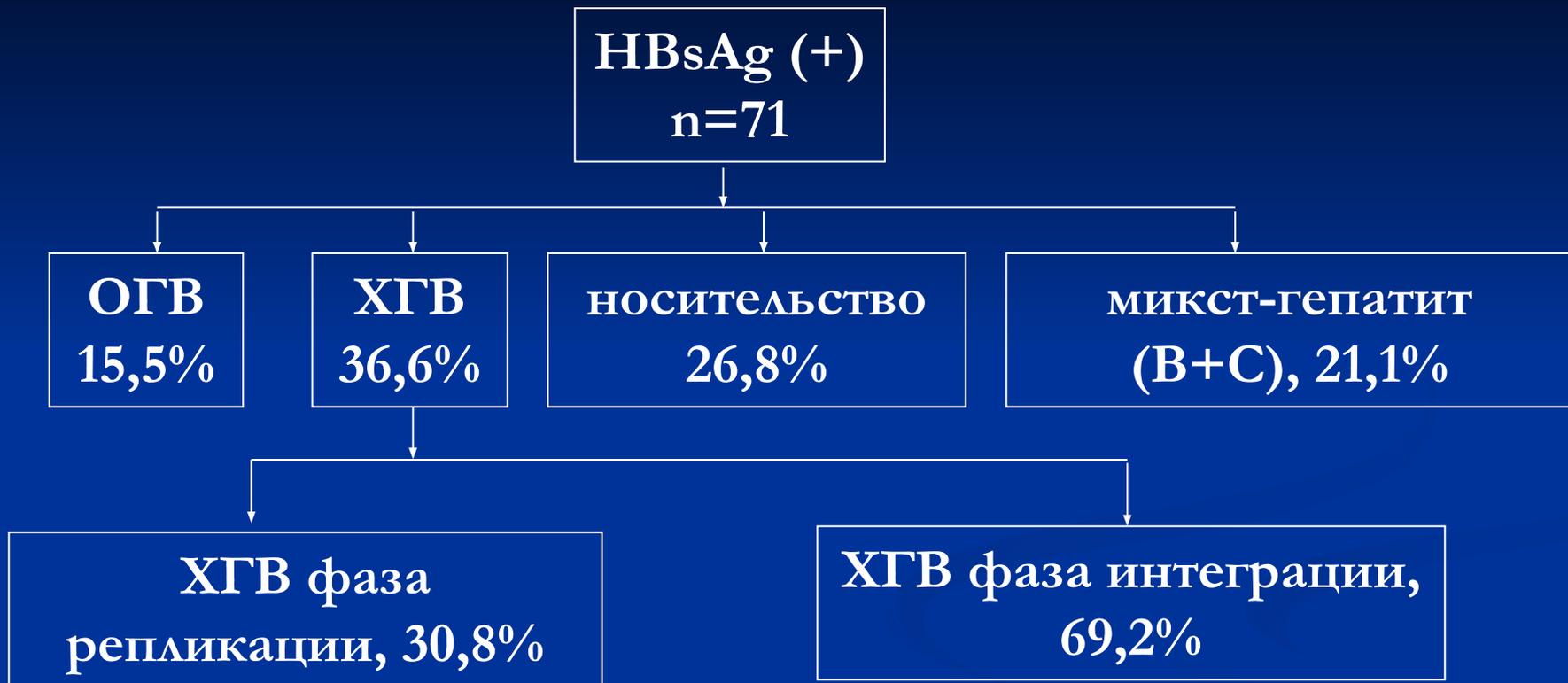


**Хроническая HBV – инфекция:  
клинико-серологические  
варианты, диагностика, лечение**

*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)	
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 <sup>3</sup> копий/мл)	«Перенесенная» HBV-инфекция; лечение не показано, однако возможна реактивация
5. Окультная форма HBV-инфекции	Не определяется	Очень низкий (HBV ДНК <10 <sup>3</sup> 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
- $\alpha$ -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  $\geq 2$   
и/или ИФ  $\geq 1$*

## **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*

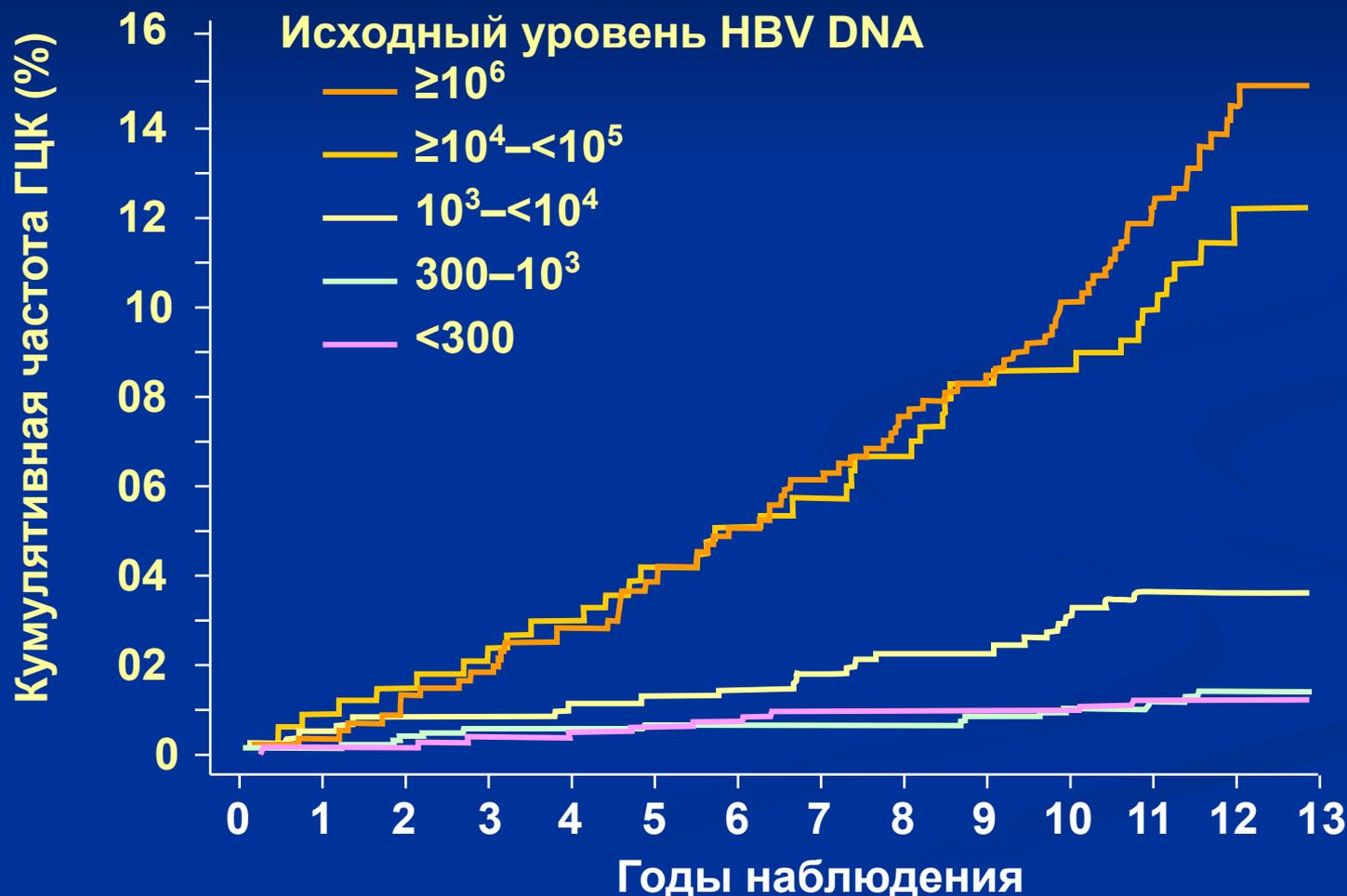
# Высокий уровень вирусной нагрузки связан с увеличением риска развития цирроза печени

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?

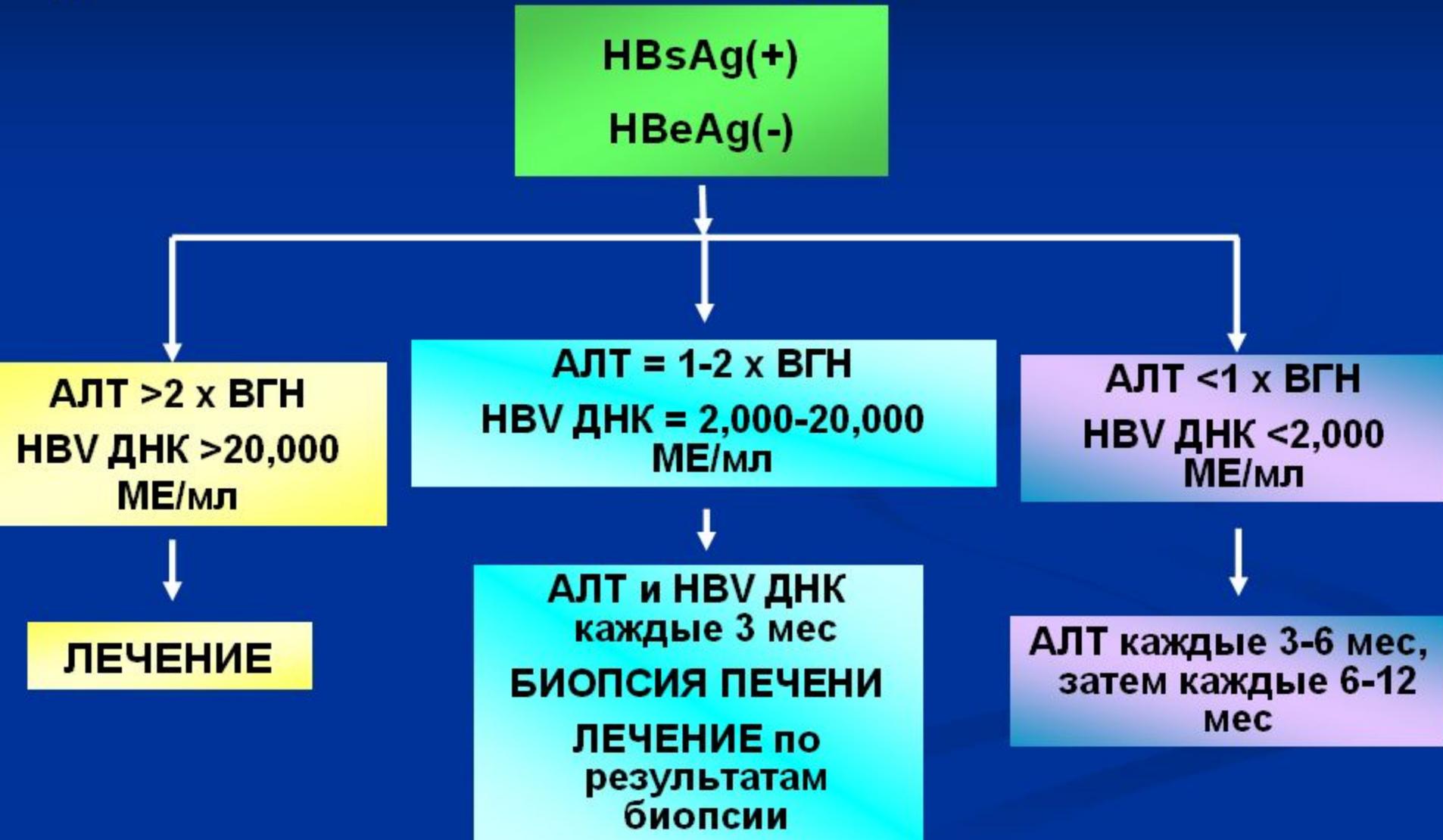
# Факторы, учитываемые при обсуждении показаний к ПВТ ХГВ

- 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-положительного и HBeAg-отрицательного)

- **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- $\alpha$	27%	25%	63%
ЭНТЕКАВИР	21%	67%	90%
ТЕЛБИВУДИН	23%	60%	88%

# Эффективность лечения хронического НВсAg<sup>+</sup> гепатита В

Эффективность лечения в течение 48/52 нед



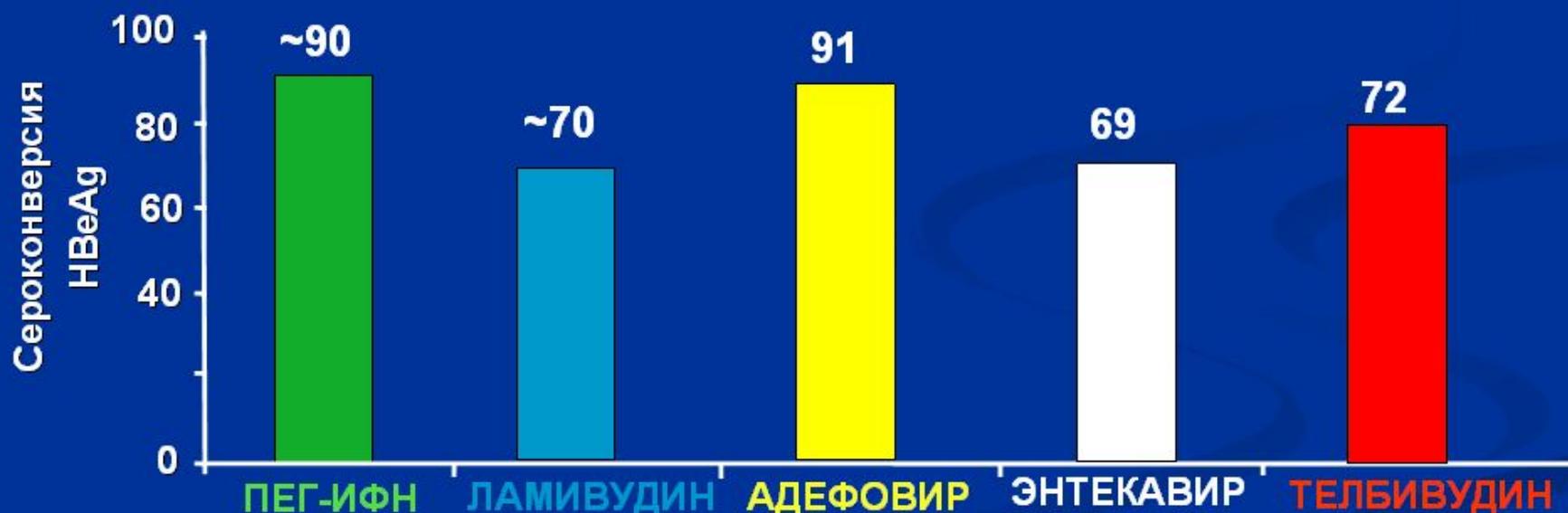
# Эффективность лечения хронического НВсAg+ гепатита В

Эффективность лечения в течение 48/52 нед



# ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО HBsAg+ ГЕПАТИТА В

СОХРАНЕНИЕ ВИРУСОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА (%)

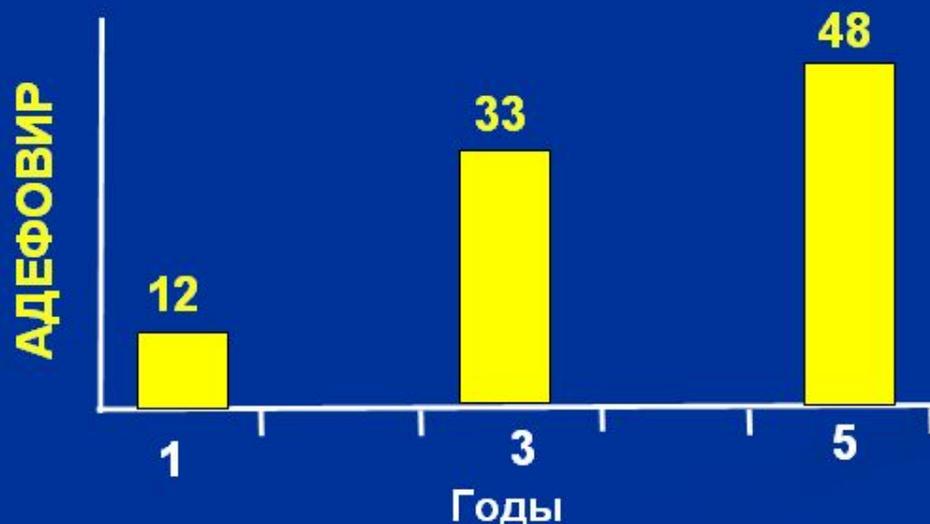
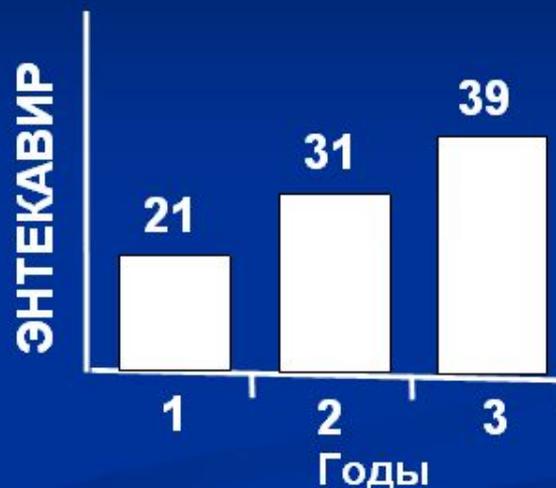


# ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО НВсAg- ГЕПАТИТА В

Эффективность лечения в течение 48/52 нед

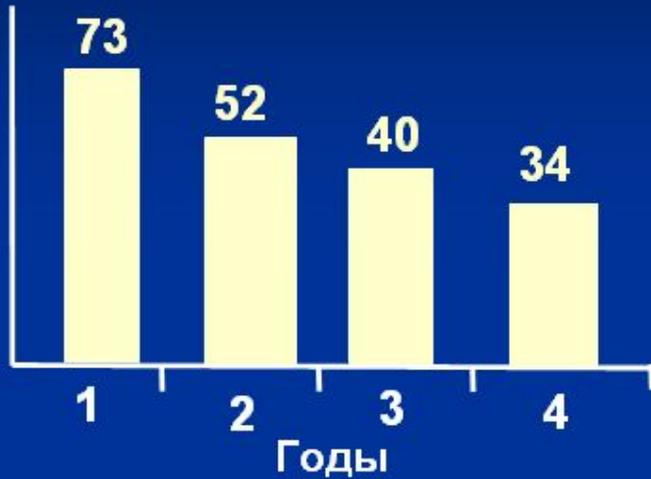


# СЕРОКОНВЕРСИЯ НВeAg (%) В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ АНАЛОГАМИ НУКЛЕОЗ(Т)ИДОВ

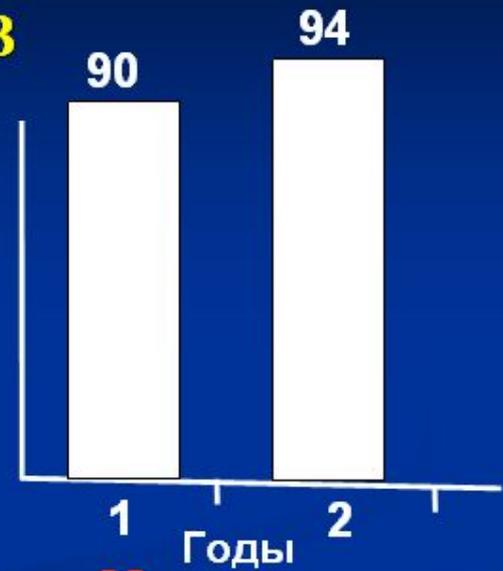


# СОХРАНЕНИЕ КЛИРЕНСА НВВ-ДНК ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ЛЕЧЕНИИ АНАЛОГАМИ НУКЛЕОЗ(Т)ИДОВ НВеAg- ГЕПАТИТА В

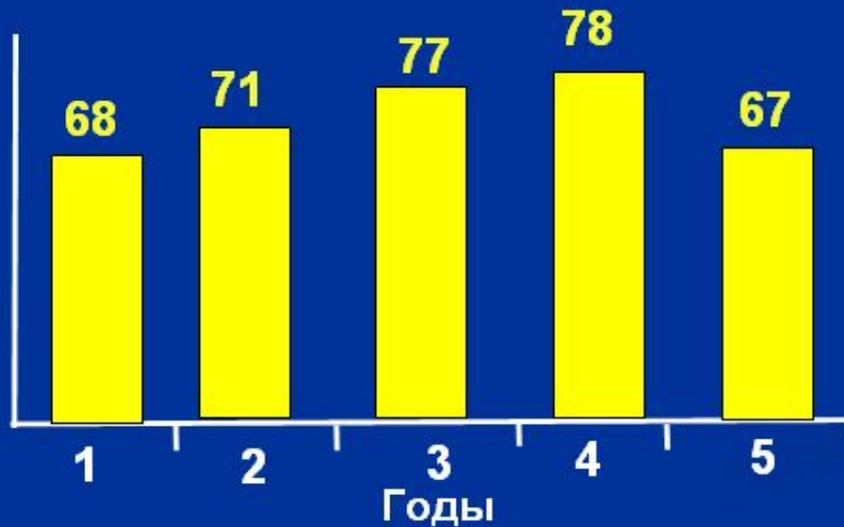
ЛАМИВУДИН



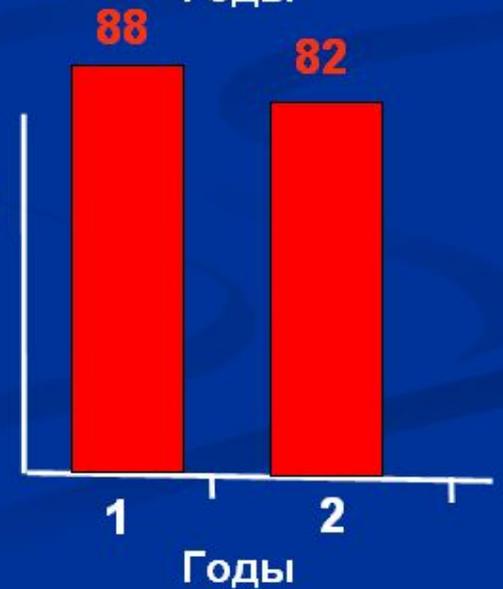
ЭНТЕКАВИР



АДЕФОВИР



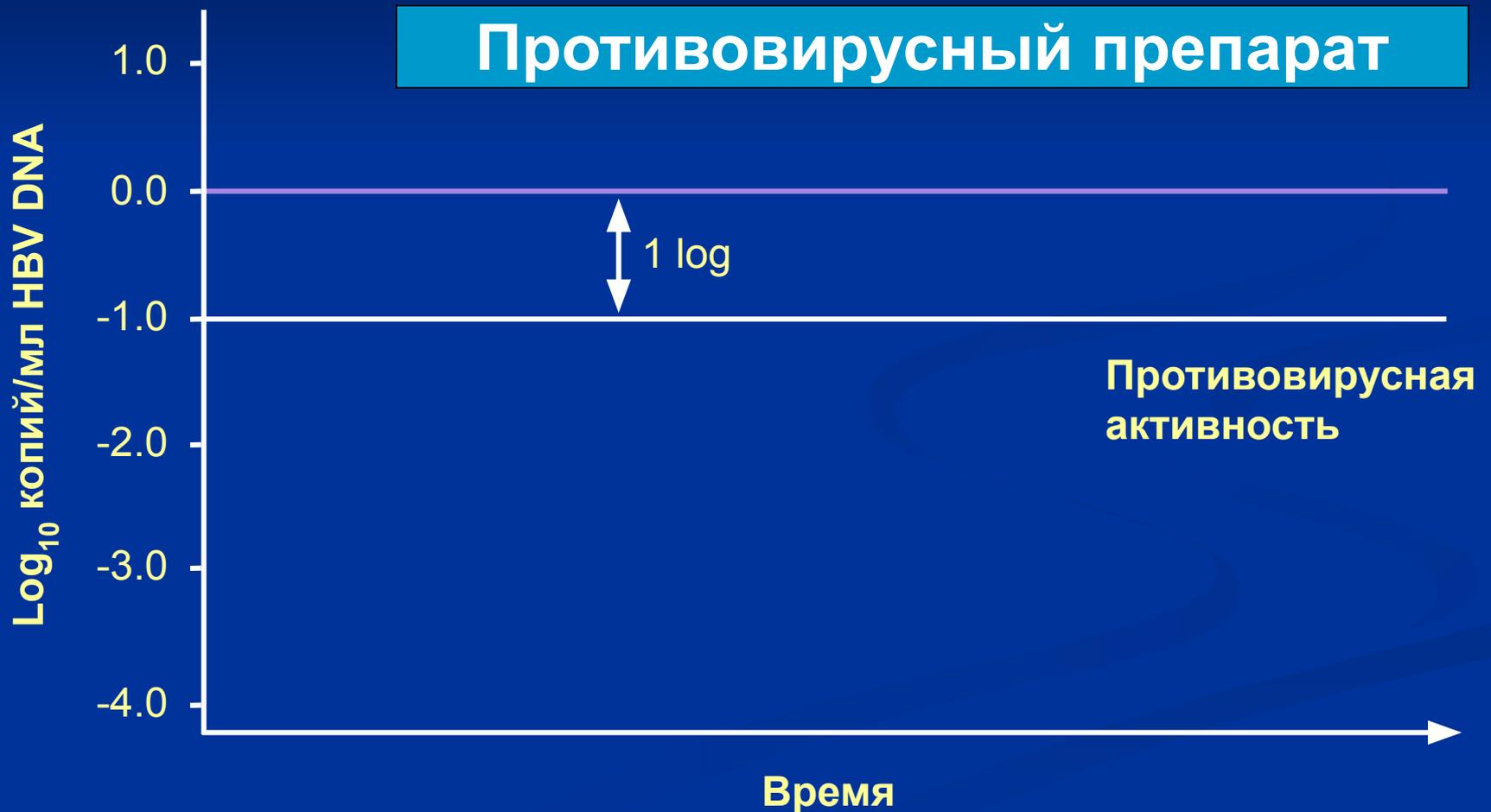
ТЕЛБИВУДИН



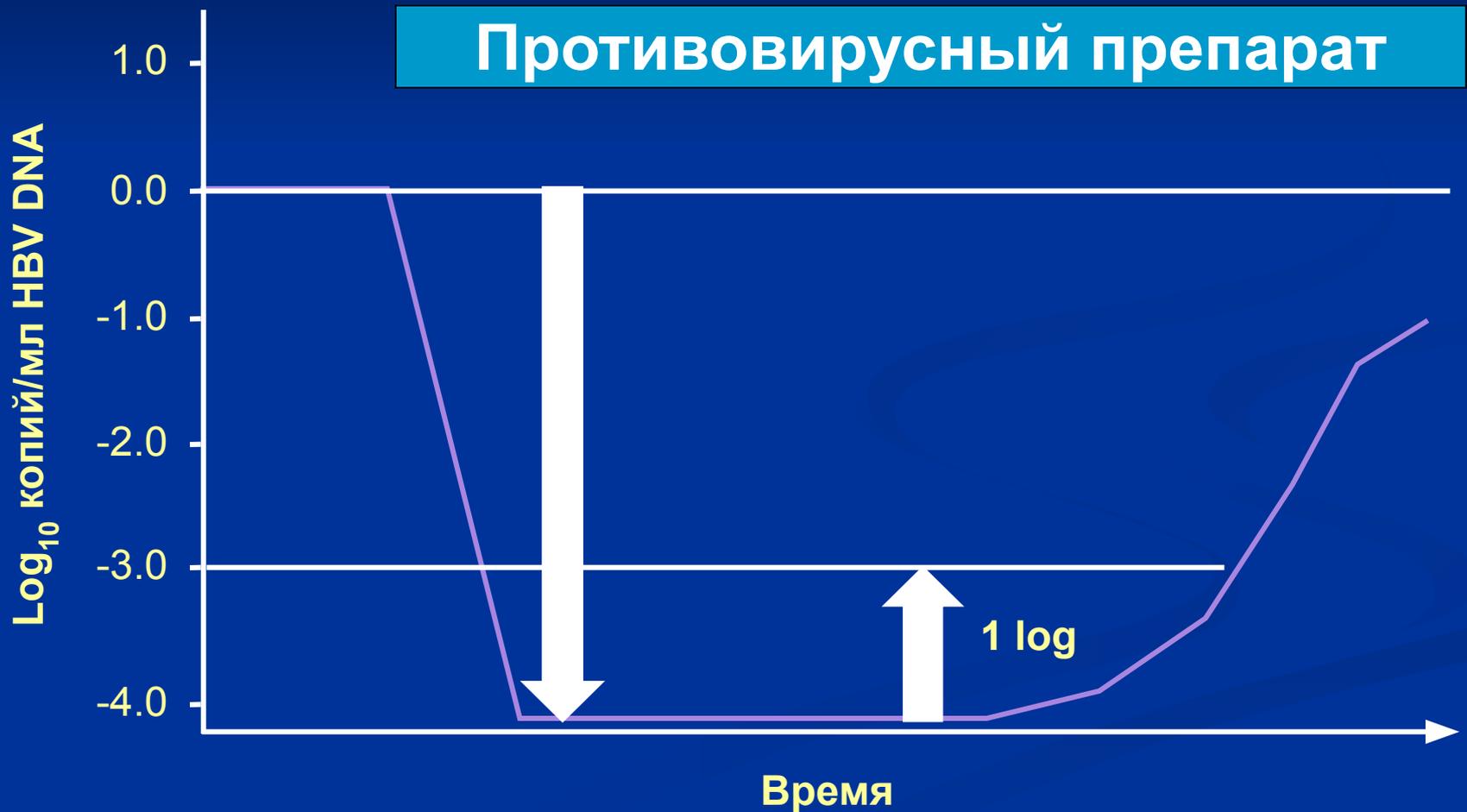
# Резистентность НВУ к лечению

Препараты	Резистентность
<b>ИНТЕРФЕРОН</b>	Нет
<b>ЛАМИВУДИН</b>	23% – 1 год; 71% – 4 года
<b>АДЕФОВИР</b>	0% – 1 год; 29% – 5 лет
<b>ПегИФН-<math>\alpha</math></b>	Нет
<b>ЭНТЕКАВИР</b>	<1% – 4 года; ~40% – 4 года при ЛАМ-Р
<b>ТЕЛБИВУДИН</b>	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- $\alpha$  или Пег-ИФН- $\alpha$  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  
+  $\geq 6$  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- $\alpha$

ЭНТЕКАВИР

Декомпенсированный  
цирроз



Комбинированная  
терапия

Нуклеотидный +  
нуклеозидный аналог

# Риск перинатального заражения HBV

- При наличии у матери HBeAg в сыворотке крови риск инфицирования новорожденного составляет около 90%
- В отсутствие HBeAg 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

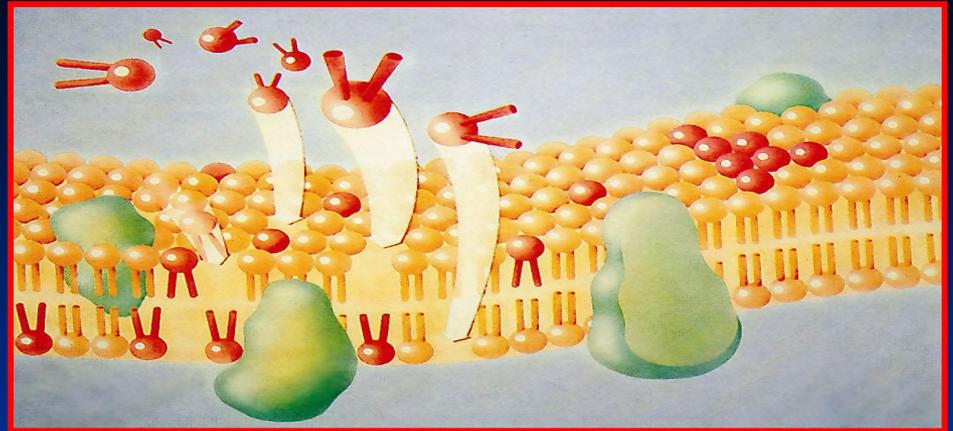
10 внутривенных инъекций по 10 мл;  
2 капсулы 3 раза в день – 2-3 месяца.

## Эсливер 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