

Рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний печени по ведению больных хроническим гепатитом В (2007 г.)

Рекомендации по ведению больных хроническим гепатитом В (ХГВ) были разработаны Американской ассоциацией по изучению заболеваний печени с участием практикующих врачей и других сотрудников здравоохранения, занимающимся данной проблемой. Этот документ основан на последних достижениях в области диагностики, лечения и профилактики инфекции вирусом гепатита В (HBV). Актуальность представленного документа связана с высокой распространенностью инфекции HBV, которая варьирует в зависимости от географической зоны и может быть высокой ($\geq 8\%$), средней (2% - 7%) и низкой ($<2\%$). Во всем мире приблизительно 350 миллионов человек имеют хроническую инфекцию HBV. В США приблизительно 1.25 миллиона людей имеют поверхностный антиген HBV, персистирующий у них более 6 месяцев, их называют носителями HBV-инфекции. Эти лица имеют повышенный риск развития цирроза печени (ЦП), печеночной декомпенсации и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Несмотря на то, что большинство носителей HBV не страдают от тяжелых последствий этой инфекции, от 15 до 40% этих лиц в течение своей жизни приобретают прогрессирующее течение заболевания печени.

Представленные рекомендации включают следующие разделы:

1. обследование пациентов с хронической HBV-инфекцией
2. профилактика HBV-инфекции
3. ведение пациентов с хронической HBV-инфекцией
4. лечение хронического гепатита В

Скрининг групп высокого риска инфицирования вирусом гепатита В.

Вирус гепатита В передается с кровью, перинатально, чрескожно, половым, а также бытовым путем через колюще-режущие предметы. Последний путь часто наблюдается среди детей в высоко эндемичных зонах. Вирус гепатита В может длительно сохраняться во внешней среде. Риск хронизации инфекции варьирует от 90% у новорожденных от HBeAg-позитивных матерей до 25 – 30% у младенцев и детей до 5-ти летнего возраста, а у взрослых составляет только 5%. Следует отметить, что при подавлении иммунной системой чаще развивается ХГВ после острой фазы инфекции, чем среди иммунокомпетентных взрослых. В таблице 1 представлены группы лиц высокого риска инфицирования HBV, которые подлежат скринингу и вакцинации, если они серонегативны. Лабораторные тесты для скрининга должны включать HBsAg и anti-HBs. Следует обратить внимание, что в некоторых случаях могут определяться anti-HBc в

отсутствие HBsAg и anti-HBs. Изолированные anti-HBc могут встречаться по разным причинам:

1) anti-HBc могут служить индикатором хронической HBV-инфекции; в такой ситуации у пациентов уровень HBsAg снижается до неопределяемого значения, в то время как тест на HBV DNA в сыворотке крови, а особенно – в ткани печени, остается положительным

2) anti-HBc могут отражать реакцию иммунной системы на выздоровление после острой инфекции; у этих пациентов количество anti-HBs снижается до неопределяемого уровня

3) anti-HBc могут быть ложно положительными, что в основном встречается в низко эндемичных зонах среди лиц без факторов риска заражения HBV

4) anti-HBc могут быть единственным маркером острой инфекции HBV в определенную фазу заболевания, но тогда они относятся к классу IgM.

Таблица 1. Группы лиц высокого риска инфицирования вирусом гепатита В, подлежащие скринингу.

Лица из высоко или средне эндемичных зон для HBV-инфекции, включая иммигрантов и приемных детей
• Южная Азия (за исключением Шри-Ланки)
• Африка
• Острова южной части Тихого Океана
• Ближний Восток (за исключением Кипра)
• Европейское Средиземноморье: Греция, Италия, Мальта, Португалия и Испания
• Арктика (местное население)
• Южная Америка: Аргентина, Боливия, Бразилия, Эквадор, Гайана, Суринам, Венесуэла и Амазонский регион Колумбии и Перу
• Независимые государства бывшего Советского Союза
• Восточная Европа, включая Россию (кроме Венгрии)
• Карибский регион: Антигуа и Барбуда, Доминика, Доминиканская республика, Гранада, Гаити, Ямайка, Пуэрто-Рико, Сент-Китс и Невис, Санта Люсия, Сент-Винсент и Гренадины, Тринидад и Тобаго и т.д.
Другие группы высокого риска инфицирования HBV, нуждающиеся в скрининге
• Члены семей и половые партнеры HBsAg-положительных лиц
• Лица, когда-либо использовавшие внутривенные формы наркотиков
• Гомосексуалисты
• Лица с постоянно повышенными значениями АЛТ или АСТ
• Лица, инфицированные HCV или HIV
• Пациенты на гемодиализе
• Все беременные женщины
• Лица, пребывающие в исправительных учреждениях

Профилактика распространения инфекции вирусом гепатита В

Пациенты с хронической HBV-инфекцией должны быть инструктированы относительно изменения их образа жизни и профилактики возможного распространения инфекции, а также необходимости их наблюдения медицинским персоналом в течение всей их жизни. Пациенты должны знать, что не существует каких-либо специфических диетических рекомендаций, влияющих на прогрессирование ХГВ. Однако использование алкоголя в дозах более 20г в день для женщин и более 30г в день для мужчин может служить фактором риска развития цирроза печени. Носители HBV-инфекции должны знать о возможности заражения от них других лиц (таблица 2). Члены семей и постоянные половые партнеры HBV-инфицированных представляют группу повышенного риска и должны быть вакцинированы, если они серонегативны. Для постоянных и случайных половых партнеров HBV-инфицированных лиц в отсутствие у них вакцинации рекомендуется барьерная контрацепция. Беременные HBsAg-позитивные женщины должны информировать о своей инфекции медицинский персонал для того, чтобы новорожденные были немедленно вакцинированы или получили специфический иммуноглобулин против HBV (HBIG).

Риск HBV-инфекции у реципиента после трансфузии крови или трансплантации солидных органов таких как почки, легкие, сердце (но не печени), от доноров с изолированными anti-HBc является низким и составляет от 0% до 13%. Однако, риск HBV-инфекции у реципиента после трансплантации печени от HBsAg-негативного, но anti-HBc-позитивного донора достигает 75% и зависит от иммунного статуса реципиента. Если органы anti-HBc-позитивного донора применяются для HBV-серонегативного реципиента, то должна быть назначена антивирусная терапия в целях профилактики HBV-инфекции de novo.

Таблица 2. Рекомендации для HBV-инфицированных лиц по профилактике заражения других.

HBsAg-позитивные лица должны
<ul style="list-style-type: none">• Настаивать на вакцинации своих половых партнеров, либо использовать методы барьерной контрацепции
<ul style="list-style-type: none">• Иметь индивидуальные бритвенные, маникюрные наборы, зубные щетки
<ul style="list-style-type: none">• Обработать детергентами те места, куда попала их кровь (например, при порезах)
HBsAg-позитивные лица не могут быть донорами крови, органов и спермы
HBsAg-позитивные взрослые и дети
<ul style="list-style-type: none">• Могут участвовать в любых формах активности, включая контактный спорт
<ul style="list-style-type: none">• Дети могут посещать детские сады и школы и не должны быть изолированы от других детей
<ul style="list-style-type: none">• Могут делиться своей едой, посудой и целовать других

Генотипы HBV

Открыто восемь генотипов HBV (А – Н), распространение которых варьирует в зависимости от географической зоны. В США встречаются все известные генотипы со следующей частотой А – 35%, В – 22%, С – 31%, D – 10%, E-G – 2%. В России преимущественно наблюдается генотип D. Последние научные исследования предполагают связь генотипов HBV с прогрессированием инфекции и ответом на терапию интерфероном, однако существующих на сегодняшний день данных еще не достаточно для внедрения генотипирования в клиническую практику.

Терминология и естественное течение хронической HBV-инфекции

Клиническая терминология для HBV-инфекции представлена в таблице 3

Таблица 3. Клиническая терминология для HBV-инфекции

Определения
<ul style="list-style-type: none">Хронический гепатит В – хроническое воспаление в ткани печени, связанное с персистенцией HBV-инфекции. Хронический гепатит В делится на два подвида: HBeAg-позитивный и HBeAg-негативный
<ul style="list-style-type: none">Состояние неактивного носительства HBsAg – персистенция HBV-инфекции без некрвоспалительных изменений в печени
<ul style="list-style-type: none">Разрешившийся гепатит В - HBV-инфекция в прошлом без последующей вирусологической, биохимической или гистологической активности
<ul style="list-style-type: none">Обострение гепатита В – скачкообразное повышение активности трансаминаз более чем в 10 раз от верхней границы нормы или более, чем в два раза от исходного значения
<ul style="list-style-type: none">Реактивация гепатита В – возобновление некрвоспалительной активности заболевания печени у неактивных носителей HBsAg или лиц с разрешившимся гепатитом В
<ul style="list-style-type: none">Клиренс HBeAg – исчезновение HBeAg у HBeAg-позитивных лиц
<ul style="list-style-type: none">HBeAg-сероконверсия - исчезновение HBeAg и определение anti – HBe у HBeAg-позитивных ранее anti – HBe-негативных лиц
<ul style="list-style-type: none">Реверсия HBeAg – повторное появление HBeAg у ранее HBeAg-негативных anti – HBe-позитивных лиц
Диагностические критерии хронического гепатита В
<ul style="list-style-type: none">HBsAg+ более 6 месяцев
<ul style="list-style-type: none">HBV DNA в сыворотке крови > 20 000 МЕ/мл (10^5 копий/мл); более низкие значения HBV DNA в сыворотке крови от 2 000 до 20 000 МЕ/мл (10^4 – 10^5 копий/мл) часто встречаются при HBeAg-негативном хроническом гепатите В
<ul style="list-style-type: none">Персистирующее или интермиттирующее повышение значений АЛТ/АСТ
<ul style="list-style-type: none">Гистологические признаки умеренного или тяжелого воспаления в ткани печени
Состояние неактивного носительства HBsAg
<ul style="list-style-type: none">HBsAg+ более 6 месяцев
<ul style="list-style-type: none">HBeAg -, anti-HBe +
<ul style="list-style-type: none">HBV DNA в сыворотке крови < 2 000
<ul style="list-style-type: none">Постоянно нормальные значения АЛТ/АСТ
<ul style="list-style-type: none">Отсутствие некрвоспалительной активности при биопсии печени
Разрешение гепатита В
<ul style="list-style-type: none">Анамнестическое указание на острый или хронический гепатит В или положительные тесты на anti-HBc ± anti-HBs

<ul style="list-style-type: none"> • HBsAg -
<ul style="list-style-type: none"> • Неопределяемые значения HBV DNA
<ul style="list-style-type: none"> • Нормальный уровень АЛТ

Следует отметить, что подтверждение состояния неактивного носительства HBsAg требует выполнения повторных лабораторных исследований, а также пожизненного наблюдения этой категории лиц. Клиренс HBeAg (спонтанный или в результате противовирусной терапии) снижает риск развития печеночной декомпенсации и улучшает жизненный прогноз пациентов.

Факторы, связанные с прогрессированием заболевания печени в результате HBV-инфекции

Существуют факторы хозяина и вируса, которые ассоциированы с повышенным риском развития цирроза печени. К ним относятся старший возраст (в аспекте более длительного течения инфекции), генотип С HBV, высокий уровень вирусной нагрузки, систематическое употребление алкоголя и конкурентные инфекции другими вирусами (HCV, HDV, HIV). Для гепатоцеллюлярной карциномы к факторам риска относятся мужской пол, отягощенная наследственность по ГЦК, более старший возраст, анамнестические указания на реверсию anti – HBe в HBeAg, наличие цирроза печени, генотип С HBV, мутация в кор-промоторе и коинфекция HCV. Несмотря на то, что цирроз печени относится к четким факторам риска развития ГЦК, от 30% до 50% этой опухоли развивается в его отсутствие.

Коинфекция HCV, HDV или HIV

HCV. Сосуществование HCV и HBV наблюдается у 10 – 15% пациентов с хроническим гепатитом В и часто встречается среди наркоманов. Острая коинфекция HCV и HBV может укорачивать период HBsAg-емии и уменьшать пик концентрации сывороточных трансаминах в сравнении моноинфекцией HBV. Однако коинфекция HCV, HBV или суперинфекция HCV увеличивает риск тяжелого течения гепатита или развития его фульминантной формы. Пациенты, инфицированные двумя вирусами, имеют больший риск развития цирроза печени и ГЦК в сравнении с теми, кто инфицирован только одним вирусом.

HDV. HDV – это сателлитный вирус, который только в присутствии HBV может продуцировать протеины своей оболочки. HBV/HDV коинфекция часто встречается в Средиземноморье и Южной Америке. В последнее десятилетие внедрение вакцинации и образовательные программы среди населения значительно снизили заболеваемость HDV. Эта инфекция может встречаться в двух формах.

- 1) Коинфекция HBV/HDV, что приводит к более тяжелому течению гепатита с более высокой смертностью, но редко заканчивается хронизацией процесса.
- 2) Суперинфекция HDV у HBV-инфицированных, что приводит к манифестации процесса тяжелым «острым» гепатитом у ранее асимптомных лиц, или обострению существующего хронического гепатита В. В отличие от коинфекции HBV/HDV суперинфекция HDV практически всегда приводит с хронизации обоих вирусов с развитием цирроза печени, печеночной декомпенсации и ГЦК в сравнении с теми, кто инфицирован одним только HBV.

HIV. Исследования показали, что от 6 до 13% HIV-инфицированных также имеют HBV. У этих лиц, как правило, отмечается более высокий уровень нагрузки HBV DNA, меньшая частота спонтанной HBeAg-сероконверсии, более тяжелое течение заболевания печени и более высокий риск смертности от повреждения печени. Следует отметить, что HIV-инфицированные могут иметь высокую вирусную нагрузку и тяжелые воспалительные изменения в печени в отсутствие HBsAg, при позитивном тесте на anti-HBc, что называется «окультурной HBV-инфекцией». Следовательно, всех HIV-инфицированных необходимо тестировать не только на HBsAg, но и anti-HBc. Если один из тестов положителен, то необходимо исследовать HBV DNA. Пациентов с негативными тестами на все маркеры HBV необходимо вакцинировать. Для успешной вакцинации желательно, чтобы количество CD4 было более 200ul, в противном случае ответ будет слабым. Пациенты с уровнем CD4 менее 200 должны вначале получать ВААРТ (высоко активную антиретровирусную терапию), а затем, когда количество CD4 превысит 200 – вакцинацию против HBV.

Обследование и ведение пациентов с хронической HBV-инфекцией

Первичное обследование пациентов с хронической HBV-инфекцией (таблица 4) должно включать тщательный сбор анамнеза и физикальный осмотр со специальным акцентом на таких факторах как ко-инфекция другими вирусами, прием алкоголя, HBV-инфекция и случаи гепатоцеллюлярной карциномы в семье. Среди лабораторных тестов обязательно должны исследоваться функциональные печеночные тесты, маркеры репликации HBV, маркеры других вирусов (HCV, HDV, HIV). Пациентам с ХГВ рекомендуется вакцинация против вируса гепатита А.

Таблица 4. Обследование пациентов с хронической HBV-инфекцией

Первичное обследование
<ul style="list-style-type: none"> • История заболевания и физикальное исследование
<ul style="list-style-type: none"> • Отягощенная наследственность по гепатоцеллюлярной карциноме и заболеваниям печени
<ul style="list-style-type: none"> • Лабораторные тесты, включающие клинический анализ крови с обязательным подсчетом тромбоцитов, биохимические печеночные тесты, протромбиновое время
<ul style="list-style-type: none"> • Лабораторные тесты, отражающие репликацию HBV – HBeAg/anti-HBe, HBV DNA
<ul style="list-style-type: none"> • Лабораторные тесты, исключающие коинфекцию другими вирусами: anti-HCV, anti-HDV, anti-HIV для групп риска
<ul style="list-style-type: none"> • Тесты скрининга ГЦК – альфа-фетопrotein и УЗИ печени
<ul style="list-style-type: none"> • Для пациентов с критериями диагноза ХГВ – биопсия печени в целях определения степени активности и стадии заболевания
Наблюдение за пациентами, которым не назначается противовирусное лечение HBeAg+, HBV DNA > 20 000 МЕ/мл, нормальное значение АЛТ
<ul style="list-style-type: none"> • Исследование АЛТ каждые 3 – 6 мес, чаще - при тенденции к повышению показателя
<ul style="list-style-type: none"> • Если уровень АЛТ колеблется между 1 – 2-кратным превышением верхнего лимита нормы, то его исследуют каждые 1 – 3 мес; биопсия печени рассматривается у лиц старше 40 лет в том случае, когда АЛТ имеет пограничное значение или незначительно повышена при повторных измерениях. Вопрос о лечении рассматривается, если гистологически обнаружено умеренное или тяжелое воспаление или выраженный фиброз печени
<ul style="list-style-type: none"> • При повышении АЛТ более чем в 2 раза от верхнего лимита нормы на протяжении 3-6 месяцев, HBeAg+, HBV DNA > 20 000МЕ/мл рассматривается вопрос о выполнении биопсии печени и лечении
<ul style="list-style-type: none"> • Скрининг ГЦК в группах риска ее развития
Неактивные носители HBsAg
<ul style="list-style-type: none"> • Измерение АЛТ каждые 3 месяца в течение года, далее при ее нормальном значении – каждые 6 – 12 мес
<ul style="list-style-type: none"> • Если уровень АЛТ колеблется между 1 – 2-кратным превышением верхнего лимита нормы, необходимо измерить уровень HBV DNA и исключить другие причины заболевания печени. Если уровень АЛТ имеет пограничное значение или незначительно повышен при повторных измерениях, либо уровень HBV DNA > 20 000МЕ/мл рассматривается вопрос о выполнении биопсии печени. При гистологических признаках умеренного/тяжелого воспаления или выраженного фиброза рассматривается вопрос о лечении
<ul style="list-style-type: none"> • Скрининг ГЦК в группах риска ее развития

Исследование HBV DNA

Большинство тест-систем для определения HBV DNA основано на полимеразной цепной реакции (ПЦР) амплификации с нижним порогом определения 20 – 200 МЕ/мл (250 – 1000 к/мл). С возможностью применения технологии ПЦР в реальном времени чувствительность метода повысилась до 5 - 10 МЕ/мл. Количественное определение HBV DNA – ключевой компонент обследования больных с хронической HBV-инфекцией и оценки эффективности противовирусного лечения. Следует отметить, что у некоторых пациентов с ХГВ уровень HBV DNA может широко варьировать от практически неопределяемого до столь высокого, как 2 000 000 и более МЕ/мл. Поэтому повторные

количественные измерения HBV DNA более важны и информативны, чем однократные. Более того, в настоящее время стало известно, что низкий уровень HBV DNA ($3 - 5 \log_{10}$ МЕ/мл) также может сочетаться с прогрессирующим повреждением печени, особенно при HBeAg-негативном варианте ХГВ или уже сформировавшемся циррозе печени.

Биопсия печени

Проведение биопсии печени играет большую роль для пациентов без четких показаний к лечению (см. ниже). Недавно выполненные исследования предполагают, что верхней границей нормы для АЛТ и АСТ следует считать 30 ед/л для мужчин и 19 ед/л для женщин. Следует помнить, что HBV-инфицированные пациенты с близким к верхней границе нормы уровнем АЛТ могут иметь измененную гистологическую картину печени, особенно в возрасте старше 40 лет. Следовательно, решение о проведении биопсии печени должно приниматься с учетом возраста пациента, новых значений для верхнего лимита сывороточных трансаминаз, HBeAg-статуса, уровня HBV DNA и других клинических признаков хронического заболевания печени.

Наблюдение на пациентами, которым не предполагается проведение противовирусного лечения

HBeAg-позитивные пациенты с высоким уровнем HBV DNA и нормальным значением АЛТ

Эта категория пациентов должна наблюдаться каждые 3 – 6 месяцев (см таблицу 4). Если уровень АЛТ имеет тенденцию к повышению, то посещения пациентом врача должны стать более частыми. HBeAg-позитивные пациенты с уровнем HBV DNA более 20 000 МЕ/мл после 3 – 6-месячного периода повышения АЛТ в 2 и более раз от верхнего лимита нормы считаются кандидатами для проведения биопсии печени и назначения противовирусного лечения (рис.1). Биопсия печени и возможность лечения также рассматриваются для пациентов с персистирующим пограничным или незначительно повышенным уровнем АЛТ особенно у лиц старше 40 лет.

HBeAg-негативные anti-HBe-позитивные пациенты с нормальным значением АЛТ и уровнем HBV DNA < 2 000 МЕ/мл (неактивные носители HBsAg)

Такие пациенты должны мониторироваться с определением уровня АЛТ каждые 3 месяца в течение первого года наблюдения в целях подтверждения их статуса неактивных носителей инфекции, далее частота их посещений врача может быть более редкой – каждые 6 – 12 месяцев. Если уровень АЛТ при повторных измерениях остается повышенным, необходимо более частое исследование этого показателя, повторное исследование HBV DNA, исключение других возможных причин заболевания печени.

Лечение хронического гепатита В

Цели лечения хронического гепатита В заключаются в стойком подавлении репликации HBV и ремиссии заболевания печени, что направлено на профилактику цирроза печени, печеночной недостаточности и ГЦК. Критерии ответа на лечение включают нормализацию уровня сывороточной АЛТ, снижение уровня HBV DNA, исчезновение HBeAg с/без появления anti-HBe и улучшение гистологической картины печени. В 2000 и 2006 г.г. конференции Национального института здоровья США по вопросам ведения больных с инфекцией вирусом гепатита В дали следующие определения вариантов ответа на противовирусную терапию хронического гепатита В: биохимический, вирусологический, гистологический и ответ на момент окончания лечения, а также стойкий вирусологический ответ (см. таблицу 5). Также были стандартизованы такие определения как отсутствие первичного ответа на лечение, вирусологический прорыв и рецидив инфекции.

Таблица 5. Определения вариантов ответа на противовирусную терапию хронического гепатита В

Категории ответа	
<u>Биохимический ответ</u>	Снижение уровня сывороточной АЛТ до нормального значения
<u>Вирусологический ответ</u>	Снижение уровня сывороточной HBV DNA до неопределяемого при исследовании методом ПЦР и исчезновение HBeAg у исходно HBeAg-позитивных пациентов
<u>Отсутствие первичного ответа (не применяется для лечения интерфероном)</u>	Снижение уровня сывороточной HBV DNA < 2 log ₁₀ МЕ/мл после не менее 24 недель терапии
<u>Вирусологический рецидив</u>	Увеличение сывороточной HBV DNA на 1 log ₁₀ МЕ/мл после прекращения лечения при повторных определениях с интервалом не менее 4 недель
<u>Гистологический ответ</u>	Снижение индекса гистологической активности не менее, чем на 2 балла и отсутствие увеличения индекса фиброза в сравнении с биопсией печени, выполненной до начала лечения
<u>Полный ответ</u>	Соответствие критериям вирусологического и биохимического ответа и исчезновение HBsAg
Время исследования указанных тестов	
<u>Во время лечения</u>	
<u>На момент окончания лечения</u>	
<u>Стойкий ответ - 6</u>	6 месяцев после окончания лечения
<u>Стойкий ответ - 12</u>	12 месяцев после окончания лечения

В настоящее время для лечения хронического гепатита В у взрослых в США одобрено шесть терапевтических агентов. Для HBeAg-позитивных пациентов супрессия вируса может быть достигнута в 50 – 90% случаев, если лечение прекращается после достижения HBeAg-сероконверсии. Для HBeAg-негативных больных рецидив инфекции

наблюдается часто даже при подавлении HBV DNA до неопределяемого методом ПЦР уровня более чем в течение года, что делает конечную точку для прерывания терапии очень неопределенной.

Противовирусная резистентность

Основная проблема длительного лечения аналогами нуклеозидов - селекция резистентных к антивирусным препаратам мутаций HBV. Образование резистентных мутантов связано с исходным уровнем сывороточной HBV DNA, скоростью подавления вируса, длительностью противовирусного лечения и проводимой ранее терапии аналогами нуклеозидов. В таблице 6 приведены значения терминов, которые используются для описания антивирусной резистентности.

Таблица 6. Терминология, характеризующая антивирусную резистентность к аналогам нуклеозидов

<u>Вирусологический прорыв</u>	Увеличение сывороточной HBV DNA > чем в 10 раз ($> 1 \log_{10}$ МЕ/мл) от самого низкого значения данного показателя после достижения вирусологического ответа в процессе продолжающегося противовирусного лечения
<u>Вирусологический рикошет</u>	Увеличение сывороточной HBV DNA > 20 000 МЕ/мл или выше уровня, который был до начала лечения после достижения вирусологического ответа в процессе продолжающегося противовирусного лечения
<u>Биохимический прорыв</u>	Увеличение уровня АЛТ > верхнего лимита нормы после нормализации показателя в процессе продолжающегося противовирусного лечения
<u>Генотипическая резистентность</u>	Выявление мутаций, которые как было показано в исследованиях <i>in vitro</i> ответственны за резистентность к назначенному аналогу нуклеозидов
<u>Фенотипическая резистентность</u>	Лабораторное подтверждение того, что выявленная мутация снижает чувствительность к назначенному аналогу нуклеозидов

Среди одобренных для лечения гепатита В аналогов нуклеозидов ламивудин обладает максимальной, а энтекавир - минимальной способностью индуцировать формирование резистентных штаммов. Первое проявление антивирусной резистентности – это вирусологический прорыв, что означает увеличение сывороточной HBV DNA более чем в 10 раз ($> 1 \log_{10}$ МЕ/мл) от самого низкого значения данного показателя после достижения первичного вирусологического ответа в процессе продолжающегося противовирусного лечения. За вирусологическим прорывом обычно следует биохимический прорыв, что означает повышение уровня АЛТ в процессе лечения у пациента, который достиг первичного ответа. Мутации, приводящие к резистентности к противовирусной терапии, могут регистрироваться месяцы и годы до развития

биохимического прорыва. Следовательно, их ранняя диагностика и изменение тактики лечения больного могут предупредить обострение гепатита и развитие печеночной декомпенсации, что особенно важно на стадии цирроза печени и у иммуносупрессированных пациентов. Вторая потенциальная опасность формирования резистентных к терапии штаммов – это их способность к перекрестной резистентности к различным аналогам нуклеозидов, что ограничивает их терапевтические возможности. Рациональное использование аналогов нуклеозидов у пациентов с хроническим гепатитом В представляет собой эффективную профилактику развития резистентности к противовирусному лечению. Например, пациентов с минимальной активностью заболевания, низкой вероятностью достижения стойкого ответа, особенно в возрасте менее 30 лет не нужно лечить аналогами нуклеозидов. Со временем, возможно, возникнет такая необходимость, тогда нужно применить наиболее сильный препарат из группы аналогов нуклеозидов с минимальной способностью вызывать формирование резистентных штаммов. Если мутантные штаммы однажды возникнут, они сохранятся, архивируются, и будут существовать в популяции вируса, даже если лечение вызвавшим их препаратом (например, ламивудином) будет закончено.

Интерферон.

Интерфероны обладают противовирусным, антипролиферативным и иммуномодулирующим действиями. Этот класс препаратов обладает способностью активно подавлять репликацию HBV и приводить к ремиссии заболевания печени.

Эффективность у различных групп пациентов

HBsAg-позитивные пациенты хроническим гепатитом В с постоянным или периодическим повышением АЛТ (Таблица 7)

Такая категория пациентов очень часто встречается в клинической практике. Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований показал, что вирусологический ответ достоверно чаще встречается у пациентов, леченных интерфероном-альфа в сравнении с нелечеными больными из контрольных групп. Высокий уровень АЛТ до лечения (более чем в 2 раза от верхней границы нормы) и низкое значение вирусной нагрузки – наиболее важные прогностические факторы ответа на лечение интерфероном-альфа.

HBsAg-позитивные пациенты хроническим гепатитом В с нормальной АЛТ.

Такие пациенты часто встречаются среди детей и молодых взрослых с перинатальным путем заражения HBV. Сероконверсия по HBsAg на фоне лечения интерфероном-альфа у них встречается менее чем в 10% случаев.

Исследования по эффективности интерферонотерапии, выполненные на пациентах азиатского происхождения с HBeAg-позитивным хроническим гепатитом В, показали ее низкую эффективность при нормальном значении АЛТ и подобную европейцам – при исходно повышенном значении АЛТ.

У детей с HBeAg-позитивным хроническим гепатитом В эффективность интерферонотерапии подобна таковой у взрослых. Однако, большинство детей, в частности - перинатально инфицированных HBV, имеют нормальный уровень АЛТ и соответственно меньше, чем 10% частоту сероконверсии по HBeAg.

HBeAg-негативные пациенты хроническим гепатитом В (Таблица 8)

Результаты четырех рандомизированных контролируемых исследований интерферонотерапии показали, что ответ на момент окончания лечения у этой категории пациентов колеблется от 38% до 90% в сравнении с 0% - 37% у лиц групп контроля (без лечения). Однако приблизительно у половины ответивших на момент окончания терапии развивается рецидив виремии. Более того, этот рецидив может наступить в течение последующих 5 лет наблюдения. Также было показано, что более длительные курсы лечения (24 месяца против 6 – 12 месяцев) могут увеличить процент стойкого ответа.

Пациенты не ответившие на интерферонотерапию

В большинстве исследований было показано, что повторные курсы лечения интерфероном-альфа приводят к положительному эффекту в очень небольшом количестве случаев. Ограниченное количество данных позволяет предположить, что у 20 – 30% HBeAg-негативных пациентов с рецидивом или отсутствием ответа на проведенную интерферонотерапию развивается стойкий ответ после повторного курса.

Пациенты с декомпенсированным циррозом печени

Приблизительно в 20 – 40% случаев у HBeAg-позитивных пациентов с хроническим гепатитом В в процессе лечения интерфероном отмечается повышение уровня АЛТ, что на стадии цирроза печени может быть предиктором печеночной декомпенсации. Два исследования интерферонотерапии у пациентов с циррозом печени класса В и С по Чайлд-Пью показали ее очень ограниченный эффект. Более того, побочные действия в виде инфекционных осложнений и усиления печеночной недостаточности встречаются даже при использовании малых доз интерферона-альфа (3млн МЕ через день). В то же время клинические исследования HBeAg-позитивных больных хроническим гепатитом В с включением пациентов на стадии компенсированного цирроза печени показали, что у них ответ на терапию сравним с таковым при стадии гепатита, а печеночная декомпенсация развивается менее, чем в 1% случаев.

Продолжительность вирусологического ответа после интерферонотерапии и результаты длительного наблюдения за такими больными

По результатам проведенных исследований клиренс HBeAg в результате интерферонотерапии в 80 – 90% случаев сохраняется в течение 4 – 8 лет. В то же время, у этих пациентов сохраняется определяемый уровень HBV DNA при проведении ПЦР анализа. Важно отметить, что в Европе и США были получены данные об отсроченном клиренсе HBsAg, который встречался в 12 – 65% случаев у пациентов на протяжении 5 лет после исчезновения HBeAg. Однако у китайских пациентов такого эффекта зарегистрировано не было. Сравнительные исследования по анализу выживаемости и развитию печеночной декомпенсации у ответивших и неответивших на интерферонотерапию по такому показателю, как клиренс HBeAg, показал, что у ответивших эти показатели лучше. Особенно четко эта закономерность прослежена для больных с циррозом печени.

Другая ситуация складывается у HBeAg-негативных больных, где стойкий вирусологический ответ достигается только в 15 – 30% случаев. Среди лиц с длительно сохраняющимся ответом приблизительно у 20% элиминируется HBsAg в течение 5 лет наблюдения. Риск развития ГЦК, цирроза печени и смерти, ассоциированной с заболеванием печени, у них уменьшается.

Режим введения интерферона-альфа.

Интерферон-альфа вводится подкожно с рекомендуемой дозе для взрослых 5 млн МЕ ежедневно или 10 млн МЕ 3 раза в неделю. Рекомендуемая продолжительность лечения для пациентов с HBeAg-положительным хроническим гепатитом В составляет от 16 до 24 недель. В настоящее время считается, что лица с HBeAg-негативным хроническим гепатитом В должны лечиться не менее 12 месяцев. Результаты одного исследования показали, что удлинение курса лечения этим пациентам до 24 месяцев позволяет улучшить эффективность терапии.

Пегилированный интерферон-альфа (ПЕГ-ИФН-альфа)

ПЕГ-ИФН-альфа имеет более удобный режим введения и лучший вирусологический ответ в сравнении со стандартным интерфероном.

Эффективность у различных групп пациентов

НBeAg-положительные пациенты хроническим гепатитом В

По результатам сравнительных исследований у пациентов, лечившихся ПЕГ-ИФН-альфа, наблюдался больший процент сероконверсии по HBeAg в сравнении с больными, принимавшими стандартный интерфероном. В исследовании III фазы 814 больных были рандомизированы в 3 группы: 1)получавшие ПЕГ-ИФН-альфа2а в дозе 180 мкг в неделю, 2) ПЕГ-ИФН-альфа2а 180 мкг в неделю/ламивудин 100 мг в день, 3)ламивудин 100 мг в

день. Для всех групп курс лечения составил 48 недель. На момент окончания лечения супрессия вируса была более выраженной в группе больных, получавших комбинированное лечение. Однако стойкая сероконверсия по HBeAg была более выраженной среди больных, принимавших ПЕГ-ИФН-альфа2а в качестве монотерапии. Эти результаты также подтверждены в двух других исследованиях.

HBeAg-негативные пациенты хроническим гепатитом В

Для этой категории лиц также проведено исследование с включением 552 пациентов, которые были рандомизированы в 3 группы: 1) получавшие ПЕГ-ИФН-альфа2а в дозе 180 мкг в неделю, 2) ПЕГ-ИФН-альфа2а 180 мкг в неделю /ламивудин 100 мг в день, 3) ламивудин 100 мг в день. Результаты показали лучшую супрессию вируса среди пациентов 2-й группы. В то же время стойкий ответ (неопределяемое значение HBV DNA методом ПЦР и нормальный уровень АЛТ на 72-й неделе) был сравним среди пациентов получавших монотерапию ПЕГ-ИФН-альфа2а и комбинированное лечение ПЕГ-ИФН-альфа2а/ламивудин, эффект лечения в 3-й группе (монотерапия ламивудином) был ниже.

Режим введения

В США одобрена только одна форма пегилированного ИФН для лечения хронического гепатита В – это ПЕГ-ИФН-альфа2а. Рекомендуемая доза составляет 180 мкг в неделю, курс лечения - 48 недель.

Предикторы ответа на лечение стандартным и пегилированным интерферон-альфа

Основной предиктор сероконверсии по HBeAg у HBeAg-положительных больных хроническим гепатитом В – уровень АЛТ до начала лечения. Другие факторы, такие как индекс гистологической активности, исходно низкая нагрузка HBV DNA, инфицирование генотипами А и В вируса гепатита В имеют ограниченное значение. Для HBeAg-негативных пациентов четких предикторов вирусологического ответа не установлено.

Побочные действия

Стандартный и пегилированный интерферон имеют очень похожий профиль побочных действий. Наиболее часто у пациентов наблюдается гриппоподобный синдром, повышение температуры тела, озноб, головная боль, миалгии, тошнота. Среди других распространенных побочных эффектов следует отметить недомогание, анорексию, похудание, выпадение волос. Интерферон-альфа обладает миелосупрессивным действием, однако выраженная нейтропения ($< 1000 \text{ мм}^3$) или тромбоцитопения ($< 50 000 \text{ мм}^3$) встречаются редко и преимущественно у пациентов с исходно сниженным значением этих показателей. У 30 – 40% больных на фоне лечения интерфероном-альфа происходит повышение АЛТ, что считается хорошим прогностическим фактором ответа на лечение,

но может привести к декомпенсации печеночного процесса особенно у больных с циррозом печени. Сложным для курации может стать такой побочный эффект интерферона-альфа как эмоциональная лабильность (тревожность, раздражительность, депрессия и даже суицидальные мысли). Кроме того, интерферон-альфа может индуцировать образование различных аутоантител, что, как правило, не имеет клинического эквивалента. Важно упомянуть нарушения функции щитовидной железы (как гипер- так и гипотирозидизм) на фоне данного лечения, которое может потребовать медикаментозной коррекции. В последнее время появились сообщения о ретинопатии и нарушениях зрения на фоне интерферонотерапии.

Ламивудин (EpiVir-HBV, ЗТС)

Ламивудин представляет собой (-) изомер 2'-3' дидеокси - 3' - тиациитидина. Механизм действия ламивудина заключается во внедрении активного трифосфата (ЗТС-ТР) в растущую цепь ДНК HBV, что приводит к преждевременному её обрыву и прекращению дальнейшего синтеза.

Эффективность у различных групп пациентов.

Ламивудин эффективно подавляет репликацию HBV и улучшает функциональное состояние печени. Частота HBeAg сероконверсии после 1 года лечения ламивудином аналогична таковой при 16 недельной терапии препаратами стандартного интерферона, но ниже в сравнении с пегилированным интерфероном, применяемым в течение 1 года.

1. HBeAg-позитивные пациенты хроническим гепатитом В

А. HBeAg-позитивные пациенты хроническим гепатитом В с постоянным или периодическим повышением АЛТ: Эффективность монотерапии ламивудином в течение 1 года оценена в трех клинических исследованиях, объединивших 731 пациентов, ранее не получавших противовирусное лечение. На момент окончания лечения ламивудином HBeAg сероконверсия составила 16-18%, в то время как в группе контроля (плацебо) лишь 4-6%. Гистологический ответ отмечен у 49-56% пациентов основной группы и 23-25% пациентов группы контроля. При увеличении продолжительности лечения до 5 лет HBeAg сероконверсия возросла до 50%.

Б. Нормальное значение АЛТ: У пациентов с низкой исходной активностью АЛТ (менее чем в 2 раза превышает норму) показатель HBeAg сероконверсии составляет менее 10% через 1 год лечения, при увеличении продолжительности терапии до 3 лет – лишь 19%.

С. Эффективность ламивудина не зависит от расовой принадлежности пациента.

Д. Дети. В рандомизированном контролируемом исследовании после 1 года лечения ламивудином HBeAg сероконверсия встречалась достоверно чаще в сравнении с группой контроля, получавшей плацебо (22% vs. 13%, P=0.06). Частота HBeAg сероконверсии

возросла до 34% при увеличении продолжительности лечения ламивудином до 2 лет. Резистентные к ламивудину мутантные штаммы HBV выявлены у 19%, 49% и 64% детей через 1, 2 и 3 года лечения, соответственно. Таким образом, ламивудин эффективен и безопасен в лечении детей, однако, принимая во внимание высокий риск развития резистентности решение о назначении данного препарата должно быть тщательно взвешенным.

2. HBeAg-негативные пациенты хроническим гепатитом

В клинических исследованиях продемонстрирована эффективность ламивудина в лечении HBeAg-негативного ХГВ. Через 1 год лечения снижение HBV DNA до неопределяемого уровня зарегистрировано у 60-70% пациентов. Однако, у абсолютного большинства пациентов (~90%) после отмены препарата отмечен рецидив репликации вируса. Увеличение продолжительности лечения сопровождается снижением его эффективности из-за селекции резистентных штаммов HBV. Об этом свидетельствуют результаты одного из исследований, включившего 201 пациента, в котором вирусологический ответ (неопределяемая ДНК методом ПЦР) снизился с 73% через 12 месяцев лечения до 34% через 48 месяцев терапии, биохимический ответ с 84% до 36%, соответственно.

3. Пациенты, не ответившие на лечение интерфероном-альфа

В мультицентровом клиническом исследовании частота HBeAg сероконверсии на фоне монотерапии ламивудином (18%), комбинированной терапии ламивудином и интерфероном-альфа (12%), и плацебо (13%) у пациентов, не ответивших на интерферонотерапию, была сопоставимой. Полученные результаты свидетельствуют о том, что эффективность ламивудина у пациентов, ранее не получавших лечение, или не ответивших на терапию препаратами интерферона-альфа, аналогична. Кроме того, было установлено, что назначение комбинированной терапии данной категории пациентов не имеет преимуществ перед монотерапией ламивудином.

4. Мостовидный фиброз и компенсированный цирроз печени

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании проводилась оценка динамики фиброза у 651 пациента азиатского происхождения. Критериями включения в исследование были HBeAg или вирусная нагрузка более 10^5 МЕ/мл ($>700\ 000$ геномных эквивалентов/мл), а также подтвержденный результатами биопсии мостовидный фиброз или цирроз печени. Пациенты были рандомизированы в две группы: 1). ламивудин, 2). плацебо. Статистически достоверные различия между группами были получены по двум очень важным параметрам - относительно в целом прогрессирования заболевания печени (индекс Child-Turcotte-Pugh, развитие декомпенсации ЦП или ГЦК) (7,8% vs. 17,7%, $P=0.001$) и частоты развития ГЦК (3,9% vs.

7,4%, $P=0.047$). Клиническое улучшение в обеих группах наблюдалось у пациентов с отсутствием рецидива репликации HBV, и было отмечено в 51% случаев. Таким образом, проведение противовирусной терапии пациентам с тяжелым фиброзом и циррозом печени позволяет улучшить клинический исход заболевания при условии подавления репликации вируса.

5. Декомпенсированный цирроз печени.

Исследования показали, что ламивудин обладает эффективностью и хорошей переносимостью в лечении пациентов с декомпенсированным циррозом печени. Стабилизация или улучшение функционального состояния печени на фоне приёма ламивудина позволяют не только отложить проведение трансплантации печени на более поздние сроки, но и избежать её проведения. По результатам исследований клиническое улучшение у больных с декомпенсированным циррозом печени наступает через 3-6 месяцев терапии, но, к сожалению, не позволяет предотвратить развитие ГЦК. Таким образом, улучшение выживаемости больных с декомпенсированным циррозом печени оправдывает незамедлительное назначение противовирусного лечения.

Продолжительность вирусологического ответа после терапии ламивудином

В проведенных в неазиатских странах исследованиях по оценке продолжительности вирусологического ответа с периодом наблюдения в среднем 37 месяцев (5-46 месяцев) HBeAg сероконверсия сохранялась у 30 из 39 (77%) пациентов, у 8 (20%) отмечена HBsAg сероконверсия. В исследованиях на пациентах азиатского происхождения стойкая HBeAg сероконверсия была ниже и составила 50-60%, что, однако может объясняться менее продолжительным периодом наблюдения, который составил 8-9 месяцев. Выделено несколько факторов, которые ассоциированы со стойкой HBeAg сероконверсией, достигнутой на фоне лечения ламивудином – длительность приёма ламивудина после HBeAg сероконверсии, молодой возраст, низкий уровень вирусной нагрузки на момент окончания лечения, генотип В, но не С. Несмотря на отсутствие прямых сравнительных данных, существует мнение, что продолжительность индуцированной ламивудином HBeAg сероконверсии короче таковой на фоне интерферонотерапии.

Ламивудин и резистентность

Появление резистентных мутантных штаммов HBV - главная проблема в лечении ламивудином. Наиболее распространенная мутация – замена метионина на валин (M204V) или изолейцин (M204I) в YMDD локусе гена HBV полимеразы. Данная мутация зачастую сопровождается также заменой лейцина на метионин в вышележащем регионе (L180M). Генотипическая резистентность определяется у 14-32% пациентов через 1 год лечения

ламивудином, и её частота нарастает по мере увеличения продолжительности лечения. Так, через 5 лет лечения резистентность определяется уже у 60-70% пациентов. К факторам повышенного риска развития резистентности к ламивудину относятся: большая продолжительность лечения, высокий сывороточный уровень HBV ДНК до начала лечения, а также динамика показателя вирусной нагрузки на фоне лечения. В одном из исследований резистентность к ламивудину значительно чаще встречалась у пациентов уровень вирусной нагрузки которых через 6 месяцев от момента начала лечения превышал 200МЕ/мл (1000копий/мл), в сравнении с пациентами, у которых данный показатель был ниже (63% vs. 13%). Проявления резистентности к ламивудину могут варьировать. В исследованиях *in vitro* возникновение мутации M204V/I приводит к угнетению способности HBV к репликации, однако дальнейшее накопление компенсаторных мутаций в процессе лечения может восстанавливать это свойство вируса. Вирусологический прорыв в большинстве случаев сопровождается биохимическим прорывом (повышение АЛТ после её нормализации), и клинически может проявляться в виде обострения гепатита, в редких случаях происходит декомпенсация цирроза печени и даже летальный исход. Имеются отдельные сообщения, в которых обострение гепатита, развившееся как следствие резистентности к ламивудину, приводило к HBeAg сероконверсии, опосредованной, наиболее вероятно, иммунными механизмами. Другой причиной обострения гепатита может служить отмена ламивудина, которая может сопровождаться активной репликацией дикого штамма вируса. Вместе с тем, в двух исследованиях, с включением пациентов из стран Азии, обострения гепатита и печеночная декомпенсация, развившиеся в результате вирусологического прорыва на фоне лечения ламивудином, так и при его отмене имели аналогичные проявления.

Отдаленные результаты лечения ламивудином

Наблюдения за пациентами, длительно принимавшими ламивудин, показали, что частота стойкого вирусологического и биохимического ответов постепенно снижается по мере увеличения продолжительности лечения по причине селекции резистентных мутантных штаммов вируса. У пациентов с длительной вирусной супрессией происходит уменьшение активности воспалительно-некротических изменений в печени, степени фиброза, а также регресс цирроза печени. В случаях рецидива репликации HBV улучшения гистологической картины печени не отмечено. В нескольких исследованиях сообщается, что у пациентов, у которых удается в течение длительного времени поддерживать супрессию вирусной репликации, реже развивается печеночная декомпенсация и имеется более низкий показатель смертности, ассоциированной с заболеванием печени.

Режим дозирования ламивудина

Рекомендуемая доза ламивудина для взрослых с неизменной функцией почек (клиренс креатинина > 50 мл/мин) и отсутствием ВИЧ коинфекции составляет 100 мг в сутки. Детям назначают из расчета 3 мг/кг день, максимально 100 мг в сутки. Снижение дозы требуется только при почечной недостаточности.

Конечная цель лечения HBeAg-положительных пациентов – HBeAg сероконверсия. На фоне лечения ламивудином исследование биохимических тестов крови необходимо проводить каждые 3 месяца, определение HBV DNA методом ПЦР каждые 3-6 месяцев, HBeAg и Anti-HBe через 1 год лечения, затем каждые 3-6 месяцев. Показанием для прекращения лечения служит HBeAg сероконверсия (исчезновение HBeAg и появление Anti-HBe, подтвержденные дважды с интервалом в 1-3 месяца). В этом случае отмена ламивудина производится как минимум через 6 месяцев (закрепляющая терапия) после появления Anti-HBe. Ожидаемая вероятность стойкого ответа после такого лечения составляет 70-90%. Тем не менее, несмотря на HBeAg сероконверсию в течение 1 года после отмены ламивудина возможен рецидив репликации HBV или обострение гепатита. По этой причине все пациенты после отмены ламивудина нуждаются в тщательном динамическом наблюдении: каждые 1-3 месяца в течение первых 6 месяцев после отмены лечения, затем каждые 3-6 месяцев. Возобновление приема ламивудина целесообразно только тем пациентам, у которых не была выявлена резистентность к данному препарату. В качестве альтернативных средств можно рассматривать новые противовирусные средства, обладающие низким профилем резистентности.

Если у пациентов не удастся достичь HBeAg сероконверсии, но сохраняется супрессия вирусной репликации, лечение может быть продолжено, так как возникновение HBeAg сероконверсия возможно в более отдаленные сроки в процессе лечения. Вместе с тем, нельзя забывать и о том, что по мере увеличения продолжительности лечения возрастает риск развития резистентности к ламивудину. В этой связи пациентов, принимающих ламивудин в течение более 2 лет, можно рассматривать в качестве кандидатов для перевода на прием препаратов с низким риском резистентности.

При возникновении рецидива репликации HBV показано по возможности тестирование пациента на ламивудин-резистентные мутации HBV. Абсолютное большинство пациентов с мутациями HBV, резистентными к ламивудину, нуждается в замене терапии на препараты, эффективные в отношении ламивудин-резистентных штаммов HBV. Меньшей части пациентов достаточно отмены ламивудина, в частности, пациентам с нормальной АЛТ, а также, если по результатам биопсии печени, выполненной до начала лечения обнаружены признаки воспаления низкой степени выраженности и отсутствие или минимальный фиброз печени. Если у пациентов на фоне лечения уровень АЛТ и HBV DNA остаются существенно ниже исходного, то они могут

продолжить приём ламивудина. Однако и в этом случае необходимо помнить, что по мере продолжения лечения возрастает риск развития мутантных штаммов HBV, которые могут стать причиной рецидива репликации вируса и обострения гепатита.

Момент окончания приёма ламивудина в лечении HBeAg негативных пациентов неизвестен. Рецидив репликации вируса может возникнуть даже в случае стойкого подавления вирусной репликации в виде негативного теста ПЦР на HBV DNA. В связи с неопределенностью длительности лечения ламивудином HBeAg-негативного хронического гепатита В данный препарат не рассматривается в качестве оптимального средства для этой категории пациентов.

Предикторы ответа на лечение ламивудином

У HBeAg-позитивных пациентов наиболее важный прогностический фактор эффективности лечения – исходная активность АЛТ. По обобщенным данным 4-х исследований, в которых 406 пациентов получали лечение ламивудином в течение 1 года, HBeAg сероконверсия отмечена у 2%, 9%, 21% и 47% пациентов, активность АЛТ которых была в пределах нормальных значений (N), 1-2N, 2-5N, и в 5 раз выше нормы, соответственно. HBeAg сероконверсия в группе из 196 пациентов, получавших плацебо, составила 0%, 5%, 11% и 14%, соответственно .

Побочные действия ламивудина

Ламивудин хорошо переносится. На фоне лечения ламивудином отмечено появление различных побочных эффектов, включая умеренное повышение АЛТ, частота которых аналогична таковой на фоне приема плацебо.

Адефовир Дипивоксил (bis-РОМ РМЕА, Генсера)

Адефовир дипивоксил представляет собой предшественник адефовира – нуклеотидный аналог аденозин монофосфата. Противовирусное действие препарата реализуется посредством подавления активности обратной транскриптазы, ДНК полимеразы HBV, и нарушения синтеза ДНК HBV. В экспериментальных и клинических исследованиях продемонстрирована активность адефовира в отношении дикого типа HBV, а также резистентных к ламивудину штаммов вируса гепатита В.

Эффективность у различных категорий пациентов

1. HBeAg-позитивные пациенты хроническим гепатитом В

В исследованиях III фазы 515 пациентов были рандомизированы в три группы, две из которых получали адефовир в дозе 10мг или 30мг, и третья – плацебо. Для всех групп курс лечения составил 48 недель. На момент окончания лечения гистологический ответ

составил лишь 25% на фоне приёма плацебо, и 53% и 59% в результате приема адефовира в дозе 10мг и 30мг, соответственно ($P < 0.001$, адефовир 10мг или 30мг в сравнении с плацебо). HBeAg сероконверсия отмечена у 12% и 14% пациентов, получавших лечение адефовиром 10мг и 30мг, в сравнении с 6% в группе плацебо ($P = 0.049$ и $P = 0.011$, соответственно). Уровень сывороточной ДНК снизился до 0.6, 3.5, и 4.8 \log_{10} копий/мл, нормализация АЛТ отмечена у 16%, 48% и 55% пациентов, получавших плацебо, адефовир 10мг и 30мг, соответственно ($P < 0.001$ плацебо vs. 10мг и 30мг адефовира). Спектр побочных эффектов был сопоставим во всех трех группах, однако у 8% пациентов, получавших адефовир в дозе 30мг, зарегистрировано нефротоксическое действие (увеличение уровня сывороточного креатинина на ≥ 0.5 мг/дл в сравнении с исходным в двух последовательных пробах). Полученные результаты свидетельствуют об эффективности годового курса терапии адефовиром в лечении HBeAg-позитивного гепатита В. Адефовир в дозе 10мг/сут обладает более выгодным профилем безопасности, в сравнении с более высокими дозами. Вероятность HBeAg-сероконверсии возрастает в течение второго и третьего лет приёма препарата, однако точное число пациентов, у которых удалось достичь данного критерия эффективности лечения, осталось неизвестным.

Некоторые исследования сообщают, что у 20-50% пациентов, получавших лечение адефовиром в дозе 10мг в сутки, не происходит первичного ответа, что свидетельствует о том, что одобренная доза препарата субоптимальна.

2. HBeAg-негативные пациенты хроническим гепатитом В

В исследованиях III фазы 184 пациента были рандомизированы в соотношении 2:1 в две группы - адефовир 10мг и плацебо. На 48 неделе достоверно более высокие показатели эффективности были получены на фоне приема адефовиром в сравнении с группой контроля (плацебо): гистологический ответ 64% и 33% ($P < 0.001$), нормализация АЛТ 72% и 29% ($P < 0.001$), неопределяемая HBV DNA 51% и 0% ($P < 0.001$), соответственно. После 48 недель пациенты, получавшие лечение адефовиром, были рандомизированы в две группы. Первая продолжила принимать адефовир в дозе 10мг в сутки еще в течение 48 недель, а второй назначено плацебо на тот же период времени. На момент окончания лечения количество пациентов с неопределяемой HBV DNA на фоне приёма адефовира возросло до 71%, в то время как в группе контроля напротив снизилось до 8%. По предварительным данным 4-х - летнее (55 пациентов) и 5-летнее (70 пациентов) лечение адефовиром привело к снижению уровня сывороточной HBV DNA до неопределяемого в 65% и 67% случаев соответственно. Нормализация АЛТ отмечена в 70% и 69% случаев, соответственно.

3. Дети

Клинические исследования по эффективности адефовира у детей продолжаются.

4. Декомпенсированный цирроз печени

Оценка эффективности адефовира у больных с циррозом печени, ранее не получавших лечение ламивудином, не проводилась.

5. Ламивудин-резистентный хронический гепатит В

А). Декомпенсированный цирроз печени и реципиенты трансплантата печени

В исследованиях по оценке эффективности адефовира у 128 пациентов с декомпенсированным циррозом печени и 196 пациентов с рецидивом репликации HBV после трансплантации печени, получавших лечение ламивудином, отмечено снижение уровня вирусной нагрузки на $3-4\log_{10}$, которое сохранялось на протяжении всего периода лечения. Через 48 недель лечения адефовиром вирусологический ответ в виде неопределяемой HBV DNA был зарегистрирован у 81% пациентов до и у 34% после трансплантации печени, биохимический ответ (нормализация АЛТ) у 76% и 49% пациентов, соответственно. До трансплантации печени индекс Child-Torcotte-Pugh снизился более чем у 90% пациентов. Однолетняя выживаемость составила 84% до и 93% после трансплантации печени. Оценка отдаленных результатов лечения адефовиром у 226 пациентов до трансплантации печени показала, что супрессия вирусной репликации сохранялась у 65% пациентов через 96 недель лечения и сопровождалась уменьшением индексов Child-Torcotte-Pugh и MELD.

Б). Хронический гепатит В

В пилотных исследованиях, в которых изучалась эффективность комбинированной терапии ламивудином и адефовиром и монотерапии адефовиром у пациентов с ламивудин-резистентным хроническим гепатитом В не выявлено различий по вирусологическому ответу (супрессия HBV DNA) и нормализации АЛТ между двумя группами. Однако, у пациентов, прекративших прием ламивудина, в течение первых 12 недель монотерапии адефовиром чаще развивались эпизоды повышения АЛТ. Более того, недавно полученные данные показали, что перевод пациента с ламивудин-резистентным гепатитом В на монотерапию адефовиром ассоциируется с более высоким риском развития резистентности к адефовиру, в сравнении с комбинированной терапией ламивудином и адефовиром.

С. HIV и HBV коинфекция

Добавление адефовира к проводимой терапии ВИЧ-инфекции в виде ламивудина в дозе 150мг в сутки, показало эффективное снижение уровня HBV DNA у пациентов с коинфекцией HBV и HIV с резистентностью к ламивудину.

Отдаленные результаты лечения адефовиром

В исследование были включены 76 пациентов, получавших лечение адефовиром в среднем в течение 80 недель (30-193 недель). За период наблюдения, который после окончания лечения составил в среднем 52 недели (5-125 недель), стойкая HBeAg сероконверсия сохранялась у 69 (92%) пациентов. Причиной столь высокого показателя стойкого вирусологического ответа, вероятно, служит большая продолжительность лечения (в среднем 80 недель), и что наиболее важно, длительный период приёма адефовира после достижения HBeAg сероконверсии (в среднем 41 неделя).

У пациентов с HBeAg-негативным хроническим гепатитом В, которые прекратили приём адефовира через 1 год, стойкая супрессия вирусной репликации наблюдалась лишь в 8% случаев. Увеличение продолжительности лечения до 5 лет сопровождалось сохранением вирусологического ответа у подавляющего большинства больных, однако после первого года терапии прирост эффективности был минимальным. Исчезновение HBsAg наблюдалось у 5% пациентов после 4-5 лет непрерывного лечения. В дополнение к сказанному, длительное лечение адефовиром ассоциировалось со снижением степени фиброза печени. У 2% пациентов развилась ГЦК, что свидетельствует о том, что даже длительная противовирусная терапия не позволяет полностью предотвратить развитие этой опухоли.

Резистентность к адефовиру

Резистентность на фоне лечения адефовиром развивается реже в сравнении с ламивудином. Адефовир-резистентные мутации HBV впервые были обнаружены у пациентов, принимавших участие в исследованиях III фазы, после 1 года лечения. Кроме того, были описаны новые мутации, ответственные за резистентность к адефовиру (замена аспарагина на треонин N236T и замена аланина на валин или треонин A181V/T).

По объединенным данным 5-ти исследований, в трех из которых проводилась комбинированная терапия ламивудином и адефовиром у пациентов с ламивудин-резистентным гепатитом В, кумулятивная частота развития резистентности к адефовиру на 192 неделе лечения составила 15%. Клинические исследования III фазы у HBeAg негативных пациентов показали, что кумулятивная вероятность формирования генотипической резистентности к адефовиру на 1, 2, 3, 4 и 5 году лечения составляет 0%, 3%, 11%, 18%, и 29%, соответственно. Однако, по результатам последних работ с применением более чувствительных методов диагностики адефовир-резистентные мутации HBV были обнаружены уже после 1 года лечения, а частота генотипической резистентности после 2 лет терапии превышала 20%. В этих исследованиях резистентность к адефовиру была обнаружена главным образом у пациентов с ламивудин-резистентным гепатитом В, которые были переведены на монотерапию адефовиром.

В исследованиях *in vitro* было показано, что адефовир-резистентные мутации HBV снижают чувствительность вируса к адефовиру лишь в 3-15 раз. Однако клинические исследования свидетельствуют о том, что развитие резистентности к адефовиру может приводить не только к рецидиву репликации HBV, но и обострению гепатита и даже печеночной декомпенсации. Идентифицированы следующие факторы риска развития резистентности к адефовиру – субоптимальная супрессия вирусной репликации и последовательная терапия (ламивудин→ монотерапия адефовиром).

В исследованиях *in vitro*, а также клинических исследованиях было показано, что резистентные к адефовиру мутанты HBV чувствительны к ламивудину и энтекавиру. Вместе с тем, у пациентов с ламивудин-резистентным гепатитом В и последующим формированием резистентности к адефовиру в результате перевода на монотерапию адефовиром, происходит быстрое развитие ламивудин-резистентных мутаций после повторного назначения ламивудина. Известно несколько случаев когда, например, снижение уровня HBV DNA происходило в результате перевода пациента с монотерапии адефовиром на терапию тенофовиром, что могло быть связано с высокими дозами последнего (300мг) в сравнении с адефовиром 10мг. В другом случае сообщается о двух пациентах, у которых снижение вирусной нагрузки до неопределяемого уровня произошло после назначения энтекавира.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза адефовира для взрослых с нормальной функцией почек (клиренс креатинина >50мл/мин) 10мг в сутки перорально. У пациентов с почечной недостаточностью интервал приёма препарата увеличивается. Адефовир не одобрен для лечения детей. Адефовир в дозе 10мг в сутки не эффективен в отношении HIV.

Для пациентов с HBeAg-положительным хроническим гепатитом В показанием для отмены адефовира служит HBeAg сероконверсия, при этом лечение прекращается только через 6 месяцев после её достижения. У пациентов, у которых не произошла HBeAg сероконверсия, лечение может быть продолжено, если HBV DNA остается негативной.

Для пациентов с HBeAg негативным хроническим гепатитом В лечение должно быть продолжительным (более 1 года).

Большинству пациентов с резистентностью к ламивудину, особенно больным с декомпенсированным циррозом печени и рецидивом гепатита после трансплантации печени, требуется длительное лечение. Накопленные клинические данные свидетельствуют о том, что для снижения риска развития резистентности к адефовиру целесообразна комбинация ламивудина и адефовира.

Приблизительно 30% пациентов, ранее не получавших противовирусное лечение аналогами нуклеозидов, первично не отвечают на терапию адефовиром, что определяется

как снижение HBV DNA лишь на $<2 \log$ через 6 месяцев лечения. Для таких пациентов показан пересмотр противовирусной терапии.

Предикторы ответа на лечение адефовиром

Ретроспективный анализ двух клинических исследований III фазы показал, что у пациентов, получавших лечение адефовиром, снижение уровня сывороточной HBV DNA было сопоставимо с четырьмя главными генотипами HBV – A, B, C, D. Ограниченные данные позволяют предположить, что у HBeAg позитивных пациентов с исходно высокой активностью АЛТ HBeAg сероконверсия встречается чаще.

Побочные эффекты

По результатам исследований III фазы адефовир в дозе 10мг обладает хорошей переносимостью и имеет подобный плацебо спектр побочных эффектов. Нефротоксичность адефовира отмечалась у 3% пациентов с компенсированным заболеванием печени, которые получали препарат непрерывно на протяжении 4-5 лет, у 12% пациентов после трансплантации печени, и у 28% больных с декомпенсированным циррозом в течение первого года лечения. Остается не вполне ясным, существовала ли в двух последних исследованиях взаимосвязь между высокой частотой нефротоксичности с приёмом других, потенциально нефротоксичных препаратов, либо с такими факторами, как прогрессирование декомпенсированного цирроза печени (гепаторенальный синдром), или она была обусловлена прямыми эффектами адефовира. Несмотря на отсутствие ответа на данный вопрос, все пациенты, имеющие признаки или предрасположенность к почечной недостаточности, а также все больные, принимающие адефовир в течение более 1 года, нуждаются в постоянном динамическом исследовании уровня сывороточного креатинина с интервалом в 3 месяца. Пациентам с почечной недостаточностью уровень сывороточного креатинина необходимо исследовать чаще.

Энтекавир (Бараклюд)

Энтекавир - карбоциклический аналог 2'-деоксигуанозина, ингибирует репликацию HBV в трех различных участках: прайминг HBV DNA полимеразы, обратную транскрипцию отрицательной цепи HBV DNA с прегеномной RNA и синтез положительной цепи HBV DNA.

Исследования показали, что энтекавир представляет собой более мощный препарат в сравнении с ламивудином и адефовиром. Важным свойством служит его способность действовать на ламивудин-резистентные мутанты.

Эффективность у различных групп пациентов

HBeAg-позитивные пациенты хроническим гепатитом B

В исследовании III фазы 715 пациентов с компенсированным заболеванием печени были рандомизированы в 2 группы, одной из которых был назначен энтекавир в дозе 0.5 мг в день, а другой – ламивудин 100 мг в день. На 48-й неделе лечения среди пациентов, лечившихся энтекавиром наблюдался достоверно лучший гистологический (72% vs. 62%), вирусологический (67% vs. 36%, оценивался по неопределяемому уровню HBV DNA) и биохимический ответ (68% vs. 60%) в сравнении с теми пациентами, которые лечились ламивудином. Однако степень сероконверсии по HBeAg в обеих группах была подобной (21% vs. 18%). Среди пациентов с неопределяемым уровнем HBV DNA, но сохраняющимся HBeAg продолжение лечение в течение второго года привело к сероконверсии по HBeAg у 11% в группе энтекавира и 13% в группе ламивудина. Продолжение приема препаратов привело к исчезновению HBV DNA (метод PCR) у 81% больных в группе энтекавира и только у 39% больных в группе ламивудина, нормализация АЛТ наблюдалась в 79% и 68% случаев соответственно. Резистентности к энтекавиру не определялось, безопасность была сопоставима в обеих группах.

HBeAg-негативные пациенты хроническим гепатитом В

Эффективность энтекавира у HBeAg-негативных пациентов хроническим гепатитом В изучалась в исследовании III фазы с включением 648 пациентов. Пациенты были рандомизированы в две группы: 325 человек принимали энтекавир в дозе 0.5 мг в сутки, 313 – ламивудин в дозе 100 мг в сутки. На 48-й неделе терапии среди пациентов, лечившихся энтекавиром, наблюдался достоверно лучший гистологический (70% vs. 61%), вирусологический (90% vs. 72%) и биохимический ответ (78% vs. 71%) в сравнении с теми пациентами, которые лечились ламивудином.

Декомпенсированный цирроз печени/рецидив гепатита В после трансплантации печени

Исследования по эффективности и безопасности энтекавира в этой категории пациентов в настоящее время еще продолжаются

Ламивудин-рефрактерный вирус гепатита В

С вирусологической и клинической точки зрения важная особенность энтекавира заключается в его эффективности относительно ламивудин-резистентных штаммов HBV. Доза препарата для этой категории пациентов составляет 1.0 мг в сутки.

В настоящее время опубликованы результаты двойного слепого исследования III фазы, в которое включались HBeAg –положительные пациенты хроническим гепатитом В, резистентные к лечению ламивудином. Первая группа получала энтекавир в дозе 1 мг в сутки (n = 141), вторая - продолжала лечение ламивудином в дозе 100 мг в сутки (n = 145). На 48-й неделе терапии среди пациентов, лечившихся энтекавиром, наблюдался достоверно лучший гистологический (55% vs. 28%), вирусологический (21% vs. 1%) и

биохимический ответ (75% vs. 23%) в сравнении с теми пациентами, которые лечились ламивудином.

Адефовир-резистентный вирус гепатита В

Исследования, выполненные *in vitro* показали эффективность энтекавира в подавлении адефовир-резистентных мутантов вируса гепатита В. Также представлены результаты одного исследования эффективности энтекавира у пациентов с адефовир-резистентным штаммом вируса В.

Продолжительность ответа на лечение энтекавиром

У HBeAg –позитивных пациентов, достигших сероконверсии по HBeAg во время первого года лечения энтекавиром и прекративших лечение на 48-й неделе, приблизительно в 70% случаев этот эффект сохраняется. Многообещающие результаты получены и для HBeAg-негативных больных, но только в том случае, если лечение продолжается более года.

Резистентность к энтекавиру

Вирусологический прорыв встречается очень редко у пациентов, ранее не принимавших аналоги нуклеозидов. По результатам проведенных исследований он наблюдается в 3% случаев на 96 неделе терапии энтекавиром. Однако вирусологический прорыв был зарегистрирован у 7% больных с ламивудин-резистентным штаммом вируса после 48 недель приема энтекавира и у 16% - после 96 недель лечения данным препаратом. Резистентность к энтекавиру развивается следующим образом: происходит аминокислотная замена в rtI169, rtT184, rtS202 rtM250, а затем - селекция мутации M204V/I. Исследования *in vitro* показали, что сами по себе мутации в позициях 169, 184, 202 или 250 оказывают минимальное влияние на чувствительность к энтекавиру. Однако, если одна из таких мутаций развивается у ламивудин-резистентных штаммов вируса, то чувствительность к энтекавиру снижается в 10 – 250 раз, если их две или более – то чувствительность к препарату падает более, чем в 500 раз. Если пациенту планируется смена лечения, т.е. назначение энтекавира вместо ламивудина, то ламивудин должен быть отменен немедленно для профилактики развития энтекавир-резистентных штаммов. В исследованиях *in vitro* была показана чувствительность энтекавир-резистентных штаммов к адефовиру, однако клинических работ в этой области очень мало.

Режим дозирования энтекавира

Для пациентов ранее не принимавших аналоги нуклеозидов доза энтекавира составляет 0.5 мг в день, для ламивудин-рефрактерных/резистентных пациентов она увеличивается до 1.0 мг в сутки. При этом клиренс креатинина у пациента должен быть менее 10 мл/мин.

Предикторы ответа на лечение энтекавиром

Энтекавир одинаково эффективен в отношении снижения уровня HBV DNA и улучшения гистологической картины ткани печени у пациентов как азиатского, так и европейского происхождения с генотипами А – D вируса гепатита В, а также любым уровнем АЛТ и вирусной нагрузки в начале терапии. Однако, частота сероконверсии по HBeAg меньше у пациентов с нормальной АЛТ и составляет 12%, 23% и 39% среди лиц с исходным значением АЛТ менее, чем в 2 раза, 2 – 5 раз и более, чем в 5 раз выше нормы соответственно.

Побочные действия энтекавира

Энтекавир имеет подобный ламивудину профиль безопасности.

L-деокситимидин (Телбивудин /LdT, Тизека, Себиво)

Телбивудин представляет собой L-нуклеозидный аналог с потенциалом активности против вируса гепатита В. В клинических исследованиях было показано, что он более эффективно, чем ламивудин, подавляет репликацию HBV. Однако, применение телбивудина ассоциируется с высоким риском развития резистентности, а телбивудин-резистентные мутантные штаммы обладают перекрестной резистентностью к ламивудину. Таким образом, монотерапия телбивудином имеет ограниченное значение в лечении хронического гепатита В.

Эффективность у различных групп пациентов

HBeAg-позитивные пациенты хроническим гепатитом В

В исследовании III фазы с включением 921 пациента была показана более высокая эффективность телбивудина в сравнении с ламивудином: через год лечения неопределяемый уровень HBV DNA методом PCR в первом случае наблюдался у 60% больных, во втором – только у 40%; через 2 года эти цифры составили 54% и 38% соответственно. На фоне приема телбивудина через год лечения нормализация АЛТ произошла у 77% больных, через два года – у 67%. При использовании ламивудина эти цифры составили 75% и 61% соответственно. Относительно частоты исчезновения HBeAg достоверных различий между препаратами не было.

HBeAg-негативные пациенты хроническим гепатитом В

В исследование III фазы включено 446 пациентов с HBeAg-негативным хроническим гепатитом В. У пациентов, принимавших телбивудин, в большем проценте случаев наблюдался неопределяемый уровень HBV DNA в сравнении с лечившимися ламивудином (88% vs 71% и 79% vs 53% через 1 и 2 года лечения соответственно).

Нормализация АЛТ наблюдалась в 74% vs 79% (NS) и в 75% vs 67% случаев через 1 и 2 года лечения телбивудином и ламивудином соответственно.

Резистентность к телбивудину

Телбивудин приводит к развитию мутаций в последовательности YMDD, хотя резистентность к нему развивается реже, чем к ламивудину. В то же время, через год лечения телбивудином резистентность увеличивается экспоненциально. В исследовании III фазы было показано, что генотипическая резистентность через 1 и 2 года лечения телбивудином наблюдалась у 4.4% и 21.6% HBeAg-положительных больных и у 2.7% и 8.6% HBeAg-негативных больных соответственно. Среди лечившихся ламивудином HBeAg-положительных больных через год резистентность составила 9.1%, через 2 года – 36%. Для HBeAg-негативных больных эти показатели составили 9.8% и 21.9% соответственно.

Дозы и режим введения телбивудина

Телбивудин принимает перорально в дозе 600 мг в день. Для пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин производится коррекция дозы

Предикторы ответа на лечение телбивудином

Предварительные результаты исследований предполагают, что наиболее важным предиктором успешного лечения телбивудином служит вирусологический ответ на 24 неделе терапии. Однако даже среди пациентов с неопределяемым уровнем HBV DNA (методом PCR) на этом сроке резистентность развивается в 4% случаев на 96 неделе.

Побочные действия телбивудина

Телбивудин хорошо переносится и имеет сходный с ламивудином профиль безопасности.

Другие лекарственные препараты

Эмтрицитабин (Эмтрива, FTC)

Эмтрицитабин обладает способностью подавлять репликацию HIV и HBV. Для лечения инфекции HIV препарат был одобрен под названием Эмтрива (FTC). Для лечения HBV-инфекции препарат в США одобрен под названием Трувада, в одной таблетке он содержит комбинацию эмтрицитабина с тенофовиром. Структурное сходство препарата с ламивудином приводит к селекции похожих резистентных штаммов. FTC-резистентные мутации в последовательности YMDD наблюдаются у 13% больных.

Тенофовир

Тенофовир по своей структуре похож на адефовир. Ретроспективный анализ исследований по лечению HIV-инфекции позволил выделить среди них подгруппы с сопутствующей HBV-инфекцией и проанализировать у них эффективность препарата. Оказалось, что тенофовир достоверно уменьшает уровень HBV DNA. Несколько работ,

из них одно рандомизированное проспективное исследование с включением 52 пациентов с коинфекцией HIV и HBV, показали, что тенофовир более эффективно, чем адефовир снижает нагрузку HBV DNA. Подобные результаты были получены для HIV-негативных пациентов с ламивудин-резистентным вирусом гепатита В. Препарат в целом хорошо переносится. Есть сообщения о редких случаях синдрома Фанкони и нарушения функции почек.

Клевудин (LFMAU, 2'- флуоро-5-метил-бета-L-арабинофуранозил урацил)

Клевудин представляет собой аналог нуклеозида пиримидина, который активно ингибирует репликацию HBV в исследованиях *in vitro* и на животных моделях. Клинические исследования показали, что препарат хорошо переносится при назначении его в дозе 30 мг длительностью до 24 недель. На момент окончания лечения неопределяемый уровень HBV DNA наблюдался у 59% HBeAg-позитивных больных хроническим гепатитом В и у 92% больных с HBeAg-негативным вариантом заболевания. Тем не менее, частота сероконверсии по HBeAg на фоне приема препарата не отличалась от плацебо, а на основании исследований *in vitro* предполагается, что он способен вызывать мутации в последовательности YMDD.

Тимозин – обладает хорошей переносимостью, но результаты исследования его эффективности противоречивы.

Комбинированная терапия

Эффективность комбинированной терапии доказана в лечении хронического гепатита С и ВИЧ-инфекции. Потенциальные преимущества комбинированной терапии заключаются в виде аддитивного или синергического эффектов, в уменьшении вероятности формирования резистентности или отсроченном её развитии. Потенциальные недостатки - высокая стоимость, увеличение токсичности, и лекарственные взаимодействия. На сегодняшний день оценены различные варианты комбинированной терапии, однако, ни один из них не обладает преимуществом перед монотерапией в достижении стойкого ответа. Несмотря на то, что в ряде исследований продемонстрирован более низкий риск развития резистентности к ламивудину на фоне комбинированной терапии в сравнении с монотерапией ламивудином, пока не получены данные в пользу того, что комбинированное лечение позволяет снизить риск формирования резистентности к компонентам комбинированной терапии, которые обладают низким профилем резистентности, когда применяются в виде монотерапии.

Стандартный или пегилированный интерферон в комбинации с ламивудином

Пациенты, ранее не получавшие противовирусное лечение

В пяти крупных исследованиях (1 – стандартный интерферон-альфа, 4 – пегилированный интерферон-альфа, 4 – HBeAg-положительный ХГ В, 1 – HBeAg-негативный ХГ В) проводилась сравнительная оценка эффективности комбинированной терапии ламивудином и интерфероном-альфа с монотерапией этими препаратами. На фоне комбинированной терапии частота резистентности к ламивудину была ниже в сравнении с монотерапией ламивудином.

Пациенты, не ответившие на интерферонотерапию

Комбинированная терапия стандартным интерфероном и ламивудином не имеет преимуществ перед монотерапией ламивудином у данной категории пациентов.

Ламивудин и адефовир

Пациенты, ранее не получавшие противовирусное лечение

Оценка комбинированной терапии ламивудином и адефовиром проводилась в исследовании с включением 115 пациентов, которые были рандомизированы в две группы: адефовир+ламивудин и монотерапия ламивудином. Через 52 и 104 недели лечения различия по супрессии HBV DNA, нормализации АЛТ и исчезновению HBeAg между группами были недостоверны. Вирусологический ответ (неопределяемая ДНК) отмечен у 14% и 26%, биохимический ответ (нормализация АЛТ) у 41% и 47%, HBeAg сероконверсия у 20% и 13% пациентов, соответственно. Несмотря на то, что частота резистентности на фоне комбинированной терапии была ниже, в сравнении с монотерапией ламивудином, YMDD мутации HBV были выявлены у довольно значительной части пациентов (15% vs. 43% в группе монотерапии ламивудином). Эти данные свидетельствуют о том, что комбинированное применение ламивудина и адефовира не обладает синергическим и дополнительным эффектами, и не позволяет в полной мере предотвратить развитие резистентности к ламивудину.

Пациенты с резистентностью к ламивудину

В одном небольшом исследовании показано, что у пациентов с компенсированным заболеванием печени комбинированная терапия ламивудин+адефовир не имеет преимуществ перед монотерапией адефовиром в отношении снижения уровня сывороточной HBV DNA. Вместе с тем, на фоне комбинированного лечения обострения гепатита встречались реже. Недавно проведенные исследования указывают на то, что при продолжении приёма ламивудина снижается частота развития резистентности к адефовиру. Таким образом, накопленные данные позволяют предполагать, что для пациентов с ламивудин-резистентным гепатитом В добавление адефовира к ламивудину предпочтительнее монотерапии адефовиром.

Ламивудин и телбивудин

На сегодняшний день эффективность комбинированной терапии ламивудин+телбивудин в сравнении с монотерапией телбивудином изучена лишь в одном исследовании с включением HBeAg позитивных пациентов, ранее не получавших противовирусное лечение. Все показатели эффективности на фоне комбинированной терапии были ниже в сравнении с монотерапией телбивудином.

Заключение по лечению хронического гепатита В

Современная терапия хронического гепатита В не позволяет достичь эрадикации HBV и имеет ограничения в отношении долгосрочной эффективности лечения. Поэтому до принятия решения о выборе лечения необходимо внимательно рассмотреть такие параметры, как возраст пациента, тяжесть заболевания печени, вероятность ответа на лечение, и потенциальные побочные эффекты. Лечение показано, если у пациента имеется высокий риск смертности и заболеваемости, связанной с заболеванием печени в ближайшем будущем (5-10 лет) и высокая ожидаемая вероятность достижения стойкого ответа на фоне продолжающегося лечения. Лечение также показано пациентам с высоким риском смертности и заболеваемости, ассоциированным с заболеванием печени, в течение ближайших 10-20 лет и высокой вероятностью стойкой супрессии вирусной репликации после определенного вида лечения. Напротив, пациентам с низким риском смертности и заболеваемости, ассоциированным с заболеванием печени, в течение ближайших 20 лет и низкой вероятностью стойкой супрессии вирусной репликации после лечения лечение не показано. Ввиду изменчивого естественного течения хронической HBV инфекции риск смертности и заболеваемости, ассоциированный с заболеванием печени, может варьировать. В этой связи, необходим длительный динамический контроль для оценки риска.

При выборе противовирусного препарата необходимо учитывать его безопасность, эффективность, риск резистентности, и стоимость (препарат, диагностические тесты в процессе лечения, визиты к врачу), а также пожелания самого пациента и планирование беременности (у женщин).

Несмотря на небольшие различия в эффективности, пегилированный интерферон-альфа, вероятно, заменит стандартный, особенно принимая во внимание удобство применения первого. С точки зрения высокой частоты развития резистентности при длительном применении, ламивудин и телбивудин менее предпочтительны. Исключением представляются случаи, когда планируется непродолжительное лечение. Тенофовир пока не получил одобрения в лечении хронического гепатита В. Однако по предварительным данным профиль безопасности тенофовира аналогичен таковому адефовира, а его эффективность в отношении дикого и ламивудин-резистентных штаммов HBV

сопоставима или даже выше в сравнении с адефовиром. И, наконец, несмотря на то, что логически наиболее эффективной представляется комбинированная терапия, в настоящее время ни один из её вариантов не оказался эффективнее монотерапии различными препаратами.

В процессе интерферонотерапии исследование клинического анализа крови и функциональных печеночных тестов необходимо проводить каждые 4 недели, уровень ТТГ и HBV DNA каждые 12 недель, и HBeAg-положительным пациентам определение HBeAg/Anti-HBe каждые 24 недели. В течение первых 24 недель после окончания лечения показано исследование клинического анализа крови, функциональных печеночных тестов, уровня ТТГ и HBV DNA, и HBeAg-положительным пациентам определение HBeAg/Anti-HBe каждые 12 недель.

Пациентам, на фоне лечения аналогами нуклеозидов, необходимо исследование функциональных печеночных тестов каждые 12 недель, у HBeAg-положительных - определение HBeAg/Anti-HBe каждые 24 недели. Пациентам, получающим лечение адефовиром или тенофовиром, каждые 12 недель показано определение сывороточного креатинина. У HBeAg-негативных пациентов со стойко неопределяемой HBV DNA, исследование HBeAg проводится каждые 6-12 месяцев.

Особые категории пациентов

Коинфекция HBV+HCV

В связи с ограниченной информацией по лечению HBV+HCV коинфекции в настоящее время невозможно разработать рекомендации по лечению этой формы инфекции. В двух исследованиях с применением комбинированной терапии стандартным интерфероном-альфа и рибавирином не получено достоверных различий по стойкому вирусологическому ответу HCV инфекции между пациентами с коинфекцией HBV+HCV и хроническим гепатитом С. Однако, сообщается о случаях повышения уровня сывороточной ДНК HBV после начального его снижения на фоне лечения, и реактивации репликации HBV у пациентов с неопределяемой HBV DNA до начала терапии.

Коинфекция HBV+HDV

Цель лечения таких пациентов – супрессия репликации HDV, которая обычно сопровождается нормализацией АЛТ, и уменьшением воспалительно-некротической активности по данным биопсии печени. В лечении D инфекции одобрен один препарат - интерферон-альфа. В одном исследовании показано, что применение высоких доз интерферона-альфа (9млн МЕ 3 раза в неделю) ассоциировано с более высокими показателями вирусологического, биохимического и гистологического ответов в сравнении с плацебо и применением интерферона-альфа в дозе 3млн МЕ 3 раза в неделю. Несмотря на возобновление репликации вируса, у большинства пациентов после

прекращения лечения высокими дозами интерферона-альфа гистологический ответ сохранялся спустя 10 лет после окончания терапии. В недавних двух исследованиях проведено лечение D инфекции пегилированным интерфероном-альфа, в одном из них продемонстрировано, что добавление рибавирина не приводит к повышению эффективности лечения.

В исследовании с небольшим количеством пациентов назначение ламивудина оказалось неэффективным в супрессии репликации HDV RNA.

Таким образом, основываясь на полученных данных, у пациентов с хроническим гепатитом D достижение долгосрочного эффекта возможно с помощью высоких доз стандартного интерферона-альфа (9млн МЕ 3 раза в неделю) или пегилированного интерферона-альфа в течение 1 года.

Коинфекция HBV+HIV

В клинических исследованиях с включением пациентов с HBV+HIV коинфекцией эффективность терапии стандартным интерфероном-альфа была ниже в сравнении с больными с хроническим гепатитом B. У пациентов, ответивших на лечение, отмечено более высокое содержание CD4 в сравнении с не ответившими. Предполагается, что пегилированный интерферон-альфа обладает аналогичной или более высокой эффективностью, чем стандартный.

Ламивудин, тенофовир и эмтрицитабин обладают активностью в отношении HBV и HIV. Однако на фоне лечения ламивудином частота развития резистентности у пациентов с HBV/HIV коинфекцией достигает 90% через 4 года лечения. Тенофовир в сочетании с ламивудином или эмтрицитабином обычно назначается пациентам с HBV/HIV коинфекцией в составе терапии ВААРТ (высоко активная антиретровирусная терапия). К тому же, тенофовир эффективен в отношении ламивудин-резистентных штаммов HBV и, похоже, что его применение в составе комбинированной терапии приводит к снижению частоты развития резистентности к ламивудину.

Адефовир в дозе, одобренной для лечения хронического гепатита B (10мг в сутки), обладает низкой активностью против HIV. В небольшом исследовании с периодом наблюдения 144 недели не обнаружено резистентных к адефовиру штаммов HIV. Энтекавир не активен против HIV. Телбивудин также не обладает активностью в отношении HIV, более того, его назначение нежелательно пациентам с HBV/HIV коинфекцией из-за риска развития мутаций M204I в YMDD локусе.

Учитывая тот факт, что в схему антиретровирусной терапии могут быть включены препараты эффективные против HBV, имеет смысл принимать решение о лечении хронического гепатита B из расчета проводится ли в настоящее время терапия HIV инфекции или планируется в будущем. Пациентам с HBeAg-положительным гепатитом B, у

которых ВААРТ терапия позволяет контролировать течение HIV инфекции, но не включает препараты, эффективные против HBV, или данная терапия пока не показана, в качестве препарата выбора может рассматриваться пегилированный интерферон-альфа. Данной категории пациентов терапия также может проводиться адефовиром или энтекавиром. Рекомендуемое количество CD4 клеток для потенциальных кандидатов на интерферонотерапию составляет >500 клеток/мл. Пациентам с меньшим числом CD4, а также больным с HBeAg-негативным гепатитом В целесообразно назначение адефовира или энтекавира. И, наконец, HBeAg-негативным пациентам, которые нуждаются в лечении HIV инфекции в будущем, желательно обсудить раннее начало ВААРТ терапии.

Пациенты, которым планируется проведение ВААРТ терапии, оптимально включать в схему лечения препарат/препараты эффективные против HBV. Большинство экспертов рекомендуют включать два препарата, в то время как другие считают, что пациентам с низкой вирусной нагрузкой достаточно одного препарата. Пациентам с циррозом печени, которым ВААРТ терапия была начата недавно, предпочтительно назначение двух препаратов. Пациентам, получающим ВААРТ терапию с формированием резистентности к ламивудину возможно назначение тенофовира или адефовира, но предпочтительно первого.

После отмены лечения возможно обострение гепатита, в особенности, если не удалось достичь HBeAg сероконверсии. Таким образом, если пациент не достиг HBeAg сероконверсии и не закончил полный курс закрепляющего лечения, то при изменении схемы ВААРТ препараты, эффективные в отношении HBV не должны отменяться без соответствующей замены на другие, обладающие эффективностью против HBV.

Противовирусная профилактика гепатита В у инфицированных HBV, получающих иммуносупрессивную или цитотоксическую химиотерапию

Реактивация репликации HBV с повышением уровня сывороточной HBV DNA и АЛТ отмечается у 20-50% носителей вируса гепатита В, получающих иммуносупрессивную или противоопухолевую терапию. В большинстве случаев обострение гепатита протекает бессимптомно, однако в редких случаях наблюдается тяжелое течение с развитием желтухи, печеночной декомпенсации и даже летальным исходом. Реактивация репликации чаще возникает, если схема химиотерапии включает кортикостероиды. Кроме того, в литературе сообщается о случаях развития реактивации репликации HBV у HBeAg-позитивных пациентов после интраартериальной химиоэмболизации ГЦК, а также после применения ритуксимаба по поводу лимфомы и инфликсимаба или других антител к фактору некроза опухоли (TNF) у больных с ревматоидным артритом или воспалительными заболеваниями кишечника. Клинические исследования, включая одно контролируемое, показали, что профилактическое лечение

ламивудином позволяет снизить частоту репликации HBV, тяжесть обострений гепатита и смертность. До начала планируемой химио- или иммуносупрессивной терапии пациентов из группы высокого риска HBV инфицирования необходимо тестировать на наличие HBsAg. Инфицированным HBV пациентам с профилактической целью показано назначение противовирусного лечения с момента начала противоопухолевой химиотерапии или окончания курса иммуносупрессивной терапии в течение последующих 6 месяцев. Имеются сообщения о рецидиве вирусной репликации после отмены ламивудина у пациентов с исходно высокой вирусной нагрузкой. Поэтому HBsAg-позитивным пациентам с уровнем HBV DNA >2000 МЕ/мл до начала цитотоксической химиотерапии необходимо проводить противовирусное лечение пока у них не будут достигнуты критерии ответа на лечение.

В небольшом исследовании сообщается о повышении уровня HBV DNA у пациентов после трансплантации почки, что потребовало назначения ламивудина. В настоящее время исследования сфокусированы на возможности применения ламивудина, адефовира и энтекавира у пациентов с ожидаемой длительностью лечения более 12 месяцев, и имеющих повышенный риск развития резистентности к ламивудину. В целом, с учётом быстрого наступления противовирусного действия и отсутствия нефротоксических эффектов предпочтение отдается ламивудину и энтекавиру. Препараты интерферона-альфа не показаны данной категории пациентов из-за миелосупрессивного эффекта и риска обострения гепатита.

Установлено, что у HBsAg-негативных пациентов, у которых обнаружены Anti-HBcor, Anti-HBs или изолированные Anti-HBcor также существует возможность реактивации HBV инфекции. Однако на сегодняшний день отсутствует информация и рекомендации по рутинной профилактике реактивации HBV у данной категории лиц.

Клинически манифестный острый гепатит В

Большинство пациентов с острым гепатитом В не нуждается в проведении противовирусного лечения, так как более чем у 95% взрослых происходит спонтанное выздоровление. В небольшой серии случаев с/без сравнения с группой контроля (без лечения) назначение ламивудина сопровождалось улучшением выживаемости пациентов с тяжелым и фульминантным гепатитом В. Ограниченные данные, включая одно проспективное рандомизированное контролируемое исследование по интерферонотерапии показали, что противовирусное лечение не снижает частоту хронизации HBV инфекции, так как у всех участников исследований наступило выздоровление.

Несмотря на отсутствие должным образом спланированных исследований, доводом в пользу применения аналогов нуклеозидов у всех пациентов с фульминантным гепатитом

В служит их безопасность и тот факт, что большинство из этих больных в конечном итоге нуждаются в трансплантации печени. Совещание Национального Института Здоровья США в 2006г, посвященное HBV инфекции, предложило проведение противовирусного лечения пациентам с затяжным тяжелым течением острого гепатита В (повышение МНО (международное нормализованное отношение) и тяжелая желтуха на протяжении более 4 недель). С учётом безопасности, быстрого наступления противовирусного действия, а также короткой ожидаемой длительности лечения средствами выбора считаются ламивудин и телбивудин. Исключение составляют пациенты, которым планируется трансплантация печени. Также возможно назначение энтекавира. Назначение адефовира менее предпочтительно из-за медленного развития противовирусного эффекта и потенциальной нефротоксичности. Интерферонотерапия противопоказана данной категории пациентов ввиду риска усугубления тяжести гепатита и высокой частоты побочных эффектов.