

ЛИТЕРАТУРА

1. Ашмарин, Б. А. Теория и методика педагогических исследований в физическом воспитании / Б. А. Ашмарин. — М.: Физкультура и спорт, 1978. — 222 с.
2. Матвеев, Л. П. Теория и методика физической культуры (общие основы теории и методики физического воспитания; теоретико-методические аспекты спорта и профессионально-прикладных форм физической культуры): учеб. / Л. П. Матвеев. — М.: Физкультура и спорт, 1991. — 543 с.
3. Основы теории и методики физической культуры: учеб. / под ред. А. А. Гужаловского. — М.: Физкультура и спорт, 1986. — 352 с.
4. Теория и методика физического воспитания: учеб. / Б. А. Ашмарин [и др.]; Под ред. Б.А. Ашмарина. — М.: Просвещение, 1990. — 287 с.
5. Физическая культура студента: учеб. / под ред. В. И. Ильинича. — М.: Гардарики, 2001. — 448 с.
6. Физическая культура: тип. учеб. программа для высш. учеб. заведений / сост. В. А. Коледа [и др.]; под ред. В. А. Коледы. — Минск, 2008. — 48 с.

УДК 616.36–002–08

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В

Романова Е. И.

Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»
г. Гомель, Республика Беларусь

Введение

Серологические маркеры перенесенной или текущей HBV-инфекции определяются примерно у трети человеческой популяции. По приблизительным подсчетам в настоящее время вирусом инфицировано более 2 млрд чел., из них 350–400 млн чел. — больные хронической формой инфекции [1]. Спектр проявлений хронической HBV-инфекции и варианты ее естественного течения чрезвычайно разнообразны: от бессимптомного носительства до прогрессирующего хронического гепатита В (ХГВ), который может привести к циррозу печени и гепатоцеллюлярной карциноме (ГЦК). Конституциональные факторы, свойства самого вируса, коинфекция вирусами гепатитов С, Д, ВИЧ, а также другие сопутствующие факторы, такие как злоупотребление алкоголем и ожирение, могут оказывать влияние как на естественное течение заболевания, так и на эффективность противовирусной терапии [2].

Цель

Определение оценки тяжести патологического процесса в печени перед началом лечения, уточнение цели и желаемых результатов терапии, оценка ответа на терапию, первичный выбор схемы лечения, осуществление мониторинга лечения.

Методы исследования

Сравнительный анализ практических рекомендаций Европейской ассоциации по изучению болезней печени (EASL), Американской ассоциации изучения заболеваний печени (AASLD), протоколов лечения хронического гепатита В в Республике Беларусь.

Оценка тяжести патологического процесса в печени до начала терапии:

— оценка тяжести поражения печени должна включать контроль биохимических показателей, в т. ч. АСТ, АЛТ, гамма-ГТП, ЩФ, уровень билирубина, альбумина, плазмы и глобулинов, общий анализ крови, протромбиновое время и УЗИ печени;

— выявление ДНК HBV и определение ее уровня на основе полимеразной цепной реакции в режиме реального времени;

— исключить другие возможные причины хронического заболевания печени, включая коинфекцию HDV, HCV и ВИЧ. Необходимо также принимать во внимание наличие таких сопутствующих заболеваний, как алкогольные, аутоиммунные и метаболические поражения печени, сопровождающихся стеатозом и стеатогепатитом;

— проведение биопсии печени для определения степени воспаления, некроза и

фиброза. Кроме того, растет интерес к использованию неинвазивных методов, позволяющих оценить выраженность фиброза в печени. Эти методы, основанные на определении серологических параметров или проведении непрямой эластографии, могут использоваться вместо или как дополнение к биопсии.

Цель терапии. Цель терапии гепатита В – повысить качество и продолжительность жизни путем предотвращения прогрессирования болезни в цирроз, декомпенсации цирроза, развития терминального поражения печени, ГЦК. Эта цель может быть достигнута при стойком подавлении репликации HBV. Параллельное подавлению репликации вируса уменьшение гистологической активности ХГВ снижает риск цирроза печени и ГЦК, особенно у пациентов не имеющих цирроза печени. Однако добиться полной эрадикации вируса невозможно в связи с присутствием ковалентно замкнутой кольцевидной ДНКвируса в ядрах гепатоцитов. Кроме того, ДНК HB встраивается в геном хозяина и может способствовать онкогенезу и развитию ГЦК. [3]

Критерии эффективности терапии. Терапия должна обеспечить такую степень подавления вируса, которая ведет к нормализации биохимических показателей, улучшению гистологической картины и предотвращению осложнений. В идеале лечение должно приводить к исчезновению HBsAg, которое при использовании противовирусных средств, доступных в настоящее время, достигается нечасто.

Среди *ответов на терапию* можно выделить биохимический, серологический, вирусологический и гистологический [2]. Эти варианты ответа на терапию следует оценивать несколько раз во время и после лечения.

Биохимический ответ определяется как снижение значения АЛТ до нормального уровня. В связи с тем, что активность АЛТ часто колеблется, для подтверждения стойкого биохимического ответа требуется наблюдение не менее 1 г. после окончания терапии с определением активности АЛТ каждые 3 мес.

Серологический ответ по HBeAg оценивается только у пациентов с HBeAg-положительным ХГВ и определяется как исчезновение HBeAg и сероконверсия с появлением анти-HBe.

Серологический ответ по HBsAg оценивается у всех пациентов с ХГВ и определяется как исчезновение HBsAg и сероконверсия с появлением анти-HBs.

Вирусологический ответ на терапию ИФН/ПЭГ-ИФН: вирусологическим ответом считается концентрация ДНК HBV < 2000 МЕ/мл. Обычно этот показатель оценивается через 6 мес. и в конце лечения, а также через 6 и 12 мес. после окончания лечения;

Стойким вирусологическим ответом после окончания терапии считается уровень ДНК HBV < 2000 МЕ/мл не менее 12 мес. после прекращения лечения.

Вирусологический ответ на нуклеозидные /нуклеотидные аналоги:

первичное отсутствие ответа определяется как снижение концентрации ДНК HBV < 1 log₁₀ МЕ/мл от первоначального через 3 месяца после начала терапии;

вирусологический ответ определяется как отсутствие ДНК HBV по данным высокочувствительной ПЦР. Этот ответ обычно оценивается каждые 3–6 мес.

Гистологический ответ определяется как снижение активности воспалительно-некротического процесса (≥ 2 баллов по шкале NAI или системе Ishak) без усиления выраженности фиброза по сравнению с исходными данными.

Полный ответ определяется как стойкий вирусологический ответ после окончания лечения в сочетании с исчезновением HBsAg.

Показания к терапии

Показания терапии при HBeAg-положительном и HBeAg-негативном ХГВ не различаются. Для принятия решения о начале терапии используются главным образом 3 критерия: уровень ДНК HBV в сыворотке, активность АЛТ, тяжесть поражения печени.

Лечение следует начинать при уровне ДНК HBV >2000МЕ/мл, активности АЛТ, превышающей верхнюю границу нормы (ВГН), если наблюдается умеренно либо сильно выраженный воспалительно-некротический процесс и/или по крайней мере умеренный фиброз, оцениваемые по результатам биопсии (или других неинвазивных методов). При наличии указанных вирусологических и гистологических критериев лечение должно быть начато даже при нормальной активности АЛТ [4].

Эффективность современных схем терапии

В настоящее время для лечения ХГВ могут использоваться ИФН, ПЭГ-ИФН и шесть АН. Применяются нуклеозидные (ламивудин, телбивудин, эмтрицитабин, энтекавир) и нуклеотидные аналоги (адефовир и тенофовир). ПЭГ-ИФН-2b и эмтрицитабин не зарегистрированы для лечения хронической HBV – инфекции в большинстве стран Европы. Ламивудин, адефовир, энтекавир, телбивудин и тенофовир зарегистрированы в Европе для лечения ХГВ.

Существуют два основных направления в лечении ХВГВ:

Применение препаратов интерферона – α (ИФН- α), обладающих иммуномодулирующей и противовирусной активностью: стандартный (ИФН- α 2), пегилированный (ПегИФН- α 2a и ПегИФН- α 2b). [4]

Назначение нуклеозидных/нуклеотидных аналогов (НА) – препаратов с противовирусным действием: L-нуклеозидов (ламивудин, телбивудин, некоторые зарубежные авторы рассматривают возможность применения эмтрицитабина); деоксигуанозинового аналога (энтекавир, тенофовир).

Вопрос *выбора стартовой терапии* остается достаточно дискуссионным, тем не менее многие авторы сходятся во мнении, что в качестве первичных препаратов можно рассматривать ПегИФН- α , энтекавир и тенофовир. [4] Ламивудин в настоящее время не является оптимальным вариантом в связи с быстрым развитием резистентности вируса к данному препарату. Эффективность телбивудина выше по сравнению с ламивудином, резистентность развивается медленнее, в некоторых случаях может быть оправдано его назначение в качестве стартовой терапии (при декомпенсированном циррозе в исходе ХВГВ или в случаях затянувшейся реконвалесценции при остром гепатите В).

Критерии назначения этиотропной терапии отдельным группам пациентов с ХВГВ в зависимости от вирусной нагрузки, выраженности цитолитического синдрома и наличия HBeAg

Пациенты с HBeAg-положительным ХВГВ. При АЛТ, превышающей нормальное значение и/или умеренной/выраженной морфологической активности при биопсии и ДНК ВГВ более 2000 МЕ/мл должна быть назначена терапия. Можно использовать любой из следующих противовирусных препаратов: ПегИФН, ламивудин, адефовир, энтекавир, тенофовир, телбивудин, однако предпочтение нужно отдавать ПегИФН, тенофовиру или энтекавиру. При компенсированном поражении печени для достижения возможной спонтанной HBeAg сероконверсии лечение может быть отложено на 3–6 мес., у пациентов с иктеричностью и подъемом АЛТ терапию следует начинать немедленно [3].

При нормальной АЛТ этиотропную терапию не инициируют. Проводят биопсию печени, особенно пациентам в возрасте старше 40 лет. При умеренной или выраженной морфологической активности или достоверном фиброзе при биопсии печени назначают лечение.

Пациенты с HBeAg-отрицательным ХВГВ (содержание ДНК ВГВ в сыворотке крови более 2000 МЕ/мл и уровень АЛТ выше нормы) рассматриваются как потенциальные кандидаты на этиотропную терапию.

Лечение начинают при умеренной или выраженной морфологической активности или значимом фиброзе при биопсии печени. Рекомендованы к применению ПегИФН,

ламивудин, адефовир, энтекавир, тенофовир, телбивудин, однако более предпочтительны ПегИНФ, тенофовир или энтекавир с учетом потенциальной длительности необходимой этиотропной терапии.

Пациенты, которые не ответили на предыдущую интерферонотерапию (стандартными или пегилированными) могут быть повторно взяты на лечение НА, если выполняются критерии их назначения.

Пациентам, у которых произошла активация инфекции во время терапии НА, необходима коррекция проводимого лечения с учетом совместимости препаратов. Следует возобновить лечение в случае длительной неэффективности и предыдущей терапии.

Пациенты с компенсированным циррозом в исходе ВГВ. Предпочтительно применение НА из-за риска печеночной декомпенсации, связанной с ИНФ. Учитывая необходимость длительной терапии, рекомендованы тенофовир или энтекавир.

Пациенты с декомпенсированным циррозом в исходе ВГВ. Лечение должно быть начато немедленно. В качестве препаратов используют НА, способные обеспечить быструю вирусную супрессию с низким риском развития лекарственной резистентности. В качестве стартовой терапии применяют ламивудин или телбивудин в комбинации с адефовиром или тенофовиром. Лечение следует проводить в тесной координации со специалистами РНПЦ трансплантации органов и тканей. ПегИНФ не назначают пациентам с декомпенсированным циррозом.

Носители HBsAg (нормальные уровни АЛТ, отсутствие репликации вируса, фиброза и морфологической активности). Нет необходимости назначать противовирусное лечение. Пациенты должны находиться на диспансерном учете под постоянным наблюдением.

Выводы

Таким образом, вопросы этиотропной терапии ХГВ остаются не до конца выясненными, до настоящего времени нет однозначного мнения по поводу выбора стартового препарата. Учитывая, что адефовир и энтекавир не зарегистрированы на белорусском рынке, в качестве стартовой терапии пациентов, которые ранее никогда не получали противовирусную терапию по поводу ХГВ, можно рассматривать ПегИФН, тенофовир и телбивудин [4].

В настоящее время в Республике Беларусь сложилась ситуация, когда ряд пациентов уже имеют в анамнезе курс этиотропной терапии ламивудином. В таком случае назначение телбивудина имеет смысл, если длительность предыдущего лечения не превысила 24 недели. В противном случае велика вероятность развития перекрестной резистентности. В таких случаях предпочтительно назначение тенофовира в качестве второго компонента терапии.

Впрочем, всегда существует возможность провести 48-недельный курс ПегИФН, поскольку это единственная схема терапии, которая имеет четко ограниченную во времени продолжительность, не вызывает мутаций резистентности и дает пациенту шанс на излечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Жданов, К. В.* Новые рекомендации по лечению хронического вирусного гепатита В: прогнозируем эффективность терапии, следуя «дорожной карте» / К. В. Жданов // Клиническая Гастроэнтерология и Гепатология. — 2008. — Т. 1, № 1. — с. 49–56.
2. Клинические рекомендации Европейской ассоциации по изучению болезней печени: лечение хронического гепатита В // *Journal of Hepatology*. — Т. 57. С. 167–185.
3. *Жданов, К. В.* Современные аспекты лечения больных хроническим гепатитом В, позитивных по HBeAg и ранее не получавших противовирусную терапию / К. В. Жданов // Фарматека. — 2007. — № 13. С. 94–101.
4. *Данилов, Д. Е.* Тактика ведения пациентов с хроническим вирусным гепатитом В / Д. Е. Данилов, И. А. Карпов // Здоровье охранение. — 2012. — № 5.