

Проф. д-р мед. наук Штефан Цойцем

Гепатит В

Риск, профилактика и лечение

ELPA



**European Liver
Patients Association**

F. De Renesselaan, 57
B - 3800 Sint-Truiden,
Belgium

email: contact@elpa-info.org



Уважаемая пациентка, уважаемый пациент,

данная брошюра должна помочь Вам больше узнать о Вашем заболевании и научить Вас лучше обходиться с ним. Она должна воодушевить Вас на сохранение нормальных отношений с окружающими Вас людьми и лишить Вас необоснованного страха заражения окружающих. С помощью данной брошюры мы хотели бы также проинформировать Вас о последствиях для здоровья, вызываемых заболеванием гепатита В и о возможностях его лечения. Мы надеемся, что таким образом мы сможем Вам помочь. Если у Вас возникнут дополнительные вопросы, Вам следует обратиться к Вашему заслуживающему доверия лечащему врачу.

*Надинэ Пиорковски
Президент Европейской ассоциации пациентов с заболеваниями печени (European Liver Patient Association, ELPA)*

*Проф. д-р Штефан
Цейцем
Научный советник
ассоциации ELPA*

Содержание

Предисловие автора	стр. 2
Содержание	стр. 3
Введение	стр. 4
О печени	стр. 5
Вирусный гепатит В	стр. 6
Заражение	стр. 10
Последствия гепатита В для здоровья	стр. 12
Гепатит D	стр. 14
Исследования крови	стр. 15
Биопсия печени (проба печёночной ткани)	стр. 16
Лечение хронического гепатита В	стр. 16
- Терапия виростатическими средствами	стр. 16
- Терапия (пегилированным) интерфероном-альфа	стр. 19
Прививка от гепатита В	стр. 21
Питание при гепатите В	стр. 22
Послесловие общества «Дойче Леберхильфе э. Фау»	стр. 23

По состоянию на январь 2007 г.
Layout: © 2007 Deutsche Leberhilfe e. V.

Введение

Два миллиарда людей во всем мире уже заражены гепатитом В. По оценкам ВОЗ 400 миллионов людей инфицированы гепатитом В хронически.

Несмотря на то, что существует действенная прививка от гепатита В, всё-таки ежегодно регистрируется от 10 до 30 миллионов случаев нового инфицирования. В конечной стадии заболевания гепатит В может привести к циррозу и раку печени. Около одного миллиона людей умирает ежегодно от последствий, вызванных гепатитом В.

В распоряжении здоровых пациентов имеется эффективная прививка. Лечение пациентов, страдающих хронической формой заболевания, постоянно улучшается.

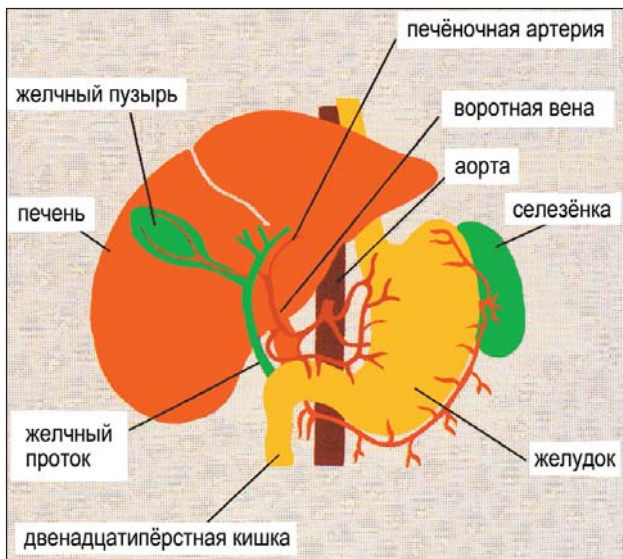
О печени

Печень, вес которой составляет около 1500 г, является самым крупным внутренним органом в организме человека. Она расположена в правой верхней части живота и окружена капсулой из соединительной ткани.

Печень – это центральный орган обмена веществ в организме. В её функции входит расщепление токсинов, проникающих в тело через кишечник, чтобы они не попали в большой круг кровообращения. Компоненты пищи, попадающие в печень через кишечник, подвергаются здесь дальнейшему перевариванию. Печень производит важные белки, необходимые, например, для свёртывания крови и сопротивляемости инфекциям (см. рис. "печень").

Важной функцией печени является также производство желчи, поступающей в двенадцатипёрстную кишку через специальную систему желчных путей. Благодаря желчи происходит устранение продуктов распада красных кровяных телец и обеспечивается усвоение жиров. Кроме того, с желчью из организма выводятся различные токсины.

В самой печени нет нервных волокон, по которым могли бы передаваться болевые ощущения. Но боли могут возникать из-за напряжения соединительно-тканной капсулы, если печень увеличивается или покрывается рубцами вследствие воспалительных процессов.



Положение печени в верхней части живота и её сосудистая система. Кровь, обогащённая питательными веществами, попадает из кишечника в печень через воротную вену.

Вирусный гепатит В

Инфекция гепатитом В – это инфекция печени вирусом гепатита В (ВГВ, или HBV). У большинства больных (> 90 %) после острого периода заболевания организм излечивается самостоятельно. Нередко заразившиеся больные и не замечают вирусной инфекции. Однако, у менее 10 % инфицированных больных собственной иммунной системе организма не удаётся успешно бороться с вирусом. Если заболевание длится более шести месяцев, говорят о хроническом гепатите В.

Клиническое течение хронического гепатита В зависит от количества вирусов в организме и состояния иммунной системы больного. Определенные компоненты вируса в крови и антитела, вырабатываемые организмом человека в

ответ на эти компоненты вируса, а также другие лабораторные показатели могут указывать на степень активности гепатита (см. таблицу).

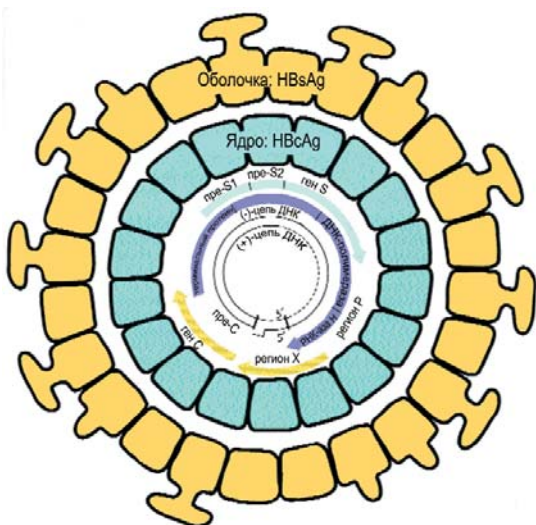
Антиген HBs	Компонент вируса, находящийся в его оболочке. Признак острого или хронического гепатита В.
Антиген HBe	Компонент вируса, который можно выявить в крови. Косвенное свидетельство размножения (репликации) вируса.
Антиген HBc	Элемент капсулы вируса, может быть выявлен в печени, но не в крови.
Антитела (анти-HBs, анти-HBe, анти-HBc)	Вырабатываются собственной иммунной системой организма для удаления вируса из организма.
ДНК вируса гепатита В	Идиоплазма (наследственное вещество) вируса гепатита В (дезоксирибонуклеиновая кислота).
Трансаминазы	Биохимические значения (АЛТ, АСТ), указывающие на повышенную воспалительную активность в печени.
Гистологическое исследование	Исследование тканей (напр., печёночной) под микроскопом.

Таблица: важнейшие исследования при гепатите В. Антигены (Ag) – это вещества, которые воспринимаются организмом как чужие (напр., компоненты вирусов) и ведут к выработке защитных веществ (антител, Ak).

При хроническом гепатите В имеются такие формы течения заболевания, при которых в организме вырабатывается лишь малое количество вирусов (низкорепликативная форма хронического гепатита В), и другие, при которых

вырабатывается очень большое количество вирусов (высокорепликативная форма). При низкорепликативной форме хронического гепатита В заболевание, как правило, быстро не прогрессирует.

В большинстве случаев у больных биохимические показатели в норме. У таких больных можно выявить антиген HBs, а антиген HBe в крови, как правило, не обнаруживается. При высокорепликативной форме хронического гепатита В



Модель вируса гепатита В

можно выявить свыше 100 000 копий вируса в каждом мл крови (это соответствует примерно 20 000 МЕ/мл). Наряду с антигеном HBs можно выявить и антиген HBe. Однако, у многих больных (ок. 50 %) с высокорепликативной формой хронического гепатита В антиген HBe не обнаруживается. Какое клиническое течение хронический гепатит В принял у конкретного больного, можно определить на основании анализов крови. Ваш врач составит себе мнение об активности гепатита на основании имеющихся в крови антигенов

и антител, количества вирусов в крови (вирусной нагрузки), значений трансаминаз и микроскопического исследования печёночной ткани.

Симптомы гепатита В

В течение от полутора до четырех месяцев после заражения вирусом гепатита В (инкубационный период) некоторые больные ощущают похожие на грипп симптомы, боли в суставах и чувствуют себя разбитыми. Лишь у части больных развиваются «типичные» симптомы тяжелого заболевания печени, как, например, желтуха (иктерус) в сочетании с обесцвеченным стулом и бурой мочой, а также жалобы на ощущения в верхней части живота. Примерно 2/3 больных острым гепатитом В чувствуют лишь небольшие симптомы или не чувствуют симптомов совсем.

Симптомы хронического гепатита В большей частью выражены еще менее отчетливо. Некоторые больные отмечают увеличение утомляемости или жалуются на ощущения в правой верхней части живота, многие пациенты заболевания не замечают.

Механизм болезни

При хроническом течении болезни вирусы гепатита постоянно инфицируют новые печёночные клетки. Зараженные печёночные клетки погибают и заменяются новыми печёночными клетками. Как признак заражения, в печеночную ткань поступают белые кровяные тельца, которые отвечают за уничтожение и удаление инфицированных и погибших печёночных клеток.

При этом им, как правило, не удаётся уничтожить сам вирус. Погибшие печёночные клетки впоследствии могут

быть замещены соединительной (т. е. рубцовой) тканью. Если печень подверглась соединительнотканым изменениям, то на ранней стадии говорят о фиброзе, а позже – о циррозе печени. При успешном лечении хронического гепатита В соединительная ткань может быть снова расщеплена, по крайней мере, частично.

Заражение

Передача вируса гепатита В происходит большей частью через инфицированную кровь, половым путем или во время родов. При этом вирус гепатита В является намного более заразным, чем, например, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вызывающий СПИД, или вирус гепатита С. Вирус гепатита В передается только от человека к человеку.

Передача вируса половым путем

Передача половым путем вируса гепатита В, в отличие от вируса гепатита С, происходит часто. Больным, у которых вирус выявляется в крови, следует пользоваться презервативами для защиты партнёра. Но передача может произойти и через слюну и другие жидкости организма. Поэтому важна вакцинация полового партнёра.

Передача вируса через кровь

Передача вируса гепатита В может произойти через кровь или ее препараты. Современные тесты, применяемые сегодня для контроля крови, являются очень чувствительными, поэтому в настоящее время риск передачи очень сильно снизился. Однако, наряду с этим, вирус может быть

передан через загрязненные шприцы или иглы, поэтому факторами риска заражения вирусом гепатита В являются употребление наркотиков, нанесение татуировки или пирсинг. Возможна также передача вируса гепатита В через открытые раны, лезвия для бритья или зубные щётки.

Заражение новорожденных

Опасность заражения новорожденного ребенка от инфицированной вирусом гепатита В матери во время или сразу после родов является наиболее высокой. Риск передачи вируса во время родов составляет от 10 % (при низкорепликативной форме хронического гепатита В) до почти 100 % (при высокорепликативной форме хронического гепатита В). Поэтому новорожденный ребенок матери, инфицированной вирусом гепатита В, сразу же после родов всегда должен быть активно или пассивно привит (прививка и дача иммуноглобулина одновременно).

Возможно ли заражение гепатитом В в результате кормления грудью, до сих пор является спорным. Похоже, что имеется связь между вероятностью передачи вируса при кормлении грудью и вирусной нагрузкой матери.

Последствия гепатита В для здоровья

У пациентов, заболевших хроническим гепатитом В, риск развития цирроза печени в течение последующих десятилетий значительно повышен. Риск возникновения цирроза печени зависит, в частности, от активности и длительности заболевания. Факторами, могущими еще более ускорить появление цирроза печени, являются дополнительные хронические заболевания печени, например, вызванные другими вирусами гепатита (напр., дополнительное заражение вирусом гепатита С), или вещества, наносящие вред печени. Сюда относится в первую очередь алкоголь.

О циррозе печени говорят, когда большая часть печёночной ткани замещена соединительной тканью и её нормальная структура тем самым разрушена. Вследствие этого происходят изменения в кровоснабжении, могущие вызвать повышение кровяного давления в воротной вене (вене между кишечником и печенью). Застой крови может привести к расширению вен (варикозное расширение вен) пищевода и желудка. При разрыве этих сосудов могут возникнуть сильные желудочно-кишечные кровотечения. Опасность кровотечения усугубляется тем, что свёртываемость крови ограничена из-за снижения синтеза белка в печени и ограничения количества кровяных пластинок (тромбоцитов).

В том числе и как следствие повышенного кровяного давления перед поступлением крови в печень, в брюшной полости может накапливаться жидкость, содержащаяся в организме (асцит).

При наличии цирроза печень уже частично не в состоянии расщеплять токсины, поступающие в кровь из желудочно-кишечного тракта; в итоге они начинают циркулировать по всему телу и могут привести к повышенной утомляемости и недостаточной концентрации (гепатическая энцефалопатия, «энцефалон» означает «мозг»).

Наряду с нарушением свёртываемости крови из-за сниженной выработки белка в печени, подвергшейся цирротическим изменениям, также имеет место недостаточное производство веществ, необходимых для иммунитета, вследствие чего повышается восприимчивость к инфекциям.

При тяжёлых заболеваниях печени глаза и кожа нередко приобретают жёлтый оттенок (желтуха) в результате застоя желчи. С этим часто связан зуд. Одновременно моча может приобрести тёмную окраску.

При длительном течении заболевания у больных хроническим гепатитом В повышается риск развития рака печени (карцинома печёночных клеток). Особенно высок риск у больных с высокой вирусной нагрузкой (ДНК ВГВ). У большинства больных карцинома печёночных клеток развивается на почве цирроза печени, однако, описаны случаи, когда у больных хроническим гепатитом В карцинома печёночных клеток развивалась и без наличия цирроза печени. У больных с низкорепликативной формой хронического гепатита В (носителей антигена HBs) риск возникновения карциномы печёночных клеток также повышен. Поэтому этим пациентам также необходимо проводить регулярные обследования на УЗИ и исследование крови. В некоторых случаях хронический гепатит В принимает настолько тяжёлое течение, что возникает необходимость в трансплантации печени.

Гепатит D

Гепатит D – еще одно вирусное заболевание печени, вызываемое вирусом гепатита D. Гепатит D угрожает только больным, одновременно страдающим гепатитом В. Это объясняется тем, что вирусу гепатита D для размножения необходимы определенные белковые вещества вируса гепатита В. Без этих структур вирус не может размножаться.

Вирусом гепатита D можно заразиться вместе с вирусом гепатита В. Возможно также заражение пациентов, уже заболевших хроническим гепатитом В. Инфекция вирусом гепатита D может вызвать более тяжелое воспаление печени, чем хроническая инфекция только вирусом гепатита В. Вирус гепатита D встречается прежде всего в южных странах (Средиземноморье, Южная Америка, Африка). Если Вы заболели хроническим гепатитом В, то Вам следует проконсультироваться у своего врача о возможностях защиты от вируса гепатита D. В принципе, по возможности следует избегать поездок в регионы, где часто встречается инфекция, вызываемая вирусом гепатита D.

Исследования крови

Основой диагностики гепатита В является исследование различных антигенов и антител (см. таблицу на стр. 7). Самым важным является выявление антител анти-НВс и антигена НВs. Если НВs-Ag положителен, то следует провести дальнейшие исследования, чтобы получить сведения об активности гепатита. С одной стороны, это НВе-Ag и анти-НВе, а с другой стороны, прямое определение количества ДНК вируса в крови (вирусной нагрузки).

Биохимические показатели (АЛТ и АСТ) дают ограниченную информацию о воспалительной активности гепатита. Об активности заболевания и соединительнотканной реакции в печени с уверенностью можно судить только по пробе печёночной ткани. Неинвазивные методы – такие, как, напр., эластография – делают возможной косвенную оценку стадии фиброза.

Поскольку у больных хроническим гепатитом В повышен риск развития рака печени, рекомендуется каждые полгода определять альфа-фетопротеин (АФП) как опухолевой маркёр карциномы печёночных клеток и проводить ультразвуковое исследование печени.

Биопсия печени (проба печёночной ткани)

Для определения доли соединительнотканых волокон и активности воспалительных процессов в печени рекомендуется, напр., перед лечением, провести пункцию печени. При проведении пункции печени из нее под местным наркозом берётся небольшой кусочек ткани, который затем исследуется под микроскопом (гистологическое исследование). По окончании лечения для определения его эффективности имеет смысл произвести повторную биопсию печени. Неинвазивные методы (лабораторные параметры, эластография) могут дать весьма надёжный прогноз наличия цирроза печени и без биопсии печени.

Лечение хронического гепатита В

Терапия виростатическими средствами

За прошедшие годы были протестированы многочисленные вещества, способные к прямому подавлению размножения вирусов (виростатические средства). Лечение хронического гепатита В не ведёт, как правило, к полному устранению вируса из организма. У части больных высокорепликативная форма течения заболевания (с высоким количеством вирусов) может быть переведена в низкорепликативную форму (с низким количеством вирусов) на постоянный период. Но основная часть пациентов нуждается в многолетнем, иногда в постоянном лечении, чтобы предотвратить прогрессирование заболевания. Поэтому особенно

важно после постановки диагноза подробно обсудить вместе с врачом необходимость и цели терапии. Как правило, необходимость лечения всегда имеется при сильном воспалении печени и высоких значениях биохимического анализа крови, при выраженных соединительно тканых реакциях в печени и при высокой концентрации ДНК ВГВ (вирусная нагрузка) в крови. С помощью препаратов «ламивудин», «адефовир», «энтекавир» и (или) «тельбивудин» можно сдерживать размножение вирусов и активность хронического гепатита В. Эти вещества объединяются под понятием «аналоги нуклеозидов», или нуклеотидов.

Когда проводится терапия аналогами нуклеозидов (нуклеотидов)?

В принципе, всех пациентов с хроническим гепатитом В можно лечить ламивудином, адефовиrom, энтекавиром или тельбивудином. На эти медикаменты отвечают также больные, не имеющие достаточных шансов на долгосрочный успех при лечении интерфероном. Больных, у которых терапия интерфероном-альфа не имела успеха, или не могущих получать интерферон-альфа в связи с другим имеющимся основным заболеванием (напр., иммунная неполноценность, после трансплантации, ВИЧ-инфекция и др.), также можно лечить аналогами нуклеозидов (нуклеотидов). Ламивудин, адефовир, энтекавир и тельбивудин принимаются в виде таблеток; доза составляет:

- для ламивудина: 100 мг в день,
- для адефовира: 10 мг в день,
- для энтекавира: 0,5–1,0 мг в день,
- для тельбивудина: 600 мг в день.

Побочное действие аналогов нуклеозидов (нуклеотидов)

В противоположность терапии интерфероном, при лечении ламивудином, адефовиром, энтекавиром или тельбивудином побочное действие наступает очень редко. Описаны головные боли, высокая температура тела, кожная сыпь, общее болезненное самочувствие, желудочно-кишечные жалобы, бессонница, кашель и в некоторых случаях воспаление поджелудочной железы. При лечении адефовиром следует регулярно наблюдать за функцией почек. При терапии ламивудином в сравнении с другими препаратами устойчивость вирусов к препарату развивается чаще и быстрее. Доля развития устойчивости составляет у ламивудина 30 %, у тельбивудина – 15 %, у адефовира и энтекавира – менее 2 % по прошествии двух лет. После пятилетней терапии устойчивость составляет 70 % (ламивудин) и 28 % (адефовир).

Отрадно отметить, что вирусы гепатита В, устойчивые к ламивудину и тельбивудину, отвечают на адефовир, и наоборот, вирусы, устойчивые в адефовиру, – на ламивудин и тельбивудин. Поэтому при наступлении устойчивости следует обязательно принимать два подходящих препарата вместе (комбинационная терапия). Также все прочнее утверждается подход, когда больным с недостаточной вирусологической реакцией уже на ранней стадии дают подходящий второй препарат и тем самым изначально предотвращают наступление устойчивости вирусов к терапии.

Терапия (пегилированным) интерфероном-альфа

Интерферон-альфа – это аутогенное белковое вещество, производимое в т. ч. белыми кровяными тельцами, например, когда организму необходима защита от возбудителей инфекции. Применяемый для лечения хронического гепатита интерферон-альфа изготавливается с использованием биотехнологий. Так же как и, например, инсулин при лечении больных диабетом, интерферон-альфа вводится путём инъекции в подкожную жировую клетчатку. Новое поколение интерферонов имеет более длительный срок действия и поэтому инъекируется только один раз в неделю (так называемые пегилированные интерфероны).

Как проводится терапия?

Для лечения хронического гепатита В раньше пациенту в течение шести месяцев вводили три раза в неделю 5-6 млн. международных единиц (IE) стандартного интерферона альфа. В новых исследованиях использовались пегилированные интерфероны длительного действия в дозировке 180 мкг в неделю (пегинтерферон альфа 2а) или же 50-100 мкг в неделю (пегинтерферон альфа 2b). Лечение пегинтерферонами должно продолжаться 48 недель. Процент пациентов, положительно реагирующих на лечение пегинтерферонами, составляет 30-35 %. Данные показатели справедливы для пациентов, у которых удалось выявить HBe-антиген. У других пациентов, например, у пациентов, зараженных одним из вариантов вируса гепатита В (так называемые HBeAg-минус-мутанты), долговременный процент пациентов, положительно реагирующих на лечение пегинтерферонами, составляет 20 %. Целью данного лече-

ния является подавление размножения вируса, что означает превращение хронического гепатита В, обладающего высокой степенью репликации, в форму хронического гепатита В с низкой степенью репликации. В идеальных случаях (до 3 %) после прохождения терапии пегинтерфероном больше не удается установить наличие HBs-антигена, что равносильно выздоровлению пациента.

Побочное действие пегилированного интерферона-альфа

Побочное действие интерферона-альфа в начале терапии наступает часто и в ходе лечения, как правило, значительно уменьшается. Наиболее частое побочное действие – это похожие на грипп симптомы, такие как высокая температура тела, головные боли, боли в суставах и мышцах, усталость, отсутствие аппетита и потеря веса. Иногда нарушается функция щитовидной железы. Некоторые пациенты во время терапии страдают временным выпадением волос. Могут иметь место также колебания настроения вплоть до депрессии. Кроме того, важно отметить изменения картины крови, касающиеся прежде всего белых кровяных телец. Пегилированные интерфероны обладают таким же спектром побочных эффектов, как и стандартные.

Комбинированная терапия

Первые испытания по комбинированной терапии – пегилированные интерфероны в сочетании с аналогами нуклеозидов (нуклеотидов) (напр., с ламивудином) – принесли разочарование, поскольку долю долгосрочного вирусологического успеха улучшить не удалось.

Противовирусное действие двух виростатических средств в комбинации (напр., ламивудин в сочетании с адефовиром) не лучше, чем у каждого средства в отдельности. Однако, в исключительных случаях такая комбинация может иметь смысл для предотвращения устойчивости вирусов у особо восприимчивых больных (напр., до и после трансплантации печени). При развитии у вирусов устойчивости комбинационная терапия обязательна.

Питание при гепатите В

Существует возможность прививки против гепатита В. Её рекомендуется сделать, в первую очередь, младенцам, маленьким детям и подросткам.

Другими группами людей, которым следовало бы сделать прививку от гепатита В, являются люди с повышенным риском заражения, связанным с их профессией (медицинские и стоматологические работники, полицейские, работники скорой помощи), пациенты на диализе, все пациенты, страдающие иными заболеваниями печени (например, хроническим гепатитом С), люди, находящиеся в тесном контакте с пациентом, страдающим хроническим гепатитом В, и новорожденные зараженных матерей.

Для формирования достаточной защиты организма необходимо произвести три прививки. После этого более 90 % привитых пациентов имеют защиту от заражения.

Питание при гепатите В

Пока функция печени не ограничена, то придерживаться какой-либо особой диеты при хроническом гепатите В не требуется. При ограничении функции печени может стать необходимым ограничить количество потребляемых белков (мясные и молочные продукты) и соли. По этим вопросам Вам следует проконсультироваться у своего врача, возможно, с участием специалиста-диетолога. Важно отказаться от употребления спиртного.

Об ассоциации ELPA

Ассоциация ELPA возникла по желанию европейских групп самопомощи пациентов, страдающих заболеваниями печени, которые хотели обмениваться своим опытом с часто довольно отличающимся подходом к лечению в разных странах. В июне 2004 г. 13 групп пациентов из десяти европейских стран, а также из стран Средиземноморья встретились для того, чтобы инициировать создание данной организации. Ассоциация ELPA была основана 14 апреля 2005 г. во время конгресса по проблемам заболеваний печени, проводимого Европейской ассоциацией по изучению заболеваний печени (European Association for the Study of the Liver, EASL).

Целью ассоциации ELPA является представительство интересов людей, страдающих заболеваниями печени, в частности:

- информация о масштабах данной проблемы,
- разъяснение и предупреждение,
- указание на то, что широкая общественность уделяет значительно меньше внимания заболеваниям печени, чем иным медицинским сферам, например, заболеваниям сердца,
- обмен информацией об успешных мероприятиях и инициативах,
- сотрудничество с такими профессиональными организациями, как EASL и ЕС, чтобы обеспечить соответствие лечения пациентов с заболеваниями печени и ухода за ними наивысшим стандартам во всех странах Европы.

European Liver Patients Association (ELPA)

F. De Renesselaan, 57
B - 3800 Sint-Truiden,
Belgium
email: contact@elpa-info.org

**Ваше местное
контактное лицо:**