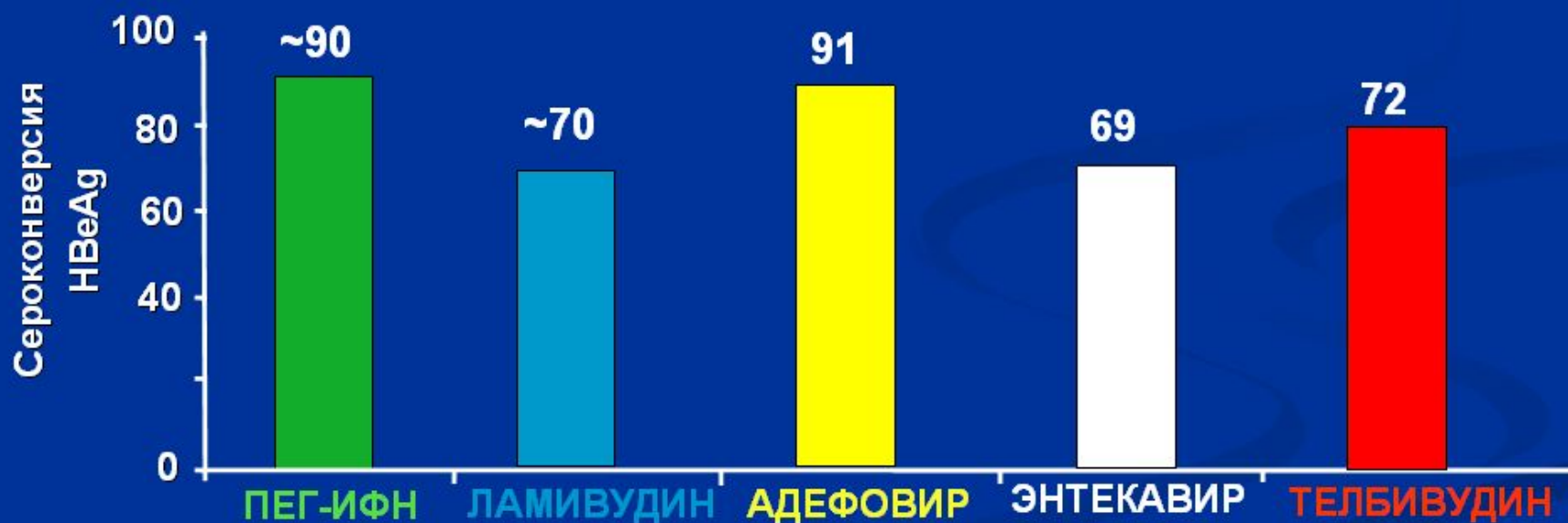
Эффективность лечения хронического НВсAg+ гепатита В

Эффективность лечения в течение 48/52 нед



ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО HBsAg+ ГЕПАТИТА В

СОХРАНЕНИЕ ВИРУСОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА (%)

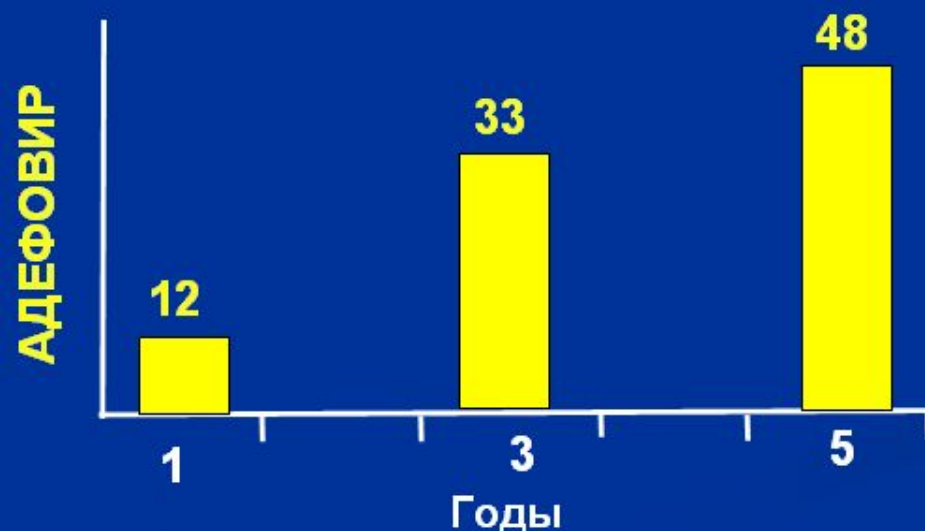
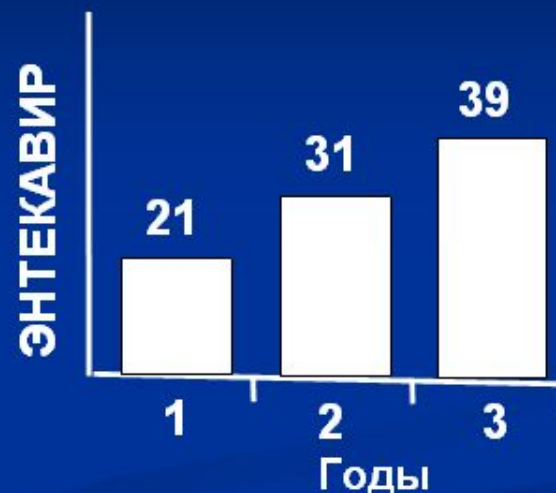


ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО НВeAg- ГЕПАТИТА В

Эффективность лечения в течение 48/52 нед

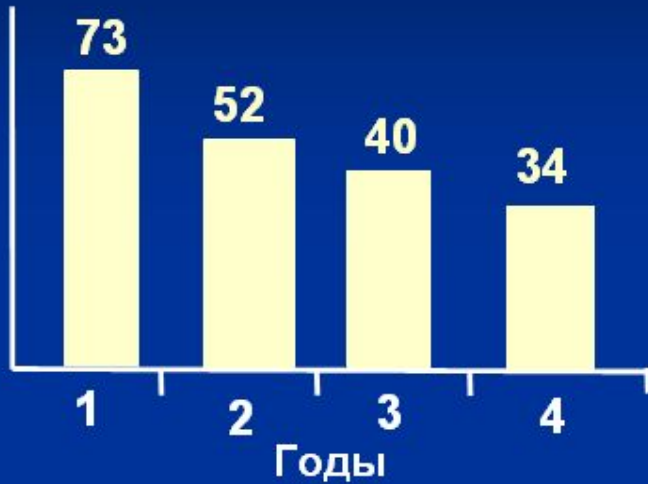


СЕРОКОНВЕРСИЯ НВeAg (%) В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ АНАЛОГАМИ НУКЛЕОЗ(Т)ИДОВ

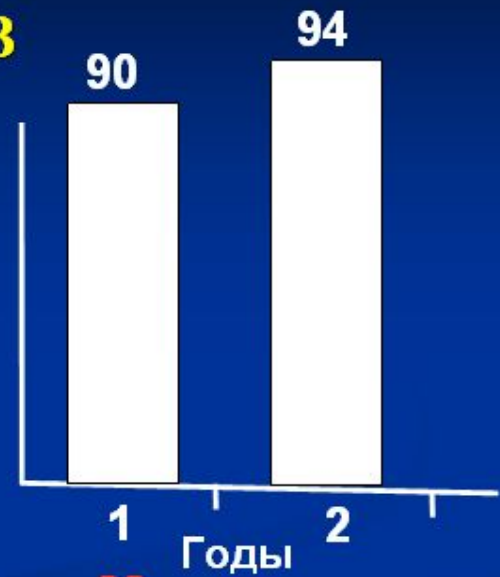


СОХРАНЕНИЕ КЛИРЕНСА НВV-ДНК ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ЛЕЧЕНИИ АНАЛОГАМИ НУКЛЕОЗ(Т)ИДОВ НВеAg- ГЕПАТИТА В

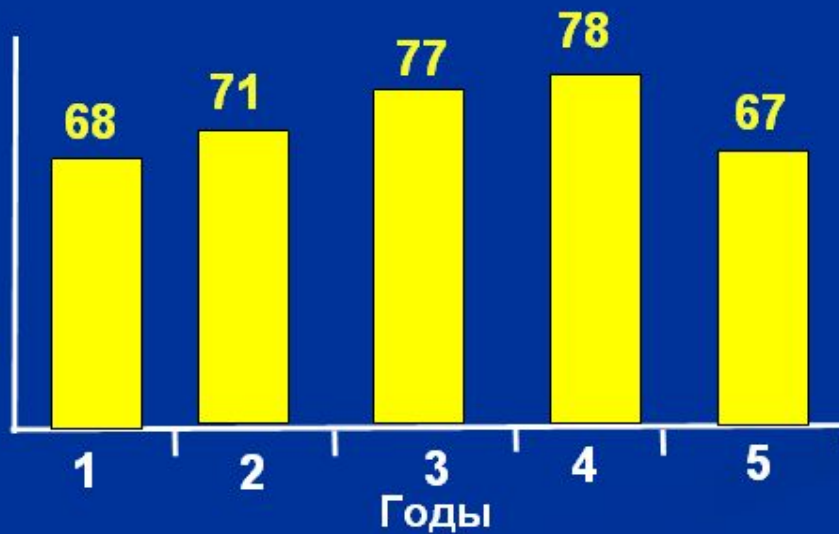
ЛАМИВУДИН



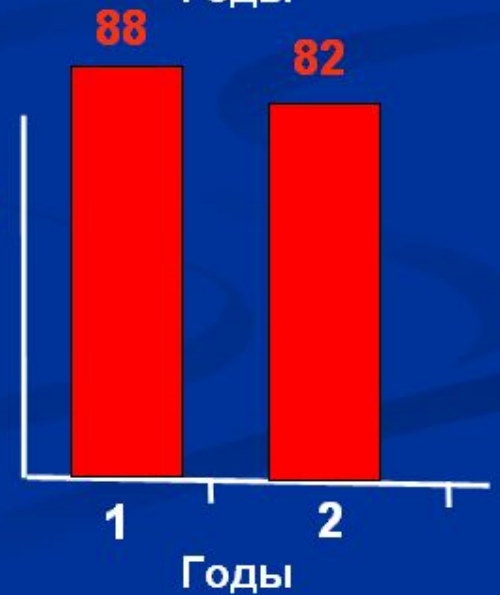
ЭНТЕКАВИР



АДЕФОВИР



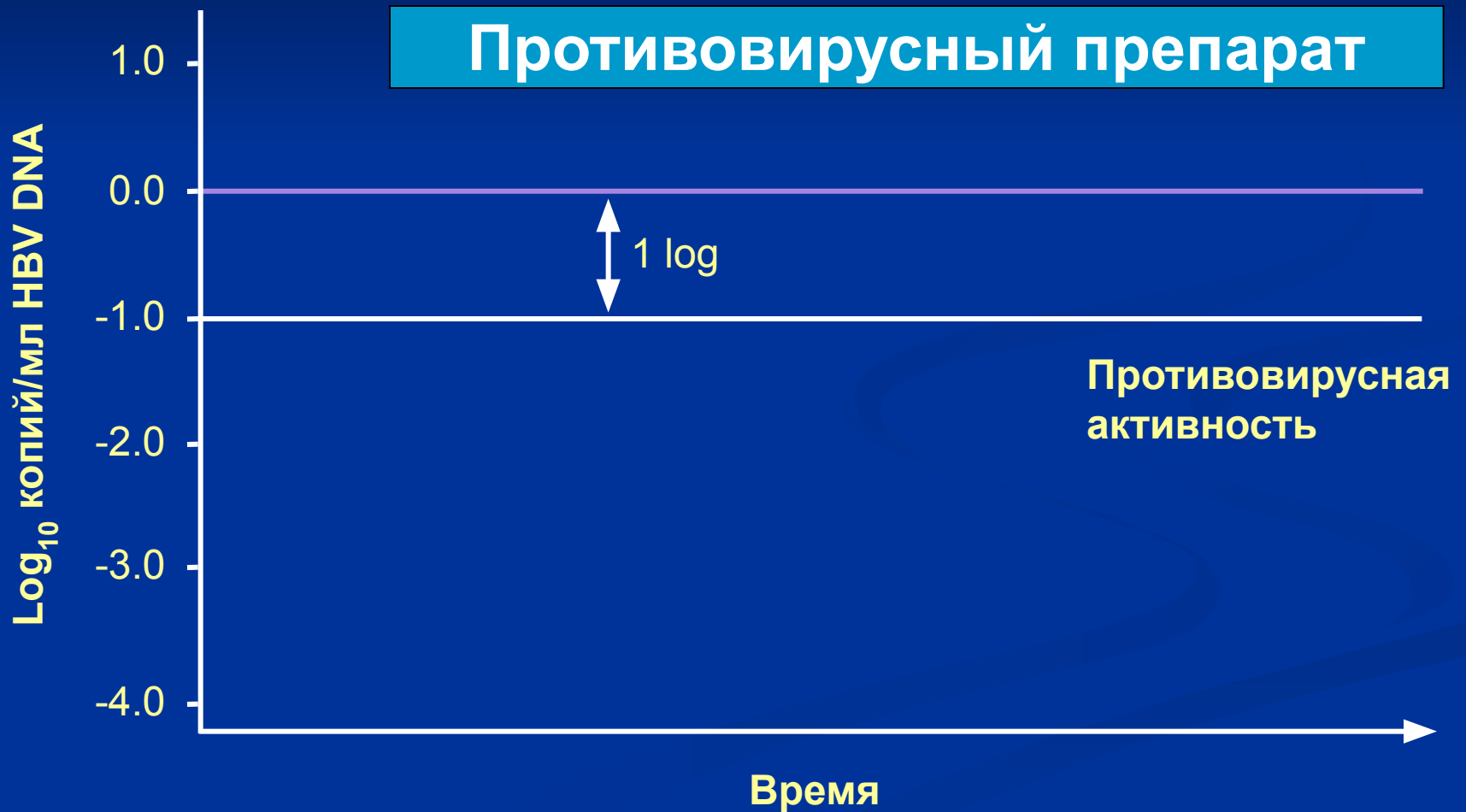
ТЕЛБИВУДИН



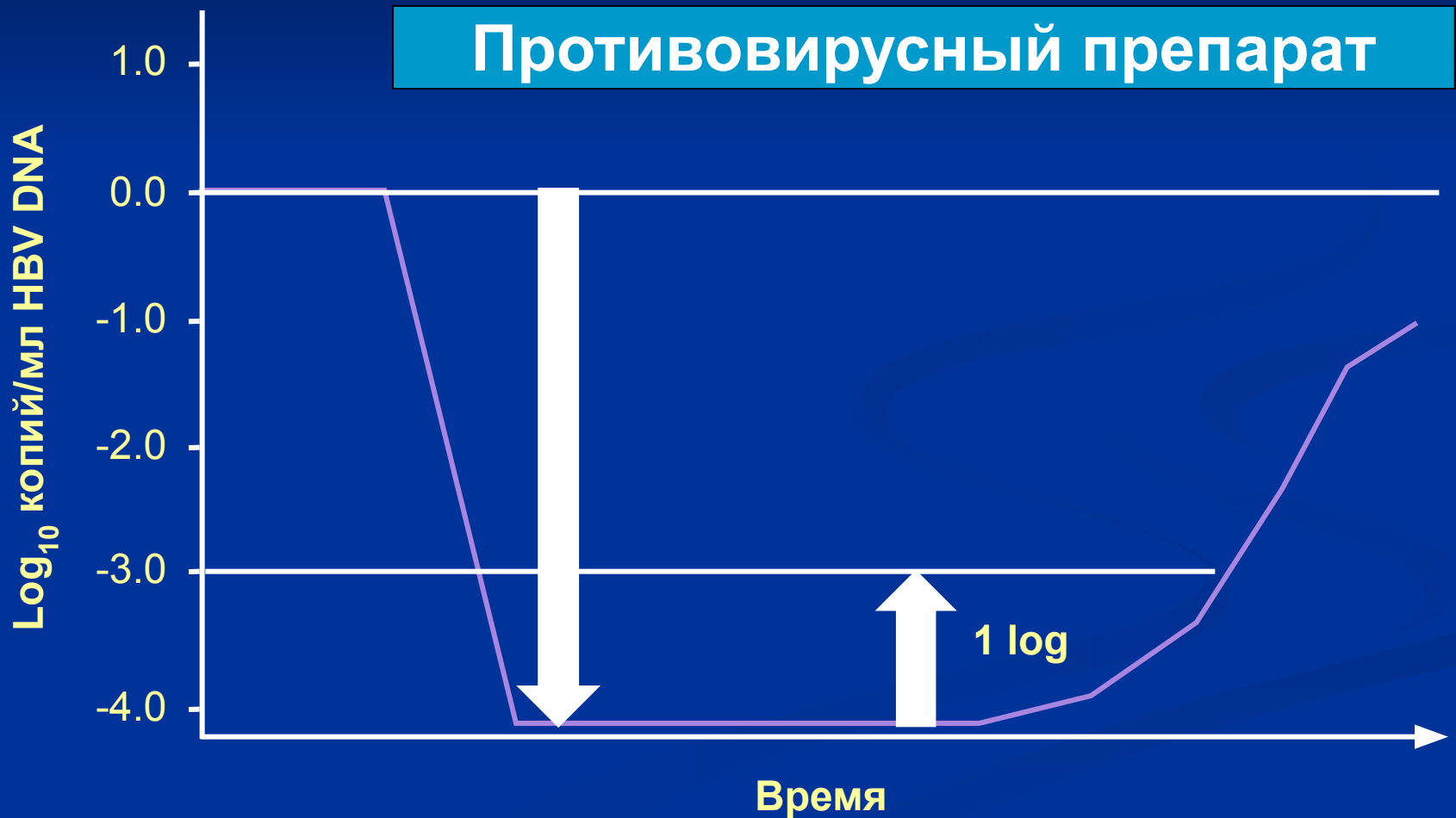
Резистентность НВУ к лечению

Препараты	Резистентность
ИНТЕРФЕРОН	Нет
ЛАМИВУДИН	23% – 1 год; 71% – 4 года
АДЕФОВИР	0% – 1 год; 29% – 5 лет
ПегИФН-α	Нет
ЭНТЕКАВИР	<1% – 4 года; ~40% – 4 года при ЛАМ-Р
ТЕЛБИВУДИН	22% у НВеАg+ – 2 года; 9% у НВеАg- – 2 года

Первичная резистентность



Вторичная резистентность



Клинические варианты резистентности к HBV

- **Генотипическая резистентность:** выявление мутаций генома HBV в ходе противовирусной терапии
- **Фенотипическая резистентность:** реактивация вируса (повторное повышение уровня HBV DNA в сыворотке $> 1 \log$ от наименьшего достигнутого в ходе лечения)
- **Клиническая резистентность:** повторное повышение активности АЛТ и ухудшение гистологической картины

Профилактика резистентности

- Применять препараты с максимальной противовирусной активностью:
«нет репликации – нет резистентности»
- Применять препарат с лучшим профилем резистентности
«ЭНТЕКАВИР>АДЕФОВИР>ТЕЛБИВУДИН>
ЛАМИВУДИН»
- При монотерапии избегать последовательного назначения препаратов - «риск формирования мультирезистентных штаммов»
- Выбор стратегии лечения

ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ ХГВ



**«ЭЛИМИНАЦИЯ»
ВИРУСА**

ТЕРАПИЯ ПЕРВОГО РЯДА



**ПЭГИНТЕРФЕРОН
АЛЬФА-2а, 2в**

ТЕРАПИЯ ВТОРОГО РЯДА

Нет
эффекта

**«КОНТРОЛЬ НАД
ВИРУСОМ»**



НУКЛЕОЗ(Т)ИДНЫЕ АНАЛОГИ

Принцип «дорожной карты» в лечении хронического гепатита В

НАЧАЛО ЛЕЧЕНИЯ



12 НЕДЕЛЯ
ОЦЕНКА ПЕРВИЧНОГО ОТВЕТА



ДНК HBV
Снижение $> 1\log_{10}$



ПРОДОЛЖЕНИЕ
ЛЕЧЕНИЯ

ДНК HBV
Снижение $< 1\log_{10}$



ПЕРВИЧНАЯ
РЕЗИСТЕНТНОСТЬ



ИЗМЕНЕНИЕ СХЕМЫ
ЛЕЧЕНИЯ

Принцип «дорожной карты» в лечении хронического гепатита В

НАЧАЛО ЛЕЧЕНИЯ



12 НЕДЕЛЯ
ОЦЕНКА ПЕРВИЧНОГО ОТВЕТА



24 НЕДЕЛЯ
ОЦЕНКА РАННЕГО ВИРУСОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА



ПОЛНЫЙ ОТВЕТ
ДНК HBV < 60 МЕ/мл



ПРОДОЛЖЕНИЕ
ЛЕЧЕНИЯ

- Исследование ДНК HBV каждые 6 мес
- У больных циррозом каждые 3 мес

Принцип «дорожной карты» в лечении ХГВ

НАЧАЛО ЛЕЧЕНИЯ



12 НЕДЕЛЯ
ОЦЕНКА ПЕРВИЧНОГО ОТВЕТА



24 НЕДЕЛЯ
ОЦЕНКА РАННЕГО ВИРУСОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА



ЧАСТИЧНЫЙ ОТВЕТ
ДНК HBV < 2000 МЕ/мл



ДОБАВИТЬ ДРУГОЙ ПРЕПАРАТ
БЕЗ ПЕРЕКРЕСТНОЙ
РЕЗИСТЕНТНОСТИ

Если применяются препараты с низким генетическим барьером к резистентности

(ЛАМИВУДИН, ТЕЛБИВУДИН)

□ Исследование ДНК HBV каждые 3 мес

Принцип «дорожной карты» в лечении ХГВ

НАЧАЛО ЛЕЧЕНИЯ



12 НЕДЕЛЯ
ОЦЕНКА ПЕРВИЧНОГО ОТВЕТА



24 НЕДЕЛЯ
ОЦЕНКА РАННЕГО ВИРУСОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА



ЧАСТИЧНЫЙ ОТВЕТ
ДНК HBV < 2000 МЕ/мл



ПРОДОЛЖЕНИЕ ЛЕЧЕНИЯ

Если применяются препараты с высоким генетическим барьером к резистентности

(АДЕФОВИР, ЭНТЕКАВИР)

□ Исследование ДНК HBV каждые 3 мес

Тактика лечения при развитии мутантных штаммов вируса

- ЛАМИВУДИН-РЕЗИСТЕНТНЫЕ ШТАММЫ
 - добавить адефовир/тенофовир
 - переход на телбивудин+адефовир
 - переход на эмтрицитабин+тенофовир

Рекомендации по лечению хронического гепатита В

Монотерапия ИФН- α или Пег-ИФН- α 0,5-1 год



HBsAg-положительный хронический гепатит В

- При наборе благоприятных прогностических признаков
- При необходимости достижения быстрого результата (планирующаяся беременность)

- Расширение показаний за счет антифибротического эффекта ?
- Расширение показаний для попытки повторного лечения после неэффективного курса лечения аналогами нуклеоз(т)идов ?

Рекомендации по лечению хронического гепатита В

Монотерапия телбивудин>энтекавир>адефовир

В остальных ситуациях

- HBeAg-негативный хронический гепатит В
- Отсутствие благоприятных факторов ответа на ПВТ
- Цирроз печени в исходе хронического гепатита В (особенно в стадии декомпенсации)
- Реактивация HBV на фоне иммуносупрессии
- ХГВ с аутоиммунными нарушениями



3-5 лет

Руководство по лечению ХГВ:

Телбивудин признан препаратом первой линии в большинстве стран мира

Руководство	Дата публикации	Признание как препарат 1 линии	Включение в алгоритм
AASLD	Ноябрь 06	нет	нет
Германия	Июнь 07	да	да
Канада	Июнь 07	да	да
Лат. Америка	Сентябрь 07	да	да
Италия	2008	да	да
Бельгия	2008	да	обсуждается

КОГДА НЕОБХОДИМО ПРЕКРАЩАТЬ ЛЕЧЕНИЕ ХГВ?

■ ИФН/ ПегИФН

- определенная длительность лечения – 12 мес
- устойчивость ответа: HBeAg+ ~ 80-90%
HBeAg- ~ 15-25%

• НУКЛЕОЗ(Т)ИДНЫЕ АНАЛОГИ

- HBeAg+: до наступления сероконверсии HBeAg
+ ≥ 6 мес (консолидирующая терапия)
устойчивость ответа ~ 80%
- HBeAg-: вероятно необходимо не менее 2-3 лет
клиренса ДНК HBV перед прекращением лечения
до наступления клиренса HBsAg?

Что показали исследования эффективности противовирусной терапии больных ХГВ с выраженным фиброзом/циррозом печени?

У пациентов с циррозом печени тактика «наблюдать и ждать» уже не может считаться оправданной

Длительное и продолжающееся подавление репликации ДНК HBV уменьшает выраженность фиброза/цирроза печени и замедляет/останавливает прогрессию заболевания у больных ХГВ

Терапия больных ХГВ с циррозом печени аналогами нуклеотидов в течение нескольких лет снижает риск декомпенсации функции печени и развития ГЦК, если не развивается резистентность к противовирусным препаратам

NB!

Возобновление репликации и виремии вследствие развития резистентности к лечению (вирусологическое обострение или вирусологический прорыв) крайне опасно для больного ХГВ с циррозом печени, так как может привести к резкому обострению заболевания, быстрому развитию печеночно-клеточной недостаточности и гибели больного

СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА В

Компенсированное
поражение печени



Монотерапия

ПегИФН- α

ЭНТЕКАВИР

Декомпенсированный
цирроз



Комбинированная
терапия

Нуклеотидный +
нуклеозидный аналог

Риск перинатального заражения HBV

- При наличии у матери HBsAg в сыворотке крови риск инфицирования новорожденного составляет около 90%
- В отсутствие HBsAg у матери – около 50%
- При наличии у матери одновременно ВИЧ-инфекции риск заражения новорожденного увеличивается

ХГВ и беременность

Ламивудин в последнем триместре беременности может снизить риск перинатального инфицирования ребенка. Прием ламивудина матерью с 32-й недели беременности до 4-й недели после родов достоверно снижает частоту НВУ-инфекции у детей до года

Основные задачи терапии ХГ

- Элиминация триггерных факторов (подавление вирусной инфекции, прекращение приема алкоголя, снижение массы тела)
- Уменьшение воспалительно-некротических изменений в печени
- Оптимизация активности гуморального и клеточного иммунитета
- Снижение темпов фибротизации печеночной ткани

При наличии цитолитического синдрома показаны

- **Гепатопротекторы** – препараты, защищающие печень от повреждающего воздействия экзогенных или эндогенных факторов и ускоряющие ее регенерацию
- Инфузионная и пероральная **дезинтоксикационная** терапия

Новая генерация ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ

Препарат в виде
уникальных мягких
желатиновых капсул.

Каждая капсула содержит
300 мг обогащенных,
обезжиренных
соевых фосфолипидов
с максимально высокой
степенью очистки
(концентрация
фосфатидилхолина 76%).

Каждая упаковка содержит
30 капсул.



Enerliv®

Збагачена ЕНЕРГІЯ печінки

Эссенциальные фосфолипиды

Энерлив

1-2 капсулы 3 раза в день после еды – 1-3 месяца.

Эссенциале форте, эссенциале Н

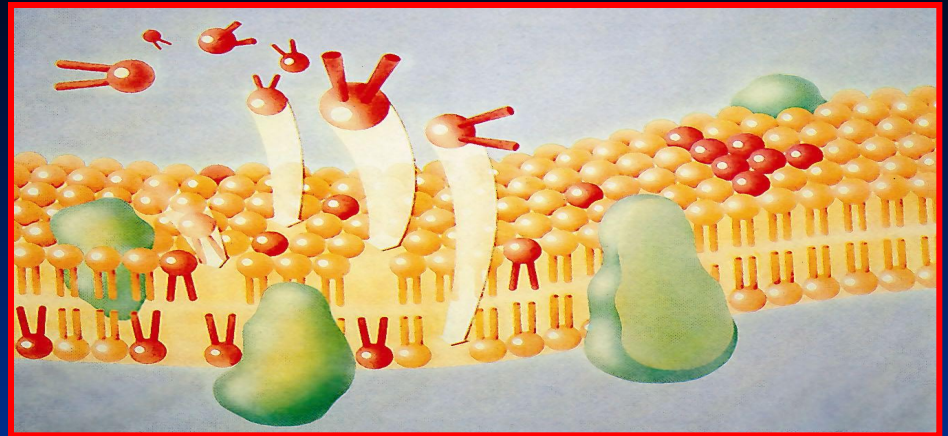
10 внутривенных инъекций по 10 мл;
2 капсулы 3 раза в день – 2-3 месяца.

Эссливер форте

1-2 капсулы 3 раза в день после еды – 1-3 месяца.

Результаты исследований эссенциальных фосфолипидов

- ✓ Нормализация структуры мембран и органелл
- ✓ Уменьшение жировой дистрофии гепатоцитов
- ✓ Уменьшение некроза (апоптоза) гепатоцитов
- ✓ Улучшение биохимических показателей (трансаминаз, липидов и др.)
- ✓ Усиление регенерации клеток печени
- ✓ Уменьшение образования соединительной ткани



- Молекулы полиненасыщенного фосфатидилхолина, обладающие высоким энергетическим потенциалом, в неизменённом виде встраиваются в гепатоциты, избавляя, таким образом, больную печень от необходимости затрачивать большие количества энергии на формирование структурных и функциональных элементов мембранных систем.

Берлитион®

Берлитион – препарат альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты, **естественный метаболит и предшественник коферментов многочисленных антиоксидантных систем организма, присутствующий в каждой клетке.** Восполнение дефицита альфа-липоевой кислоты приводит к нормализации активности антиоксидантных систем организма.

Берлитион®

Уникальный механизм действия препарата состоит в том, что он угнетает продукцию фактора некроза опухоли (ФНО) – одного из мощных провоспалительных и проапоптогенных цитокинов, и блокирует его клеточные рецепторы, предупреждая, таким образом, апоптоз гепатоцитов



Под влиянием гептрала активируется синтез полиаминов, активируется пролиферация гепатоцитов, регенерация нервов, синтез стероидов, полисахаридов, ацетилхолина, желчных кислот, усиливается растворимость желчных кислот, а также синтез цистеина, глутатиона, сульфатов, таурина, Коэнзима А.

Фармакологическое действие гептрала

- Гепатопротекторное
(мембраностабилизирующее)
- Антидепрессивное
- Антиоксидантное
- Дезинтоксикационное
- Регенерирующее
- Антифиброзирующее

При синдроме холестаза показаны

- Производные желчных кислот (**урсофальк**, урсосан, урсохол, **гептрал**)
- Адсорбенты желчных кислот (холестирамин, билигнин, полифепан, фильтрум и др.)
- Липотропные средства (жирорастворимые витамины А и Е, липостабил, липоевая кислота, лиолив), аналоги альфа-липоевой кислоты (**берлитион**, тиогаμμα, эспалипон)
- Холеретики после желчного криза (холензим, хофитол, холагол и др.)
- Не показаны глюкокортикоиды, ЭФЛ

При аутоиммунном синдроме показаны

- Иммунодепрессанты (делагил, кортикостероиды, азатиоприн)
- Экстракорпоральная гемокоррекция (плазмаферез, плазмасорбция)
- При активной репликации вируса после иммуносупрессивной терапии с осторожностью назначаются ИФН

*Полезно все, что кстати.
А не в срок – все блага
превращаются в порок*

В. Шекспир