

**Министерство здравоохранения Российской Федерации**

**РЕКОМЕНДАЦИИ  
по диагностике и лечению  
взрослых больных  
гепатитом В**

**Москва  
2014**

## ОТ АВТОРОВ

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в последнее десятилетие в различных областях изучения вирусного гепатита В, это заболевание остается острой проблемой для врача клинической практики, нередко вызывая значительные затруднения как при постановке диагноза, так и при проведении противовирусной терапии. Это связано в большой степени с новыми подходами к пониманию патогенеза естественного течения хронического гепатита В, которые позволяют в настоящее время выделять различные фазы развития болезни, при которых специфическое противовирусное лечение целесообразно или оно является не показанным. При этом непростой задачей является анализ критериев, которые позволяют правильно диагностировать ту или иную фазу болезни. Далеко не всегда клиницисты в полной мере знакомы с подходами к современной трактовке особенностей формирования фиброза в ткани печени при вирусном гепатите В и возможностью его обратного развития при адекватном противовирусном лечении. Нередко затруднения возникают и при оценке результатов молекулярно-биологического исследования вируса гепатита В, его мутационных особенностей, определяющих устойчивость вируса к противовирусным препаратам. Кроме того, в последние годы созданы лекарственные препараты, относящиеся к различным фармакологическим группам, при помощи которых становится возможным лечение вирусного гепатита В. Перечень этих средств достаточно широк и требуются новые знания для того, чтобы верно определить категорию лиц, подлежащих противовирусной терапии, время начала лечения и длительность курса терапии, а также правильно выбрать то лекарственное средство, которое будет наиболее эффективно у конкретного пациента. Особого навыка требует наблюдение за больными в процессе лечения хронического гепатита В, направленное на своевременное выявление нежелательных явлений, обусловленных действием лекарственных средств, критериев, свидетельствующих о наличии или об отсутствии эффективности проводимой терапии и требующих изменения лечебной тактики, замены одного противовирусного препарата другим или его отмены. Все перечисленные вопросы занимают центральное место в представленной работе и будут, несомненно, полезны для врачей разных специальностей, прежде всего для инфекционистов и гастроэнтерологов.

# СОСТАВ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ МИНЗДРАВА РОССИИ И АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ

## **Сопредседатели рабочей группы:**

академик РАН, профессор *Ивашкин Владимир Трофимович*,  
ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра пропедевтики внутренних болезней;

академик РАН, профессор *Ющук Николай Дмитриевич*,  
ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии.

## **Ответственные исполнители:**

профессор *Маевская Марина Викторовна*,  
ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра пропедевтики внутренних болезней;

профессор *Знойко Ольга Олеговна*,  
ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии.

## **ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России**

### **Кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии:**

*Дудина Кристина Рубеновна*, доктор медицинских наук, доцент;  
*Кареткина Галина Николаевна*, кандидат медицинских наук, доцент;  
*Климова Елена Анатольевна*, доктор медицинских наук, профессор;  
*Максимов Семен Леонидович*, доктор медицинских наук, доцент;  
*Мартынов Юрий Васильевич*, доктор медицинских наук, профессор.

### **Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии:**

*Маев Игорь Вениаминович*, доктор медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент РАН.

## **ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России**

### **Кафедра пропедевтики внутренних болезней:**

*Павлов Чавдар Савович*, доктор медицинских наук, профессор;  
*Федосьина Екатерина Александровна*, кандидат медицинских наук.

**Кафедра медико-социальной экспертизы и поликлинической терапии ФППОВ:**

*Буверов Алексей Олегович*, доктор медицинских наук, профессор.

**Кафедра терапии и профболезней, кафедра патологии человека:**

*Абдурахманов Джамал Тинович*, доктор медицинских наук, профессор.

**Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы**

*Мальшиев Николай Александрович*, доктор медицинских наук, профессор.

**ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России**

*Никитин Игорь Геннадиевич*, доктор медицинских наук, профессор.

**ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России**

*Мойсюк Ян Геннадиевич*, доктор медицинских наук, профессор.

**ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов»**

*Кожевникова Галина Михайловна*, доктор медицинских наук, профессор.

**ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»**

*Жданов Константин Валерьевич*, доктор медицинских наук, профессор.

**ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России**

*Рахманова Аза Гасановна*, доктор медицинских наук, профессор.

**ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора**

*Чуланов Владимир Петрович*, кандидат медицинских наук.

**ФГБУ «Научно-исследовательский институт вирусологии им. Д.И. Иванковского» Минздрава России**

*Шахгильдян Иосиф Васильевич*, член-корреспондент РАМН, профессор.

**ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Московский центр трансплантации печени**

*Сюткин Владимир Евгеньевич*, доктор медицинских наук.

**ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Московский областной гепатологический центр**

*Богомоллов Павел Олегович*, кандидат медицинских наук.

## СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	6
ВВЕДЕНИЕ .....	8
ОСТРЫЙ ГЕПАТИТ В .....	10
ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ В .....	16
ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В .....	21
МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ В .....	28
ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА В .....	30
ГЕПАТИТ В У БЕРЕМЕННЫХ .....	53
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	63

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АСТ	— аспаратаминотрансфераза
АЛТ	— аланинаминотрансфераза
Анти-НВс IgM	— антитела к ядерному антигену вируса гепатита В, иммуноглобулины класса М
Анти-НВс IgG	— антитела к ядерному антигену вируса гепатита В, иммуноглобулины класса G
Анти-НВs	— антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В
Анти-НВе	— антитела к антигену Е вируса гепатита В
АРВТ	— антиретровирусная терапия
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека
ВГВ	— вирус гепатита В
ВГС	— вирус гепатита С
ВГD	— вирус гепатита дельта (D)
ВГ/ВИЧ	— коинфекция вирусом гепатита и вирусом иммунодефицита
ВРВП	— варикозно расширенные вены пищевода
ГЦК	— гепатоцеллюлярная карцинома
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ИГА	— индекс гистологической активности
ИФН	— интерферон
ИФА	— иммуноферментный анализ
ОГВ	— острый гепатит В
ОПЭ	— острая печеночная энцефалопатия
ОТП	— ортотопическая трансплантация печени
ПБП	— пункционная биопсия печени
ПВТ	— противовирусная терапия
ПЕГ ИФН	— пегилированный интерферон
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
РНК	— рибонуклеиновая кислота
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ХГD	— хронический гепатит дельта
ХГВ	— хронический гепатит В
ХГС	— хронический гепатит С
ЦП	— цирроз печени
ЭГДС	— эзофагогастродуоденоскопия
FDA	— Food and Drug Administration

---

HB <sub>e</sub> Ag	— антиген Е вируса гепатита В
HB <sub>s</sub> Ag	— поверхностный антиген вируса гепатита В
HBIG	— иммуноглобулин человека против вируса гепатита В
MELD	— Model for End-stage Liver Disease
RW	— реакция Вассермана

## ВВЕДЕНИЕ

Приблизительно у одной трети населения Земли выявляются маркеры перенесенной инфекции вирусом гепатита В (ВГВ) и у 350 млн человек — маркеры текущей хронической инфекции, характеризующейся широким спектром клинических вариантов и исходов заболевания — от неактивного носительства ВГВ с низким уровнем виремии до хронического гепатита В с выраженной активностью и возможностью формирования неблагоприятных исходов — цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [70]. От цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы ежегодно в мире погибают около 1 млн человек. Конечные стадии прогрессирующего хронического гепатита В являются причиной 5–10% выполняемых ежегодно трансплантаций печени [32].

Хронический гепатит В — хроническое заболевание печени, продолжающееся более 6 мес, в основе которого лежит инфицирование и поражение печени вирусом гепатита В, морфологически проявляющееся воспалительными, некротическими и фибротическими изменениями печеночной ткани различной степени тяжести.

Заболеваемость острым гепатитом В в Российской Федерации в последние годы неуклонно снижается. Реализация комплекса профилактических мер и, в первую очередь, широкомасштабной программы вакцинации, в рамках которой против гепатита В было привито более 80 млн человек, позволила снизить заболеваемость острым гепатитом В в период с 2000 по 2012 г. в 30 раз и достигнуть к началу 2013 г. показателя 1,43 на 100 тыс. населения. Широкий охват профилактическими прививками детей до 14 лет привел к снижению показателя заболеваемости в этой группе за указанный период в 90 раз: с 9,96 до 0,11 на 100 тыс. детей в возрасте до 14 лет.

Снижение заболеваемости острым гепатитом В сопровождалось также и изменением ее возрастной структуры. Если до начала массовой иммунизации наибольшее число заболевших выявлялось среди лиц 15–19 лет (показатель 141,9 на 100 тыс. данной возрастной группы) и 20–29 лет (102,5 на 100 тыс.), то в последние годы доля заболевших в возрасте 15–19 лет значительно уменьшилась, а доля лиц 20–29 и 30–39 лет возросла. Пиковые значения заболеваемости хроническим гепатитом В также сместились с группы 20–29 лет в группу 30–39 лет.

Высокая медицинская и социально-экономическая значимость вирусного гепатита В в Российской Федерации в настоящее время определяется ежегодной регистрацией высокого показателя заболеваемости хроническими формами этой инфекции, который в 2012 г. составил 33,7



на 100 тыс. населения. Согласно экспертным оценкам, в стране насчитывается около 3 млн носителей вируса гепатита В и больных хроническим гепатитом В.

О широкой распространенности хронических форм гепатита В среди населения свидетельствует регистрация большого числа лиц, у которых по результатам скрининговых исследований выявляется HBsAg. По данным официальной статистики, в 2012 г. HBsAg был выявлен у 5952 доноров крови и других биологических субстратов, 16 513 беременных женщин и 915 детей, рожденных от инфицированных вирусом гепатита В матерей [1, 11, 26].

Выделяют 10 генотипов и большое число субгенотипов ВГВ. В Российской Федерации доминирующими являются генотипы D (около 90% случаев) и A (около 10% случаев), однако на разных территориях частота генотипов может различаться.

Рекомендации по диагностике и лечению пациентов с гепатитом В служат руководством для практических врачей, осуществляющих ведение и лечение таких пациентов на разных стадиях заболевания. Рекомендации подлежат регулярному пересмотру в соответствии с новыми данными научных исследований в этой области.

Рекомендации сопровождаются пояснениями об уровне доказательности отдельных положений согласно правилам, которые были использованы в аналогичном документе Европейской ассоциации по изучению печени (табл. 1).

**Таблица 1.** Уровни доказательности приводимых научных утверждений [32]

Уровень доказательности	Пояснения	Обозначение
Высокий	Маловероятно, что дальнейшие исследования изменят существующее положение	A
Средний	Дальнейшие исследования могут повлиять на убеждение в верности существующего положения	B
Низкий	Дальнейшие исследования могут изменить мнение о существующем положении	C
Рекомендации	Пояснения	
Высокой силы	Основаны на проведении высококачественных исследований	1
Слабой силы	Основаны на исследованиях, отражающих различные мнения. Соответственно, рекомендации выглядят как менее четкие и определенные	2

## ОСТРЫЙ ГЕПАТИТ В

Согласно МКБ-10 острый гепатит В регистрируется под кодами:

V16 — «Острый гепатит В»;

V16.2 — «Острый гепатит В без дельта-агента с печеночной комой»;

V16.9 — «Острый гепатит В без дельта-агента без печеночной комы»;

V16.0 — «Острый гепатит В с дельта-агентом (коинфекция) и печеночной комой»;

V16.1 — «Острый гепатит В с дельта-агентом (коинфекция) без печеночной комы»;

V17.0 — «Острая дельта (супер-инфекция) вирусоносителя гепатита В».

Острый гепатит В — вирусный гепатит с парентеральным механизмом передачи возбудителя — ВГВ. Характеризуется развитием циклически протекающего паренхиматозного гепатита с наличием или отсутствием желтухи, заканчивающегося у взрослых больных в большинстве случаев (до 90–95%) выздоровлением, а также возможностью развития хронического гепатита В и формирования с течением времени у части больных цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [8, 10].

Острый гепатит В диагностируют на основании:

- длительности течения инфекции (менее 6 мес);
- данных эпидемиологического анамнеза о событиях, произошедших в течение инкубационного периода (последних 6 мес до появления симптомов заболевания) — наличие парентеральных манипуляций медицинского и немедицинского характера, сопровождающихся нарушением целостности кожного покрова и слизистых оболочек, включая внутривенное введение психоактивных препаратов, переливание крови или ее компонентов; случайные половые контакты или частую смену половых партнеров, тесный контакт с носителями HBs-антигена;
- клинической картины (постепенное начало болезни; наличие преджелтушного периода продолжительностью от 1 до 4–5 нед, сопровождающегося астеновегетативным синдромом, слабостью, повышенной утомляемостью, снижением работоспособности, диспепсическим синдромом — снижением аппетита, тошнотой, иногда рвотой, чувством тяжести в правом подреберье, артралгиями, экзантемой типа крапивницы, кратковременным повышением температуры тела; ухудшением самочувствия на фоне появившейся желтухи; увеличением размеров печени;

- лабораторных данных: повышение АЛТ и АСТ более чем в 10 раз, общего билирубина за счет связанной фракции при желтушном варианте заболевания, обнаружение маркеров острой ВГВ-инфекции (HBsAg, анти-HBcore IgM) в сыворотке крови.

Одновременное инфицирование вирусами гепатитов В и D может привести к развитию острой ВГВ/ВГD-коинфекции, инфицирование вирусом гепатита D пациента с хронической ВГВ-инфекцией — к острой дельта (суперинфекции). По сравнению с острым гепатитом В *при острой коинфекции ВГВ/ВГD отмечаются:*

- более острое начало заболевания, лихорадка, сохраняющаяся на фоне желтухи, частое появление полиморфной сыпи, суставных болей, увеличение селезенки, двухволновое течение заболевания с клинико-ферментативными обострениями;
- преимущественно течение заболевания в среднетяжелой и тяжелой формах;
- активность АСТ выше активности АЛТ, коэффициент де Ритиса более 1 (часто);
- наличие в сыворотке крови маркеров гепатита В и D (HBsAg, анти-HBc IgM в сочетании с анти-ВГD IgM, анти-ВГD IgG);
- при благоприятном течении ВГВ/ВГD коинфекции выздоровление наступает примерно в 75% случаев;
- угроза развития хронического гепатита возникает примерно с той же частотой, что и при остром гепатите В (5–10%);
- в 5–25% случаев развивается фульминантная форма с летальным исходом (при остром гепатите В без дельта-агента фульминантная форма регистрируется в 0,5–1% случаев).

***При ВГВ/ВГD-суперинфекции:***

- клинически острая дельта (суперинфекция) характеризуется коротким (3–5 дней) преджелтушным периодом с лихорадкой, артралгиями, иногда болями в правом подреберье, выраженной интоксикацией и сохраняющейся на фоне появившейся желтухи высокой температурой тела, гепатоспленомегалией;
- у преобладающего большинства больных заболевание протекает волнообразно с повторными клинико-ферментативными обострениями, сопровождающимися нарастанием желтухи, симптомов интоксикации, развитием отечно-асцитического синдрома, кратковременными (1–2-дневными) волнами лихорадки с познанием, появлением эфемерной сыпи на коже; выраженность клинических симптомов у отдельных больных уменьшается при каждой новой волне;

- существенно нарушается белково-синтетическая функция печени, что проявляется диспротеинемией, снижением содержания альбуминов, повышением содержания  $\gamma$ -глобулиновой фракции в сыворотке крови, повышением тимоловой пробы, снижением протромбинового времени;
- в сыворотке крови обнаруживаются соответствующие маркеры инфицирования вирусами гепатитов В и D (HBsAg в сочетании с анти-ВГD IgM и/или анти-ВГD IgG, анти-HBscore IgG);
- часто регистрируются тяжелая и фульминантная формы заболевания;
- отмечается высокая вероятность неблагоприятных исходов: летального исхода (при фульминантной и тяжелой формах с развитием подострой дистрофии печени) или формирования хронического гепатита (примерно у 80% пациентов) с высокой активностью процесса и с быстрым переходом в цирроз печени.

Развитие суперинфекции проявляется обострением до того благоприятно протекающего хронического гепатита В, появлением симптомов интоксикации, желтухи, повышением активности АЛТ и АСТ, а в последующем — прогрессированием в цирроз печени.

Для оценки тяжести состояния больных острым гепатитом В (с дельта-агентом или без него) необходимо ориентироваться на степень выраженности синдрома интоксикации, а также цитолитического синдрома и снижения белково-синтетической функции печени, приводящей к развитию геморрагического синдрома. Синдром печеночной интоксикации включает слабость, адинамию, снижение аппетита вплоть до его полного отсутствия, головокружение, диспепсические и вегетососудистые расстройства. При нарастании интоксикации слабость усиливается, появляются тахикардия, тошнота и рвота, боли в животе, размеры печени сокращаются, появляются ее мягкая (тестоватая) консистенция, «печеночный» запах, развиваются симптомы печеночной энцефалопатии (сонливость, заторможенность или возбуждение, негативизм, апатия или агрессия, нарушение ритма сна, кошмарные сновидения, чувство «провалов», «хлопающий тремор», мелькание «мушек» перед глазами, эхолалия, сопор, прогрессирующий вплоть до полного отсутствия сознания, арефлексии), возникают кровотечения различной локализации, чаще всего из желудочно-кишечного тракта [3].

Сочетанное действие ВГВ и ВГD может приводить к развитию фульминантной формы острого вирусного гепатита, который характеризуется острым тяжелым повреждением печени с нарушением ее синтетической функции, коагулопатией (международное нормализованное отношение

>1,5; ПТИ <40%) и/или энцефалопатией у пациентов с отсутствием указаний на предшествующую патологию печени.

В зависимости от временного интервала от момента появления желтухи до развития указанных симптомов выделяют сверхострый, острый, подострый фульминантный гепатит.

Указанные формы острого гепатита могут иметь клинические особенности и различаться прогнозом. При сверхостром фульминантном гепатите, развившемся в пределах 1 нед после появления желтухи, отмечается самый высокий, по сравнению с другими формами фульминантного гепатита, средний показатель выживаемости — до 30–40%. При острой печеночной недостаточности, с развитием печеночной энцефалопатии в период от 8 дней до 4 нед от появления желтухи, выживаемость больных самая низкая и составляет 5–10%. При подострой форме печеночной недостаточности печеночная энцефалопатия развивается в период от 5 до 24 нед после появления желтухи, выживаемость также низкая и составляет 10–20%, несмотря на то что реже отмечается развитие отека мозга и менее выражены признаки нарушения функции печени. В условиях отсутствия ортотопической трансплантации печени летальность при фульминантной форме гепатита любой этиологии достигает 80–90%.

## Лечение острого гепатита В

Лечение острого гепатита В проводится в условиях инфекционного стационара, госпитализация больного обязательна [11].

В связи с тем что 90–95% больных острым гепатитом В выздоравливают, необходимость специфического противовирусного лечения у подавляющего большинства больных отсутствует [19]. Однако при тяжелой форме острого гепатита В с развитием печеночной комы могут быть использованы аналоги нуклеозидов. Основанием для такой стратегии могут являться имеющиеся, хотя и немногочисленные данные по применению аналогов нуклеозидов/нуклеотидов. Лечение проводится одним из указанных препаратов в стандартной суточной дозировке: ламивудин (100 мг 1 раз в сутки внутрь ежедневно), энтекавир (0,5 мг 1 раз в сутки внутрь ежедневно), телбивудин (600 мг 1 раз в сутки внутрь ежедневно), тенофовир (300 мг 1 раз в сутки внутрь ежедневно) [32, 47]. Длительность курса лечения точно не определена, однако рекомендуется проводить противовирусную терапию не менее 3 мес после сероконверсии к анти-НВs или по крайней мере 12 мес после НВe-сероконверсии в отсутствие потери НВsAg (В2). Если пациент направляется на трансплантацию печени, то риск инфицирования трансплантата уменьшается при снижении уровня вирусной нагрузки независимо от статуса по НВsAg.

Применение интерферона при фульминантном течении острого гепатита В противопоказано.

При выраженном диспепсическом синдроме, нарастании симптомов интоксикации, развитии холестатического синдрома проводится инфузионная терапия с использованием растворов глюкозы и солевых растворов, объем и кратность введения которых и длительность их применения определяются тяжестью состояния больного.

С целью деконтаминации кишечника и для профилактики развития бактериальных осложнений назначают антибиотики широкого спектра действия.

Большим острым гепатитом В при развитии холестатического синдрома для уменьшения зуда кожи назначают урсодезоксихолевую кислоту (8–10 мг/кг массы тела в сутки), адеметионин (400–800 мг/сут в/в или в/м; для поддерживающей терапии — внутрь 800–1600 мг/сут), проводится витаминотерапия — витамин А и витамин Е (аевит по 1 кап. 2 раза в день).

При тяжелом течении острого гепатита В с развитием печеночной комы должен рассматриваться вопрос о выполнении неотложной ортотопической трансплантации печени, поскольку проведение этой операции позволяет увеличить выживаемость больных с 15% (без трансплантации) до 60–80%. Больной должен находиться в отделении интенсивной терапии, показан постельный режим, если возможно, предпочтительно энтеральное питание, которое при ухудшении состояния может быть заменено парентеральным. Следует избегать серьезного ограничения белков, в ежедневный рацион включается около 60 г белка, вводятся сбалансированные аминокислотные смеси. Важно следить за полноценным опорожнением кишечника, при отсутствии самостоятельного стула показаны очистительные клизмы. Кроме того, на ранних стадиях печеночной энцефалопатии назначается лактулоза по 30 мл 3–4 раза в день. Вводится витамин К (3,0 мл 1% раствора викасола в/м 1 раз в сутки). Для профилактики генерализации бактериальной или грибковой инфекции, сепсиса назначают антибиотики широкого спектра действия (например, ампициллин по 1,0 г 4 раза в день в/м, цефалоспорины III–IV поколения, фторхинолоны, карбапенемы и др.), противогрибковые препараты. Поддерживающая терапия основывается на мониторинге состояния больного, наблюдении за появлением неврологических симптомов, свидетельствующих о повышении внутричерепного давления, за гемодинамикой, функцией почек, уровнем глюкозы, электролитов, показателями кислотно-щелочного равновесия и др. При появлении симптомов отека мозга необходимо произвести интубацию трахеи для

перевода больного в режим искусственной вентиляции легких, приподнять головной конец кровати на 30°. Для седации используют пропофол. При нарастании симптомов, свидетельствующих о развитии внутричерепной гипертензии (гипертензия, брадикардия, нарушение дыхания, расширение зрачков и др.), показано внутривенное введение маннитола из расчета 0,5–1,0 г/кг; при необходимости — повторно. Снижению внутричерепного давления могут способствовать ИВЛ в режиме гипервентиляции (однако этот эффект кратковремен), барбитураты (тиопентал или фенобарбитал), гипотермии. Для достижения мочегонного эффекта могут использоваться антагонисты альдостерона (верошпирон 100–150 мг/сут). Психомоторное возбуждение может быть купировано низкими дозами бензодиазепинов (диазепам, внутримышечно 2–5 мл 0,5% раствора), вводится натрия оксibuтират в виде 20% раствора внутривенно медленно в дозе 70–120 мг/кг в сутки. Для лечения печеночной энцефалопатии показан L-орнитин-L-аспартат 20 г/сут, который предварительно разводят в 500 мл инфузионного раствора, максимальная скорость инфузии — 5 г/ч; возможно повышение дозы до 40 г/сут.

В настоящее время считается, что кортикостероиды, которые часто использовались для предупреждения и лечения внутричерепной гипертензии с развитием отека мозга, не способствуют повышению выживаемости пациентов с острой печеночной недостаточностью.

Поскольку пациенты с фульминантным течением гепатита имеют высокий риск развития желудочно-кишечных кровотечений, необходимо в комплекс лечебных мероприятий включать блокаторы гистаминовых H<sub>2</sub>-рецепторов или ингибиторы протонной помпы.

При наличии глубоких изменений в коагулограмме, развитии выраженного геморрагического синдрома, кровотечений различной локализации показана трансфузия свежезамороженной плазмы, введение этамзилата натрия (2,0 мл 3 раза в сутки в/в), для угнетения фибринолиза назначают ингибиторы протеаз (гордокс, трасилол, контрикал), которые способствуют также снижению цитолиза гепатоцитов и уменьшению геморрагического синдрома.

Поддержание адекватного внутрисосудистого объема — важный этап в комплексной терапии больных с острой печеночной недостаточностью — осуществляется при помощи инфузий коллоидных и кристаллоидных растворов, трансфузий 20% раствора альбумина. Гемодинамические сдвиги могут быть скорректированы введением допамина, адреналина.

Необходимо поддерживать метаболический гомеостаз, корректируя часто развивающийся ацидоз, алкалоз, гипогликемию, снижение уровня фосфатов, магния и калия.

Фульминантное течение вирусных гепатитов может приводить к развитию полиорганной недостаточности, часто — почечной недостаточности, что делает необходимым использование гемодиализа, плазмафереза. Предпринимались попытки использования биоискусственных систем с применением гепатоцитов человека или животных для выполнения экстракорпоральной детоксикации или замещения белково-синтетической функции печени, в небольших рандомизированных исследованиях было зарегистрировано повышение выживаемости пациентов при подострой печеночной недостаточности, однако FDA рекомендовал проведение дальнейших исследований в этой области. Большие надежды возлагали на проведение альбуминового диализа при помощи системы MARS (Molecular Adsorbent Recycling System), которая позволяет через полупроницаемую мембрану удалить из кровотока токсичные субстанции, в избытке накапливающиеся в организме больного с печеночно-клеточной недостаточностью. Однако не было получено доказательств того, что имеющиеся в настоящее время искусственные системы поддержки печени надежно снижают смертность, в связи с чем они не рекомендуются для использования вне клинических испытаний, их будущее в лечении острой печеночной недостаточности остается неясным [44].

## ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ В

Согласно МКБ-10 хронический гепатит В регистрируют под кодами:  
V18.1 — «Хронический гепатит В без дельта-агента»;  
V18.0 — «Хронический гепатит В с дельта-агентом».

### Естественное течение хронической ВГВ-инфекции

Исследования по длительному наблюдению естественного течения хронического гепатита В показали, что после установления диагноза кумулятивная частота развития цирроза печени в течение ближайших 5 лет составляет от 8 до 20%, декомпенсации цирроза печени в последующие 5 лет — 20%, а вероятность выживаемости больного компенсированным циррозом печени в течение 5 лет — 80–86%. У пациентов с декомпенсированным циррозом печени прогноз выживаемости в течение 5 лет крайне неблагоприятен и составляет 14–35%. Ежегодная заболеваемость гепатоцеллюлярной карциномой у больных с установленным диагнозом цирроза печени в исходе хронического гепатита В различается в географических регионах мира и составляет 2–5%.



Течение и исходы заболевания печени, вызванного инфекцией вирусом гепатита В, во многом определены взаимоотношениями иммунной системы организма человека и вируса. В ходе естественного течения хронической ВГВ-инфекции выделяют несколько фаз, не обязательно последовательно сменяющих друг друга. Фазы заболевания характеризуются присутствием или отсутствием в крови больного HBeAg (HBe-позитивный и HBe-негативный варианты хронического гепатита В), степенью активности АЛТ и уровнем виремии, а также гистологической картиной заболевания, при этом в зависимости от сочетания указанных признаков диагноз может быть сформулирован следующим образом: ХГВ, фаза иммунной толерантности; ХГВ, иммуноактивная фаза; неактивное носительство вируса гепатита В; ХГВ, фаза реактивации.

В течении ХГВ возможно как спонтанное, так и обусловленное лечением прекращение продукции HBeAg и вслед за этим появление в крови антител к нему (анти-HBe), что принято называть сероконверсией по HBeAg. Спонтанная или обусловленная лечением сероконверсия по HBeAg обычно сопровождается снижением уровня ДНК ВГВ до минимальных значений вплоть до неопределяемого уровня; нормализацией активности АЛТ и АСТ; значительным гистологическим улучшением — уменьшением степени некровоспалительных изменений (если пациент находился в иммуноактивной фазе HBe-позитивного гепатита В). Спонтанное прекращение активной репликации вируса, сопровождающееся сероконверсией по HBeAg, происходит с частотой 5–20% в год, преимущественно у молодых людей до 30 лет. Снижение вирусной нагрузки ниже 2000 МЕ/мл, а также снижение активности гепатита до минимальной позволяет считать пациента неактивным носителем вируса гепатита В. Исчезновение HBeAg и сероконверсия с наличием анти-HBe в крови может происходить спонтанно в 1–3% случаев в год, обычно после нескольких лет постоянно отрицательного теста на наличие ДНК ВГВ в крови.

**Фаза иммунной толерантности** регистрируется, как правило, у молодых, инфицированных в детстве, она продолжается в среднем до 20–30-летнего возраста, характеризуется отсутствием иммунного реагирования на инфекцию ВГВ; как следствие у таких лиц не регистрируется гистологическая активность гепатита, уровни АЛТ и АСТ в норме, определяется очень высокий уровень виремии —  $10^8$  МЕ/мл и выше.

**Иммуноактивная фаза, или стадия иммунного клиренса**, характеризуется клинико-лабораторной картиной гепатита различной степени гистологической активности, повышением уровня активности АЛТ и АСТ, высоким уровнем виремии ( $10^6$ – $10^{10}$  МЕ/мл) на фоне сохраняющегося HBeAg и отсутствием анти-HBe. В основе патогенеза этой стадии болез-

ни лежит иммуноопосредованный лизис гепатоцитов, инфицированных ВГВ. Длительность фазы иммунного клиренса различна (от нескольких лет до десятилетий), что в свою очередь определяет риск развития цирроза печени: он тем выше, чем дольше длится данная фаза болезни. Диагноз формулируется как хронический HBeAg-позитивный гепатит В<sup>1</sup>.

**Фаза иммунного контроля**, или **фаза неактивного носительства ВГВ<sup>2</sup>**, регистрируется у 25–50% пациентов в возрасте до 40 лет при спонтанной сероконверсии по HBeAg.

У 10–30% инфицированных ВГВ после сероконверсии HBeAg сохраняются уровень виремии в диапазоне  $10^3$ – $10^6$  МЕ/мл и повышенная активность АЛТ — развивается хронический HBeAg-негативный гепатит В<sup>3</sup>.

В условиях иммуносупрессии пациент из статуса неактивного носительства может перейти в **фазу реактивации ВГВ-инфекции** и в этом случае вновь будут выявляться признаки хронического HBeAg-негативного гепатита В с высоким уровнем виремии, повышенной АЛТ и гистологически подтвержденным активным гепатитом. В отдельных случаях возможна реверсия анти-HBe/HBeAg и диагноз больного будет вновь формулироваться как HBeAg-позитивный гепатит В [47].

Существует вариант ВГВ-инфекции, при которой HBsAg не обнаруживается, однако в плазме крови и/или ткани печени выявляет ДНК ВГВ. Таковую ВГВ-инфекцию называют латентной. Следует отметить, что об истинно латентной ВГВ-инфекции можно говорить лишь в том случае, если HBsAg не обнаруживается при использовании современных высокочувствительных лабораторных методов (с чувствительностью не ниже 0,01 МЕ/мл). Часто при латентной инфекции в крови могут выявляться анти-HBe, а уровень виремии (если вирус обнаруживается в крови), как правило, низкий (менее 200 МЕ/мл). Клиническое значение латентной ВГВ-инфекции пока окончательно не определено, изучается онкогенный потенциал данного варианта, его роль в прогрессировании заболевания у больных с поражением печени другой этиологии (ВГС, алкоголь и т.д.), а также возможность передачи вируса при переливании

<sup>1</sup> Критериями диагноза хронического HBeAg-позитивного гепатита В являются наличие HBeAg, отсутствие анти-HBe, повышенный уровень активности АЛТ и АСТ, высокая активность гепатита по данным гистологического исследования ткани печени, высокий уровень виремии (уровень ДНК ВГВ более 2000 МЕ/мл — обычно  $10^6$ – $10^8$  МЕ/мл).

<sup>2</sup> Критериями диагноза неактивного носительства ВГВ являются отсутствие HBeAg и наличие анти-HBe, нормальный уровень активности АЛТ и АСТ, а также уровень ДНК ВГВ в крови, как правило, менее 2000 МЕ/мл.

<sup>3</sup> Критериями диагноза HBeAg-негативного хронического гепатита В являются отсутствие HBeAg и наличие анти-HBe, повышенный уровень активности АЛТ и АСТ, и уровень ДНК ВГВ более 2000 МЕ/мл, умеренная или высокая активность гепатита по данным гистологического исследования ткани печени.

крови или органом донорстве и спонтанной или вследствие иммуносупрессии реактивации ВГВ с развитием хронического гепатита В [50].

В настоящее время можно считать установленными следующие факты, имеющие значение для клинической практики:

- роль HBsAg как единственного и основного маркера скрининга ВГВ-инфекции требует пересмотра [27];
- клиренс HBsAg и наличие анти-HBs в сыворотке крови не является абсолютным признаком элиминации вируса из организма [48, 50];
- латентная ВГВ-инфекция может быть причиной развития посттрансфузионного гепатита и поражения печени у реципиентов донорских органов, поэтому для скрининга крови и донорских органов на наличие ВГВ одного только теста на HBsAg недостаточно, необходимы также исследование на наличие анти-HBc и использование высокочувствительных методов для выявления ДНК ВГВ [65];
- длительная иммуносупрессивная терапия может привести к активации латентной ВГВ-инфекции с развитием тяжелого поражения печени вплоть до фульминантного гепатита, поэтому перед началом такой терапии необходимо тщательное вирусологическое обследование; а при выявлении латентной ВГВ-инфекции необходим постоянный мониторинг уровня виремии (количественное определение ДНК ВГВ в сыворотке крови) и биохимических печеночных тестов (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ и фракций билирубина) в ходе и после лечения [38, 62];
- не исключается онкогенный потенциал латентной ВГВ-инфекции; ее наличие требует регулярного наблюдения за больным (динамический УЗИ-контроль и определение уровня альфа-фетопroteина не реже 1–2 раз в год) [55, 61].

В табл. 2 представлены основные лабораторные и морфологические характеристики, позволяющие диагностировать фазу течения хронической ВГВ-инфекции и вариант хронического гепатита В.

**Таблица 2.** Лабораторные показатели и морфологическая характеристика хронической ВГВ-инфекции в зависимости от фазы заболевания и HBeAg-статуса

Фаза хронической ВГВ-инфекции	Активность АЛТ	Гистологическое исследование ткани печени	Уровень ДНК ВГВ	HBeAg
Иммуно-толерантная фаза	Норма или минимально повышена	Минимальная активность или ее отсутствие, минимальный фиброз или его отсутствие	Высокий ( $10^8$ – $10^{11}$ МЕ/мл)	+
HBeAg-позитивный ХГВ	Повышена	Степень активности гепатита выше минимальной с различной степенью выраженности фиброза	Высокий ( $10^6$ – $10^{10}$ МЕ/мл)	+

Фаза хронической ВГВ-инфекции	Активность АЛТ	Гистологическое исследование ткани печени	Уровень ДНК ВГВ	НВeAg
НВeAg-негативный ХГВ	Повышена постоянно или носит волнообразный характер	Степень активности гепатита выше минимальной с различной степенью выраженности фиброза	Средний, часто волнообразный ( $10^3$ – $10^8$ МЕ/мл)	–
Неактивное носительство ВГВ	Норма	Минимальная активность гепатита или ее отсутствие, минимальный фиброз или его отсутствие	Низкий или неопределяемый	–

## Скрининговое обследование для обнаружения вируса гепатита В

Скрининговое обследование для обнаружения вируса гепатита В рекомендуется (А-I) лицам, имеющим повышенный риск заражения парентеральными вирусными гепатитами (группы риска); лицам, которые могут стать источником инфекции для других (в силу выполнения ими своих профессиональных обязанностей или нахождения в условиях, способствующих передаче инфекции); лицам, относящимся к категориям, включенным в государственные скрининговые программы. Основным скрининговым маркером гепатита В является НВsAg, для выявления которого следует использовать высокочувствительные диагностические тест-системы (рекомендуемая аналитическая чувствительность 0,01–0,1 МЕ/мл). Вышеперечисленные группы лиц регламентируются санитарно-эпидемиологическими правилами и другими документами по профилактике и эпидемиологическому надзору за гепатитом В [9, 11, 21, 32].

1. Беременные (в I и III триместрах беременности).
2. Реципиенты крови и ее компонентов, органов и тканей (при подозрении на гепатит В и в течение 6 мес с момента трансфузии или трансплантации).
3. Персонал медицинских организаций (при приеме на работу и далее 1 раз в год, дополнительно — по показаниям).
4. Пациенты центров и отделений гемодиализа, пересадки почки, сердечно-сосудистой и легочной хирургии, гематологии (при поступлении и при необходимости по клиническим и эпидемиологическим показаниям).
5. Пациенты перед выполнением плановых хирургических вмешательств, перед проведением химиотерапии (не ранее 30 дней до поступления или начала терапии).

6. Больные с хроническими заболеваниями, в том числе с поражением печени (в процессе первичного клинико-лабораторного обследования, дополнительно — по показаниям).
7. Пациенты наркологических и кожно-венерологических диспансеров, кабинетов, стационаров, исключая больных дерматомикозами и чесоткой (при постановке на учет и далее не реже 1 раза в год, дополнительно — по показаниям).
8. Опекаемые и персонал учреждений с круглосуточным пребыванием детей или взрослых (при поступлении и далее не реже 1 раза в год, дополнительно — по показаниям).
9. Контактные лица в очагах гепатита В (острой и хронических форм) [не реже 1 раза в год; через 6 мес после разобщения или выздоровления (смерти) больного].
10. Лица, относящиеся к группам риска по заражению ВГВ (при выявлении факторов риска):
  - потребители инъекционных наркотиков и их половые партнеры;
  - лица, оказывающие услуги сексуального характера, и их половые партнеры;
  - мужчины, практикующие секс с мужчинами;
  - лица с большим количеством случайных половых партнеров.
11. Лица, находящиеся в местах лишения свободы (при поступлении в учреждение, дополнительно — по показаниям).
12. Доноры крови (ее компонентов), органов и тканей, спермы (при каждой донации или каждом заборе донорского материала).
13. Дети, рожденные от инфицированных ВГВ матерей (при рождении, в возрасте 3, 6 и 12 мес и далее до 3 лет 1 раз в год).
14. Больные с иммунодефицитом (больные с онкологическими заболеваниями, пациенты, получающие лечение иммунодепрессантами и др.).
15. Больные с заболеваниями печени неясной этиологии (в процессе первичного клинико-лабораторного обследования).

## ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В

С целью выявления лиц, инфицированных вирусом гепатита В, и дальнейшей диагностики заболевания используется ряд лабораторных методов исследования [9, 67].

**Иммунохимические методы** (иммуноферментный анализ — ИФА, иммунохемилюминесцентный анализ — ИХЛА и др.) позволяют выявлять и, в ряде случаев, определять концентрацию некоторых антигенов

ВГВ (HBsAg, HBeAg) и антител к антигенам ВГВ и ВГД (анти-HBs, анти-HBe, анти-HBcIgG, анти-HBc IgM, анти-ВГД IgG, анти-ВГД IgM) в сыворотке или плазме крови. Методы выявления антител в сыворотке крови иногда называют серологическими методами.

**HBsAg** — поверхностный антиген ВГВ, основной маркер, используемый для скрининга определенных групп населения с целью выявления лиц, инфицированных ВГВ (см. «Скрининг на гепатит В»). Обнаруживается в сыворотке крови через 4–6 нед от момента инфицирования. Выявление HBsAg более 6 мес свидетельствует о формировании хронической инфекции. HBsAg не выявляется при скрытых (латентных) формах гепатита В, однако частота таких форм невелика. Сообщалось о кратковременном (2–3 нед) выявлении HBsAg после вакцинации [42, 49].

## Определение концентрации HBsAg

В последние годы стало доступным измерение концентрации HBsAg в сыворотке крови. Было показано, что определение уровня HBsAg может использоваться как дополнительный критерий при дифференциальной диагностике ХГВ и неактивного носительства ВГВ: концентрация HBsAg ниже 1000 МЕ/мл с большей вероятностью свидетельствует в пользу неактивного носительства вируса, хотя в некоторых случаях может наблюдаться и при ХГВ [24]. Кроме того, этот показатель в ряде случаев может применяться при мониторинге противовирусного лечения ХГВ с целью прогнозирования его эффективности (см. «Противовирусное лечение хронического гепатита В»).

**Анти-HBs** — антитела к поверхностному антигену ВГВ. Как правило, выявляются у больных, перенесших инфекцию, и у лиц, которым проведена вакцинация от гепатита В. Определение концентрации анти-HBs используется для оценки напряженности поствакцинального иммунитета. Защитным является уровень антител выше 10 мМЕ/л. При концентрации ниже этого значения рекомендуется ревакцинация.

**Анти-HBc** — антитела к белку нуклеокапсида ВГВ. Анти-HBc класса IgM являются маркером ОГВ, однако могут выявляться и при обострении ХГВ и при реактивации инфекции. Анти-HBcIgG — маркер как перенесенной, так и хронической инфекции, сохраняются пожизненно и могут быть единственным серологическим маркером латентной формы инфекции.

**HBeAg** — неструктурный белок ВГВ, косвенно указывающий на активную репликацию вируса. Является одним из ключевых маркеров при обследовании больных ХГВ, необходим для определения фазы тече-

ния инфекции (HBeAg-позитивный или HBeAg-негативный ХГВ) и контроля эффективности противовирусного лечения (см. «Противовирусное лечение хронического гепатита В»).

**Анти-HBe** — антитела к HBeAg, обнаруживаются в сыворотке крови после исчезновения HBeAg и продолжают персистировать многие годы. Сероконверсия по HBeAg является признаком благоприятного течения заболевания и свидетельствует о снижении активности вирусной репликации. Однако необходимо помнить, что встречаются мутантные штаммы ВГВ с нарушенным синтезом HBeAg. У пациентов, инфицированных такими штаммами, несмотря на наличие анти-HBe, может наблюдаться высокий уровень репликации вируса и неблагоприятное течение заболевания.

**Анти-ВГД** — антитела к дельта-антигену ВГД. Анти-ВГД класса IgM являются маркером острой инфекции. При коинфекции обнаруживаются отсроченно (через 2–4 нед после появления клинических признаков острого гепатита) и циркулируют в крови в течение 3–4 мес. При суперинфекции выявляются уже к началу острого периода заболевания и могут циркулировать длительное время. Анти-ВГД IgG — маркер как перенесенной, так и хронической инфекции ВГД.

Наиболее частые варианты сочетания маркеров ВГВ при различных формах ГВ и в разные фазы хронической инфекции представлены в табл. 3.

**Молекулярно-биологические методы** (ПЦР, ПЦР в реальном времени, обратная гибридизация с зондами, прямое секвенирование и др.) позволяют выявлять ДНК ВГВ и РНК ВГД (в плазме крови или ткани печени), определять концентрацию ДНК ВГВ и РНК ВГД в плазме крови (вирусную нагрузку) и генотип ВГВ, обнаруживать мутации в геноме ВГВ, связанные с устойчивостью вируса к противовирусным препаратам.

## **Обнаружение ДНК ВГВ (качественное исследование)**

ДНК ВГВ начинает обнаруживаться в крови в среднем через месяц после инфицирования и является первым диагностическим маркером ГВ, опережая появление HBsAg на 10–20 дней [23]. Исследование на ДНК ВГВ позволяет проводить раннюю диагностику ОГВ, выявлять скрытые (латентные) формы ГВ и мутантные по HBsAg штаммы вируса. Кроме того, качественное исследование на ДНК ВГВ проводится для оценки вирусологического ответа при лечении аналогами нуклеозидов/нуклеотидов (см. табл. 2, 3). Для мониторинга противовирусной терапии необходимо использовать высокочувствительные (ультрачувстви-

Таблица 3. Результаты лабораторных исследований при различных вариантах инфекции, вызванной ВГВ

Маркер	ОГВ	Перенесенный ГВ	Иммунитет после вакцинации	Фаза иммунной толерантности	ХГВ, HBeAg-позитивный	ХГВ, HBeAg-негативный	Носительство ВГВ	Латентная ВГВ-инфекция
HBSAg	+	-	-	+	+	+	+	-
Анти-HBs	-	+	+	-	-	-	-	-
Анти-HBc IgG	-/+	+	-	+	+	+	+	+/-
Анти-HBc IgM	+	-	-	-	-	-	-	-
HBeAg	+/-	-	-	+	+	-	-	-
Анти-HBe	-/+	+	-	-	-	+	+	-
ДНК ВГВ	+	-	-	+++	++	+	+/-	+/-



тельные) тесты, аналитическая чувствительность которых составляет не менее 20 МЕ/мл [9].

Качественное исследование на ДНК ВГВ проводится:

- контактными лицам в очаге ГВ;
- донорам крови, органов и тканей;
- больным с признаками хронического гепатита неуточненной этиологии;
- больным с подозрением на латентную форму ГВ;
- лицам, у которых выявляются анти-НВс при отсутствии НВsAg, перед проведением и в процессе иммуносупрессивной терапии (каждые 1–3 мес);
- больным ХГВ во время лечения аналогами нуклеозидов/нуклеотидов.

## Количественное определение ДНК ВГВ

Вирусная нагрузка измеряется в международных единицах на 1 мл (МЕ/мл). Соотношение между ранее использовавшимися единицами (копиями) и МЕ в тест-системах разных производителей может быть различным — от 1,5 до 8 (при отсутствии данных о коэффициенте принято использовать усредненное значение 5, т.е. 1 МЕ = 5 копий). Большинство современных тестов для количественного определения ДНК ВГВ основано на ПЦР в реальном времени и имеет широкий линейный диапазон измерений — от 5–200 МЕ/мл до  $10^8$ – $10^9$  МЕ/мл [9].

Количественное определение ДНК ВГВ является принципиально важным условием обследования всех больных ХГВ. Этот анализ используется для уточнения фазы течения заболевания (ХГВ, неактивное носительство ВГВ), а также для мониторинга эффективности противовирусного лечения (см. табл. 11).

## Определение генотипа вируса гепатита В

Выделяют 10 генотипов ВГВ, которые обозначаются латинскими буквами от А до J. Для каждого генотипа характерны определенные географические и этнические особенности распространенности. В Российской Федерации наиболее часто встречаются генотипы D и A, которые выявляются ориентировочно в 90% и 10% случаев соответственно. В некоторых регионах РФ доля генотипа А может быть значительно выше [например, Республика Саха (Якутия) — до 50%, Кабардино-Балкарская Республика — более 30%]). Генотип С является эндемичным

для коренного населения Чукотского АО, где его доля достигает 25%. В остальных регионах РФ крайне редко регистрируются единичные и, как правило, завозные случаи инфекции, вызванные генотипом С ВГВ [9, 12, 30].

Клиническое течение и исход ХГВ могут зависеть от генотипа ВГВ. ХГВ, вызванный вирусом генотипов С и D, имеет больший риск прогрессирования, нежели вызванный генотипом А [46]. Было показано, что частота ремиссии после сероконверсии по HBeAg, а также спонтанной элиминации HBsAg выше у пациентов с генотипом А, чем с генотипами С и D [60, 73].

Генотип ВГВ является фактором, от которого может зависеть эффективность противовирусного лечения. При лечении ПЕГ-ИФН HBeAg-положительного ХГВ наблюдается более высокая частота сероконверсии по HBeAg у пациентов с генотипом А, чем у пациентов с генотипами С и D [25, 33, 41, 43]. У HBeAg-негативных пациентов с генотипом D снижение концентрации ДНК ВГВ менее чем в 100 раз при отсутствии какого-либо снижения концентрации HBsAg на 12-й неделе лечения ПЕГ-ИФН свидетельствует о низкой вероятности ответа на лечение [58, 59]. Выявлено, что генотип ВГВ не влияет на вирусологический ответ при лечении аналогами нуклеозидов и нуклеотидов [70].

Определение генотипа ВГВ пока не вошло в рутинную практику, однако становится все более доступным. В настоящее время в РФ уже имеются зарегистрированные диагностические тест-системы для генотипирования ВГВ на основе ПЦР в реальном времени. Учитывая имеющиеся данные, определение генотипа ВГВ может быть рекомендовано при планировании противовирусного лечения препаратами ПЕГ-ИФН [9].

## **Определение мутаций устойчивости вируса гепатита В к противовирусным препаратам**

Лекарственная устойчивость (резистентность) — природная или приобретенная способность возбудителя болезни сохранять жизнедеятельность при воздействии на него лекарственных средств. Аналоги нуклеозидов и нуклеотидов ингибируют РНК-зависимую ДНК-полимеразу (обратную транскриптазу) ВГВ, встраиваясь в вирусный геном в процессе обратной транскрипции, и, таким образом, подавляют вирусную репликацию. При возникновении некоторых точечных мутаций в гене полимеразы ВГВ (мутаций устойчивости) аналоги

нуклеозидов/нуклеотидов теряют способность встраиваться в растущую цепь ДНК вследствие конформационного изменения локуса связывания фермента.

Мутации устойчивости обозначаются номером позиции аминокислоты в домене обратной транскриптазы, причем аминокислота дикого типа указывается слева от номера, а вариант мутации устойчивости — справа. Например, M204I — замена метионина (M), аминокислоты дикого типа, в 204-м положении домена обратной транскриптазы на аминокислоту изолейцин (I), наличие которой в данной позиции связано с возникновением мутации лекарственной устойчивости [9]. Наиболее хорошо изученные мутации устойчивости и их влияние на чувствительность вируса к противовирусным препаратам приведены в табл. 4.

**Таблица 4.** Мутации устойчивости и чувствительность ВГВ к противовирусным препаратам [32, 45]

Вариант мутаций в геноме ВГВ	Степень чувствительности к препарату				
	Ламивудин	Телбивудин	Энтекавир	Адефовир	Тенофовир
M204I/V	R	R	I	S	S
N236T	S	S	S	R	I
A181T/V	R	R	S	R	I
A181T/V+N236T	R	R	S	R	R
L180+M204I/V ±I169T±V173L±M250V	R	R	R	S	S
L180M+M204I/V ±T184G±S202I/G	R	R	R	S	S

S — вирус чувствителен к препарату;

R — вирус устойчив к препарату;

I — чувствительность вируса к препарату снижена, возможно возникновение устойчивости.

Риск развития резистентности значительно отличается для разных препаратов (см. раздел «Противовирусное лечение хронического гепатита В»). Перед началом противовирусного лечения исследование на наличие мутаций резистентности рекомендуется, только если пациент ранее уже получал препараты из группы аналогов нуклеозидов или нуклеотидов и лечение оказалось неэффективным или было прервано по другим причинам. В ходе противовирусного лечения данное исследование рекомендуется, если наблюдаются признаки первичной резистентности или вирусологического прорыва (см. табл. 11).

## МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ В

Морфологическая оценка гепатита В проводится по результатам проведения пункционной биопсии печени (ПБП). Этот метод дает возможность установить степень выраженности фибротических и некро-воспалительных изменений печени. ПБП проводится в динамике с целью определения прогрессирования поражения печени при ХГВ. ПБП позволяет оценить вклад сопутствующих заболеваний (стеатогепатит, гемохроматоз, аутоиммунный гепатит и т.д.) в патологический процесс и их влияние на течение болезни и эффективность лечения [6, 16, 20]. При проведении ПБП имеют значение опыт врача, осуществляющего пункцию, и морфолога, оценивающего выявленные в ткани печени изменения, объем исследуемых образцов ткани печени, инвазивность процедуры и дискомфорт для пациентов, риск развития осложнений. ПБП, являясь «золотым стандартом» диагностики ХГВ, требует строгого соблюдения правил ее выполнения в условиях специализированных отделений (требования к проведению процедуры ПБП подробно описаны в опубликованных ранее «Рекомендациях по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С») [20].

### Пункционная биопсия печени

Для морфологической оценки хронического гепатита В применяются полуколичественные шкалы описания степени некрозовоспалительных изменений и стадии фиброза в ткани печени (Knodell, Ishak, METAVIR и т.д.) (табл. 5, 6) [6, 16, 20, 37].

**Таблица 5.** Морфологическая диагностика степени некрозовоспалительной активности гепатита

Гистологический диагноз ХГ	METAVIR	Knodell (IV)	Ishak
Минимальная активность	A1	0–3	0–3
Слабовыраженная активность	A1	4–5	4–6
Умеренная активность	A2	6–9	7–9
Выраженная активность	A3	10–12	10–15
Выраженная активность с мостовидными некрозами	A3	13–18	16–18

**Таблица 6.** Морфологическая диагностика стадии заболевания печени (выраженности фиброза)

Гистологический диагноз	METAVIR	Knodell (IV)	Ishak
Нет фиброза	F0	0	0
Портальный фиброз:			
нескольких портальных трактов	F1	1	1
большинства портальных трактов	F1	1	2
Несколько мостовидных фиброзных септ	F2	3	3
Много мостовидных фиброзных септ	F3	3	4
Неполный цирроз	F4	4	5
Полностью сформировавшийся цирроз	F4	4	6

**Примечание.** В последние годы для определения стадии заболевания печени чаще применяется шкала METAVIR.

## Неинвазивная диагностика фиброза при хроническом гепатите В

Подтверждена диагностическая ценность эластографии (эластометрии) и лабораторных тестов крови — ФиброТест и ФиброМетр V в неинвазивной оценке стадий фиброза печени при хроническом гепатите В [6, 13, 14, 15, 20]. Комбинация эластометрии и лабораторных тестов повышает точность оценки стадии фиброза.

*Эластометрия* (как правило, проводится на аппарате FibroScan) позволяет судить об изменении эластических свойств печени на основании отраженных вибрационных импульсов и их последующего компьютерного анализа. Применение эластометрии возможно на всех стадиях фиброза (F0–F4).

К преимуществам метода относятся:

- неинвазивность;
- воспроизводимость;
- больший, чем при биопсии (в 100–200 раз), оцениваемый объем ткани печени;
- быстрота и удобство применения (обследование занимает в среднем 5 мин);
- немедленный ответ;
- оценка эффективности терапии;
- возможность обследования детей.

Интерпретация результатов эластометрии затруднена в случаях избыточной массы тела (ИМТ  $>35$  кг/м<sup>2</sup>), выраженного стеатоза печени, значительной активности АЛТ и АСТ (в 3 и более раза выше верхней границы нормы). Критерии успешного результата исследования: интерквартильный коэффициент (IQR) не более 30% показателя эластичности, не менее 10 достоверных измерений в одной точке исследования, не менее 60% успешных измерений.

*ФиброТест* (компонент диагностической панели Фибро-АктиТест и ФиброМакс) включает 5 не коррелирующих между собой биохимических показателей: альфа-2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А1, ГГТП и общий билирубин, которые позволяют оценивать выраженность фиброза посредством дискриминантной функции. С помощью данного теста можно дифференцировать фиброз (F1–F3) от цирроза печени (F4).

Интерпретация результатов ФиброТеста затруднена в случаях острого гепатита В, внепеченочного холестаза (рак поджелудочной железы, холедохолитиаз), острого гемолиза, доброкачественной гипербилирубинемии, острого воспалительного заболевания, после трансплантации печени.

*ФиброМетр V* (компонент диагностической панели ФиброМетр) включает 5 показателей биохимического и клинического анализов крови — альфа-2-макроглобулин, ГГТП, мочевины, протромбиновый индекс (%), тромбоциты, позволяющие оценивать выраженность фиброза с помощью дискриминантной функции. ФиброМетр V позволяет дифференцировать умеренный фиброз (F1–F2) от выраженного фиброза (F3) и от цирроза печени (F4).

Интерпретация результатов ФиброМетра V затруднена у детей до 18 лет, при остром гепатите В, почечной недостаточности, беременности.

## ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА В

Современные методы противовирусной терапии (ПВТ) больных хроническим гепатитом В, к сожалению, редко позволяют достигнуть полной элиминации HBsAg из организма человека с или без сероконверсии в анти-HBs, что обусловлено особенностями репликации вируса гепатита В и его интеграцией в геном гепатоцита. Однако профилактика развития цирроза печени и гепатоцеллюлярного рака (ГЦК), обусловленные прогрессированием ХГВ, возможна при условии стойкого подавления репликативной активности вируса и исчезновения ДНК ВГВ из сыворотки крови (авиремии), что и является в настоящее время акту-

альной целью проведения противовирусной терапии ХГВ. Маркерами эффективности ПВТ являются также клиренс или сероконверсия HBeAg (для HBeAg-позитивных больных), нормализация АЛТ и АСТ, улучшение гистологической картины в ткани печени (см. табл. 11) [32].

## Лекарственные препараты, используемые для лечения больных хроническим гепатитом В

*Интерферон альфа* представляет собой семейство различных низкомолекулярных белков, которые синтезируются фибробластами, эпителиальными клетками, гепатоцитами, дендритными клетками, В-лимфоцитами, моноцитами в ответ на вирусную и антигенную стимуляцию. Интерферон альфа связывается со специфическими мембранными рецепторами на поверхности клеток и индуцирует продукцию большого числа белков (фермента 2'5'-олигоденилатсинтазы, протеинкиназы, белка Mx и некоторых других), оказывающих непосредственное ингибирующее влияние на репликацию вирусов. Препарат вводят подкожно. Интерферон альфа характеризуется широким спектром нежелательных явлений, которые встречаются с различной частотой и, как правило, обратимы после прекращения лечения. Интерферон альфа противопоказан при декомпенсированном циррозе печени (альбумин <35 г/дл, билирубин >35 мкмоль/л, протромбиновый индекс <70%), выраженных психических нарушениях, тяжелых заболеваниях сердца, неконтролируемой артериальной гипертензии, беременности.

Стандартный интерферон альфа применяют в дозе 5 млн ЕД ежедневно или 10 млн ЕД 3 раза в неделю. Рекомендованная продолжительность лечения при HBeAg-позитивном ХГВ составляет 16–24 нед, при HBeAg-негативном ХГВ — не менее 48 нед [47].

ПЕГ-ИФН альфа-2а применяется в дозе 180 мкг, ПЕГ-ИФН альфа-2b дозируется по массе тела пациента — 1,5 мг/кг, инъекции выполняются один раз в неделю в течение 48 нед. Основные предикторы ответа на терапию интерфероном альфа — исходно высокая активность АЛТ, низкий уровень виремии, генотип вируса А или В, отсутствие цирроза.

*Аналоги нуклеозидов/нуклеотидов.* Механизм действия этих препаратов основан главным образом на их структурном сходстве с естественными нуклеозидами/нуклеотидами (ложные медиаторы), что позволяет им встраиваться в синтезируемую вирусом при своем размножении цепь РНК или ДНК и блокировать дальнейшее построение молекулы вируса. Препараты применяются внутрь, по 1 таблетке 1 раз в сутки.

**Ламивудин** (аналог цитидина) применяется в дозе 100 мг/сут. Для реализации противовирусного эффекта требуется внутриклеточное фосфорилирование неактивной формы ламивудина в трифосфат. Препарат быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта (максимальная сывороточная концентрация достигается через 0,5–1,5 ч) и обладает хорошей биодоступностью (более 80%). Более 70% препарата выводится в неизменном виде с мочой в течение суток после приема внутрь, поэтому больным с нарушением функции почек необходима коррекция дозы (табл. 7).

**Таблица 7.** Режим дозирования ламивудина в зависимости от клиренса креатинина

Клиренс креатинина (мл/мин)	Рекомендуемая доза
>50	100 мг в сутки
30–49	100 мг первая доза, затем 50 мг в сутки
15–29	35 мг первая доза, затем 25 мг в сутки
5–14	35 мг первая доза, затем 15 мг в сутки
<5	35 мг первая доза, затем 10 мг в сутки

**Энтекавир** (нуклеозидный аналог гуанозина) применяют в дозах 0,5 мг/сут (для первичных больных) и 1 мг/сут (для больных с резистентностью к ламивудину и больных с декомпенсированным циррозом печени). Рекомендуют принимать препарат натощак, особенно больным с исходной резистентностью к ламивудину. Препарат выводится из организма преимущественно почками, поэтому у больных с почечной недостаточностью необходима коррекция дозы в зависимости от скорости клубочковой фильтрации, оцениваемой по клиренсу креатинина (табл. 8).

**Таблица 8.** Режим дозирования энтекавира в зависимости от клиренса креатинина

Клиренс креатинина (мл/мин)	Первичные больные	Больные с исходной резистентностью к ламивудину
>50	0,5 мг 1 раз в сутки	1 мг 1 раз в сутки
30–50	0,5 мг каждые 48 ч	1 мг каждые 48 ч
10–30	0,5 мг каждые 72 ч	1 мг каждые 72 ч
<10 Гемодиализ* или длительный амбулаторный перитонеальный диализ	0,5 мг каждые 5–7 дней	1 мг каждые 5–7 дней

\* Энтекавир следует принимать после сеанса гемодиализа.

**Телбивудин** (нуклеозидный аналог тимидина) применяют в дозе 600 мг в сутки. У больных с нарушением функции почек необходима коррекция дозы (табл. 9).



**Таблица 9.** Режим дозирования телбивудина в зависимости от клиренса креатинина

Клиренс креатинина (мл/мин)	Рекомендуемая доза
>50	600 мг в сутки
30–49	400 мг в сутки
<30	200 мг в сутки
Диализ	200 мг после диализа

**Тенофовир** (нуклеотидный аналог аденина) применяют в дозе 300 мг в сутки. У больных с нарушением функции почек необходима коррекция дозы (табл. 10), у всех больных до начала терапии и, если имеются клинические показания, во время лечения тенофовиром рекомендуется рассчитывать клиренс креатинина. У больных с риском развития нарушения функции почек следует проводить регулярный мониторинг расчетного клиренса креатинина и концентрации фосфора в сыворотке крови. Тенофовир не следует использовать одновременно с нефротоксическими лекарственными средствами или в случае недавнего использования таких препаратов. Безопасность и эффективность применения тенофовира у больных с клиренсом креатинина от 30 до 49 мл/мин не определены, и поэтому следует оценивать соотношение потенциальной пользы от терапии тенофовиром и возможного риска токсического воздействия на почки. Если все же есть необходимость использования тенофовира, то требуется коррекция интервалов между приемами препарата. У таких больных следует вести тщательное наблюдение за функцией почек.

**Таблица 10.** Режим дозирования тенофовира в зависимости от клиренса креатинина

Клиренс креатинина (мл/мин)	Рекомендуемая доза
>50	300 мг в сутки
30–49	300 мг каждые 48 ч
10–29	Препарат назначать не рекомендуется, включая пациентов, которым необходим гемодиализ

Стойкое подавление вирусной репликации в результате проведения противовирусной терапии больных ХГВ и следующие за этим биохимическая ремиссия и гистологическое улучшение предупреждают развитие тяжелых последствий заболевания (цирроз печени, ГЦК). Как для HBeAg-позитивных, так и HBeAg-негативных пациентов с ХГВ идеальной целью ПВТ служит клиренс HBsAg с/без сероконверсии в анти-HBs, что сопровождается полной ремиссией ХГВ и улучшением долгосрочного прогноза (A1). Однако, как уже упоминалось, клиренс HBsAg — редко достижимая конечная точка терапии хронического гепатита В. Более реалистичной целью служит стойкая вирусологическая ремиссия.

Индукция устойчивого вирусологического, биохимического и серологического (сероконверсия HBeAg у HBeAg-позитивных пациентов) ответа в результате лечения у HBeAg-негативных пациентов (как HBeAg-позитивных на старте терапии с продолжительной по времени анти-HBe сероконверсией, так и исходно HBeAg-негативных) — основная цель терапии, поскольку ассоциируется с улучшением прогноза (A1).

Продолжительная вирусологическая ремиссия (не определяемая чувствительной тест-системой ДНК ВГВ в крови) на фоне длительной противовирусной терапии у HBeAg-позитивных пациентов, не достигших анти-HBe-сероконверсии, и у HBeAg-негативных пациентов служит наиболее удовлетворительным результатом лечения (A1).

## **Обследование больного ХГВ перед началом противовирусной терапии**

Перед началом противовирусного лечения пациент должен быть обследован с обязательным определением тяжести поражения печени. Более того, все родственники пациента первой линии и его сексуальные партнеры должны быть обследованы на наличие маркеров ВГВ-инфекции (HBsAg, анти-HBc, анти-HBс) и вакцинированы, если вышеперечисленные маркеры у них не определяются.

Обследование пациента с целью определения тяжести повреждения печени должно включать:

- исследование клинического анализа крови с обязательным подсчетом тромбоцитов и лейкоцитарной формулы;
- биохимические тесты: АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, билирубин и его фракции, альбумин и глобулины;
- протромбиновое время или МНО;
- уровень АФП;
- проведение УЗИ брюшной полости.

Следует помнить, что на стадии гепатита уровень активности АЛТ, как правило, выше уровня активности АСТ, при прогрессировании заболевания в цирроз печени это соотношение может меняться. Также в пользу развития цирроза печени обычно свидетельствуют снижение числа тромбоцитов, уменьшение уровня сывороточного альбумина, увеличение уровня гамма-глобулинов, удлинение ПВ или увеличение МНО.

Качественное и количественное определение ДНК ВГВ необходимо для диагноза ХГВ, принятия решения о назначении лечения и его последующего мониторинга (см. выше).

Перед началом противовирусной терапии пациенту необходимо исключить другие причины хронического повреждения печени: исследо-

вать маркеры вирусов гепатита С, D, ВИЧ; исключить алкогольное, аутоиммунное повреждение печени, метаболические заболевания (стеатоз, стеатогепатит) и т.д. Целесообразно исследовать антитела к вирусу гепатита А и в случае их отсутствия провести вакцинацию против гепатита А.

Для определения степени некровоспалительной активности и стадии фиброза пациентам рекомендуется проведение биопсии печени, что оказывает принципиальное влияние на решение о необходимости противовирусной терапии. Альтернативой биопсии печени могут служить неинвазивные методы определения фиброза.

## Критерии эффективности противовирусного лечения больных хроническим гепатитом В

Эффективность противовирусной терапии больных ХГВ оценивают по наличию биохимического, серологического, вирусологического и гистологического ответов. Они анализируются в определенных временных промежутках как во время лечения, так и после его окончания. Определение вирусологического ответа отличается в зависимости от этапа противовирусного лечения и используемых препаратов (препараты интерферона или аналоги нуклеозидов/нуклеотидов) (табл. 11).

**Таблица 11.** Варианты ответа на противовирусную терапию больных ХГВ

Вариант ответа	Определение
<b>Биохимический ответ</b>	
Биохимический ответ	Нормализация активности АЛТ. Оценивается каждые 3 мес в процессе лечения и по его окончании
Устойчивый биохимический ответ	Нормальная активность АЛТ в течение не менее 1 года после окончания лечения при исследовании не реже 1 раза в 3 мес
<b>Серологический ответ по HBeAg (применяется только для HBeAg-позитивного ХГВ)</b>	
Серологический ответ по HBeAg	Элиминация HBeAg с сероконверсией в анти-HBe
Устойчивый серологический ответ по HBeAg	Отсутствие HBeAg с сероконверсией в анти-HBe в течение не менее 1 года после окончания лечения
<b>Серологический ответ по HBsAg (применим ко всем категориям больных ХГВ) — клиренс HBsAg с формированием анти-HBs</b>	
<b>Вирусологический ответ при лечении препаратами ИФН/ПЕГ-ИФН</b>	
Вирусологический ответ	Концентрация ДНК ВГВ ниже 2000 МЕ/мл. Оценивается на 6-м месяце лечения, по окончании лечения, через 6 и 12 мес после окончания лечения
Устойчивый вирусологический ответ	Концентрация ДНК ВГВ ниже 2000 МЕ/мл в течение не менее 1 года после окончания лечения

Вариант ответа	Определение
Вирусологический рецидив	Возрастание концентрации ДНК ВГВ выше 2000 МЕ/мл после окончания лечения (если в процессе лечения был достигнут вирусологический ответ)
<b>Вирусологический ответ при лечении аналогами нуклеозидов/нуклеотидов</b>	
Первичная резистентность	Снижение концентрации ДНК ВГВ менее чем в 10 раз (на 1 log <sup>10</sup> ) от начального уровня на 3-м месяце лечения
Вирусологический ответ	Неопределяемая ДНК ВГВ при исследовании тестом с высокой чувствительностью (не ниже 20 МЕ/мл). Оценивается каждые 3–6 мес в зависимости от тяжести поражения печени и используемого препарата*
Частичный вирусологический ответ	Определяемая ДНК ВГВ на 6-м месяце лечения, при условии, что ее концентрация снизилась более чем в 10 раз (на 1 log <sup>10</sup> ) от начального уровня
Вирусологический прорыв	Подтвержденное возрастание концентрации ДНК ВГВ более чем в 10 раз (на 1 log <sup>10</sup> ) от минимального уровня, достигнутого в процессе лечения
Генотипическая резистентность	Устойчивость ВГВ к противовирусным препаратам, подтвержденная выявлением мутаций в геноме вируса**
<b>Гистологический ответ</b>	
Гистологический ответ	Снижение индекса гистологической активности не менее чем на 2 единицы и отсутствие признаков усугубления фиброза
<b>Полный ответ на лечение</b>	
Полный ответ	Элиминация HBsAg при наличии биохимического и вирусологического ответов
Устойчивый полный ответ	Отсутствие HBsAg при сохранении биохимического и вирусологического ответов в течение не менее 1 года после окончания лечения

\* При лечении препаратами с высоким генетическим барьером (энтекавир, тенофовир) исследование проводится 1 раз в 6 мес, при лечении препаратами с низким генетическим барьером (ламивудин, телбивудин) исследование проводится 1 раз в 3 мес. Пациентам на стадии цирроза печени исследование проводится каждые 3 мес вне зависимости от используемого препарата.

\*\* Необходимо указать, какая именно из мутаций устойчивости выявлена. Показания к назначению исследования см. в разделе «Определение мутаций устойчивости ВГВ к противовирусным препаратам».

Прекращение терапии аналогами нуклеозидов/нуклеотидов в клинической практике встречается нечасто, тем не менее это возможно в тех случаях, когда достигается устойчивый вирусологический ответ — аналогично ответу на ИФН его можно определить как снижение уровня ДНК ВГВ ниже 2000 МЕ/мл, что сохраняется не менее 12 мес после прекращения лечения.

## Показания к противовирусной терапии больных хроническим гепатитом В

Показания к противовирусному лечению для HBeAg-положительных и для HBeAg-негативных больных ХГВ одинаковы и основываются на анализе результатов изучения уровня вирусной нагрузки, активности АЛТ и тяжести поражения печени, оцениваемой при морфологическом исследовании.

Лечение рекомендуется при повышении активности АЛТ, уровне вирусемии  $>2000$  МЕ/мл и индексе гистологической активности или фиброза  $>1$  балла по шкале METAVIR. Если пациент соответствует критериям лечения по уровню вирусной нагрузки и гистологической активности, то оно может быть начато и при нормальном уровне АЛТ. При назначении лечения также необходимо учитывать возраст пациента и его общее состояние, наследственность по ГЦК, внепеченочные проявления ХГВ.

- У больных циррозом печени противовирусная терапия необходима при любом определяемом уровне вирусемии независимо от активности АЛТ. У больных с уровнем вирусемии  $<2000$  МЕ/мл и активностью печеночного процесса необходимо исключать другую возможную причину поражения печени. Пациенты с декомпенсированным циррозом и определяемым уровнем ДНК ВГВ требуют незамедлительного начала лечения аналогами нуклеозидов/нуклеотидов. Контроль над репликацией ДНК ВГВ в этих случаях может ассоциироваться со значительным улучшением клинического течения заболевания.

Выполнение биопсии печени и назначение противовирусной терапии необходимо отдельно рассматривать в следующих клинических ситуациях.

- Иммунотолерантные пациенты: HBeAg-положительные пациенты в возрасте до 30 лет с постоянно нормальным уровнем АЛТ и высокой вирусной нагрузкой, без признаков заболевания печени, отягощенной наследственности по циррозу печени или ГЦК не требуют немедленного выполнения биопсии печени или противовирусной терапии. Они нуждаются в динамическом наблюдении с повторным обследованием каждые 3–6 мес. Если возраст таких пациентов выше 30 лет и/или они имеют отягощенный анамнез по циррозу печени или ГЦК, то должны рассматриваться выполнение биопсии печени и возможное назначение лечения.

- НВеAg-негативные пациенты с постоянно нормальным значением АЛТ (контроль АЛТ выполняется в среднем 1 раз в 3 мес в течение не менее 1 года), уровнем ДНК ВГВ выше 2000 МЕ/мл, но ниже 20 000 МЕ/мл без очевидных признаков заболевания печени не требуют незамедлительного проведения биопсии печени или лечения (В1). Этим пациентам необходимо тщательное динамическое наблюдение с измерением АЛТ каждые 3 мес и уровня ДНК ВГВ каждые 6–12 мес в течение не менее 3 лет (С1). После 3 лет наблюдения к ним применяются те же принципы, что и ко всем неактивным хроническим носителям ВГВ.
- Пациенты с активным течением ХГВ: НВеAg-позитивные и НВеAg-негативные пациенты с АЛТ выше нормы в 2 раза и уровнем ДНК ВГВ выше 20 000 МЕ/мл могут начинать противовирусное лечение без проведения биопсии печени (В1). Биопсия печени или исследование ткани печени неинвазивными методами у этой категории лиц может быть полезна в диагностическом отношении, но, как правило, ее результат не влияет на решение о лечении (В1).

Как было указано выше, для лечения ХГВ применяются препараты ИФН и аналоги нуклеозидов/нуклеотидов, эффективность которых показана в табл. 12 и 13.

**Таблица 12.** Эффективность лечения хронического НВеAg-позитивного гепатита В различными противовирусными препаратами при лечении в течение 1 года и более

Препарат	ПЕГ-ИФН альфа-2а*	ПЕГ-ИФН альфа-2b*	Ламивудин	Энтекавир	Телбивудин	Тенофовир
ДНК ВГВ <60–80 МЕ/мл, %	14	7	36–44	67	60	76
Сероконверсия НВеAg, %**	32	29	16–18	21	22	21
При длительном лечении, %/годы лечения	–	–	47 (3,0)	41 (5,0)	42 (4,0)	31 (3,0)
Нормализация АЛТ, %	41	32	41–72	68	77	68
Клиренс НВsAg, %	3	7	0–1	2	0,5	3
При длительном лечении, %/годы лечения	–	8 (4,5 года наблюдения)	0–3 (3,0)	5 (2,0)	1 (2,0)	10 (4,0)

\* Для ПЕГ-ИФН результат оценивался через 6 мес после окончания лечения.

\*\* В большинстве случаев (в 80–90%) вирусологический ответ (авиремия и сероконверсия НВеAg в анти-НВе) сохраняется после окончания лечения.

**Таблица 13.** Эффективность лечения хронического HBeAg-негативного гепатита В различными противовирусными препаратами при лечении в течение 1 года и более

Препарат	ПЕГ-ИФН альфа-2а*	Ламивудин	Энтекавир	Телбивудин	Тенофовир
ДНК ВГВ <60–80 МЕ/мл, %	19	73	90	88	93
Нормализация АЛТ, %	59	79	78	74	76
Клиренс HBsAg, % При длительном лечении, %/годы лечения	4 12,2 (5,0)	0 <1 (4,0)	0 –	0 <1 (2,0)	0 0 (4,0)

\*Для ПЕГ-ИФН результат оценивался через 6 мес после окончания лечения.

## Предикторы успешного лечения больных ХГВ (до начала противовирусной терапии)

1. Для пациентов, которым проводят лечение ИФН/ПЕГ-ИФН, при HBeAg-положительном ХГВ предикторами сероконверсии в анти-HBe считаются исходно низкая вирусная нагрузка (ДНК ВГВ ниже  $2 \times 10^8$  МЕ/мл), высокий уровень АЛТ (в 2–5 раз выше верхней границы нормы); генотипы А и В ассоциируются с большей частотой сероконверсии в анти-HBe и потерей HBsAg в сравнении с генотипами D и C [25, 33].

При HBeAg-негативном ХГВ четкие прогностические факторы успешного лечения до его инициации отсутствуют.

2. Для пациентов, которым проводят лечение аналогами нуклеозидов/нуклеотидов при HBeAg-положительном ХГВ предикторами сероконверсии в анти-HBe служат низкая вирусная нагрузка (ДНК ВГВ ниже  $2 \times 10^8$  МЕ/мл), высокий уровень АЛТ, высокая активность по данным биопсии печени (A1). Генотип ВГВ не оказывает значимого влияния на вирусологический ответ.

## Предикторы успешного лечения больных ХГВ в период проведения противовирусной терапии

1. Для пациентов, которым проводят лечение ИФН/ПЕГ-ИФН, при HBeAg-положительном ХГВ снижение уровня ДНК ВГВ ниже 20 000 МЕ/мл через 12 нед ассоциируется с 50% вероятностью анти-HBe-сероконверсии. Если за этим следует иммунологически опосредованное повышение АЛТ, то связь с вероятностью анти-HBe-сероконверсии становится еще более сильной. В недавно проведенных исследованиях

было показано, что снижение уровня HBeAg менее 1500 МЕ/мл через 12 нед лечения служит четким предиктором анти-HBe-сероконверсии (С2). Напротив, уровень HBeAg более 20 000 МЕ/мл или отсутствие его снижения через 12 нед лечения ассоциируется с очень низкой вероятностью последующей анти-HBe-сероконверсии (С2). Уровень HBeAg через 24 нед лечения также может иметь предсказательное значение для последующей анти-HBe-сероконверсии (В2).

При HBeAg-негативном ХГВ снижение уровня ДНК ВГВ ниже 20 000 МЕ/мл через 12 нед лечения ассоциируется с 50% вероятностью устойчивого ответа после его окончания. Комбинация отсутствия снижения уровня HBeAg со снижением уровня ДНК ВГВ менее  $2\log^{10}$  МЕ/мл (менее чем в 100 раз) — предиктор отсутствия ответа на лечение для HBeAg-негативных европейцев с генотипом D (В2). Несколько недавних исследований показали, что снижение уровня HBeAg — предиктор устойчивого вирусологического ответа (по окончании терапии) и клиренса HBeAg. Однако необходимы дальнейшие исследования для оптимизации использования динамики уровня HBeAg в клинической практике [59].

2. Вирусологический ответ (неопределяемый уровень ДНК ВГВ) через 24 нед лечения ламивудином или телбивудином ассоциируется с низкой вероятностью развития резистентности, повышением вероятности устойчивого вирусологического ответа как у HBeAg-позитивных, так и у HBeAg-негативных больных с более высоким шансом сероконверсии в анти-HBe у HBeAg-позитивных пациентов. Снижение уровня HBeAg во время лечения аналогами нуклеозидов/нуклеотидов у HBeAg-позитивных пациентов может свидетельствовать в пользу последующего клиренса HBeAg или HBeAg (С2).

## Терапевтические стратегии при хроническом гепатите В

Для лечения ХГВ применяются два класса препаратов: интерферон (стандартный или пегилированный) и аналоги нуклеозидов/нуклеотидов [32].

Преимуществом интерферона-альфа является отсутствие генотипической резистентности к лечению, недостатками — широкий спектр противопоказаний к лечению (в том числе декомпенсированный цирроз печени) и нежелательных явлений.

Преимуществами аналогов нуклеозидов/нуклеотидов являются выраженное противовирусное действие (авиремия наблюдается в течение года в 65–80% случаев), удобный режим дозирования и низкая частота нежелательных явлений. К их недостаткам относят быстрый рецидив после отмены терапии (что лежит в основе в большинстве случаев неопределенно длительного периода лечения), возможность развития резистентности к лечению (минимальный риск при лечении энтекавиром



и тенофовиром). Энтекавир и тенофовир, мощные ингибиторы ВГВ с высоким барьером резистентности, могут с уверенностью использоваться как препараты первой линии (A1). Остальные аналоги нуклеозидов/нуклеотидов применяются в тех случаях, когда энтекавир и тенофовир недоступны, либо в особых группах пациентов. Ламивудин из-за высокой частоты развития резистентных штаммов вируса при длительном применении не относится к препаратам выбора в лечении ХГВ. Телбивудин, мощный ингибитор ВГВ, демонстрирует низкую частоту развития резистентности в тех случаях, когда исходная вирусная нагрузка менее  $2 \times 10^8$  МЕ/мл для HBeAg-положительных больных и менее  $2 \times 10^6$  МЕ/мл для HBeAg-негативных больных при условии наступления авиремии через 6 мес терапии.

*Лечение с определенной продолжительностью* проводится пегилированным интерфероном, который по мере своей доступности заменил стандартный интерферон, поскольку его применение более удобно (вводится 1 раз в неделю). 48-недельный курс лечения ПЕГ-ИФН в основном рекомендуется HBeAg-положительным пациентам с высокой вероятностью анти-HBe сероконверсии. Эта форма терапии также может быть назначена HBeAg-негативным пациентам с факторами прогноза успешного лечения и достижения устойчивого вирусологического ответа (см. выше).

Комбинация ПЕГ-ИФН с ламивудином не рекомендуется, так как не дает преимуществ в достижении устойчивого вирусологического ответа (A1) [41]. Комбинация ПЕГ-ИФН с телбивудином потенцирует противовирусный эффект, но не рекомендуется в клиническую практику из-за высокого риска развития тяжелой полинейропатии (A1). Информация о комбинации ПЕГ-ИФН с другими аналогами нуклеозидов/нуклеотидов ограничена, в связи с тем что такая форма терапии в настоящее время не рекомендуется.

*Лечение с определенной продолжительностью* может быть рекомендовано при назначении аналогов нуклеозидов/нуклеотидов HBeAg-положительным пациентам при условии сероконверсии в анти-HBe, которая у них должна наступить в процессе терапии. Именно этот факт делает планирование противовирусного лечения непредсказуемым на его старте, поскольку время наступления сероконверсии в анти-HBe неизвестно.

Если при лечении аналогами нуклеозидов/нуклеотидов HBeAg-положительных больных наступает сероконверсия в анти-HBe, то требуется консолидирующая терапия продолжительностью 12 мес. У таких пациентов предполагаемый устойчивый вирусологический ответ составляет 40–80% (B1).

*Долгосрочная терапия аналогами нуклеозидов/нуклеотидов.* Такая стратегия применяется к пациентам с отсутствием прогностических факторов достижения устойчивого вирусологического ответа как до, так и во время

терапии, например, для HBeAg-позитивных больных без сероконверсии в анти-HBe на фоне лечения, а также для HBeAg-негативных больных. Эта же стратегия рекомендуется больным с циррозом печени независимо от их HBeAg-статуса или достижения сероконверсии в анти-HBe на фоне лечения (C1). Таким пациентам в качестве терапии первой линии рекомендуют энтекавир или тенофовир. Независимо от используемого препарата, оптимальной целью лечения служит достижение стойкой и продолжительной авиремии. У подавляющего большинства пациентов на фоне приема энтекавира или тенофовира в течение 3 лет и более поддерживается вирусологическая ремиссия.

## **Неудача при проведении противовирусной терапии больных хроническим гепатитом В**

Оценка эффективности противовирусной терапии требует четкого понимания, что означают определения «первичное отсутствие ответа (первичная резистентность)», «частичный вирусологический ответ» и «вирусологический прорыв» [32].

Первичное отсутствие ответа (первичная резистентность) крайне редко встречается при использовании любых аналогов нуклеозидов/нуклеотидов. В такой ситуации в первую очередь необходимо убедиться в том, что пациент действительно следует рекомендациям врача и правильно и регулярно принимает назначенный препарат. Если феномен первичного отсутствия ответа действительно присутствует, необходимо исключить мутации вируса, которые приводят к резистентности, а затем выбрать правильную стратегию.

Частичный вирусологический ответ может встречаться при лечении аналогами нуклеозидов/нуклеотидов.

У пациентов на терапии ламивудином или телбивудином (препараты с низким барьером резистентности) с частичным вирусологическим ответом на 24-й неделе необходимо выполнить смену терапии и назначить энтекавир или тенофовир (A1). В настоящее время ламивудин не рассматривается в качестве препарата первой линии терапии из-за его способности вызывать мутации резистентности вируса к данному препарату с дальнейшим снижением эффективности лечения и необходимости перевода больного на другой препарат. Оптимальная лечебная тактика при частичном вирусологическом ответе на энтекавир или тенофовир в настоящее время еще обсуждается. Если у таких пациентов наблюдается снижение уровня ДНК ВГВ, лечение этими препаратами, имеющими высокий барьер резистентности, можно продолжить, но контроль уровня ДНК ВГВ должен осуществляться чаще

(В1). Некоторые эксперты считают, что возможно добавление второго препарата при условии, что пациент правильно выполняет врачебные рекомендации; делается это для предупреждения резистентности в процессе долгосрочного лечения (С2).

Вирусологический прорыв у пациентов, четко следующих рекомендациям врача, означает формирование резистентных штаммов. Наличие резистентности должно быть подтверждено (см. выше). Следует отметить, что вирусологический прорыв при назначении энтекавира и тенофовира встречается крайне редко и, как правило, связан с нарушением врачебных рекомендаций.

Риск развития резистентности ассоциируется с высокой вирусной нагрузкой на старте лечения, ее медленным снижением в процессе лечения и субоптимальным выбором препарата. В случае развития резистентности необходимо назначение наиболее эффективного противовирусного препарата, не обладающего перекрестной резистентностью с ранее используемым, чтобы минимизировать риск развития множественной резистентности (табл. 4).

В случае развития резистентности к ламивудину, телбивудину или энтекавиру (встречается крайне редко у не леченных ранее больных) следует либо заменить их на тенофовир, либо добавить к ним тенофовир.

Резистентность к тенофовиру не описана, но если она появляется и подтверждается (как правило, в этих ситуациях речь идет о мультирезистентности) к лечению добавляется еще один нуклеот(з)идный аналог (энтекавир, телбивудин, ламивудин), либо выполняется замена тенофовира на энтекавир; условие — отсутствие ранее приобретенной резистентности к ламивудину. Для пациентов с резистентностью к ламивудину в прошлом и развитием резистентности к тенофовиру предпочтительно добавление (а не замена на) энтекавира (С2).

## **Наблюдение больных хроническим гепатитом В во время проведения противовирусного лечения и правила прекращения терапии**

На фоне лечения ИФН/ПЕГ-ИФН форменные элементы крови и уровень сывороточной АЛТ должны исследоваться каждый месяц, уровень ТТГ — каждые 3 мес.

При HBeAg-позитивном гепатите В HBeAg, анти-HBe, ДНК ВГВ должны быть исследованы на 6-м и 12-м месяцах лечения, а также через 6 и 12 мес после его окончания. Лечение можно считать успешным, если по его окончании сохраняется устойчивая сероконверсия в анти-HBe, нормальный уровень АЛТ и уровень ДНК ВГВ ниже 2000 МЕ/мл (А1).

Тем не менее пациенты с сероконверсией в анти-НВе требуют длительного наблюдения из-за вероятности обратной сероконверсии в НВеAg или развития НВеAg-негативного ХГВ (A1). Через 12 мес после анти-НВе-сероконверсии у пациентов с неопределяемым уровнем ДНК ВГВ необходимо исследовать НBsAg, поскольку у таких пациентов наблюдается отсроченное исчезновение НBsAg. Если пациент становится НBsAg-негативным, то возникает необходимость определения у него анти-НBs. Если у пациентов на фоне 3–6 мес лечения ПЕГ-ИФН наблюдается быстрое снижение концентрации ДНК ВГВ и/или НBsAg, то вероятность успешного результата повышается. Напротив, если у НВеAg-положительных пациентов, получающих ПЕГ-ИФН, уровень НBsAg не снижается менее 20 000 МЕ/мл или вообще не происходит какой-либо динамики его уровня к 3-му месяцу лечения, то вероятность достижения анти-НВе-сероконверсии можно считать очень низкой, что дает основания рассматривать вопрос о прекращении лечения ПЕГ-ИФН (C2).

При НВеAg-негативном ХГВ уровень сывороточной ДНК ВГВ необходимо измерять на 6-м и 12-м месяцах лечения, а также через 6 и 12 мес после его окончания. Устойчивый вирусологический ответ с уровнем ДНК ВГВ менее 2000 МЕ/мл обычно ассоциируется с ремиссией заболевания. Достижение неопределяемого уровня ДНК ВГВ можно рассматривать как идеальный вариант устойчивого вирусологического ответа с высокой вероятностью последующего клиренса НBsAg, определение которого рационально выполнить через 12 мес после окончания терапии. Тем пациентам, которые стали НBsAg-негативными, целесообразно исследовать анти-НBs. Тем не менее НВеAg-негативные пациенты с устойчивым вирусологическим ответом после терапии ПЕГ-ИФН (неопределяемый уровень ДНК ВГВ через 12 мес после ее окончания) все равно должны длительно наблюдаться, поскольку риск реактивации заболевания все-таки остается, хотя и уменьшается с каждым последующим годом (A1). Частота клиренса НBsAg увеличивается после окончания терапии ПЕГ-ИФН, но только у пациентов с устойчивым вирусологическим ответом (см. табл. 12–13).

В тех случаях, когда у НВеAg-негативных пациентов, в частности с генотипом D, на 3-м месяце лечения ПЕГ-ИФН не наблюдается какого-либо снижения уровня сывороточного НBsAg в сочетании с динамикой вирусной нагрузки ДНК ВГВ  $\geq 2\log^{10}$ , вероятность устойчивого вирусологического ответа представляется очень низкой, что требует рассмотрения вопроса о прекращении лечения ПЕГ-ИФН (B2).

*Прекращение лечения аналогами нуклеозидов/нуклеотидов у НВеAg-положительных пациентов.* Обоснование: устойчивая сероконверсия в анти-НВе при уровне ДНК ВГВ менее 2000 МЕ/мл, нормальном значении АЛТ либо даже клиренсе НBsAg (A1).

Исследование HBeAg и анти-HBe необходимо выполнять каждые 6 мес, уровень ДНК ВГВ должен измеряться каждые 3–6 мес в период лечения. Супрессия ДНК ВГВ до неопределяемого уровня с последующей сероконверсией HBeAg в анти-HBe ассоциируется с биохимическим и гистологическим ответом. Считается, что лечение аналогами нуклеозидов/нуклеотидов может быть закончено через 12 мес после сероконверсии HBeAg в анти-HBe, однако часть таких пациентов может нуждаться в возобновлении терапии из-за рецидива виремии и/или обратной сероконверсии анти-HBe в HBeAg. В целом лечение аналогами нуклеозидов/нуклеотидов может продолжаться длительно до клиренса HBsAg с или без последующей сероконверсии в анти-HBs, особенно у пациентов с тяжелым фиброзом или циррозом печени. Необходимо контролировать HBsAg с 12-месячным интервалом после сероконверсии HBeAg в анти-HBe. Следует отметить, что клиренс HBsAg редко наблюдается во время или после окончания лечения аналогами нуклеозидов/нуклеотидов.

*Критерии прекращения лечения аналогами нуклеозидов/нуклеотидов у HBeAg-негативных пациентов не разработаны*, лечение должно продолжаться длительно до клиренса HBsAg с или без последующей сероконверсии в анти-HBs.

*Длительная терапия ХГВ аналогами нуклеозидов/нуклеотидов.* Для того чтобы избежать резистентности к лечению, ДНК ВГВ должна подавляться до неопределяемого уровня (10–15 МЕ/мл), следовательно, ее мониторинг — необходимое условие лечения. Измерение ДНК ВГВ должно выполняться через 3 мес от начала терапии аналогами нуклеозидов/нуклеотидов для оценки вирусологического ответа и далее каждые 3–6 мес. В период лечения энтекавиром и тенофовиром интервалы измерений ДНК ВГВ могут быть увеличены при условии эффективности терапии и соблюдении пациентом всех рекомендаций врача (С1).

Следует отметить, что клиренс HBsAg во время или после окончания лечения аналогами нуклеозидов/нуклеотидов как у HBeAg-позитивных, так и у HBeAg-негативных пациентов наблюдается редко и только при длительном лечении (см. табл. 12–13).

Аналоги нуклеозидов/нуклеотидов выводятся почками, соответственно, всем пациентам перед началом лечения необходимо исследовать уровень креатинина и клиренс креатинина, для пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина < 50 мл/мин) необходимо выполнять коррекцию дозы (см. табл. 5–8). К факторам риска повреждения почек относят один или несколько из следующих: декомпенсированный цирроз печени, клиренс креатинина менее 60 мл/мин, плохо контролируемая артериальная гипертензия, протеинурия, декомпенсированный диабет,

активный гломерулонефрит, прием нефротоксичных препаратов, трансплантация солидных органов. Практически для всех аналогов нуклеозидов/нуклеотидов описана способность минимально снижать почечную функцию за исключением, возможно, телбивудина, на фоне лечения которым клиренс креатинина увеличивается [36]. Несколько более высоким нефротоксическим потенциалом обладают аналоги нуклеотидов, в частности адефовир (В1). Соответственно, мониторингирование почечной функции на фоне лечения аналогами нуклеотидов (адефовир, тенофовир) должно включать определение уровня сывороточного креатинина (клиренс креатинина) и фосфатов сыворотки крови у всех пациентов с ХГВ. Рекомендуется следующий режим мониторингирования почечной функции на фоне лечения: у пациентов без факторов риска повреждения почек в течение 1-го года — каждые 3 мес, далее — 1 раз в 6 мес при стойко хороших показателях; у пациентов с факторами риска повреждения почек — ежемесячно в течение первых 3 мес, далее при стабильных показателях — каждые 3 мес до окончания 1-го года терапии и далее каждые 6 мес в случае отсутствия ухудшения почечной функции. Если на фоне лечения клиренс креатинина снижается до уровня, меньшего чем 60 мл/мин, или уровень фосфатов составляет менее чем 2 мл/дл, то мониторингирование почечной функции должно быть очень тщательным [32].

В процессе лечения препаратами из группы аналогов нуклеозидов (ламивудин, телбивудин, энтекавир) рекомендуется исследование уровня сывороточного креатинина лишь у больных ХГВ, имеющих высокий риск почечных осложнений, и у данной группы пациентов режим мониторингирования почечной функции должен быть таким же, как приведено выше для пациентов, получающих тенофовир и адефовир (С1) [32].

## **Лечение пациентов с циррозом печени в исходе хронического гепатита В**

У пациентов с циррозом печени применение ИФН/ПЕГ-ИФН может повышать риск развития бактериальных инфекций и декомпенсации функции печени. Тем не менее ИФН/ПЕГ-ИФН может быть назначен пациентам с циррозом печени класса А по Чайлду-Пью в режиме, который аналогичен таковому для стадии гепатита.

Среди аналогов нуклеозидов/нуклеотидов предпочтение следует отдать энтекавиру и тенофовиру, поскольку они обладают высокой противовирусной активностью и к ним редко развивается резистентность (А1).

Исследование уровня ДНК ВГВ должно выполняться очень тщательно — не менее 1 раза в 3 мес как минимум в течение 1-го года лечения. Как правило, пациенты с циррозом печени требуют очень длительной терапии, контроль за которой необходим в целях своевременной диагностики развития лекарственной резистентности и/или обострения патологического процесса.

В клинических исследованиях показано, что длительная и адекватная супрессия ДНК ВГВ может стабилизировать пациентов и предупреждать прогрессирование заболевания и декомпенсацию функции печени (A1), а также приводить к обратному развитию фиброза и даже цирроза печени. И все же, несмотря на вирусологическую ремиссию на фоне приема аналогов нуклеозидов/нуклеотидов, пациенты с циррозом печени должны мониторироваться на предмет развития ГЦК (B1).

Прекратить противовирусное лечение пациентам с циррозом печени можно только в следующих ситуациях:

- HBeAg-положительным пациентам в случае достижения сероконверсии по е-антигену (образование анти-HBe) или клиренса HBsAg и образования анти-HBs (что считается идеальной ситуацией) и проведения после этого консолидирующей терапии в течение не менее 1 года;
- HBeAg-негативным пациентам — в случае клиренса HBsAg и образования анти-HBs и проведения после этого консолидирующей терапии в течение не менее 1 года.

Пациенты с декомпенсированной функцией печени являются кандидатами для пересадки печени. Противовирусное лечение таким пациентам назначается вне зависимости от уровня ДНК ВГВ. Препараты интерферона им противопоказаны, а среди аналогов нуклеозидов/нуклеотидов предпочтение должно отдаваться энтекавиру и тенофовиру (A1). Пациентам с декомпенсированной функцией печени энтекавир назначается в дозе 1 мг/сут в отличие от дозы 0,5 мг/сут для пациентов с компенсированной функцией печени. Как показали последние исследования, энтекавир и тенофовир безопасны для пациентов с декомпенсированным циррозом печени. Более того, функция печени у этих пациентов может улучшаться через 3–6 мес терапии, что позволяет в ряде случаев избежать трансплантации печени. Лечение нужно проводить пожизненно. Риск развития ГЦК у этих пациентов остается высоким, что требует регулярного наблюдения. В отсутствие улучшения функции печени необходима трансплантация. ДНК ВГВ на момент выполнения операции должна быть неопределяемой, лечение аналогами нуклеозидов/нуклеотидов необходимо продолжать, что снижает риск инфицирования трансплантата [32].

## Лечение особых групп пациентов

### Лечение больных хроническим гепатитом В с дельта-агентом (ХГД)

ХГВ с дельта-агентом характеризуется, как правило, неуклонно прогрессирующим течением и возможностью быстрого (в течение 10 лет) формирования цирроза печени, в связи с чем большинству пациентов показана противовирусная терапия. Единственным методом лечения с доказанной эффективностью является интерферонотерапия.

Целесообразность назначения ИФН определяется индивидуально для каждого пациента только после исследования на наличие репликации как ВГД, так и ВГВ методом ПЦР. Интерферонотерапия предусматривает введение больших доз стандартного интерферона (5–10 млн МЕ в день) трижды в неделю длительным курсом (не менее 12 мес) или терапию ПЕГ-ИФН в стандартных для ХГВ дозах. При плохой переносимости допустимо снижение дозы интерферона или подбор индивидуальной дозы в каждом конкретном случае.

Оценка эффективности лечения проводится не ранее чем через 24–48 нед лечения и оценивается по наличию или отсутствию РНК ВГД в крови или ее уровня в крови. Лечение требуется проводить не менее 1 года, имеются данные, что продление терапии на более длительный срок (2 года и более) увеличивает вероятность достижения устойчивого вирусологического ответа, однако оптимальная длительность лечения не установлена. У 25–40% пациентов удается достичь устойчивого вирусологического ответа (неопределяемый уровень РНК ВГД) в сочетании с улучшением гистологии печени. Однако до настоящего времени не установлено, как долго должно регистрироваться отсутствие РНК ВГД в крови после отмены терапии, чтобы можно было констатировать устойчивый вирусологический ответ. Нуклеози(ти)дные аналоги не воздействуют на вирус гепатита дельта, но лечение этими препаратами может быть назначено пациентам с наличием активной репликации ВГВ — с постоянным или флюктуирующим уровнем вирусной нагрузки ДНК ВГВ выше 2000 МЕ/мл [32].

### Лечение пациентов с реактивацией инфекции вирусом гепатита В на фоне медикаментозной иммуносупрессии

Реактивация ВГВ-инфекции наиболее подробно изучена у больных с онкогематологической патологией, получающих химиотерапию, но описана и на фоне лечения солидных опухолей. Кроме того, реактивация может наблюдаться в процессе посттрансплантационной иммуносупрессии, длительной терапии кортикостероидами и ингибиторами фактора некроза опухолей альфа (TNF- $\alpha$ ) [32]. В большинстве случаев реактива-



ция ВГВ отмечается у HBsAg-положительных больных, однако возможна и у HBsAg-негативных/анти-HBc-положительных лиц. Наиболее часто данный феномен наблюдается при применении ритуксимаба (анти-CD20), несколько реже — алемтузумаба (анти-CD52).

Систематический обзор продемонстрировал, что в отсутствие профилактики аналогами нуклеозидов/нуклеотидов реактивация ВГВ отмечена у 36,8%, манифестация гепатита — у 33,4%, печеночная недостаточность — у 13% пациентов; летальность при этом составила 5,5%. Профилактика ламивудином снижала риск реактивации на 79%, при этом не были зафиксированы случаи ВГВ-ассоциированной печеночной недостаточности, что сопровождалось более низким уровнем общей летальности. Вместе с тем применение аналогов нуклеозидов/нуклеотидов при уже развившемся гепатите В менее эффективно и может сопровождаться клинически манифестным повреждением печени в 13–36% случаев.

Реактивация ВГВ — абсолютное показание для временного прекращения химиотерапии и немедленного назначения противовирусных средств. Естественно, что подобное вмешательство в стратегию лечения злокачественного новообразования не улучшает прогноз последнего. Следовательно, профилактическое назначение аналогов нуклеозидов/нуклеотидов пациентам из групп риска является необходимым условием предотвращения неблагоприятных клинических последствий, что подтверждается рядом ретроспективных исследований. Анализ крови на HBsAg, анти-HBc и анти-HBs позволяет идентифицировать лиц с хронической, латентной и перенесенной ВГВ-инфекцией. HBsAg-положительным пациентам, независимо от варианта ВГВ-инфекции (носительство или иммуноактивный гепатит), требуется незамедлительное начало противовирусной терапии перед назначением препаратов моноклональных антител. Представляются обоснованными инициация лечения аналогами нуклеозидов/нуклеотидов перед назначением иммуносупрессоров и ее пролонгация до полного восстановления иммунной системы под контролем сывороточной ДНК ВГВ и уровня АЛТ.

HBsAg(+)-кандидатам на проведение химио- или иммуносупрессивной терапии необходимо определение уровня ДНК ВГВ для последующего динамического контроля. Они должны получать аналоги нуклеозидов/нуклеотидов в качестве упреждающей терапии на всем протяжении курса иммуносупрессии, вне зависимости от уровня ДНК ВГВ, и в течение 12 мес после прекращения терапии. Пациентам с высоким уровнем ДНК ВГВ в крови и/или которым планируются длительные и повторные курсы иммуносупрессивной терапии, рекомендуется назначать аналоги нуклеозидов/нуклеотидов с высокой противовирусной активно-

стью и высоким барьером для развития резистентности, т.е. энтекавир (0,5 мг/сут) для первичных пациентов и 1 мг/сут для получавших терапию ламивудином) или тенофовир (300 мг/сут).

HBsAg-отрицательные пациенты с положительными анти-HBc должны быть протестированы на уровень ДНК ВГВ. HBsAg-отрицательных, анти-HBc-положительных пациентов с определяемой сывороточной ДНК ВГВ следует лечить так же, как и HBsAg-положительных пациентов. У HBsAg-отрицательных, анти-HBc-положительных пациентов с неопределяемым уровнем ДНК ВГВ, независимо от статуса по анти-HBc, получающих химио- и/или иммуносупрессивную терапию, необходимо мониторировать количественным методом уровень ДНК ВГВ в крови и степень активности АЛТ. Терапия аналогами нуклеозидов/нуклеотидов показана при подтверждении реактивации ХГВ, что означает определяемый уровень ДНК ВГВ в крови, еще до повышения АЛТ.

Контроль уровня АЛТ в течение 1-го месяца химио- или иммуносупрессивной терапии осуществляется еженедельно, затем 1 раз в месяц. Тестирование на наличие ДНК ВГВ в крови количественным методом ПЦР необходимо выполнять через 4 и 12 нед от начала лечения, затем — каждые 3 мес на фоне лечения [32].

### **Трансплантация печени у больных хроническим гепатитом В и хроническим гепатитом В с дельта-агентом**

Трансплантация печени является единственным радикальным методом лечения больных с терминальными стадиями хронических гепатитов В и В с дельта-агентом. В Лист ожидания трансплантации печени включают больных, тяжесть цирроза у которых соответствует классам В и С по классификации Чайлда-Пью, а также пациентов с начальными стадиями ГЦК (обычно в пределах Миланских или Калифорнийских критериев) и больных с повторными кровотечениями из ВРВП.

В отсутствие профилактики трансплантация печени у пациентов с циррозом печени ВГВ-этиологии ассоциирована с высокой частотой потери трансплантата и низким уровнем выживаемости реципиентов при развитии возвратной инфекции ВГВ. Темпы прогрессирования гепатита В в трансплантате происходят значительно быстрее, чем в печени реципиента до операции. В связи с этим в 80-е годы прошлого века в большинстве трансплантационных центров мира цирроз печени ВГВ-этиологии рассматривался как противопоказание к ОТП. Девяностые года прошлого века ознаменовались внедрением в клиническую практику специфического НВIG (иммуноглобулин против гепатита В человека), позволившего значительно снизить частоту возвратной инфекции ВГВ.

Эффективная профилактика инфекции ВГВ после ОТП обусловлена наличием анти-НВs в достаточном для защиты количестве (не менее 500 мМЕ/мл вскоре после ОТП и не менее 100 мМЕ/мл в отдаленные сроки, данные разных авторов отличаются). Наличие анти-НВs может быть обеспечено двумя путями: введением НВIG или активной иммунизацией (вакцинацией) больных. Другой возможностью предотвратить развитие дисфункции трансплантата, связанной с репликацией ВГВ после ОТП, является назначение аналогов нуклеоз(т)идов. Ламивудин относительно безопасен при длительном применении, но его использование ограничивается быстрым развитием лекарственной резистентности с непредсказуемым течением инфекции ВГВ, вызванной мутантным штаммом.

Применение НВIG является стандартом профилактики возвратной инфекции ВГВ у больных, перенесших ОТП по поводу терминальных стадий хронического гепатита В. Риск возврата ВГВ в течение 3 лет после ОТП у реципиентов, не получавших НВIG или получивших короткий курс НВIG, в 2 раза выше, чем у реципиентов, получавших НВIG более 6 мес. При проведении длительной профилактики высокими дозами НВIG взрослых реципиентов, перенесших ОТП по поводу ЦП в исходе гепатита В, возвратная инфекция ВГВ в течение 5 лет наблюдается в 7–10% случаев.

Для сведения к минимуму риска возвратной инфекции ВГВ после ОТП необходимы обеспечение уровня анти-НВs более 500 мМЕ/мл в течение 1-й недели, более 250 мМЕ/мл со 2-й по 12-ю недели и поддержание в дальнейшем уровня более 100 мМЕ/мл.

В настоящее время в большинстве центров применяется комбинированная профилактика возвратной инфекции ВГВ, включающая внутривенное введение высоких доз НВIG в сочетании с ламивудином (или другими аналогами нуклеозидов/нуклеотидов). НВIG начинают вводить внутривенно во время беспеченочного периода операции в дозе 10 000 МЕ, продолжают введение ежедневно в течение 1-й недели по 2000 МЕ, затем — 1 раз в 2 нед в течение 6–12 мес после ОТП в дозах 500–2000 МЕ. Дозу НВIG в эти сроки следует определять индивидуально, под контролем содержания анти-НВs в крови.

Комбинированная профилактика (НВIG и ламивудин) позволила снизить риск возвратной инфекции ВГВ до 5% в течение 5 лет после ОТП.

В практике Российских трансплантологов используется препарат НВIG отечественного производства для внутримышечного введения. Рекомендуемая схема: в первые 7 дней после ОТП — по 800 МЕ, в последующем — по 400–800 МЕ 2 раза в месяц. При этом стоимость терапии

удается снизить более чем на 50%. Обсуждается возможность отмены НВIG после 2 лет иммунопрофилактики с последующей монопрофилактикой ламивудином. Новые аналоги нуклеоз(т)идов (энтекавир и тенофовир) могут оказаться перспективными в проведении как до-, так и послеоперационной профилактики инфекции ВГВ, но их применение у реципиентов печени нуждается в дальнейшем исследовании [34, 64]. В настоящее время накоплены данные по эффективности энтекавира в профилактике рецидива ХГВ после трансплантации печени как в комбинации с НВIG так и в качестве монотерапии (A2) [56].

Привлекательной стратегией, которая могла бы обеспечить анти-НВs в достаточной концентрации, является активная иммунизация пациентов, находящихся в Листе ожидания и после ОТП. К настоящему времени коммерчески доступные рекомбинантные вакцины используются для профилактики инфекции ВГВ в различных группах больных и имеют хороший профиль безопасности. Содержание анти-НВs более 10 мМЕ/мл считается достаточным для обеспечения защиты от инфекции ВГВ у иммунокомпетентных больных. Для эффективного предотвращения инфекции ВГВ после ОТП рекомендуется поддерживать содержание анти-НВs на уровне более 100 мМЕ/мл.

Вакцинацию против ВГВ после трансплантации печени целесообразно проводить всем реципиентам, не имеющим серологических признаков НВs-системы (НВsAg и анти-НВs). Рекомбинантную вакцину вводят в дозе 40 мкг троекратно с интервалом в месяц. Возможно повторное введение бустерных доз вакцины. Существующие режимы вакцинации против ВГВ способны обеспечить адекватную защиту не более чем у трети больных. Более того, у большинства из них анти-НВs быстро исчезают в раннем посттрансплантационном периоде на фоне иммуносупрессивной терапии.

Для лечения возвратной инфекции ВГВ рекомендовано пожизненное применение аналогов нуклеоз(т)идов с высоким барьером к развитию лекарственной резистентности (энтекавир, тенофовир). Энтекавир назначают в дозе 0,5 мг/сут ежедневно всем больным, которые не получали ранее ламивудин и не имеют устойчивых к ламивудину штаммов ВГВ. Больным с опытом применения ламивудина или с доказанной лекарственной устойчивостью к нему целесообразно назначение энтекавира в дозе 1 мг/сут или тенофовира 300 мг/сут. Основной целью лечения возвратной инфекции ВГВ является замедление прогрессирования хронического гепатита В трансплантата. Применение аналогов нуклеоз(т)идов в большинстве случаев приводит к эффективному контролю над репликацией ВГВ, но сероконверсия в анти-НВs происходит редко.

Если ОТП проведена по отличным от гепатита В причинам, а в посттрансплантационном периоде у реципиента в крови впервые появились

HBsAg и ДНК ВГВ, такой вариант инфекции ВГВ обозначают термином «*de novo*». Основным источником инфекции ВГВ *de novo* является печень, полученная от донора, у которого в сыворотке крови определялись анти-НВс, т.е. перенесшего ранее гепатит В. Риск заражения реципиента без маркеров инфекции ВГВ через трансплантат, полученный от анти-НВс-положительного донора, при отсутствии профилактики составляет 34–86%. При наличии у реципиента анти-НВс и/или анти-НВс частота развития инфекции ВГВ *de novo* значительно ниже, чем у реципиентов, не имевших никаких маркеров ВГВ-инфекции в дотрансплантационном периоде.

В лечении инфекции ВГВ трансплантата *de novo* препаратами выбора также являются аналоги нуклеоз(т)идов. При их назначении у большинства больных инфекция ВГВ *de novo* протекает циклически, и в течение 2 лет завершается клиренсом HBsAg, а в последующем — сероконверсией в анти-НВс.

Пациенты, перенесшие трансплантацию печени по поводу сочетанной инфекции ВГВ/ВГД, должны наблюдаться и получать профилактику НВIG и аналогами нуклеозидов по таким же схемам, как и больные, перенесшие ее по поводу терминальных стадий моноинфекции ВГВ. К основным отличиям, характеризующим данную группу больных, можно отнести более низкий уровень (вплоть до неопределяемого) репликации ВГВ до трансплантации печени и соответственно более редкое возникновение возвратной инфекции после нее. Однако в случае возобновления репликации ВГВ после трансплантации она нередко сопровождается одновременно репликацией ВГД, что приводит к развитию активного гепатита и быстрой потере трансплантата [51, 52].

## ГЕПАТИТ В У БЕРЕМЕННЫХ

Обследование на гепатит В и С беременных в I и II триместре регламентировано санитарными правилами [21]. Частота выявления гепатита В у беременных в 2–3 раза меньше частоты обнаружения антител к вирусу гепатита С. Тем не менее в РФ у 0,01–3% беременных (в зависимости от региона) выявляется HBsAg при обследовании во время беременности [2].

Существует три возможных пути передачи вируса гепатита В от инфицированной матери к ребенку: перинатально (внутриутробно или трансплацентарно), интранатально (во время родов) или постнатально (во время ухода за детьми или через грудное молоко). Общеизвестно,

что наиболее часто передача вируса от матери к ребенку происходит во время или вблизи от времени родов, именно поэтому своевременно проведенная вакцинация новорожденных предотвращает заражение приблизительно в 80–95% случаев. Риск передачи ВГВ во время родов зависит от наличия HBeAg и уровня ДНК ВГВ в крови беременной перед родами, длительности и выраженности контакта новорожденного с цервикальным секретом и материнской кровью [63].

В отсутствие иммунопрофилактики для новорожденного, у матери которого выявляются HBsAg и HBeAg в крови, риск развития хронической ВГВ-инфекции составляет 70–90%; для детей, рожденных от HBsAg-позитивных/HBeAg-негативных матерей, риск вертикальной передачи гораздо меньше: от 10 до 40%. При этом хронический гепатит В при инфицировании в период младенчества развивается в 85–95% случаев.

В соответствии с национальным календарем прививок от 31.01.2011 новорожденным от матерей с наличием HBsAg в крови вакцинация проводится по схеме 0–1–2–12 (Приказ МЗ РФ № 51 от 31.01.2011 «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям»).

Вакцинацию необходимо сочетать с введением специфического иммуноглобулина с высоким уровнем анти-HBs. Новорожденные в течение 12 ч должны получить одну дозу специфического иммуноглобулина против гепатита В и первую дозу вакцины против гепатита В [1, 7, 22].

Беременные с ОГВ подлежат обязательной госпитализации в инфекционные стационары, а роженицы, больные ХГВ, и носители HBsAg — в областные (городские) наблюдательные родильные дома (палаты), где обеспечивается строгий противоэпидемический режим.

## **Целесообразность и безопасность применения противовирусных препаратов во время беременности и обоснование применения пассивной и активной иммунизации для снижения риска перинатальной передачи ВГВ-инфекции**

Во время беременности у HBsAg-позитивных женщин, как правило, не отмечается обострений ХГВ, уровень активности печеночных ферментов часто нормализуется, если исходно он был повышен. Однако имеется несколько сообщений о развитии обострений ХГВ во время беременности вплоть до развития фульминантной печеночной недостаточности [72]. У ряда женщин отмечаются обострения гепатита в первые месяцы

после родов. Описаны также случаи фульминантного гепатита у детей, рожденных от женщин, больных ХГВ [28].

Реализация универсальной программы скрининга беременных и пассивно-активная иммунопрофилактика новорожденных позволила сократить передачу ВГВ-инфекции на 5–10% [68]. Тем не менее до 30% детей, рожденных от матерей-носителей ВГВ с наличием высокого уровня вирусемии, оказываются резистентными к проводимой иммунопрофилактике. Результаты недавно проведенного крупномасштабного исследования, включающего 1043 наблюдения, показали, что существует линейная корреляция между уровнем материнской ДНК ВГВ и частотой неудач иммунопрофилактики. Неэффективная иммунопрофилактика чаще регистрируется при уровне вирусемии у матери более 200 000 МЕ/мл [35].

В таких случаях для снижения риска перинатальной передачи ВГВ от матери ребенку беременной должна быть рекомендована противовирусная терапия. Несмотря на относительно небольшое количество нерандомизированных исследований, посвященных данному вопросу, и низкий уровень доказательности каждого из них в отдельности, можно опираться на метаанализ исследований, проведенных по результатам сочетания противовирусной терапии (ламивудин или телбивудин) в III триместре беременности и пассивно-активной иммунизации новорожденных, который продемонстрировал, что такой подход снижает вероятность передачи вируса гепатита В новорожденному и не наносит ему дополнительного вреда [40].

В настоящее время получены новые данные по безопасности применения противовирусных препаратов группы нуклеоз(т)идных аналогов во время беременности, которые легли в основу Европейских рекомендаций (EASL 2012) по тактике ведения беременных женщин с ХГВ и профилактике инфицирования новорожденных [32, 66].

Неблагоприятные последствия, зарегистрированные при использовании аналогов нуклеоз(т)идов во время беременности включают лактоацидоз и острую жировую дистрофию печени. О развитии фатального лактоацидоза сообщалось только у грудных детей, чьи матери принимали во время беременности антиретровирусные препараты. Подобных случаев не было отмечено у младенцев, рожденных матерями с ХГВ, принимающими противовирусную терапию по поводу гепатита В [53].

Согласно классификации лекарственных препаратов по риску воздействия на плод, предложенной FDA, ламивудин и энтекавир относятся к категории С, телбивудин и тенофовир — к категории В [32].

Данные проведенных исследований демонстрируют, что доля врожденных дефектов, связанных с приемом ламивудина и тенофовира во время беременности, была сопоставима с таковой в общей популяции [29].

Есть данные по безопасности использования телбивудина и ламивудина у 700 беременных в сравнении с группой беременных, которым противовирусное лечение ХГВ не проводилось. Показано, что среди женщин, получавших телбивудин и ламивудин, детей с врожденными дефектами родилось не больше, чем в группе контроля (0,97 и 1,7% соответственно,  $p > 0,05$ ). Следует подчеркнуть, что в отсутствие противовирусного лечения 8% детей родились НВsAg-положительными с положительной ДНК ВГВ в крови [26, 39, 71]. Безопасность применения энтекавира при беременности изучена недостаточно.

Таким образом, существующие в настоящий момент данные клинических наблюдений свидетельствуют о том, что для предотвращения внутриутробной и перинатальной передачи ВГВ ребенку при наличии высокого уровня вирусемии у беременной, страдающей ХГВ, применение ламивудина, телбивудина и тенофовира в III триместре беременности в сочетании с пассивной и активной иммунизацией новорожденного безопасно и оправдано.

Применение препаратов интерферона противопоказано при беременности [32].

## **Тактика ведения беременных с наличием высокого уровня ДНК ВГВ, не получавших до наступления беременности противовирусную терапию**

Согласно Европейским рекомендациям (EASL 2012), рекомендовано применение противовирусных препаратов для профилактики передачи ВГВ-инфекции от матери ребенку при уровне ДНК ВГВ  $10^{6-7}$  МЕ/мл в III триместре беременности (А), особенно при наличии НВsAg-положительного ХГВ, поскольку при таком сочетании существует 10% риск передачи инфекции новорожденному, несмотря на введение специфического иммуноглобулина и вакцины [32]. Матери с наличием высокого уровня вирусемии должны быть информированы о том, что применение аналогов нуклеозидов снижает уровень вирусной нагрузки и может усилить профилактическое действие вакцинации и применения иммуноглобулина. Однако необходимо учитывать, что женщинам-носителям ВГВ с высоким уровнем вирусемии может понадобиться долгосрочная противовирусная терапия (после родов) в связи с показаниями по лечению активного гепатита, поэтому выбор препарата должен быть сделан с учетом данных по риску развития лекарственной резистентности.



Риск развития резистентности к противовирусной терапии наиболее высок при лечении ламивудином, существенно меньше — телбивудином и минимален при лечении тенофовиром. В связи с этим при планировании долгосрочной терапии препаратом предпочтения должен быть тенофовир, поскольку, кроме указанного преимущества, данный препарат обладает высокой противовирусной активностью и продемонстрирована безопасность его применения у беременных [32].

Показаниями к назначению противовирусной терапии у пациенток в фазе **иммунной толерантности** ХГВ, которая уже была диагностирована до наступления беременности, являются уровень материнской ДНК ВГВ более  $10^6$  МЕ/мл в конце II триместра беременности, рождение ребенка, инфицированного ВГВ, с предшествующей неэффективной иммунопрофилактикой, преждевременные роды в анамнезе. Необходимо учитывать, что в данном случае противовирусная терапия назначается исключительно для профилактики инфицирования новорожденного и будет отменена после родов. В качестве монотерапии могут использоваться тенофовир, телбивудин или ламивудин. Оптимальный срок начала ПВТ — конец II — начало III триместра беременности, чтобы было достаточно времени (4–6 нед) для снижения уровня вирусемии к моменту родов.

Лечение может быть прекращено на 4-й неделе послеродового периода или раньше при необходимости грудного вскармливания. Кроме того, необходим контроль активности сывороточных трансаминаз каждые 4–6 нед послеродового периода на протяжении как минимум 12 нед после окончания приема противовирусной терапии для исключения перехода заболевания в иммуноактивную фазу [32].

## **Тактика ведения женщин с инфекцией вирусом гепатита В, впервые установленной во время беременности**

При обнаружении маркеров инфекции вирусом гепатита В, впервые выявленных во время беременности, необходимо провести максимально полное обследование для того, чтобы установить, есть ли показания для лечения беременной в связи с активностью гепатита В, или проведение противовирусного лечения необходимо только для профилактики инфицирования новорожденного. Необходимо исключить острый гепатит В. Обследование должно включать определение анти-HBcor IgM, HBeAg, анти-HBe, анти-HDV IgG и IgM в крови, уровня вирусемии ВГВ. Дополнительные тесты должны включать общеклинический и биохимический анализ крови. Даже незначительные указания на возможность цирроза печени требуют выполнения ультразвукового

обследования органов брюшной полости. Необходимо установить целесообразность проведения ПВТ в данную фазу болезни и оценить вероятность долгосрочной терапии, что определит выбор противовирусного препарата.

## **Тактика ведения беременных с циррозом печени в исходе хронического гепатита В**

Беременные с циррозом печени в исходе хронического гепатита В имеют высокий риск развития осложнений. По данным наблюдений зарубежных исследователей в период с 1993 по 2005 г., развитие печеночной недостаточности во время беременности у женщин с циррозом печени наблюдалось в 15% случаев, материнская смертность и перинатальная гибель плода составили 1,8 и 5,2% соответственно. Эти данные являются веским аргументом в пользу более раннего назначения противовирусной терапии во время беременности или продолжения уже начатого до наступления беременности лечения, но необходимо тщательно оценить свойства применяемого противовирусного препарата, учитывая факт наступления беременности. Энтекавир должен быть отменен и назначен тенофовир. Телбивудин и ламивудин не противопоказаны, но не являются препаратами выбора, поскольку цирроз печени является показанием к долгосрочной терапии, при которой лечение предпочтительно проводить препаратами с высоким барьером резистентности [32].

## **Тактика ведения пациенток, у которых беременность наступила на фоне лечения хронического гепатита В противовирусными препаратами**

Если на фоне противовирусной терапии ХГВ наступила незапланированная беременность, тактика лечения должна быть пересмотрена. Пациентки с наличием выраженного фиброза печени должны продолжать противовирусную терапию, но выбор используемых лекарственных средств должен определяться их безопасностью для плода. Лечение ПЕГ-ИФН необходимо прекратить и назначить нуклеоз(т)идные аналоги. Препаратом выбора в данном случае является тенофовир. Если пациентка уже получала тенофовир, лечение может быть продолжено. Если пациентка получала ламивудин или телбивудин, лечение может быть продолжено тем же препаратом в том случае, если ДНК ВГВ в крови не определяется. Если репликация ВГВ подавлена не полностью, предпочтителен переход на лечение тенофовиром для пре-

дотвращения обострения гепатита во время беременности. Если пациентка получала энтекавир, целесообразно перейти на лечение тенофовиром.

При отсутствии выраженного фиброза печени лечение нуклеоз(т)идными аналогами может быть прервано на I и II триместры беременности, назначено далее по показаниям (при возврате виремии и ее высоком уровне) в III триместре беременности или прервано до того момента, пока женщина не закончит грудное вскармливание ребенка. Очень важно проводить исследование уровня активности АЛТ и уровня виремии на 1-м, 3-м и 6-м месяце после прерывания противовирусной терапии, учитывая возможный риск обострения ХГВ, особенно после родов.

### Алгоритм ведения беременных с инфекцией вирусом гепатита В



\* Уровень ДНК ВГВ  $10^{6-8}$  МЕ/мл в крови у матери является показанием к началу противовирусной терапии, но возможность начала лечения должна базироваться на совместном решении врача и пациентки [54].

\*\* Тенофовир предпочтителен, если ожидается, что лечение продлится более 12 нед.

## **Противовирусная терапия хронического гепатита В и грудное вскармливание**

Несмотря на то что HBsAg был обнаружен в грудном молоке, грудное вскармливание не увеличивает риск передачи ВГВ-инфекции по сравнению с искусственным. Результаты исследований не продемонстрировали связи между естественным вскармливанием младенцев ВГВ-позитивными матерями и развитием у них ХГВ. Таким образом, новорожденные, которым введен иммуноглобулин и проведен первый этап вакцинации от гепатита В, могут находиться на естественном вскармливании. В случае необходимости продолжения противовирусной терапии в послеродовом периоде грудное вскармливание не рекомендовано из-за отсутствия сведений по безопасности принимаемых препаратов на развитие новорожденного [54].

## **Тактика ведения беременных с вирусным гепатитом В и ВИЧ-инфекцией**

Все беременные в соответствии с Санитарными правилами 2008 г. двукратно (при постановке на учет в женской консультации в I триместре беременности и в последнем) обследуются на HBsAg, анти-HCV и ВИЧ. В случае подтверждения диагноза ВИЧ-инфекции независимо от степени вирусной нагрузки и уровня CD4 T-лимфоцитов беременной назначаются с 16–20-й недели беременности антиретровирусные препараты для профилактики ВИЧ-инфекции у новорожденных.

Необходимо отметить, что вопросы лечения и профилактики перинатальной передачи ВГВ от матери к ребенку связаны с профилактикой передачи ВИЧ от матери к ребенку, и в связи с этим следует руководствоваться общими принципами назначения АРВТ беременным. При назначении АРВТ проводят консультирование по вопросам возможных проявлений гепатотоксичности АРВ-препаратов и оценивают уровень АЛТ, АСТ через 2 нед после начала терапии, затем 1 раз в месяц. При выявлении маркеров инфекции вирусом гепатита В дополнительно проводятся клинико-биохимические исследования, количественное определение уровня вирусной нагрузки ВГВ и решается вопрос о назначении лечения и профилактики передачи ВГВ от матери к ребенку.

В соответствии с Российским клиническим протоколом применения АРВ-препаратов, направленных на профилактику передачи ВИЧ от матери к ребенку, и Российским протоколом диспансерного наблюдения

и лечения больных ВИЧ-инфекцией, рекомендуется следующая тактика ведения беременных с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГВ.

1. Если у беременной нет показаний для назначения АРВТ с целью лечения ВИЧ-инфекции, а также не требуется лечение ХГВ, следует начать профилактический курс АРВТ как можно раньше после окончания I триместра беременности (с 16–20-й недели независимо от вирусной нагрузки и количества CD4+-лимфоцитов). Не рекомендуется включение в схему тенофовира/эмтрицитабина или тенофовира в сочетании с ламивудином. АРВТ продолжают в течение всей беременности и родов, после чего отменяют.

2. Если беременная нуждается в получении АРВТ для лечения ВИЧ-инфекции и есть показания для терапии ХГВ, АРВТ начинают независимо от срока беременности и продолжают ее на протяжении беременности, в родах и после родов. В схему АРВТ включают препараты, подавляющие репликацию вируса гепатита В: тенофовир и ламивудин или тенофовир/эмтрицитабин в сочетании с лопинавиром/ритонавиром или атазанавиром/ритонавиром. При непереносимости лопинавира или атазанавира можно использовать (в порядке приоритетности) саквинавир/ритонавир или невирапин (при количестве CD4+-лимфоцитов менее 250 клеток/мкл и нормальном уровне АЛТ, АСТ), эфавиренз (только при сроке беременности более 13 нед и нормальном уровне АЛТ, АСТ), нелфинавир. Выбор конкретных препаратов для антиретровирусной терапии у беременных с ко-инфекцией ВИЧ и гепатит В определяется исходным уровнем ДНК ВГВ у женщины. При высоком уровне ДНК ВГВ применение комбинированного препарата тенофовир/эмтрицитабин позволяет подавить репликацию ВГВ и снизить до минимума риск формирования устойчивости вируса гепатита В к противовирусным препаратам. Начиная лечение или меняя его схему, следует избегать назначения ламивудина или эмтрицитабина без тенофовира из-за возможности быстрого развития резистентности. Только при наличии противопоказаний к использованию тенофовира в схему АРВТ следует включить ламивудин [18]. В схему терапии первого ряда должен входить усиленный ритонавиром ингибитор протеазы [5].

3. Если беременность наступила на фоне приема АРВТ, не рекомендуется отменять ее на всем протяжении беременности, включая I триместр. Если в схеме АРВТ присутствовали тенофовир и ламивудин, их не следует отменять из-за риска обострения гепатита. Применение эфавиренза не рекомендуют в I триместре беременности, поэтому при его наличии в схеме АРВТ эфавиренз следует заменить на другой препарат [4, 17, 31, 32, 57].

Противопоказано проведение терапии ХГВ у беременных препаратами интерферона альфа (стандартными и пегилированными). Наличие ХГВ у ВИЧ-инфицированной беременной не является дополнительным показанием для проведения планового кесарева сечения.

ВИЧ-инфицированных беременных при отрицательных результатах обследования на HBsAg, анти-HBs и анти-HBc IgG следует вакцинировать против гепатита В по стандартной схеме.

Новорожденных от матерей с сочетанной инфекцией ВИЧ/ХГВ вакцинируют 4 раза: в 1-й день жизни, в возрасте 1, 2, 12 мес. В течение первых 12 ч после рождения вводятся специфический иммуноглобулин с высоким уровнем анти-HBs и первая доза вакцины против гепатита В.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вакцинопрофилактика — лекции для практических врачей / Под ред. Ю.В. Лобзина. — Литография, 2013. — 285 с.
2. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. 8 выпуск / Под ред. В.И. Покровского, А.Б. Жербуна. — СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2011. — 160 с.
3. Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О., Кареткина Г.Н., Максимов С.Л., Маев И.В. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
4. Гепатит В и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с коинфекцией. Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ (обновленная версия, 2011 год). — 27 с.
5. Женщина, ребенок и ВИЧ / Под ред. Н.А. Белякова, Н.Ю. Рахманиной, А.Г. Рахмановой. — СПб., Вашингтон: БМОЦ, 2012. — 600 с.
6. Ивашкин В.Т., Павлов Ч.С. Фиброз печени. Монография. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 168 с.
7. Инструкция по применению вакцины гепатита В рекомбинантной дрожжевой суспензии для внутримышечного введения. «Комбиотех». Утверждено Главным государственным врачом Г.Г. Онищенко 19.11.2009, № 01–11/175–09.
8. Инфекционные болезни. Национальное руководство / Гл. ред. Н.Д. Ющук, Ю.Я. Венгеров. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — С. 616–630.
9. Карандашова И.В., Чуланов В.П. Особенности лабораторной диагностики инфекций. Вирусные гепатиты. Гепатит В // Лабораторная диагностика инфекционных болезней: справочник / Под ред. В.П. Покровского, М.Г. Твороговой, Г.А. Шипулина. — М.: БИНОМ, 2013. — С. 62–74.
10. Лекции по инфекционным болезням / Н.Д. Ющук, Ю.Я. Венгеров. М.: Медицина, 2007. — С. 592–608.
11. Методические указания МУЗ.1.2792–10 «Эпидемиологический надзор за гепатитом В». — М., 2011. — 48 с.
12. Неверов А.Д., Карандашова И.В., Долгин В.А. и др. Генетическое разнообразие вируса гепатита В на территории Российской Федерации // Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика, 2010». — М., 2010. Т. 1. — С. 269–273.
13. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Ивашкин В.Т. и др. Распределение больных хроническим гепатитом В (ХГВ) в Российской Федерации по стадиям фиброза печени (данные эластометрии — пятилетнее мультицентровое

исследование) // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. Материалы Восемнадцатой Российской гастроэнтерологической недели. — 2012. — Т. 20, № 5. — С. 95.

14. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Ивашкин В.Т. Современные возможности эластометрии, фибро- и акти-теста в диагностике фиброза печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2008. — Т. 18, № 4. — С. 43–52.

15. Павлов Ч.С., Коновалова О.Н., Глушенков Д.В., Ивашкин В.Т. Сфера клинического применения неинвазивных методов оценки фиброза печени: результаты собственных исследований в многопрофильном стационаре // Клин. мед. — 2009. — Т. 87, № 11. — С. 40–44.

16. Павлов Ч.С., Котович М.М. Место биопсии и морфологического исследования ткани печени у детей и взрослых в практике клинициста // Клин. мед. — 2007. — Т. 85, № 9. — С. 72–77.

17. Применение антиретровирусных препаратов в комплексе мер, направленных на профилактику передачи ВИЧ от матери к ребенку / Л.Ю. Афолина, Е.Е. Воронин, Ю.А. Фомин и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2013. — № 1. Приложение. — 16 с.

18. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией // В.В. Покровский, О.Г. Юрин, А.В. Кравченко и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2012. — № 6. Приложение. — 28 с.

19. Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С / Юшук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О., Кареткина Г.Н. и др. // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2010. — № 6. — С. 4–60.

20. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2013. — № 2. — С. 3–32.

21. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.1.2341-08 «Профилактика вирусного гепатита В». М., 2008. — С. 20.

22. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Recommended Immunization Schedules for Persons Aged 0 Through 18 Years and Adults Aged 19 Years and Older — United States, 2013 / Center for Disease Control and Prevention MMWR. — Vol. 62. — P. 19.

23. Biswas R., Tabor E., Hsia C.C. et al. Comparative sensitivity of HBV NATs and HBsAg assays for detection of acute HBV infection // Transfusion. — 2003. — Vol. 43. — P. 788–98.

24. Brunetto M.R., Oliveri F., Colombatto P., Moriconi F., Ciccorossi P., Coco B., et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers // Gastroenterology. — 2010. — Vol. 139. — P. 483–490.



25. *Buster E.H., Hansen B.E., Lau G.K., Piratvisuth T., Zeuzem S., Steyerberg E.W. et al.* Factors that predict response of patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B to peginterferon-alfa // *Gastroenterology*. — 2009. — Vol. 137. — P. 2002–2009.

26. *Bzowej N.H.*, *Hepatitis B*. Therapy in pregnancy // *Curr Hepat Rep*. — 2010. — Vol. 9. — P. 197–204. MMWR Center for Disease Control and Prevention. — 2011. — Vol. 60. No 13. — P. 47.

27. *Carman W.F.* The clinical significance of surface antigen variants of hepatitis B virus // *J. Viral Hepatitis*. — 1997. — Vol. 4 (Suppl). — P. 11–20.9.

28. *Chen H.L., Chang C.J., Kong M.S. et al.* Fulminant hepatic failure in children in endemic area of hepatitis B virus infection: 15 years after universal hepatitis B vaccination // *Hepatology*. — 2004. — Vol. 39. No 7. — P. 58–63.

29. *Correa A. et al.* Birth Defects // *Res a Clin Mol Teratol*. — 2007. — Vol. 79. — P. 65–186.

30. *Deterding, Katja; Constantinescu, Ileana; Nedelcu, Filofeia Daniela; Germain, Judit; Nemecek, Vratislav; Srtunecky, Otakar et al.* Prevalence of HBV genotypes in Central and Eastern Europe // *J. Med Virol*. — 2008. — Vol. 80(10). — P. 1707–1711.

31. EACS Guidelines — version 6.1, November 2012 ([www.europeanaidsclinicalociety.org](http://www.europeanaidsclinicalociety.org)).

32. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection // *J. Hepatol*. — 2012. — Vol. 57(1). — P. 167–185.

33. *Flink H.J., van Z.M., Hansen B.E., de Man R.A., Schalm S.W., Janssen H.L.* Treatment with peg-interferon alpha-2b for HBsAg-positive chronic hepatitis B: HBsAg loss is associated with HBV genotype // *Am J. Gastroenterol*. — 2006. Vol. 101. — P. 297–303.

34. *Fung J., Cheung C., Chan S.C., Yuen M.F., Chok K.S., Sharr W. et al.* Entecavir monotherapy is effective in suppressing hepatitis B virus after liver transplantation // *Gastroenterology*. — 2011. — Vol. 141. — P. 1212–1219.

35. *Gambarin-Gelwan M.* Hepatitis B in Pregnancy // *Clinics in Liver Disease*. — 2007. — V. 11, 4. — P. 945–963.

36. *Gane E.J., Deary G., Piratvisuth T., Chan H.L., Zeuzem S., Jia J. et al.* Renal function is improved for chronic hepatitis B (CHB) patients treated with telbivudine // *Hepatology*. — 2011. — Vol. 54. — P. 1044A.

37. *Geller S.A., Petrovic L.M.* // *Biopsy interpretation of the liver*. — 2<sup>nd</sup> Edition. — Lippincott Williams & Wilkins, 2009. — P. 71–97.

38. *Grumayer E.R., Panzer S., Ferenci P., Gadner H.* Recurrence of hepatitis B in children with serologic evidence of past hepatitis B infection undergoing antileukemic chemotherapy // *J. Hepatology*. — 1989. — Vol. 8. — P. 232–235.

39. *Han G.R., Cao M.K., Zhao W., Jiang H.X., Wang C.M., Bai S.F. et al.* A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy // *Hepat*. — 2009. — Vol. 16. — P. 94–103.

40. Han L., Zhang H.-W., Xie J.-X., Zhang Q., Wang H.Y., Cao G.W. A meta-analysis of lamivudine for interruption of mother-to-child transmission of hepatitis B virus // *World J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 17. — P. 4321–4333.

41. Janssen H.L., van Z.M., Senturk H., Zeuzem S., Akarca U.S., Cakaloglu Y. et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial // *Lancet.* — 2005. — Vol. 365. — P. 123–129.

42. Kloster B., Kramer R., Eastlund T., Grossman B., Zarvan B. Hepatitis B surface antigenemia in blood donors following vaccination // *Transfusion.* — 1995. — Vol. 35. — P. 475–7.

43. Lau G.K., Piratvisuth T., Luo K.X., Marcellin P., Thongsawat S., Cooksley G. et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B // *N Engl J. Med.* — 2005. — Vol. 352. — P. 2682–2695.

44. Lee W.M., Stravitz R.T., Larson A.M. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure. 2011 // *Hepatology.* — 2012 Mar. — Vol. 55(3). — P. 965–7.

45. Liaw, Yun-Fan; Kao, Jia-Horng; Piratvisuth, Teerha; Chan, Henry Lik Yuen; Chien, Rong-Nan; Liu, Chun-Jen et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update // *Hepatol Int.* — 2012. — Vol. 6(3). — P. 531–561.

46. Lin, Chih-Lin; Kao, Jia-Horng. Hepatitis B Virus Genotypes: Clinical Relevance and Therapeutic Implications // *Curr Hepatitis Rep.* — 2013. — Vol. 12. — P. 124–132.

47. Lok, Anna S.F.; McMahon, Brian J. Chronic hepatitis B: update 2009 // *Hepatology.* — 2009. — Vol. 50(3). — P. 661–662.

48. Lorient M.A., Marcellin P., Bismuth E. et al. Demonstration of hepatitis B virus DNA by polymerase chain reaction in the serum and the liver after spontaneous or therapeutically induced HbeAg to anti-Hbe or HbsAg to anti-HBs seroconversion in patients with chronic hepatitis B // *Hepatology.* — 1992. — Vol. 15. — P. 32–36.

49. Lunn E.R., Hoggarth B.J., Cook W.J. Prolonged hepatitis B surface antigenemia after vaccination // *Pediatrics.* — 2000. — Vol. 105. — P. E81.

50. Marusawa H., Uemoto S., Hijikata M. et al. Latent hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core antigen // *Hepatology.* — 2000. — Vol. 31. — P. 488–495.6, 22, 29, 30, 49.

51. Mederacke I., Filmann N., Yurdaydin C. et al. Rapid early HDV RNA decline in the peripheral blood but prolonged intrahepatic hepatitis delta antigen persistence after liver transplantation // *J. Hepatol.* — 2012 Ja. — Vol. 56(1). — P. 115–22.

52. *Niro G.A., Smedile A.* Current concept in the pathophysiology of hepatitis delta infection // *Curr Infect Dis Rep.* — 2012 Feb. — Vol. 14(1). — P. 9–14.
53. *Pan C., Zhang H., Pang Q. et al.* Real world data on the efficacy and safety of telbivudine or lamivudine use in late pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus to the infants // *Hepatology.* — 2012. — Vol. 56(S1). — P. 368A.
54. *Pan C.Q., Duan Z.P., Bhamidimarri K.R. et al.* An algorithm for risk assessment and intervention of mother to child transmission of hepatitis B virus // *Clin Gastroenterol Hepatol.* — 2012. — Vol. 10(5). — P. 452–459.
55. *Paterlini P., Gerken G., Nakajima E. et al.* Polymerase chain reaction to detect hepatitis B virus DNA and RNA sequences in primary livers cancers from patients negative for hepatitis B surface antigen // *N Engl J. Med.* — 1990. — Vol. 323. — P. 80–85.
56. *Perillo R., Buti M., Durand F. et al.* Entecavir and hepatitis B immune globulin in patients undergoing liver transplantation for chronic hepatitis B // *Liver Transplantation.* — 2013. — Vol. 19. — P. 887–895.
57. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV–1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States (обновленная версия от 31.07.2013 на <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>).
58. *Rijckborst V., Hansen B.E., Cakaloglu Y., Ferenci P., Tabak F., Akdogan M. et al.* Early on-treatment prediction of response to peginterferon alfa-2a for HBeAg-negative chronic hepatitis B using HBsAg and HBV DNA levels // *Hepatology.* — 2010. — Vol. 52. — P. 454–461.
59. *Rijckborst V., Hansen B.E., Ferenci P., Brunetto M.R., Tabak F., Cakaloglu Y. et al.* Validation of a stopping rule at week 12 using HBsAg and HBV DNA for HBeAg-negative patients treated with peginterferon alfa-2a // *J. Hepatol.* — 2012. — Vol. 56. — P. 1006–1011.
60. *Sanchez-Tapias J.M., Costa J., Mas A. et al.* Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients // *Gastroenterology.* — 2002. — Vol. 123. — P. 1848–56.
61. *Sheu J.C., Huang G.T., Shih L.N. et al.* Hepatitis C and B virus in hepatitis B surface antigen-negative hepatocellular carcinoma // *Gastroenterology.* — 1992. — Vol. 103. — P. 1322–1327.
62. *Steinberg J.L., Yeo W., Zhong S. et al.* Hepatitis B virus reactivation in patients undergoing cytotoxic chemotherapy for solid tumors: precore/core mutation may play an important role // *J Med Virol.* — 2000. — Vol. 60, N3. — P. 249–255.
63. *Tan H.H., Lui H.F., Chow W.C.* Chronic hepatitis B virus (HBV) infection in pregnancy // *Hepatol Int.* — 2008. — Vol. 2(3). — P. 370–375.

64. *Teperman L., Spivey J., Poordad F., Schiano T., Bzowej N., Pungpapong S. et al.* Emtricitabine/tenofovir DF combination +/- HBIG post-orthotopic liver transplantation to prevent hepatitis B recurrence in patients with normal to moderate renal impairment: interim results // *J. Hepatol.* — 2010. — Vol. 52. — P. S12–S13.

65. *Uemoto S., Sugiyama K., Marusawa H. et al.* Transmission of hepatitis B virus from hepatitis B core antibody-positive donors in living related liver transplants // *Transplantation.* — 1998. — Vol. 65. — P. 494–499.

66. *Wang L., Yang H., Liang Z.Q., Li X.M. et al.* Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J. Viral Hepat.* — 2009. — Vol. 16. — P. 94–103.

67. *Weinbaum C.M., Williams I., Mast E.E. et al.* Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection // *MMWR Recomm Rep.* — 2008. — Vol. 57(RR–8). — P. 1–20.

68. WHO position paper on Hepatitis B vaccines October 2009 / World Health Organization // *Summary of Key Points, № 1.*

69. *Wiegand J., Hasenclever D., Tillmann H.L.* Should treatment of hepatitis B depend on hepatitis B virus genotypes? A hypothesis generated from an explorative analysis of published evidence // *Antivir Ther.* — 2008. — Vol. 13. — P. 211–220.

70. World Health Organization. Hepatitis B Fact sheet, July 2012. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/> / Accessed November 1, 2012.

71. *Xu W.M., Cui Y.T., Wang L., Yang H., Liang Z.Q., Li X.M. et al.* Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection.

72. *Yang Y.B., Li X.M., Shi Z.J. et al.* Pregnant woman with fulminant hepatic failure caused by hepatitis B virus infection: a case report // *World J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 10. — № 6. — P. 2305–2306.

73. *Yuen M.F., Wong D.K., Sablon E., et al.* HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B in the Chinese: virological, histological, and clinical aspects // *Hepatology.* — 2004. — Vol. 39. — P. 1694–701.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

ДЛЯ ЗАМЕТОК

ДЛЯ ЗАМЕТОК

Подписано в печать 11.06.2014. Формат 60×90 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>.  
Бумага офсетная. Печать офсетная.  
Объем 4,5 усл. печ. л. Тираж 120 экз.

Отпечатано в ППП «Типография “Наука”».  
121099, г. Москва, Шубинский пер., 6.