

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений.....	5
Предисловие	7
Введение.....	8
Глава 1. Молекулярная биология вируса гепатита В	11
1.1. Структура генома вируса гепатита В.....	11
1.2. Жизненный цикл вируса гепатита В.....	14
Глава 2. Характеристика инфекции, вызываемой вирусом гепатита В	16
2.1. Иммунопатогенез инфекции, вызываемой вирусом гепатита В... ..	16
2.2. Серологический профиль острой и хронической инфекции, вызываемой вирусом гепатита В	19
Глава 3. Актуальные аспекты диагностики гепатита В	22
3.1. Клинические проявления хронического гепатита В	22
3.2. Серологические маркеры вируса гепатита В.....	23
3.3. Исследование вирусной нагрузки	24
3.4. Определение генотипа вируса.....	26
3.5. Исследование лекарственной устойчивости вируса	26
3.6. Методы оценки активности гепатита и тяжести фиброза печени	28
3.7. Скрининг первичного рака печени	33
Глава 4. Перенесенный гепатит В	35
4.1. Номенклатура и молекулярные формы перенесенного гепатита В.....	35
4.2. Распространенность перенесенного гепатита В и риск передачи вируса	37
4.2.1. Перенесенный гепатит В у доноров крови (собственные данные).....	40
4.3. Реактивация латентной HBV-инфекции	42
4.4. Влияние перенесенного гепатита В на течение и исходы хронического гепатита С	45
4.4.1. Перенесенный гепатит В у больных хроническим гепатитом С (собственные данные).....	49

4.5. Перенесенный гепатит В в этиологии и патогенезе аутоиммунных заболеваний печени.....	58
4.5.1. Перенесенный гепатит В у пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени (собственные данные).....	61
4.6. Связь перенесенного гепатита В с течением и исходами неалкогольной жировой болезни печени	70
4.6.1. Перенесенный гепатит В у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (собственные данные)	72
4.7. Механизмы канцерогенеза и роль перенесенного гепатита В в развитии рака поджелудочной железы.....	80
4.7.1. Перенесенный гепатит В у больных раком поджелудочной железы (собственные данные)	83
4.8. Обсуждение результатов собственных исследований	92
Глава 5. Алгоритм диагностики серопозитивной латентной HBV-инфекции и профилактики ее реактивации.....	101
5.1. Обоснование необходимости создания и содержания алгоритма.....	101
5.2. Алгоритм диагностики, профилактики и лечения реактивации серопозитивной латентной HBV-инфекции у пациентов с хроническими заболеваниями печени и раком поджелудочной железы.....	103
Глава 6. Профилактика и лечение гепатита В	105
6.1. Современные подходы к профилактике гепатита В	105
6.2. Современные подходы к лечению гепатита В	110
Глава 7. Перспективы в диагностике, профилактике и лечении гепатита В	120
7.1. Перспективы в диагностике гепатита В	120
7.2. Перспективы в профилактике HBV-инфекции.....	122
7.3. Перспективы в лечении гепатита В	123
Список литературы	126

ВВЕДЕНИЕ

Хронические болезни печени различной этиологии и связанная с ними смертность — серьезная глобальная проблема. По данным Всемирной организации здравоохранения, в странах с низким и ниже среднего уровнем дохода цирроз печени входит в число 10 основных причин смерти [2]. Рак печени (от которого в мире ежегодно погибают более 830 тыс. человек) — третья среди ведущих причин смерти от рака [3].

К развитию цирроза и рака печени могут приводить практически все известные хронические болезни печени. В последние годы большое значение в плане тяжелых исходов придается неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), которой страдает около четверти взрослого населения развитых стран [4].

К редким хроническим болезням печени относят аутоиммунные заболевания печени (АИЗП), характеризующиеся значительными глобальными вариациями. Заболеваемость аутоиммунным гепатитом (АИГ), первичным билиарным холангитом (ПБХ) и первичным склерозирующим холангитом (ПСХ) в различных странах составляет от 0,1 до 4,39, а распространенность — от 0,78 до 42,9 случая на 100 тыс. жителей. В последние годы отмечается рост заболеваемости и распространенности АИГ, ПБХ и ПСХ [5].

Рак поджелудочной железы (РПЖ) — агрессивное злокачественное новообразование желудочно-кишечного тракта с низкой частотой раннего выявления, плохой выживаемостью и ограниченными терапевтическими возможностями. Ежегодно в мире от него погибают более 466 тыс. человек. РПЖ — седьмая из ведущих причин смерти от рака [6].

Несмотря на активное изучение, этиология АИЗП и РПЖ на сегодняшний день остается неизвестной, что значительно снижает возможности их профилактики, ранней диагностики и эффективного лечения. Считается, что генетическая предрасположенность и отдельные факторы окружающей среды (сигаретный дым, алкоголь, ртуть, диоксид кремния, ультрафиолетовое излучение, некоторые лекарства) способствуют развитию и прогрессированию хронического аутоиммунного воспалительного процесса в печени [7, 8]. Однако триггеры, провоцирующие сильный иммунный ответ, инициирующие или ускоряющие развитие АИЗП, точно не установлены. Для РПЖ также выявлены многочисленные факторы риска [курение, чрезмерное употребление алкоголя, хронический панкреатит, ожирение, сахарный диабет (СД) и др.] [9]. При этом непосредственные причины его развития не определены.

К патогенам, способным выступать триггерами АИЗП, обоснованно относят различные гепатотропные вирусы, в том числе вирус гепатита В (HBV). Однако убедительных доказательств того, что он может быть связан с развитием аутоиммунно-опосредованного повреждения печени, пока нет.

HBV обоснованно считают одним из основных факторов, ответственных за развитие гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [10] и некоторых видов внепеченочного рака [11], но его роль в этиологии и патогенезе РПЖ только обсуждается [12].

По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в 2019 г. в мире насчитывалось 296 млн больных хроническим гепатитом В и 58 млн больных хроническим гепатитом С [1]. Точное количество людей, ранее перенесших гепатит В, не установлено. Тем не менее известно, что даже после разрешения гепатита В и клиренса поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) в организме может сохраняться экспрессия вирусных белков [в том числе из интегрированных в геном клеток организма фрагментов дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) HBV] и низкоуровневая репликация, поддерживаемая эпизодической вирусной структурой — кольцевидной ковалентно замкнутой ДНК (ккзДНК). Такую форму инфекции, характеризующуюся наличием ккзДНК в печени и/или ДНК HBV в крови при отрицательном результате теста на HBsAg, называют латентной HBV-инфекцией [13]. Роль перенесенного гепатита В (в том числе латентной HBV-инфекции) в развитии, течении и исходах хронических болезней печени и РПЖ нуждается в уточнении.

Вирусы гепатита В и С (HCV) имеют идентичный способ передачи и обладают высоким хронизирующим потенциалом, в связи с чем в группах риска и в высокоэндемичных регионах нередко выявляют хроническую HBV+HCV-коинфекцию, которую ассоциируют с ускоренным прогрессированием фиброза печени, а также с более частым развитием цирроза и ГЦК [14].

Данные о распространенности перенесенного гепатита В (в том числе латентной HBV-инфекции) у больных хроническим гепатитом С довольно вариабельны. Сообщается, что латентную HBV-инфекцию могут иметь от 0 до 52,3% таких больных, а ее реактивация (включая развитие гепатита) может наблюдаться после успешного курса противовирусной терапии (ПВТ) по поводу хронического гепатита С [15, 16].

Сведения о влиянии латентной HBV-инфекции на течение заболевания у больных хроническим гепатитом С противоречивы. Некоторые исследования указывают на ассоциацию перенесенного гепатита В и латентной HBV-инфекции у больных хроническим гепатитом С с активностью воспалительного процесса в печени, риском развития цирроза печени и ГЦК, другие этого не подтверждают [17].

Несмотря на высокую распространенность НАЖБП, лишь у незначительной части больных отмечают формирование цирроза печени и ГЦК. При этом факторы, влияющие на течение заболевания и его исходы, изучены недостаточно, а роль перенесенных и скрыто протекающих вирусных инфекций (включая перенесенный гепатит В и латентную HBV-инфекцию) в патогенезе НАЖБП неизвестна.

На сегодняшний день лишь единичные исследования дают представление о распространенности перенесенного гепатита В и латентной HBV-инфекции у пациентов с АИЗП. Учитывая тот факт, что некоторым пациентам с АИЗП (прежде всего с АИГ) обычно назначается иммуносупрессивная терапия, данные о распространенности у них перенесенного гепатита В имеют большое клиническое значение в связи с существующим риском реактивации латентной HBV-инфекции на фоне иммуносупрессии.

В последние годы появились данные, указывающие на ассоциацию перенесенного гепатита В с повышенным риском развития РПЖ. Однако эти результаты получены в основном на азиатской популяции пациентов [18, 19]. К тому же, имеющийся дефицит прямых молекулярных доказательств участия HBV в панкреатическом канцерогенезе оставляет открытым вопрос о наличии причинно-следственной связи между РПЖ и перенесенным гепатитом В.

Для оценки и модификации риска развития хронической болезни печени и РПЖ, прогнозирования характера их течения и исходов, разработки более эффективного лечения, оптимизации подходов к диагностике латентной HBV-инфекции и профилактике ее реактивации необходимо определение роли перенесенного гепатита В в генезе указанных заболеваний.

Основной общепринятой эффективной и безопасной стратегией профилактики вирусного гепатита В служит вакцинация, которая помогает уменьшить его социально-экономическое бремя, но, к сожалению, не позволяет радикально решить данную проблему.

Гепатит В продолжает оставаться широко распространенной причиной смерти и серьезным вызовом для глобального общественного здравоохранения из-за неадекватной диагностики и ограниченных возможностей лечения.

Решению проблемы гепатита В, несомненно, способствует повышение осведомленности специалистов об особенностях заболевания, современных и перспективных методах его диагностики, профилактики и лечения.

Глава 2

Характеристика инфекции, вызываемой вирусом гепатита В

2.1. ИММУНОПАТОГЕНЕЗ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМОЙ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА В

Иммунный ответ организма на контакт с HBV включает врожденную и адаптивную (гуморальную и клеточную) составляющие. Врожденный ответ выполняет триггерную функцию, запуская иммунные реакции. Адаптивный иммунитет противостоит распространению вируса с помощью В-клеток, продуцирующих специфические вируснейтрализующие антитела (anti-HBs), а также функциональных Т-клеток, экспрессирующих противовирусные цитокины [41].

Точные механизмы элиминации HBV (избавления гепатоцитов от ккзДНК) неизвестны. Установлено, что активированные Т-клетки могут вызывать цитотоксический ответ, приводящий к разрушению инфицированных гепатоцитов. Кроме того, замена гепатоцитов, содержащих ккзДНК, на неинфицированные возможна без цитолиза, путем их пролиферации через промежуточную стадию образования овальных клеток-предшественников [20].

Важную роль в обеспечении клиренса HBV отводят резидентным макрофагам печени — клеткам Купфера (**рис. 2.1**), которые могут активироваться при участии микробиоты кишечника и направлять противовирусный иммунный ответ [42]. В то же время неясно, каким образом клетки Купфера распознают антигены HBV и взаимодействуют с ними.

Клетки Купфера могут активироваться через толл-подобные рецепторы с помощью полисахаридного лиганда, продуцируемого микробиотой кишечника. Они экспрессируют хемокиновый лиганд-13, облегчающий транспорт В-клеток и развитие лимфоидных клеток, для направления иммунного ответа против HBV. Клетки Купфера, не обученные материнским HBeAg, подвергаются провоспалительной M1-поляризации, что

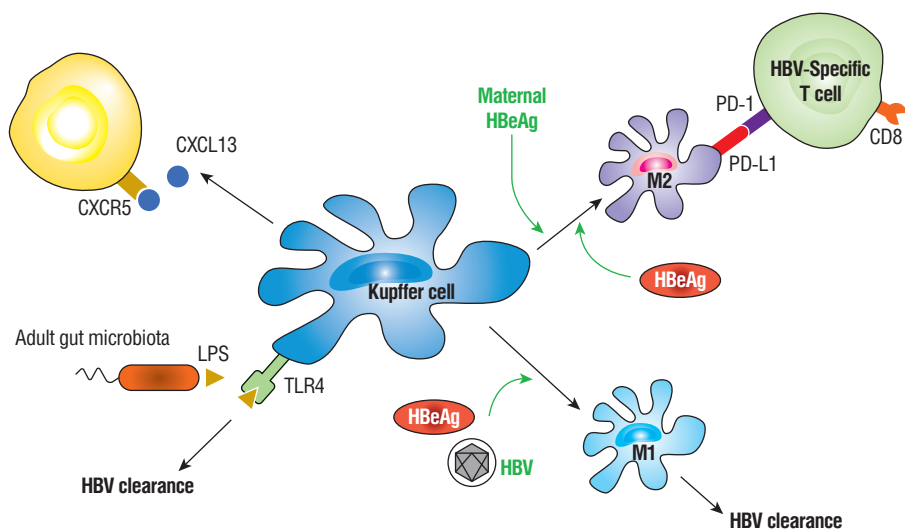


Рис. 2.1. Роль клеток Купфера в клиренсе вируса гепатита В (HBV) [42]

содействует вирусному клиренсу после контакта с антигенами HBV. Если клетки Купфера обучены материнским HBeAg, они подвергаются противовоспалительной M2-поляризации в присутствии HBeAg и подавляют HBV-специфические CD8⁺ Т-клетки, способствуя персистенции вируса [42].

Происходящее со временем уменьшение количества репликативно-компетентной ккзДНК в гепатоцитах приводит к снижению уровня транскрипции РНК HBV, последующей трансляции и экспрессии вирусных белков [43, 44].

Длительная репликация HBV на низком уровне (со слабой экспрессией вирусных белков) может приводить к значительному уменьшению количества (вплоть до клиренса) его основного антигена — HBsAg. Такая особая форма HBV-инфекции, характеризующаяся наличием репликативно-компетентной ДНК HBV (ккзДНК) в печени и/или ДНК HBV в крови при отрицательном результате теста на HBsAg (выполненного доступным методом) называется **скрытой**, или **латентной** [13]. Как показано на **рис. 2.2**, при явной и латентной HBV-инфекции отмечаются существенные различия в продуктивности вирусной репликации (количестве общей вирусной ДНК, транскриптов, белков, образовании и секреции новых вирионов).

Иммунный ответ организма на латентную HBV-инфекцию в настоящий момент исследован недостаточно [13]. Вероятно, эффективность защитных

механизмов связана с продолжительностью взаимодействия иммунной системы с антигенами вируса, поскольку HBsAg-негативную форму обычно наблюдают на позднем этапе течения хронической HBV-инфекции.

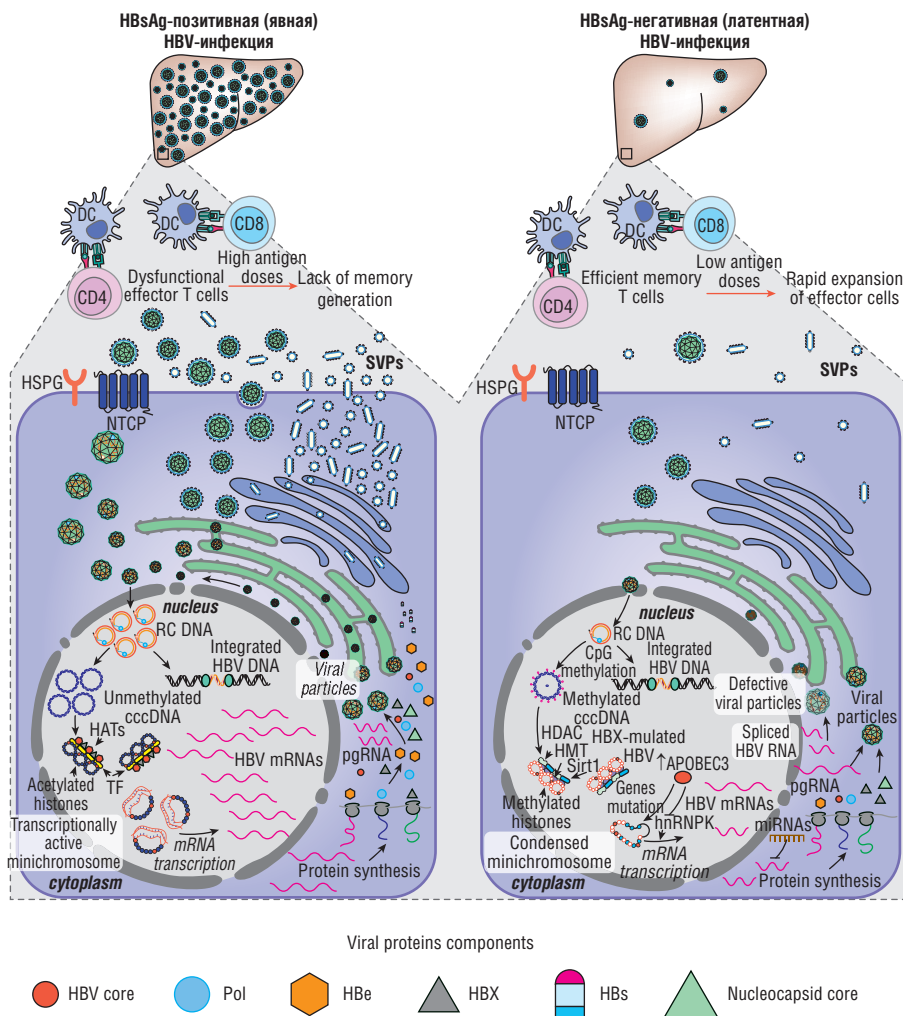


Рис. 2.2. Схематическое сравнение явной и латентной HBV-инфекции [13]. Представлены различия в количестве общей вирусной ДНК, транскриптов, белков, образовании и секреции вирионов, разнообразии в упаковке и транскрипционной активности мини-хромосом HBV

2.2. СЕРОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМОЙ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА В

Несмотря на то что при острой HBV-инфекции ДНК вируса в крови больного может быть выявлена уже через 2 нед, а его основной антиген (HBsAg) — примерно через месяц после заражения, антитела к HBsAg [классов иммуноглобулинов М (IgM) и G (IgG)] начинают определяться только к исходу второго месяца после инфицирования. В отличие от антител к core-антигену вируса гепатита В (anti-HBc IgG), которые могут сохраняться десятилетиями, anti-HBc класса IgM исчезают примерно через 32 нед после проникновения HBV в организм. В случае быстрого клиренса HBsAg, не сопровождаемого появлением антител к нему, anti-HBc IgM могут быть единственным маркером острой HBV-инфекции. При разрешении острого гепатита В обычно наблюдают исчезновение anti-HBc IgM и HBsAg (с появлением anti-HBs). В случае хронизации процесса HBsAg длительно сохраняется в значительном количестве, а anti-HBc IgM в низком титре могут появляться в крови у некоторых пациентов в периоды обострения заболевания [45–47] (рис. 2.3).

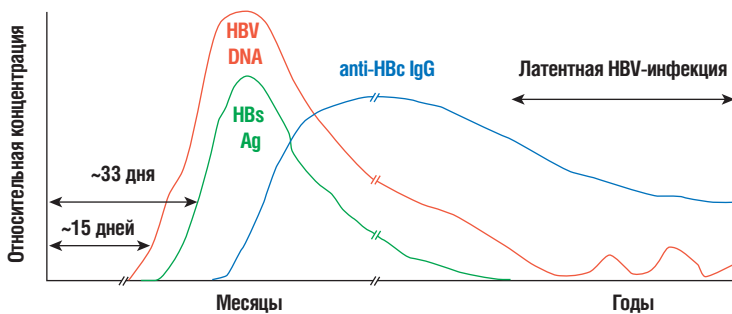


Рис. 2.3. Динамика вирусных маркеров при хронической HBV-инфекции (адаптировано из [45])

Хроническая HBV-инфекция — динамичный процесс, отражающий взаимодействие вируса с иммунной системой организма. В естественном течении этого процесса условно выделяют пять основных фаз, которые не всегда последовательно сменяют одна другую [48]:

- I — HBeAg-положительная хроническая инфекция,
- II — HBeAg-положительный хронический гепатит,

III — HBeAg-негативная хроническая инфекция,
 IV — HBeAg-негативный хронический гепатит,
 V — HBsAg-негативная фаза (**рис. 2.4**).

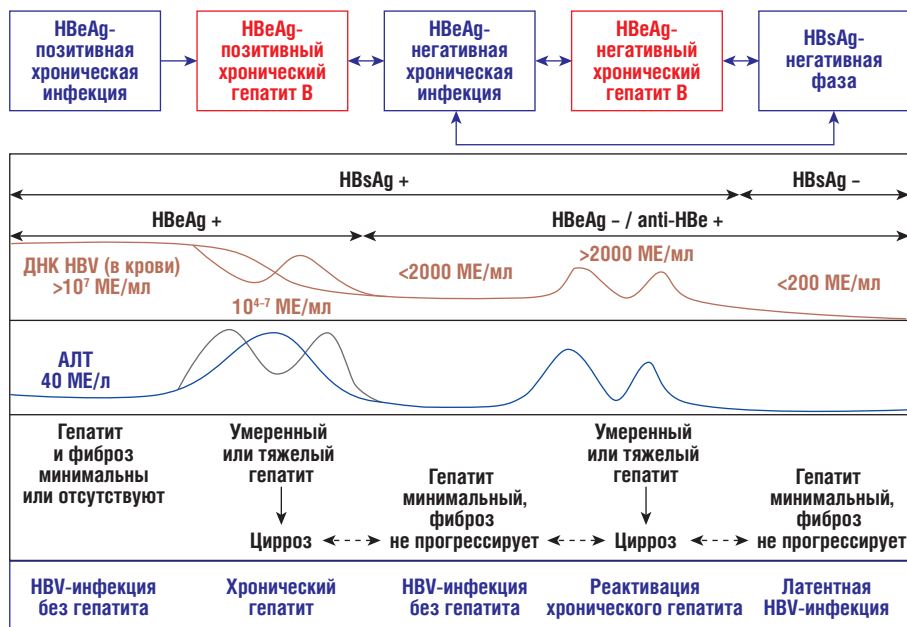


Рис. 2.4. Естественное течение хронической HBV-инфекции (адаптировано из [48])

Выраженную активность воспалительного процесса в печени, сопровождающуюся прогрессированием фиброза, отмечают во II и IV фазы хронической HBV-инфекции. В ее заключительную (V) фазу, помимо разрешения воспалительных изменений в печени, наблюдают клиренс поверхностного антигена вируса, в связи с чем она обозначается как HBsAg-негативная.

Однако, несмотря на разрешение хронического гепатита и отсутствие в крови HBsAg, в организме пациента может сохраняться скрыто протекающая (латентная) HBV-инфекция. Ее основу составляет персистенция в гепатоцитах особой вирусной структуры — ккзДНК, которая поддерживает репликацию вируса, являясь матрицей для синтеза новых вирионов.

В эту фазу HBV-инфекции пациенты обычно имеют нормальные показатели аланинаминотрансферазы (АЛТ) и очень низкую вирусную на-

грузку в крови (как правило, не превышающую 200 МЕ/мл). При этом вследствие гепатотропности HBV его ДНК чаще можно выявить не в сыроворотке крови, а в ткани печени (при исследовании свежемороженых, не фиксированных формалином образцов адекватного размера) [13]. Хотя активность гепатита минимальна или отсутствует, а фиброз не прогрессирует, у благополучных (на первый взгляд) пациентов могут выявляться тяжелые фиброзные изменения в печени, сформировавшиеся на более ранних этапах заболевания.

По наличию антител к антигенам вируса выделяют серопозитивный и серонегативный варианты латентной HBV инфекции. **Серопозитивный** характеризуется наличием anti-HBc и/или к HBsAg (anti-HBs). При **серонегативном варианте** антитела к антигенам HBV полностью отсутствуют [13].

Поскольку HBsAg — наиболее иммуногенный компонент HBV, антитела к нему обычно появляются на самых ранних сроках заболевания и сохраняются пожизненно. Люди с серонегативным вариантом составляют небольшую часть от общего числа пациентов с латентной HBV-инфекцией.

Постоянный синтез anti-HBc поддерживается ккзДНК, которая может длительно персистировать в гепатоцитах после острой или хронической HBV-инфекции (разрешившейся самостоятельно или в результате противовирусной терапии). Происходящее со временем снижение репликативной активности HBV и уменьшение содержания ккзДНК в клетках печени ведет к снижению продукции anti-HBc и их количества в крови [49].

Количество anti-HBc меняется в зависимости от фазы хронической HBV-инфекции, ассоциировано с активностью гепатита, риском реактивации при проведении ритуксимабсодержащей терапии и отличается при разных HBsAg-негативных состояниях [49–51]. Очевидно, титр anti-HBc прямо отражает количество HBsAg, продуцируемого ккзДНК, и ответ на это иммунной системы организма.

Наличие или отсутствие у пациента, перенесшего гепатит В, anti-HBs также имеет большое клиническое значение. По имеющимся данным, нельзя исключить ингибирующее влияние anti-HBs на скрытую репликацию HBV, снижающее риск развития ГЦК [52].

Кроме того, anti-HBs-позитивные пациенты, получающие химиотерапию по поводу злокачественных гематологических новообразований, и больные ревматоидным артритом, получающие ритуксимаб (без противовирусной профилактики), имеют меньший риск реактивации HBV-инфекции [53, 54].

Исчезновение anti-HBs после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток или пересадки почки у пациентов, перенесших гепатит В, может служить предиктором реактивации HBV-инфекции [55–58].