

Современные аспекты хронического гепатита В

В. В. Макашова, Ж. Б. Понежева, Н. Т. Шапиева, Х. Г. Омарова

Хронический гепатит В (ХГВ) в настоящее время остается одной из основных проблем здравоохранения как в Российской Федерации, так и во всем мире. По данным ВОЗ в 2017 г. в мире насчитывалось около 257 млн человек с ХГВ, причем около 70% из них проживают в Азии. Ежегодно по данным ВОЗ от гепатита В умирает 1 млн человек, этот показатель занимает первое место среди причин смерти больных с патологией печени [1]. Большинство летальных исходов были обусловлены хроническими заболеваниями печени, такими как цирроз печени (ЦП) и гепатоцеллюлярная карцинома (ГКЦ), 720 тыс. и 470 тыс. случаев соответственно [2]. Экономический ущерб, ежегодно наносимый хроническим гепатитом В только для России, составляет десятки миллиардов рублей [3].

В зависимости от количества носителей HBsAg выделяют регионы с высоким (> 8%), умеренным (2–7%) и низким (< 2%) уровнем распространенности инфекции среди населения. Умеренная распространенность вируса гепатита В (ВГВ) характерна для Российской Федерации, Японии, Восточной и Южной Европы, Северной Африки, Индии, Пакистана, восточных регионов Южной Америки, высокая распространенность отмечается в странах Юго-Восточной Азии, Болгарии, Молдове, Саудовской Аравии, на Аляске, регионах бассейна Амазонки, низкий уровень — в Австралии, Западной Европе, США, Канаде, Центральной Америке, Чили и Аргентине [1].

В Российской Федерации официальная статистика распространенности парентеральных вирусных гепатитов ведется с 1999 г. и основывается на впервые выявленной заболеваемости в течение года, а кумулятивное число больных с данной патологией остается невыясненным. Благодаря приоритетному Национальному проекту в сфере здравоохранения, в рамках которого проводится массовая вакцинация против ВГВ, ситуация с острым гепатитом В (ОГВ) кардинально улучшилась. Так, если в 1999 г. заболеваемость ОГВ составила 43,7 на 100 тыс. населения, то в 2018 г. — 0,68 на 100 тыс. населения, при этом отмечается тенденция к росту заболеваемости хроническим гепатитом В (ХГВ) с 8,9 до 9,28 на 100 тыс. населения соответственно [3]. Лидирующие позиции в регистрации вновь выявленных больных ХГВ принадлежат Северо-Западному и Дальневосточному округам, где уровень заболеваемости ХГВ составил 15,6 и 31,1 на 100 тыс. населения. Анализируя современную ситуацию в различных регионах с заболеваемостью разными формами гепатита В, в 29 субъектах Российской Федерации выявлены превышающие среднероссийские уровни заболеваемости ХГВ, при этом в Камчатском крае они составили 122,8 на 100 тыс. населения, в Чукотском автономном округе — 53,0, в Мурманской области — 29,7 и Чувашской Республике — 25,6 [4]. Официальных данных, позволяющих оценить в целом ситуацию с инфекцией, вызываемой вирусом гепатита В, недостаточно. Большинство исследований, направленных на оценку ситуации с HBV-инфекцией, основывается на анализе результатов обследования общепринятых узких индикаторных групп населения (доноры, беременные, стационарные больные). Исследование, проведенное А. И. Павловым с соавт. (2008 г.) на базе ЦБКГ им. А. А. Вишневого, выявило HBsAg у 1,0% доноров крови и у 1,94% стационарных больных [5]. Распространенность HBsAg в Московском регионе составляет 4,1%. ХГВ наиболее распространен в активных репродуктивных возрастных группах 20–29 и 30–39 лет. За последние годы значительно увеличилась относительная доля HBsAg-позитивных женщин. Распространенность HBeAg-негативного варианта гепатита составляет 83,5%. У 63,3% обследованных HBsAg-позитивных лиц в сыворотке крови обнаружена ДНК ВГВ, а высокая вирусная нагрузка определена у 20,0% [6]. Эта ситуация вызывает беспокойство в связи с тем, что все эти лица являются потенциальными источниками дальнейшего распространения ВГВ и у 15–40% инфицированных в будущем возможно развитие ЦП, печеночной недостаточности (ПН) и ГКЦ [7].

Пути передачи ВГВ

Пути передачи ВГВ делят на искусственные (при проведении лечебно-диагностических и немедицинских манипуляций) и естественные. К последним относят передачу вируса вертикальным путем, заражение восприимчивых лиц при половых контактах с инфицированными и внутрисемейное распространение вируса, охарактеризованное как «кровно-контактный» путь передачи [8].

В РФ ситуация с путями передачи ВГВ за последние годы претерпела существенные изменения. Эпидемиологическое неблагополучие конца 90-х годов прошлого столетия было связано с эксплозивным ростом числа лиц, применявших инъекционные психотропные препараты и практикующих их использование в коллективах, не меняя игл и шприцев. В целом по стране в 1997 г. на долю заражений при инъекционном введении наркотических препаратов приходилось 28,7% от всех случаев ОГВ. Эта доля варьировала в различных федеральных округах — от 13,5% в Дальневосточном до 55,2% в Уральском. Наибольшее значение в распространении ВГВ имело парентеральное употребление наркотических средств в возрастных группах 15–19 и 20–29 лет, где его доля в общей структуре путей передачи ВГВ доходила до 46,0% и 40,0% соответственно. В последующие десятилетия прослеживается отчетливое снижение удельного веса заразившихся лиц при внутривенном введении психотропных препаратов до 16,9% от суммы всех больных ОГВ. В наиболее подверженных наркомании возрастных группах 20–29 лет этот показатель снизился более чем в 2 раза — до 20,0–

22,0% [4, 8].

Медицинские манипуляции, проводимые с нарушением целостности кожных покровов и слизистых, в 90-е годы прошлого столетия приводили к инфицированию ВГВ довольно часто — так, в 1997 г. на их долю в РФ приходилось 18,4% от всех случаев ОГВ [8]. Спустя десятилетие этот показатель значительно (более чем в 3 раза) снизился и составил всего 5,3%, из которых 70% обусловлены профессиональным заражением в амбулаторно-поликлинических учреждениях. На долю оперативных вмешательств, приведших к заражению, приходится 19%. До сих пор сохраняется возможность инфицирования, связанная с гемотрансфузиями [9, 10].

Исследования показали, что заражение пациентов от инфицированных медработников встречается очень редко. Центры по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) не используют уровень ДНК ВГВ в сыворотке крови как критерий для ограничения проведения опасных в эпидемическом плане манипуляций [11]. В некоторых европейских странах используют пороговый уровень ДНК ВГВ (в пределах от 200 до 20 000 МЕ/мл) для решения вопроса о возможности выполнения HBsAg-положительными медработниками процедур, сопряженных с возможностью распространения инфекции [12].

Риск инфицирования после переливания крови и трансплантации органов от людей с отсутствием антител к HBcAg варьирует по разным данным от 0% до 13%, а при трансплантации печени от донора с отрицательным HBsAg и наличием антител к сердцевинному антигену (anti-HBc) — около 75%, что связано с отсутствием специфического противовирусного иммунитета у реципиента. При трансплантации печени от anti-HBc-положительного донора реципиенту с отсутствием иммунитета необходимо назначение противовирусной терапии против вирусного гепатита В для предотвращения риска развития заболевания [13].

В Московском регионе эпидемиологическая ситуация с гепатитом В характеризуется все большим преобладанием полового пути передачи вируса. В целом по стране доля естественных путей передачи за последние годы увеличилась более чем в 3 раза, с 12,7% до 39,1% [4]. Активизация полового пути передачи ВГВ обусловлена значительной либерализацией сексуальных отношений в нашей стране. В дополнение к этому установлено, что 90,0% потребителей инъекционных наркотиков имеют половые контакты с лицами, не употребляющими психотропные препараты [6, 8–10].

Особое беспокойство вызывает высокая вероятность вертикальной или перинатальной передачи ВГВ. Об этом свидетельствует высокая частота выявления HBsAg у беременных [14]. Средняя распространенность ВГВ-инфекции у беременных женщин в странах с низким и средним уровнем доходов, по данным систематического обзора, включающего 158 исследований (1950–2010 гг.), составляет 4,3% [15]. В Москве HBsAg определялся у 1,7% беременных. Позднее при динамическом клинико-лабораторном обследовании 42 детей, родившихся у HBsAg-положительных женщин, инфицирование ВГВ было выявлено у 19,0% детей, а еще у 7,1% ко второму полугодю жизни отмечалось увеличение печени и селезенки и наличие антител к поверхностному антигену [8]. Риск хронизации вирусного гепатита В после перенесенной острой стадии заболевания различен у разных возрастных групп: от 90% у новорожденных от HBsAg-положительных матерей, 25–30% у детей до 5 лет и менее 5% у взрослых [16].

Для снижения риска распространения инфекции в пределах семьи HBsAg-положительным людям рекомендуется ряд элементарных, но при этом довольно эффективных мероприятий — вакцинация половых партнеров, правила личной гигиены и др. [17]. В развитых странах, где проводится вакцинация против гепатита В среди большинства младенцев и подростков, возможность перинатального распространения гепатита В чрезвычайно низка. В этих странах главенствующие позиции в распространении инфекции принадлежат половому пути передачи и употреблению инъекционных наркотиков.

Роль вакцинации в предотвращении распространения ВГВ

Наиболее эффективным способом профилактики гепатита В является вакцинация. Вакцины против гепатита В эффективны и безопасны, применяются во многих странах мира на протяжении многих лет. В Российской Федерации иммунизация населения против гепатита В проводится в рамках национального календаря профилактических прививок с 1996 г. Прививки против этой инфекции проводятся бесплатно детям и взрослым в возрасте до 55 лет, ранее не привитым против этой инфекции. С 2000 г. в России против гепатита В было привито около 100 млн детей, подростков и взрослых. В 2017 г. вакцинировано около 3 млн человек, в том числе 1,7 млн детей. В соответствии с последним Приказом Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям», плановой трехкратной вакцинации подлежат новорожденные, первое введение вакцины должно быть проведено в течение 12 часов после родов. Столь раннее введение вакцины направлено на минимизацию риска перинатального инфицирования и предотвращение развития ОГВ. При отсутствии вакцинации ОГВ у новорожденных в 90% случаев переходит в хроническую форму [28]. Значимым является тот факт, что 48% детского населения земного шара в возрасте до года получили трехкратную вакцинацию против гепатита В. Вакцинация против вирусного гепатита В проводится по схеме 0–1–6 (первая доза — в начальный момент вакцинации, вторая доза — через месяц после 1 прививки, третья доза — через 6 месяцев от начала иммунизации). Детям, не получившим прививки в возрасте до 1 года и не относящимся к группам риска, а также подросткам и взрослым, не привитым ранее, вакцина вводится по аналогичной схеме.

Благодаря комплексу профилактических и противоэпидемических мероприятий заболеваемость острыми вирусными гепатитами В и С в России продолжает снижаться. В 2017 г. показатели заболеваемости острыми гепатитами В и С в стране достигли самых низких за все годы наблюдения уровней — 0,9 и 1,22 случая на 100 тыс. населения соответственно.

К концу 2017 г. вакцина против гепатита В для детей грудного возраста была введена на общенациональном уровне в 187 странах. Глобальный охват тремя дозами вакцины против гепатита В оценивается на уровне 84%, а в странах западной части Тихого океана достигает 93%. Кроме того, в 105 странах введена иммунизация новорожденных одной дозой вакцины против гепатита В в течение первых 24 часов жизни, и глобальный удельный вес иммунизации составляет 43% [19]. Своевременный охват вакцинацией против гепатита В детей по достижении 12 месяцев в 2017 г. составил 97,15% (в 2016 г. — 96,9%). Этот показатель на протяжении последних 6 лет держится на уровне 96,61–97,28% [20].

Клинический процесс ХГВ

Клинический процесс ХГВ не является прямолинейным, для него характерны периоды ремиссии и обострения, на него влияет большое количество разнообразных факторов. Ведущими региональными и национальными ассоциациями гепатологов (Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD), Европейская ассоциация по изучению печени (European Association for the Study of the Liver, EASL)) предложены классификация и детальные диагностические критерии стадий и степени активности ХГВ [21].

Прогноз развития гепатита В зависит от репликации вируса, уровня вирусной нагрузки, генотипа, наличия и характера мутации вируса, уровня трансаминаз, выраженности фиброза, сопутствующих заболеваний, факторов образа жизни и др. [22].

Этапы естественного течения ХГВ и клинические формы

На сегодняшний день принято определение ХГВ — это инфекция, вызванная вирусом гепатита В, длящаяся более 6 месяцев и характеризующаяся некрвоспалительным поражением печени [23]. Согласно международной классификации болезней 10-го пересмотра, применяемой в России, применительно к ХГВ выделяют:

- B18.0 Хронический вирусный гепатит В с дельта-агентом;
- B18.1 Хронический вирусный гепатит В без дельта-агента;
- Z22.5 Носительство возбудителя вирусного гепатита.

Однако, несмотря на эту номенклатуру, у значительного числа пациентов разовое выявление маркеров репликации ВГВ, а также маркеров активности болезни не позволяет немедленно классифицировать одну из фаз. В большинстве случаев необходим последовательный мониторинг сывороточного уровня HBeAg, ДНК ВГВ и уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ).

Фазы хронической инфекции ХГВ не обязательно являются последовательными. Согласно последнему докладу EASL от 2017 г. различают следующие фазы.

- **Фаза 1:** HBeAg-положительная хроническая инфекция ВГВ, ранее называемая фазой «иммунной толерантности»; характеризующаяся наличием сывороточного HBeAg, высоким уровнем ДНК ВГВ, АЛТ постоянно в пределах нормы (≤ 40 МЕ/л). В печени присутствует минимальное или вообще отсутствует некротическое воспаление или фиброз, но имеется высокий уровень интеграции ДНК ВГВ и ускоренное деление гепатоцитов. Эти пациенты очень заразны из-за высокого уровня ДНК ВГВ. Эта фаза более продолжительная у пациентов и часто выявляемая у инфицированных перинатально; ассоциируется с сохраненной функцией Т-клеток иммунной системы. Частота спонтанного исчезновения HBeAg на этом этапе очень мала.
- **Фаза 2:** HBeAg-положительный хронический гепатит В характеризуется наличием HBeAg, высоким уровнем ДНК ВГВ и повышенным уровнем АЛТ. В печени наблюдается умеренное или тяжелое воспаление и ускоренное прогрессирование фиброза. Большинство пациентов могут добиться сероконверсии HBeAg и подавления ДНК ВГВ и войти в фазу HBeAg-отрицательной инфекции. Сероконверсия HBeAg у таких пациентов обычно происходит у подавляющего большинства (до 90%) в пубертатном возрасте. Ежегодный процент сероконверсии HBeAg составляет в среднем от 8% до 12% ежегодно.
- **Фаза 3:** HBeAg-негативная хроническая инфекция ХГВ, ранее называемая фазой «пассивного носителя», характеризуется наличием сывороточных антител к HBeAg (анти-HBe), неопределяемым или низким (< 2000 МЕ/мл) уровнем ДНК ВГВ и нормальной активностью АЛТ. Однако у некоторых пациентов на этой фазе могут быть уровни ДНК ВГВ > 2000 МЕ/мл, сопровождающиеся устойчиво нормальной АЛТ, минимальной некрвоспалительной активностью печени и слабым фиброзом. Уменьшение и/или сероконверсия HBsAg могут возникать спонтанно в 1–3% случаев в год. Обычно у таких пациентов может наблюдаться низкий уровень HBsAg сыворотки (< 1000 МЕ/мл).
- **Фаза 4:** HBeAg-отрицательный хронический гепатит В характеризуется отсутствием HBeAg сыворотки, как

правило, с обнаруживаемым анти-НВе, а также постоянным или колеблющимся от умеренного до высокого уровнем сывороточной ДНК ВГВ (часто ниже, чем у пациентов с положительным НВеАг), а также изменяющимися или постоянно повышенными значениями АЛТ. При гистологии печени обнаруживаются некровоспаление и фиброз. Эта фаза связана с низкими темпами спонтанной ремиссии.

- **Фаза 5:** отрицательная НВsАг фаза характеризуется отсутствием в сыворотке НВsАг и положительными антителами к НВсАг (анти-НВс), с или без выявляемых антител к НВsАг (анти-НВs). Эта фаза также известна как «скрытая инфекция HBV». В редких случаях отсутствие НВsАг может быть связано с чувствительностью анализа, используемого для обнаружения. Пациенты в этой фазе имеют нормальные значения АЛТ и обычно, но не всегда, не обнаруживаемый уровень ДНК ВГВ сыворотки. ДНК ВГВ часто выявляется при биопсии печени. Уменьшение НВsАг до начала цирроза связано с минимальным риском цирроза, декомпенсации и ГЦК и улучшением выживаемости. Однако если цирроз развился до исчезновения НВsАг, у пациентов остается риск ГЦК. Иммуносупрессия может приводить к реактивации ХГВ у таких пациентов [21].

Факторами, предрасполагающими к увеличению риска развития цирроза печени, у пациентов с ХГВ являются: пожилой возраст, длительность инфицирования, генотип С вируса гепатита В, высокий уровень ДНК ВГВ, умеренное потребление алкоголя, ко-инфекция вирусами гепатитов С, D и ВИЧ, а также другие вредные привычки [24].

К совокупности факторов, увеличивающих риск развития ГЦК, относятся мужской пол, наследственная предрасположенность к ГЦК, пожилой возраст, эпизоды повторного появления НВеАг после сероконверсии, формирующийся цирроз печени, генотип С вируса гепатита В, мутации в «сog»-области промотора и ко-инфекция с вирусным гепатитом С [25]. Хотя цирроз печени является значимым фактором риска для ГЦК, 30–50% случаев карцином, связанных с гепатитом В, происходят при отсутствии цирроза печени [26]. Несколько проведенных масштабных когортных исследований в Азии продемонстрировали, что наличие НВеАг и высоких уровней ДНК ВГВ является независимым фактором риска для последующего развития ЦП и ГЦК [27]. По результатам исследований выявлено, что большинство инфицированных были заражены перинатально, а средний возраст развития осложнений равнялся приблизительно 40 годам. Следовательно, высокий уровень репликации вируса на протяжении более четырех десятилетий связан с повышенным риском ГЦК [28].

У некоторых людей без наличия НВsАг и анти-НВs могут быть обнаружены анти-НВс. Изолированные анти-НВс выявляются в следующих случаях:

- Анти-НВс (суммарные) могут быть индикатором хронического течения вирусного гепатита В, у этих людей титр НВsАг уменьшился ниже уровня чувствительности тест-систем, но в этом случае часто обнаруживается наличие ДНК ВГВ, особенно при исследовании биоптата печени. Эта ситуация весьма характерна среди людей из регионов с высокой распространенностью вирусного гепатита В или у лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) или вирусом гепатита С [13].
- Наличие анти-НВсIgG может быть маркером сформированного иммунитета после перенесенной инфекции. У этих лиц титр анти-НВs снизился до необнаруживаемого уровня, но он может возрасти после одной дозы вакцины против вирусного гепатита В [29].
- Наличие анти-НВс может быть ложноположительным результатом, особенно у людей из регионов с низкой распространенностью инфекции и не входящих в группу риска по гепатиту В. Эти люди отвечают на вакцинацию против гепатита В подобно тем, у кого нет никаких маркеров гепатита В [29].
- Антитела к НВсАг (суммарные) могут быть единственным маркером инфекции во время фазы «окна» острого гепатита В, таким пациентам необходимо проверить наличие анти-НВсIgM [17].

Существует мнение, что различные генотипы вируса гепатита В оказывают влияние на клиническое течение и результаты лечения этой болезни. У вируса гепатита В идентифицировано 8 генотипов, обозначаемых латинскими буквами от А до Н, каждый из которых разделяется на несколько субгенотипов [30]. Распространение генотипов ВГВ географически детерминировано. Анализ распространенности различных генотипов ВГВ в отдельных регионах России демонстрирует доминирование генотипа D, так, в Сибирском федеральном округе на долю генотипа D приходится 84%, генотипа А — 16%. В Москве и Московской области генотип D определяется у 89,4 обследованных, генотипы А и С встречаются с частотой 6,5% и 0,4% соответственно [31].

Проведенные в Азии исследования показывают, что вирус генотипа С в отличие от вируса генотипа В приводит к более тяжелым поражениям печени с большим риском развития ГЦК. Возбудители генотипа В, возможно, приводят к сероконверсии НВеАг в более раннем возрасте по сравнению с вирусами генотипа С. Различные генотипы ВГВ не оказывают выраженного влияния на результаты проводимой терапии с применением нуклеозидных и нуклеотидных препаратов, однако прослеживается зависимость между различными генотипами вируса и результатами интерферонотерапии. Так, более выраженный ответ на интерферонотерапию получен при наличии генотипов возбудителя А и В по сравнению с его генотипами D и С, а сероконверсия НВеАг после терапии пегилированным рег-а-2а-интерфероном у пациентов с вирусом генотипа А наблюдалась чаще [31]. Аналогичные данные получены при проведении терапии рег-а-2b-интерферонами. По их результатам частота сероконверсии НВеАг возрастает у пациентов с вирусами генотипов А и В [32].

Еще одним фактором, влияющим на течение ХГВ, является возможная мутация ВГВ. Частота мутации вируса

гепатита В приблизительно в 10 раз выше, чем у любого другого ДНК-содержащего вируса. В современной клинической практике выделяют 4 возможных варианта вируса гепатита В: дикий тип вируса гепатита В, мутанты с мутацией в «pre-core»-области промотора, мутанты с мутацией в «core»-области промотора и различные мутанты вследствие противовирусной терапии [33]. Мутации G1896A встречались значительно чаще при фульминантных формах (53%), чем при обычном течении (9%). Аналогичные показатели касаются и мутации A1762T/G1764A, в этом случае соотношение составило 50% к 17% [34]. Учеными из AASLD продемонстрировано, что по данным ПБП у HBsAg-позитивных лиц с нормальным уровнем АЛТ в сыворотке крови в 77% случаев отмечаются признаки фиброза печени, а в 46% случаев — выраженный фиброз [35].

На сегодняшний день все большую распространенность получают методы неинвазивной диагностики фиброза печени, наиболее распространенный из них — транзиентная эластометрия. Принцип эластометрии основан на взаимосвязи эластичности ткани и степени фиброза: чем ниже эластичность (то есть чем плотнее ткань печени), тем более выражен фиброз [36].

По данным метаанализа 9 исследований, в которых сравнивалась диагностическая точность эластометрии и биопсии печени у больных ЦП, суммарная диагностическая чувствительность метода составила 87%, специфичность — 91%. При умеренном и тяжелом фиброзе (F2-F4) суммарная диагностическая чувствительность эластометрии составила 70%, специфичность — 84% [37].

Тактика ведения пациента

Согласно рекомендациям AASLD от 2017 г., первоначальная оценка пациента с ХГВ должна включать полную историю болезни, физическое обследование, оценку активности и тяжести заболевания печени и маркеров ХГВ.

1. Оценка тяжести заболевания печени важна для лечения и контроля ГЦК. Она основана на физическом осмотре и биохимических параметрах (АСТ, АЛТ, ГГТ, ЩФ, билирубин и сывороточный альбумин и гамма-глобулины, развернутый анализ крови и протромбиновое время). Всем пациентам рекомендуется абдоминальное ультразвуковое исследование печени. Биопсия печени или неинвазивное исследование должны проводиться для определения активности заболевания в тех случаях, когда биохимические данные и показатели ХГВ-маркеров дают неубедительные результаты. Результаты транзиентной эластографии могут быть искажены в случае сильного воспаления, связанного с высокими уровнями АЛТ, и при интенсивном жировом гепатозе.
2. Выявление HBeAg и анти-HBe важно для определения фазы ХГВ.
3. Измерение уровня ДНК ВГВ в крови имеет важное значение для диагностики, определения фазы заболевания, выбора лечения и последующего мониторинга пациентов.
4. Количественный анализ HBsAg может быть полезным при HBeAg-отрицательном ХГВ и у пациентов, получающих интерферон-альфа.
5. Генотип ХГВ не обязателен для первоначальной оценки, хотя он может оказаться полезным для отбора пациентов, которые будут получать интерферонотерапию для прогнозирования ее эффективности и риска развития ГЦК.
6. Больные с сопутствующим (алкогольное, аутоиммунное, метаболическое) заболеванием печени, со стеатозом или стеатогепатитом и инфекциями, ассоциированными с вирусами гепатита D (HDV), C (HCV) и ВИЧ, должны систематически обследоваться и получать индивидуализированную терапию [21].

Вопрос о назначении терапии необходимо решать, если в результатах биопсии присутствуют умеренные или выраженные признаки воспалительного процесса или фиброза [38]. Если уровень АЛТ в течение 3–6 месяцев повышен больше чем в 2 раза, определяется HBeAg и ДНК ВГВ более 20 000 МЕ/мл, рекомендуется проведение биопсии печени (или эластографии) и назначение противовирусной терапии.

Для носителей ВГВ, у которых определяются анти-HBe и уровень ДНК ВГВ < 2000 МЕ/мл, необходим мониторинг АЛТ каждые 3 месяца в течение года после установления диагноза, для подтверждения того факта, что они на самом деле находятся в неактивной фазе заболевания, а далее с интервалом 6 месяцев. Если уровень АЛТ при такой периодичности обследования фиксируется на повышенном уровне, то становится необходимым более частый мониторинг.

EASL представила на конгрессе в Амстердаме в 2017 г. обновленные рекомендации по ведению пациентов с ВГВ:

- Начало терапии всем пациентам с определяемой вирусной нагрузкой при уровне выше 2000 МЕ/мл и повышенными уровнями АЛТ, и/или с доказанным фиброзом печени, или некровоспалительными изменениями печени.
- Пациентам с компенсированным или декомпенсированным ЦП терапия рекомендована при любой вирусной нагрузке и независимо от уровня АЛТ (уровни доказательности I [A]).
- Пациентам с вирусной нагрузкой более 20 000 МЕ/мл и двукратным повышением АЛТ от верхней границы популяционной нормы также рекомендовано начало терапии (уровень доказательности II [A]).
- Пациентам старше 30 лет, HBeAg-положительным, с нормальным уровнем АЛТ и высокой вирусной нагрузкой, вне зависимости от тяжести поражения печени, также рекомендовано начало терапии (уровень

доказательности III [B]).

- Рекомендована терапия и пациентам, вне зависимости от обнаружения HBeAg, при наличии ЦП или ГЦК в семейном анамнезе (уровень доказательности III [B]).

Уровень репликации ВГВ представляет собой самый сильный единичный прогностический биомаркер, связанный с прогрессированием заболевания и долгосрочным результатом ХГВ.

В России на сегодняшний день медицинская помощь пациентам с ХГВ регламентирована такими основополагающими документами, как методические указания и стандарты медицинской помощи больным хроническим гепатитом [39–43].

Заключение

Гепатит В остается насущной медико-социальной проблемой для всего мирового сообщества, несмотря на эффективную национальную программу по вакцинопрофилактике. Постоянное своевременное выявление инфицированных вирусом гепатита В и определение фазы клинического заболевания, адекватное диспансерное наблюдение и своевременная противовирусная терапия являются необходимыми и актуальными вопросами. Соблюдение рекомендаций EASL и регламентируемых документов Министерства здравоохранения РФ позволит улучшить эпидемиологическую ситуацию, уменьшить возможные осложнения и улучшить прогноз хронического гепатита В.

Литература

1. Глобальный доклад по гепатиту, 2017 г. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255898/WHO-HIV-2017.06-rus.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255898/WHO-HIV-2017.06-rus.pdf?jsessionid=A1EFB8E9084400892E2D0F2B07C0C37E?sequence=1); jsessionid=A1EFB8E9084400892E2D0F2B07C0C37E?sequence=1.
2. Liu T. T. A case-control study of the relationship between hepatitis B virus DNA level and risk of hepatocellular carcinoma in Qidong, China // World J Gastroenterol. 2008. 14 (19). P. 3059–3063.
3. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь–декабрь 2018 г. http://www.rospotrebnadzor.ru/activities/statisticalmaterials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277.
4. Онищенко Г. Г., Жебрун А. Б. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. Справочник. СПб: НИИЭМ им. Пастера, 2011. 116 с.
5. Павлов А. И. с соавт. Клиническое значение выявления HBsAg и anti-HCV у больных многопрофильного стационара и доноров крови // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2008, № 2 (18), с. 28–35.
6. Вознесенский С. Л., Кожевникова Г. М., Чуланов В. П., Голуб В. П. Распространенность и лабораторная характеристика хронического гепатита В в Москве // Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр. 2014; 1; 33–38.
7. Azam F. Koulaouzidis. Hepatitis B virus and hepatocarcinogenesis // Ann Hepatol. 2008. 7 (2). P. 125–129.
8. Шахгильдян И. В., Михайлов М. И., Онищенко Г. Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. 384 с.
9. Абдурахманов Д. Т. Хронический гепатит В и D: библиотека врача-специалиста. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 286 с.
10. Михайлов М. И., Малинникова Е. Ю., Потемкин И. А. и др. Эпидемиология вирусных гепатитов // Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии. 2013. № 1. С. 78–85.
11. CDC. Recommendations for preventing transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis B virus to patients during exposureprone invasive procedures // MMWR1991; 40: 1–7.
12. Gunson R. N., Shouval D., Roggendorf M., Zaaijer H., Nicholas H., Holzmann H. et al. Hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infections in health care workers (HCWs): guidelines for prevention of transmission of HBV and HCV from HCW to patients // J Clin Virol. 2003; 27: 213–230.
13. Lok A. S. F. AASLD Practice Guidelines: Chronic hepatitis B: update 2009 / A.S.F Lok, B.J. McMahon // Hepatology. 2009. Vol. 50. № 3.
14. Gambacin-Gelwan M. Hepatitis B in pregnancy // Clin. Liver dis. 2007; 11: p. 945–963.
15. Velu P. P., Gravett C. A., Roberts T. K. et al. Epidemiology and aetiology of maternal bacterial and viral infections in low- and middle-income countries // J. Glob. Health. 2011. Vol. 1, № 2. P. 171–188.
16. Shiraki K. Perinatal transmission of hepatitis B virus and its prevention // J Gastroenterol Hepatol. 2000, May; 15 Suppl: E11-5.
17. Lok A. S. F., McMahon B. J. PRACTICE GUIDELINES by the American Association for the Study of Liver Diseases // Hepatology. 2007; Vol. 45, № 2, 507–539.
18. URL: http://rospotrebnadzor.ru/deyatelnost/epidemiologicalsurveillance/?element_ID=5575.
19. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>.
20. Афиногенова В. П., Костинов М. П. Вакцинация против гепатита В пациентов, страдающих хроническими заболеваниями печени и хроническими вирусными гепатитами // Лечащий Врач. 2011. № 2. С. 66–68.
21. URL: <http://www.easl.eu/medias/cpg/management-of-hepatitis-B-virus-infection/English-report.pdf>.
22. Heathcote, Abbas Z., Alberti A. et al. Hepatitis B // World Gastroenterology Organization Practice Guideline J. 2008, September.

23. Ющук Н. Д., Климова Е. А., Знойко О. О. и др. Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2010; 6: 23–26.
24. Jee S. H., Ohr H., Sull J. W. et al. Cigarette smoking, alcohol drinking, hepatitis B, and risk for hepatocellular carcinoma in Korea // J Natl Cancer Inst. 2004. № 96, p. 1851–1856
25. Ohata K., Hamasaki K., Toriyama K. et al. High viral load is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection // J Gastroenterol Hepatol. 2004. 19 (6). P. 670–675.
26. Бурневич Э. З., Лопаткина Т. Н. Современные представления о гепатоцеллюлярной карциноме // Рус. врач. 2011. № 12. С. 12–17.
27. Park J. Y., Park Y. N., Kim D. Y. et al. High prevalence of significant histology in asymptomatic chronic hepatitis B patients with genotype C and high serum HBV DNA levels // J Viral Hepat. 2008. № 19. P. 615–621.
28. Bosch F. X., Ribes J., Cleries R., Diaz M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma // Clin Liver Dis. 2005; 9: 191–211.
29. Lok A. S., Lai C. L., Wu P. C. Prevalence of isolated antibody to hepatitis B core antigen in an area endemic for hepatitis B virus infection: implications in hepatitis B vaccination programs // Hepatology. 1988; 8: 766–770.
30. Fujie H., Mariya K., Shintani Y. et al Hepatitis B virus genotypes and hepatocellular carcinoma in Japan // Gastroenterology. 2001. № 120. P. 1564–1565.
31. Хазанов А. И. Гепатоцеллюлярная карцинома. В кн.: Гастроэнтерология и гепатология: пособие для врачей. М.: 4ТЕ Арт, 2011. С. 759–766.
32. Кучерявый Ю. А., Стукова Н. Ю., Ахтаева М. Л. Хронический гепатит, цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома — звенья одной// Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2012, № 5, 3–11.
33. Keef E. B. et al. A Treatment Algorithm for the Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States: An Update // Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2006, Vol. 4, № 8, 1–27.
34. Ozasa A. et al. Influence of Genotypes and Mutations on Fulminant or chronic Outcome of Acute Hepatitis B Virus Infection // J Hepatol. 2006, Vol. 44, № 2, 326–334.
35. Beel S. J. 56-th AASLD2005 // Hepatology. 2005. № 42. Suppl. 1
36. Yoneda M., Fujita K. et al. Transient elastography in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) // Gut. 2007. № 56 (9). P. 1330–1331.
37. Исаков В. А. Как определять выраженность фиброза печени и зачем? // Клин, гастроэнтерол. гепатол. 2008. Т. 1, № 2. С. 72–75.
38. Zhang S., Ristau J. T., Trinh H. N. et al. Undertreatment of Asian chronic hepatitis B patients on the basis of standard guidelines: a community-based study.// Dig Dis Sci. 2012, May; 57 (5): 1373–1383.
39. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 571 от 26 июля 2006 г. «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным хроническим гепатитом».
40. Ивашкин В. Т. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом В // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014. Т. 3, № 2. С. 58–88.
41. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28 февраля 2008 г. № 14 г. Москва «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.1.2341–08».
42. Методические указания «МУ 3.1.2792–10.3.1.Профилактика инфекционных болезней. «Эпидемиологический надзор за гепатитом В», утвержденные Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 20.12.2010 г.
43. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации «О мероприятиях, направленных на ликвидацию острого гепатита В в Российской Федерации» от 30 мая 2012 г. № 34. М., 2012. 9 с.

Н. Т. Шапиева¹

Ж. Б. Понежева, доктор медицинских наук

В. В. Макашова, доктор медицинских наук, профессор

Х. Г. Омарова

ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва

¹ Контактная информация: drbadalova@yandex.ru

Современные аспекты хронического гепатита В/ Н. Т. Шапиева, Ж. Б. Понежева, В. В. Макашова, Х. Г. Омарова

Для цитирования: Лечащий врач № 5/2019; Номера страниц в выпуске: 82-87

Теги: заболевания печени, фиброз, инфекция, профилактика