

Хронические вирусные гепатиты: проблемы и решения

- *Тематика Гастроэнтерология*
- *Автор Харченко Н.В., Головченко А.И., Зайцев И.А.*
- *Опубликовано Здоров'я України. - 2007. - № 7/1. - С. 19-20.*

Хронические вирусные гепатиты – группа инфекционных заболеваний, распространяющихся во всем мире с угрожающей скоростью. Этому способствуют и увеличение доли инвазивных медицинских процедур, и значительная распространенность инъекционной наркомании, и все большая раскованность сексуального поведения людей, и множество других факторов.

Наибольшее внимание привлекают вирусные гепатиты В (ВГВ) и С (ВГС). ВГВ в большинстве случаев имеет лучший прогноз, однако его распространенность во всем мире приняла огромные масштабы. Доля ВГС в заболеваемости несколько меньше, однако в этом нельзя быть полностью уверенными, поскольку этот гепатит протекает незаметно и не зря называется «ласковым убийцей» – поражение печени при ВГС быстро прогрессирует у внешне здоровых людей и часто приводит к циррозу печени или даже к гепатоцеллюлярной карциноме. Поэтому хотя официальные показатели заболеваемости ВГС всегда ниже, чем ВГВ, в точности количество больных ВГС остается неизвестным.

Хронические вирусные гепатиты в силу особенностей эпидемиологии поражают чаще всего молодых людей, многие из которых при отсутствии адекватного лечения погибают к 40-45 годам от цирроза или рака печени. Ускорять прогрессию заболевания могут алкоголь, одновременное инфицирование несколькими вирусами гепатита и ВИЧ.

Цель этой статьи – очертить наиболее важные проблемы хронических вирусных гепатитов, свойственные и медицине в целом, и отечественному здравоохранению в частности.

Заведующая кафедрой гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Наталья Вячеславовна Харченко открыла круглый стол, охарактеризовав хронические вирусные гепатиты как одну из наиболее важных проблем современной медицины.

– Насколько актуальны вирусные гепатиты сегодня в мире и в нашей стране?

– Проблема хронических вирусных гепатитов актуальна во всем мире, и наша страна не является исключением. В Украине на сегодня отмечается устойчивый рост заболеваемости этими инфекциями. Серьезность проблемы обусловлена рядом особенностей возникновения и течения вирусных гепатитов. Так, острая фаза при ВГС очень часто протекает скрыто, при этом человек длительное время не знает об инфицировании до момента возникновения существенных осложнений со стороны печени или случайного обнаружения повышения содержания печеночных ферментов в крови или увеличения печени (по результатам УЗИ). Сама же печень – орган, который не отвечает болью на возникающие патологические процессы (боль в правом подреберье чаще связана с патологией желчевыводящей системы или другими проблемами). Пациент с вирусным гепатитом может длительное время испытывать только лишь повышенную утомляемость, некоторое снижение работоспособности и т. п., в то время как поражение печени медленно, исподволь, но прогрессирует. В связи с этим больные чаще всего попадают в поле зрения врача уже со сформировавшимся вирусным гепатитом или развившимся на его фоне циррозом.

Хронические вирусные гепатиты – проблема особая в современной медицине. В структуре заболеваемости они занимают значимое место и составляют до 70-80% всех гепатитов. Кроме вирусных, большое значение имеют алкогольные, токсические, лекарственные гепатиты, особенно в связи с возрастающей в последнее время тенденцией к полипрагмазии и неконтролируемому приему лекарств пациентами. Особенно опасно сочетание этих видов гепатитов с вирусным поражением печени. Так, сочетание алкогольного и вирусного гепатитов (нередкое в связи с особенностями образа жизни лиц, злоупотребляющих алкоголем) приводит к более быстрому прогрессированию вирусного поражения печени и развитию необратимых изменений (цирроза), особенно на фоне продолжающегося приема алкоголя. Сложной клинической ситуацией является

сочетание аутоиммунного процесса в печени и вирусного гепатита, когда приходится решать непростые вопросы лечебной тактики, требующей особых подходов.

Проблема вирусных гепатитов отличается также недостаточной настороженностью по отношению к этим заболеваниям – как в обществе в целом, так и среди медиков. Хотелось бы отметить, что в последние годы возросла заболеваемость вирусными гепатитами среди медицинских работников, например в стоматологических клиниках, хирургических стационарах, отделениях гемодиализа.

– Как обстоит дело с лечением этих заболеваний?

– Лечение вирусных гепатитов всегда было, есть и будет сложной задачей. Вирусы, как известно, – внутриклеточные патогены, на которые практически невозможно воздействовать большинством лекарственных средств. Возбудители этих заболеваний персистируют в организме, при этом пребывают не только в гепатоцитах, но и в других клетках (например, в эндотелии сосудов, почках). Поэтому проблему вирусных гепатитов нельзя решить даже за счет трансплантации печени – вирус очень быстро поражает донорскую печень. В связи с этим высококостребованными являются специальные противовирусные препараты, разработка и совершенствование которых ведутся постоянно. Кроме того, существуют критерии, по которым определяется необходимость фармакотерапии и наиболее рациональная схема лечения. В ряде клинических ситуаций наиболее целесообразно только лишь наблюдать за пациентами, в иных случаях следует начинать активное противовирусное лечение. Так, даже самая современная терапия, начатая не в период репликации вируса, не будет эффективной.

Проблемой остается и высокая стоимость лекарственных препаратов, предназначенных для лечения вирусных гепатитов. Следует отметить, что эти препараты не могут быть дешевыми, поскольку являются сложными, высокотехнологичными лекарственными средствами. Этим обстоятельством часто спекулируют, предлагая пациентам с вирусными гепатитами лечение акупунктурой, гепатопротекторами, лекарственными травами, гемосорбцией и другими методами, которые иногда могут быть полезны в качестве вспомогательных, но не должны заменять этиопатогенетическое лечение, сколь бы дорогостоящим оно ни было. Вирусные гепатиты необходимо лечить правильно – противовирусными препаратами, назначаемыми специалистами. Непонимание этого важного принципа является одной из причин того, что пациенты с вирусным гепатитом часто попадают к врачу уже на поздних стадиях развития заболевания.

Рациональное лечение хронических вирусных гепатитов сегодня подразумевает применение интерферонов и аналогов нуклеозидов. Пегилированные интерфероны – самое большое достижение последних лет в лечении вирусных гепатитов. На сегодня их применение – лучший способ контролировать течение заболевания, позволяющий у многих пациентов добиваться излечения или длительной ремиссии. Эта группа лекарств появилась в медицинской практике не так давно, но уже признана во всем мире как наиболее эффективные препараты, используемые в лечении хронических вирусных гепатитов. Пегилированные интерфероны отличаются целым рядом преимуществ: лучшей переносимостью, удобством применения (необходимость введения 1 раз в неделю в отличие от обычных интерферонов, которые применяются 3 раза в неделю).

– Какие подходы могут помочь в разрешении этих проблем?

– Учитывая все сложности, связанные с эпидемиологией, течением, диагностикой и лечением вирусных гепатитов, насущной задачей в нашей стране является необходимость создания специализированных гепатологических центров. Этот вопрос неоднократно поднимался академиком Ж.И. Возиановой, а также специалистами научно-практических конференций и съездов как по инфекционным заболеваниям, так и по гастроэнтерологии. Хронические вирусные гепатиты – патология особая, требующая совместной работы инфекционистов и гастроэнтерологов. На сегодня больные вирусными гепатитами распределяются между инфекционными и гастроэнтерологическими стационарами. Хотелось бы, чтобы в Украине была введена чрезвычайно востребованная специальность гепатолога, которая существует во многих странах. Нам необходимы гепатологические центры, на базе которых решались бы сложные вопросы дифференциальной диагностики вирусных гепатитов, подбора правильного лечения. Принимая во внимание рост заболеваемости хроническими вирусными гепатитами, по мнению

экспертов ВОЗ, даже если нам удастся сегодня стабилизировать распространение этих инфекций, рост заболеваемости циррозами, обусловленными вирусными гепатитами, как минимум в ближайшие десятилетия будет продолжаться. Поэтому чрезвычайно важно помнить об этой актуальной проблеме и предпринимать все необходимые меры для ее решения.

Доктор медицинских наук Александр Иванович Головченко (г. Винница) представил общие принципы лечения вирусных гепатитов В и С.

– С чего должно начинаться лечение вирусных гепатитов?

– Лечение гепатитов вирусной этиологии в первую очередь должно начинаться с мероприятий по нормализации режима труда и отдыха (исключение работы ночью, командировок, переутомления и стрессов и т. д.). Мероприятия общего характера предполагают устранение вредных ксенобиотиков (алкоголь, химикаты, гепатотоксические медикаменты – тетрациклин, нестероидные противовоспалительные препараты, транквилизаторы).

Немаловажным является назначение диетического питания. Диета должна быть полноценной, ограничения в питании оправданы только в случае поражения других органов системы пищеварения. Назначая диету, необходимо учитывать привычки больного, переносимость пищевых продуктов. Из рациона следует исключить продукты, обладающие желчегонным эффектом (жареные, острые, пряные, копченые блюда), продукты, содержащие тугоплавкие жиры, пищевые красители, консерванты.

По показаниям для нормализации пищеварения можно назначить ферментные препараты, не содержащие желчь (мезим, пангрол, в некоторых случаях целесообразно использование урсофалька). Если пациента беспокоит астения, возможно назначение адаптогенов, например настойки элеутерококка, лимонника, заманихи.

– Каковы подходы к этиотропной терапии ВГВ?

– В настоящее время для лечения ВГВ в мире используются интерферон- α , нуклеозидные аналоги (ламивудин, адефовир, энтекавир), пегилированный интерферон α -2а (Пегасис). На рынке Украины из них представлены интерферон- α , ламивудин и Пегасис.

Недостатками простого интерферона- α являются невысокая частота ответов на лечение, а также некоторое неудобство применения. Аналоги нуклеозидов также имеют ряд недостатков: их действие проявляется только во время их использования, а прекращение приема препарата обуславливает реактивацию вирусной инфекции и рецидив активности гепатита. С другой стороны, длительная терапия ламивудином может приводить к формированию вирусной резистентности вследствие развития YMDD-мутаций (мутации в YMDD-участке молекулы ДНК полимеразы вируса), что также способствует реактивации вируса и развитию рецидива. Риск таких мутаций неуклонно возрастает с увеличением длительности лечения ламивудином, а отсутствие четких критериев необходимой длительности терапии ламивудином обуславливает существенные ограничения его применения при лечении ВГВ.

Все эти проблемы стимулировали поиск более эффективного и удобного препарата. Решение этой сложной задачи было найдено путем создания пегилированных интерферонов. Пегасис – первый и на сегодня единственный в мире пегилированный интерферон, одобренный для лечения ВГВ. Этот препарат обеспечивает более длительную ремиссию по сравнению с другими схемами терапии, причем препарат эффективен как у пациентов с HBeAg-положительным, так и с HBeAg-отрицательным ВГВ и может использоваться в виде монотерапии. Пегасис обеспечивает наиболее высокую частоту сероконверсии HBeAg, супрессии ДНК вируса гепатита В, нормализации уровня АлАТ, сероконверсии HbsAg, и в целом эффективность препарата выше, чем при лечении простым интерфероном и ламивудином. Терапия Пегасисом не приводит к формированию резистентности вируса и хорошо переносится больными.

Эффективность и безопасность Пегасиса была доказана в многоцентровых международных исследованиях, на основе которых Национальный институт здоровья (Великобритания) рекомендовал Пегасис как препарат первой линии лечения ВГВ.

– В чем особенности этиотропного лечения ВГС?

– Современный подход к лечению больных ВГС также предполагает назначение пегилированных интерферонов. В настоящее время терапией выбора у таких пациентов является комбинация пегилированного интерферона Пегасиса с аналогом нуклеозидов рибавирином (Копегус). Эту комбинацию назначают сроком на 24 недели при 2 и 3 генотипах вируса, 48 недель – при 1 генотипе. Пегасис (пегинтерферон α -2а, 40 кДа) вводится в дозе 180 мкг подкожно 1 раз в неделю во всех случаях, доза Копегуса зависит от генотипа вируса. Доказано, что для 2 и 3 генотипов оптимальной является доза рибавирина 800 мг в сутки независимо от массы тела больного, для 1 генотипа – 1000-1200 мг в сутки (1000 мг при массе тела меньше 75 кг, 1200 мг – при массе свыше 75 кг).

Основными противопоказаниями к противовирусной терапии являются тяжелые сопутствующие заболевания (сердечно-сосудистой системы, легких, почек, декомпенсированный сахарный диабет, психические нарушения), аутоиммунная патология, декомпенсированный цирроз печени, наркомания. Фактором риска развития в последующем дисфункции щитовидной железы является наличие антител к ее микросомам.

Перед началом терапии интерферонами необходим период наблюдения за больным, во время которого повторно исследуются маркеры репликации вируса, оцениваются возможные противопоказания к лечению и прогностические факторы. В своей практике мы обязательно определяем иммунный статус пациента – как в начале лечения, так и во время него, что позволяет при необходимости своевременно вносить необходимые коррективы в схему терапии и соответственно увеличить долю пациентов, отвечающих на лечение.

Для оценки эффективности противовирусной терапии используют биохимические, вирусологические и гистологические критерии ремиссии, которые не всегда совпадают друг с другом. Различают первичную и стабильную ремиссию. Первичная ремиссия может быть биохимической (нормализация активности АлАТ), вирусологической (отрицательный результат на наличие РНК вируса методом ПЦР) или полной (нормализация активности АлАТ и отрицательный результат на наличие РНК вируса при условии сохранения этих нормальных показателей в течение 6-12 мес после окончания лечения).

Первичная оценка эффективности лечения проводится на 12-й неделе терапии, и в случае отсутствия раннего вирусологического ответа терапия может быть признана неэффективной и отменена.

Заведующий кафедрой инфекционных болезней Донецкого государственного медицинского института им. М. Горького, руководитель областного центра консультативной и лечебно-диагностической помощи больным вирусным гепатитом, доктор медицинских наук, профессор Игорь Анатольевич Зайцев в своем интервью более подробно остановился на основных вопросах диагностики и лечения хронических вирусных гепатитов.

– Какие симптомы свидетельствуют о наличии у больного хронического гепатита?

– Своевременная диагностика гепатита сложна. За рубежом средние сроки установления диагноза составляют 10 лет с момента инфицирования. Более чем у 70% пациентов на момент установления диагноза никаких симптомов гепатита не выявляется. У остальных возможны гепатомегалия, спленомегалия, гепатоспленомегалия, повышение уровня билирубина. Не менее чем у 1% пациентов гепатит впервые диагностируется на стадии цирроза.

К частым симптомам хронического вирусного гепатита можно отнести немотивированную слабость, ощущение тяжести в правом подреберье, иногда субфебрилитет. К сожалению, эти симптомы являются неспецифическими и могут иметь место при многих других заболеваниях.

Поводом для обследования больного на маркеры вирусных гепатитов может быть беспричинное повышение уровня сывороточных трансаминаз, случайно обнаруженное расширение вен пищевода, а также эпидемиологические критерии: тесные контакты с больным хроническим гепатитом, наркомания, наличие у пациента гемофилии, рождение инфицированной матерью ребенка и др.

В некоторых случаях гепатит может сопровождаться развитием внепеченочных проявлений (аутоиммунный тиреоидит, гломерулонефрит, красный плоский лишай, криоглобулинемический синдром и др.). При этом сам гепатит может клинически не проявляться. Поскольку перечисленные заболевания относятся к полиэтиологическим, при их наличии всегда необходимо помнить о возможности вирусного гепатита у больного и проводить соответствующие исследования.

– Как подтвердить наличие гепатита у больного?

– При подозрении на гепатит больных тестируют на наличие маркеров гепатитов В и С, которые способны вызывать хроническое заболевание печени. Это поверхностный антиген гепатита В (HBsAg), антитела к сердцевинному антигену вируса гепатита В (anti-HBc) и антитела к вирусу гепатита С (anti-HCV). Другие маркеры используются для уточнения диагноза, определения показаний к лечению, перспектив излечения больного и не должны использоваться при рутинном скрининге.

– Все ли больные хроническим гепатитом нуждаются в лечении?

– Показаниями для лечения являются высокая вероятность излечения больного и риск прогрессии заболевания в цирроз. Соответственно целями лечения являются эрадикация вируса и индукция долговременной ремиссии.

Наибольшую вероятность излечения имеют пациенты с гепатитом С, инфицированные 2 или 3 генотипом вируса (при лечении Пегасисом она составляет 84%). Остальные пациенты должны получать терапию при высоком риске развития цирроза. Об этом свидетельствует наличие у больного повышенного уровня сывороточных трансаминаз или тяжелого фиброза, выявленного при биопсии печени у пациентов с нормальным уровнем АлАТ.

Необходимо подчеркнуть, что однократно выявленные нормальные уровни АлАТ и АсАТ не позволяют считать, что пациенту не показана терапия. У больных хроническим гепатитом С с нормальным уровнем АлАТ гепатит все равно прогрессирует, хотя примерно в 2 раза медленнее. Таким образом, если у пациента нет стойко нормального уровня трансаминаз в течение длительного периода наблюдения, он нуждается в лечении. О стойко нормальном уровне АлАТ говорят лишь в том случае, если активность этого фермента соответствует норме в течение длительного промежутка времени (обычно не менее 6 мес подряд).

Окончательное решение о необходимости лечения у больных со стойко нормальным уровнем АлАТ может быть принято лишь на основании биопсии печени.

– Как лечат больных хроническим вирусным гепатитом В?

– Для лечения этой категории пациентов в Украине доступны интерферон, пегилированный интерферон и ламивудин. Наибольшей эффективностью обладает пегилированный интерферон α -2a (Пегасис), обеспечивающий выздоровление 35-40% пациентов с ВГВ. Ламивудин стоит дешевле, практически не имеет побочных эффектов. Однако точные сроки лечения препаратом не установлены: считается, что чем дольше применяется ламивудин, тем лучше, но при длительной терапии к нему развивается устойчивость, а при отмене препаратов у 90% больных наступает рецидив болезни.

Эффективность и безопасность Пегасиса для лечения больных с HBeAg-положительным хроническим гепатитом В, а также преимущества комбинированной терапии Пегасисом и ламивудином были изучены у 814 пациентов в рандомизированном плацебо контролируемом исследовании G.K. Lau и соавт. (2005). Продолжительность лечения составила 48 нед, последующего наблюдения – также 48 нед. Проведенное исследование продемонстрировало достоверно более высокую частоту устойчивого ответа на лечение Пегасисом (32%) по сравнению с ламивудином (19%), а также отсутствие преимуществ от комбинированной терапии (27%) по сравнению с монотерапией Пегасисом. Наиболее высокая частота устойчивой HBeAg сероконверсии при лечении Пегасисом была у пациентов с изначально высокой активностью АлАТ (41%) или низким уровнем вирусемии (53%).

Эффективность и безопасность Пегасиса для лечения больных с HBeAg-негативным хроническим гепатитом В, а также преимущества комбинированной терапии Пегасисом и ламивудином были изучены у 537 пациентов в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Р. Marcellin и соавт. (2004). Продолжительность лечения составила 48 нед, последующего наблюдения – 24 нед. В качестве критериев эффективности рассматривались нормализация АлАТ и супрессия вирусной ДНК менее 20 000 копий/мл. Проведенное исследование показало, что частота нормализации АлАТ и супрессии ДНК через 24 нед после окончания терапии у пациентов, получавших Пегасис, была достоверно выше, чем у больных, лечившихся ламивудином (59 и 42% против 44 и 29% соответственно). Комбинация Пегасиса и ламивудина не увеличивала частоту ответа в сравнении с монотерапией Пегасисом.

Таким образом, способность Пегасиса индуцировать и поддерживать после прекращения терапии вирусологический и биохимический ответ на лечение у значительной части пациентов позволяет рекомендовать его в качестве препарата выбора при HBeAg-позитивном и HBeAg-негативном хроническом ВГВ.

– Чем лечат больных хроническим вирусным гепатитом С?

– Для лечения этой категории пациентов в Украине доступны интерферон, пегилированный интерферон и рибавирин. Наиболее эффективной является комбинация пегилированного интерферона α -2а (Пегасиса) с рибавирином (Копегусом), которая позволяет добиться излечения в среднем у 63% больных (у 52%, инфицированных 1 генотипом вируса, и 84% – 2 и 3 генотипами).

Преимуществом Пегасиса является его длительный период полувыведения, что обеспечивает высокую и постоянную концентрацию препарата в крови, в том числе к концу недели после предшествующей инъекции. Особенно важным это оказывается при лечении больных, инфицированных 1 генотипом вируса. Эффективность терапии этой категории больных Пегасисом приблизительно на 10% выше, чем при лечении другими разрешенными к использованию пегилированными интерферонами, концентрация которых к концу недели снижается ниже терапевтически эффективной.

Немаловажным фактором является и удобство применения Пегасиса. Препарат выпускается в виде готового раствора по 180 мкг в шприце, не требует дозировки по весу больного и вводится всего 1 раз в неделю, что позволяет пациенту во время курса лечения вести обычный образ жизни.

Преимущества лечения хронического вирусного гепатита С комбинацией Пегасиса и Копегуса по сравнению с терапией обычным интерфероном и рибавирином были продемонстрированы в исследовании S.J. Hadziyannis (2004). Исследование было проведено в 99 международных центрах и включило 1311 пациентов. Было показано, что лечение больных, инфицированных 1 генотипом вируса, Пегасисом в дозе 180 мкг/нед в комбинации рибавирином (1000 или 1200 мг/сут) более эффективно (на 11,2-11,9%), чем при использовании низких доз рибавирина (800 мг). В среднем частота устойчивого вирусологического ответа на лечение составила 63%, в том числе 52% у больных, инфицированных 1 генотипом вируса. Было показано, что лечение больных, инфицированных 2 или 3 генотипом вируса в течение 48 нед и использованием высоких доз рибавирина не имеет преимуществ перед 24-недельным курсом и использованием низких доз препарата (800 мг).

– Какие основные побочные эффекты могут развиваться при лечении гепатита интерфероном и рибавирином?

– Чаще всего бывает гриппоподобный синдром, выраженность которого снижается от инъекции к инъекции. Характерны сухость кожи, редко бывают высыпания, выпадение волос (волосистой покров восстанавливается после прекращения лечения).

К частым побочным эффектам следует отнести и развитие лейкопении, анемии, гораздо реже встречается тромбоцитопения. Эти изменения легко корригируются изменением дозы препаратов или назначением лейко- и эритропоэтинов.

У 8% пациентов возможно развитие тиреоидита – как правило, у женщин, имевших патологию щитовидной железы до начала лечения. Тиреоидит не является противопоказанием для начала

(продолжения) лечения в случае, если уровень гормонов щитовидной железы может поддерживаться на близком к нормальным значениям уровне соответствующей медикаментозной терапией.

Во время лечения гепатита возможно развитие депрессии и других побочных явлений, частота которых составляет менее 1%.

Частота развития побочных эффектов при лечении Пегасисом и Копегусом не больше, чем при терапии обычным интерфероном в комбинации с рибавирином, а эффективность лечения гепатита – существенно выше. В настоящее время Пегасис и Копегус являются препаратами выбора для лечения хронических вирусных гепатитов.