

УДК 616.36-002.12-578.891

Хронический гепатит В: практические рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний печени

А.С.Ф. Лок¹, Б. Дж. МакМахон²¹ Отделение гастроэнтерологии, Медицинский центр Мичиганского университета, Энн Арбор, США² Медицинский центр Аляски*, Центр по контролю и профилактике заболеваний, Анкоридж, США**

AASLD Practice Guideline for Chronic Hepatitis B

A.S.F. Lok¹, B.J. McMahon²¹ Division of Gastroenterology, University of Michigan Medical Center, Ann Arbor, USA² Alaska Native Medical Center and Centers for Disease Control and Prevention, Anchorage, USA

Предисловие

Данные практические рекомендации были созданы в помощь врачам-клиницистам и другим медицинским работникам в распознавании, диагностике и ведении пациентов с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита В (HBV). Они разработаны с целью оптимизации ведения пациентов с хроническим гепатитом В.

Для создания рекомендаций использовались следующие источники информации: (1) обзор и анализ литературы по данной теме, опубликованной в базе данных Medline до февраля 2006 г., а также тезисы конференций, проведенных в 2003–2005 гг.; (2) Руководство по оценке клинической практики и созданию практических рекомендаций Американского колледжа врачей [1]; (3) Политика AASLD по разработке и использованию практических рекомендаций и Политика по разработке рекомендаций Американской гастроэнтерологической ассоциации [2]; (4) опыт авторов в области гепатита В. При разработке этих рекомендаций также были использованы материалы конференций «Ведение пациентов с гепатитом В», проведенных Национальными институтами здоровья США (NIH) в 2000 и 2006 гг., Международной согласительной конференции по гепатиту В, проведенной EASL в 2002 г., и Азиатско-Тихоокеанские согласительные рекомендации по ведению пациентов с хроническим гепатитом В (2005 г.) [3–6]. В данном документе

предложены предпочтительные подходы к диагностике, лечению и профилактике хронического гепатита В, которые являются достаточно гибкими и будут периодически обновляться по мере появления новой информации. Для оценки качества доказательств, на которых основаны рекомендации, каждая рекомендация согласно требованию Комитета AASLD по практическим рекомендациям была отнесена к определенной категории (табл. 1).

Введение

В настоящее время во всем мире насчитывается 350 млн человек с хронической HBV-инфекцией [7]. В США зарегистрировано 1,25 млн носителей HBV (лица, у которых на протяжении >6 мес. в сыворотке крови обнаруживается HBsAg) [8, 9]. Носители HBV представляют собой группу высокого риска по развитию цирроза печени, печеночной недостаточности и *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК) [10]. Несмотря на то что у большинства пациентов с HBV-инфекцией не возникает осложнений, характерных для *хронического гепатита В* (ХГВ), тем не менее у 15–40% из них на протяжении жизни развиваются тяжелые нарушения функции печени [11].

Данные практические рекомендации являются обновленной версией предыдущих рекомендаций AASLD и содержат новую информацию по данной проблеме и недавно зарегистрированным противовирусным препаратам. Рекомендации, представленные в этом документе, касаются следующих вопросов: 1) обследование пациентов с хронической HBV-инфекцией; 2) профилактика HBV-

* Программа по изучению заболеваний печени и гепатита

** Программа арктических исследований

Таблица 1. Категории качества доказательств, на которых основаны предлагаемые рекомендации

Категория	Определение
I	Доказательства получены в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях
II-1	Доказательства получены в контролируемых клинических исследованиях без рандомизации
II-2	Доказательства получены в когортных исследованиях или аналитических исследованиях типа «случай–контроль»
II-3	Описания нескольких серий случаев или значимые результаты неконтролируемых исследований
III	Мнения авторитетных экспертов, описательные эпидемиологические исследования

инфекции; 3) ведение пациентов с ХГВ; 4) лечение ХГВ. Вопросы ведения пациентов с гепатитом В, ожидающих трансплантации печени, а также профилактики рецидивов гепатита В в посттрансплантационном периоде, были освещены в недавно опубликованном обзоре [12] и не будут обсуждаться в этом документе.

Скрининг групп высокого риска с целью выявления лиц с HBV-инфекцией

Распространенность HBsAg в мире очень варьирует, и все страны могут быть разделены на территории с высокой, средней и низкой распространенностью HBV-инфекции по показателю носительства HBsAg, составляющего $\geq 8\%$, 2–7%, и $< 2\%$ соответственно [7, 9, 13, 14]. В развитых странах распространенность выше среди лиц, иммигрировавших из стран с высокой или средней распространенностью заболевания, и у лиц с рискованным поведением [7, 9].

HBV передается вертикальным путем (от матери к ребенку в перинатальном периоде), парентеральным путем, при половых контактах, а также при тесных прямых контактах между людьми, имеющими ссадины и открытые раны, особенно среди детей в гиперэндемичных регионах [9].

HBV может сохраняться вне организма в течение длительного времени [15, 16]. Риск развития хронической HBV-инфекции после контакта с вирусом варьирует от 90% у новорожденных, родившихся от HBeAg-позитивных матерей, до 25–30% у детей в возрасте < 5 лет и $< 5\%$ у взрослых [17–21]. Кроме того, лица с иммуносупрессией имеют более высокую вероятность развития хронической HBV-инфекции после перенесенной острой инфекции [22, 23]. В таких странах, как США, где большинство детей и подростков привиты от гепатита В, риск передачи HBV-инфекции в детских дошкольных учреждениях или школах является чрезвычайно низким, поэтому HBsAg-позитивных детей не следует изолировать или ограничивать их участие в массовых мероприятиях, включая спортивные состязания.

В табл. 2 перечислены популяции и группы высокого риска, которые должны подвергаться скринингу на HBV-инфекцию; выявленные серонегативные лица должны получать вакцинацию. Тесты, используемые для скрининга на HBV-инфекцию, должны включать в себя определение в крови HBsAg и анти-HBs. В качестве альтернативного подхода сначала можно определять в крови анти-HBs, а затем лиц с положительными результатами тестировать на наличие HBsAg и анти-HBs с целью дифференцировать инфекцию от иммунитета.

У некоторых людей могут обнаруживаться анти-HBs, но при этом отсутствовать HBsAg или анти-HBs.

Существует несколько причин, по которым в крови могут обнаруживаться только анти-HBs.

(1) Анти-HBs могут быть индикатором хронической HBV-инфекции; у таких людей концентрация HBsAg уменьшается до неопределяемого уровня, однако при этом HBV ДНК часто остается на определяемом уровне, причем больше в печени, чем в сыворотке крови. Эта ситуация является достаточно распространенной среди лиц в регионах с высокой распространенностью HBV-инфекции, а также у ВИЧ-инфицированных или пациентов с инфекцией, вызванной *вирусом гепатита С* (HCV) [24].

(2) Анти-HBs могут быть маркером иммунитета после раннее перенесенной инфекции. У этих людей концентрация анти-HBs уменьшается до неопределяемого уровня, однако ответ иммунной памяти может наблюдаться даже после введения одной дозы вакцины [25].

(3) Обнаружение анти-HBs может представлять собой ложноположительный результат, особенно у лиц в регионах с низкой распространенностью HBsAg без факторов риска инфицирования HBV. Эти лица отвечают на вакцинацию против гепатита В так же, как люди, не имеющие серологических маркеров HBV-инфекции [9, 25, 26].

(4) Анти-HBs могут быть единственным маркером HBV-инфекции во время «серологического окна» при остром гепатите В, однако анти-HBs у таких пациентов должны представлять собой IgM.

Таблица 2. Группы высокого риска развития HBV-инфекции, подлежащие скринингу [9]

Регионы с высокой и средней распространенностью HBV, в которых родились исследуемые лица, включая мигрантов и усыновленных детей ^{1, 2}:

- Южная Азия (кроме Шри-Ланки);
- Африка;
- Южные острова Тихого океана;
- страны Ближнего Востока (кроме Кипра);
- Европейское Средиземноморье: Греция, Италия, Мальта, Португалия, Испания;
- Арктика (коренное население);
- Южная Америка: Аргентина, Боливия, Бразилия, Эквадор, Гайана, Суринам, Венесуэла и область Амазонки в Колумбии и Перу;
- республики бывшего Советского Союза;
- страны Восточной Европы (кроме Венгрии), включая Россию;
- страны Карибского бассейна: Антигуа и Барбуда, Доминика, Доминиканская Республика, Гренада, Гаити, Ямайка, Пуэрто-Рико, Сент-Китс и Невис, Сент-Люсия, Сент-Винсент и Гренадины, Тринидад и Тобаго и Туркс и Каикос

Другие группы высокого риска, подлежащие скринингу:

- члены семьи и половые партнеры HBsAg-положительных лиц ²;
- лица, которые когда-либо использовали инъекционные наркотики ²;
- лица, имеющие нескольких половых партнеров, или лица с наличием в анамнезе ИППП ²;
- гомосексуалисты ²;
- лица, отбывающие наказание в исправительных учреждениях ²;
- люди с длительно повышенным уровнем АЛТ или АСТ ²;
- люди, инфицированные HCV или ВИЧ ²;
- пациенты, находящиеся на гемодиализе ²;
- все беременные женщины

Примечание:

¹ если в первом поколении выявлены HBsAg-положительные лица, то необходимо проводить обследование всех последующих поколений;

² серонегативные лица должны быть вакцинированы против гепатита В

Рекомендации для лиц, которые должны тестироваться на HBV-инфекцию:

- 1. Тестирование на HBV-инфекцию должно проводиться у следующих групп населения: лица, рожденные в гиперэндемичных регионах (табл. 2); гомосексуалисты; лица, которые когда-либо использовали инъекционные наркотики; пациенты, находящиеся на диализе; ВИЧ-инфицированные; беременные женщины; члены семьи HBV-инфицированных, а также лица, совместно проживающие с ними и/или их половые партнеры. У перечисленных лиц следует проводить тестирование на HBsAg и анти-HBs, и все выявленные серонегативные лица должны получить вакцинацию (I).**

Консультирование пациентов и профилактика гепатита В

Пациентов с хронической HBV-инфекцией следует проконсультировать по вопросам изменения их образа жизни и предотвращения передачи вируса другим лицам, а также рассказать о важности пожизненного медицинского наблюдения. В настоящее время не существует специфических диетических мероприятий, которые могли бы оказывать влияние на прогрессирование ХГВ. Тем не

менее, злоупотребление алкоголем (употребление >20 г/сут для женщин и >30 г/сут для мужчин в пересчете на чистый спирт) может быть фактором риска развития цирроза печени [27, 28].

Носители HBV должны быть проинформированы о путях передачи вируса другим людям (табл. 3). Члены семьи и лица, проживающие с носителями HBV-инфекции, а также постоянные половые партнеры составляют группу повышенного риска развития HBV-инфекции, в связи с чем при наличии у них отрицательных результатов исследования на серологические маркеры HBV-инфекции они должны быть вакцинированы против гепатита В [9]. Случайные половые партнеры, а также постоянные половые партнеры, которые не проходили тестирование или не получили полный курс иммунизации, должны использовать барьерные методы контрацепции. HBsAg-положительные беременные женщины должны быть предупреждены о том, что их детям сразу после рождения могут быть введены специфический иммуноглобулин и вакцина против гепатита В [9]. Показано, что эффективность профилактики перинатальной передачи HBV путем одновременного введения специфического иммуноглобулина и вакцины против гепатита В составляет 95%, однако у матерей-носителей с очень

Таблица 3. Рекомендации для пациентов с HBV-инфекцией по предотвращению передачи вируса

HBsAg-позитивные пациенты:

- должны вступать в половые контакты только с вакцинированными партнерами;
- должны использовать методы барьерной контрацепции во время половых контактов с партнерами, которые не вакцинированы или не имеют естественного иммунитета;
- не должны пользоваться зубной щеткой или бритвой, которой пользуются другие люди;
- должны закрывать повязкой или заклеивать пластырем все открытые раны и царапины;
- должны удалять с помощью моющих средств или отбеливателя все попавшие капли крови;
- не должны быть донорами крови, органов, тканей или спермы

HBsAg-позитивные дети и взрослые:

- могут принимать участие в любых видах деятельности, включая контактные виды спорта;
- не должны отстраняться от посещения детских дошкольных учреждений и школ и не должны изолироваться от других детей;
- могут делиться пищей, пользоваться общей посудой и целовать других людей

высоким уровнем HBV ДНК в сыворотке крови ($>8 \text{ lg ME/мл}$) эффективность такой профилактики значительно ниже [9, 29]. Передача HBV от инфицированных медицинских работников пациентам наблюдается редко [30, 31]. Согласно рекомендациям Центров США по контролю и профилактике заболеваний (CDC) HBsAg-позитивные медицинские работники не должны выполнять никакие инвазивные процедуры без предшествующей консультации и решения экспертной группы относительно того, при каких обстоятельствах (если таковые имеются) этим сотрудникам разрешается проводить такие манипуляции [32], так могло бы быть предварительное извещение пациентов об инфицированности соответствующего медицинского работника. В некоторых европейских странах установлен пограничный уровень HBV ДНК, варьирующий от 200 до 20 000 ME/мл, на который ориентируются при решении вопроса о допуске HBsAg-позитивных медицинских работников к выполнению инвазивных процедур [33, 34].

Риск инфицирования при переливании крови и трансплантации солидных органов (почки, легкие, сердце) от людей, у которых в крови обнаруживается только анти-HBc, остается низким и составляет от 0 до 13% [35]. В то же время риск инфицирования после трансплантации печени от HBsAg-негативного, но анти-HBc-позитивного донора достигает 75% и зависит от состояния иммунитета против HBV-инфекции у реципиентов [36, 37]. Если органы от анти-HBc-позитивного донора пересаживаются реципиентам, не имеющим маркеров HBV-инфекции, то обязательно должна проводиться противовирусная терапия для предотвращения развития у реципиента HBV-инфекции. Пока оптимальная продолжительность профилактической терапии не определена, достаточным для трансплантации солидных органов (не печени) может быть курс длительностью 6–12 мес. После трансплантации печени

рекомендуется проводить пожизненную противовирусную терапию; вопрос о необходимости введения таким пациентам специфического иммуноглобулина против гепатита В остается нерешенным [38].

Вакцинация против гепатита В

Рекомендации по вакцинации против гепатита В представлены в недавно опубликованном руководстве, выпущенном CDC совместно с Совещательным комитетом по иммунизационной практике (ACIP) [9, 9a]. После проведенной вакцинации в дальнейшем тестирование рекомендуется проводить у лиц с сохраняющимся высоким риском инфицирования, таких как медицинские работники, дети, родившиеся от HBsAg-позитивных матерей, и половые партнеры лиц с хронической HBV-инфекцией. Кроме того, рекомендуется ежегодно обследовать пациентов, находящихся на гемодиализе, которые постоянно имеют высокую вероятность контакта с HBV и у которых быстро снижается специфический иммунитет.

Рекомендации по консультированию и профилактике передачи HBV от лиц с хронической HBV-инфекцией

2. Носителей HBV следует консультировать по вопросам, касающимся предотвращения передачи вируса другим людям (см. табл. 3) (III).
3. Половые партнеры и лица, проживающие с носителями HBV, у которых отсутствуют серологические маркеры HBV, должны быть вакцинированы против гепатита В (III).
4. Новорожденным от HBV-инфицированных матерей следует сразу после родов вводить специфический иммуноглобулин и вакцину против гепатита В, и в последующем эти дети должны получить полный курс вакцинации (I).
5. У лиц с сохраняющимся риском инфицирования HBV, таких как дети, рожденные от

HBsAg-позитивных матерей, медицинские работники, пациенты, находящиеся на гемодиализе, половые партнеры HBV-инфицированных, следует проводить тестирование для определения ответа на вакцинацию (III);

- у детей, рожденных от матерей-носителей HBV, поствакцинальное тестирование следует проводить в возрасте 9–15 мес., а в остальных возрастных группах – через 1–2 мес. после введения последней дозы вакцины (III);
- у пациентов, находящихся на постоянном гемодиализе, тестирование для определения ответа на вакцинацию, рекомендуется проводить ежегодно (III).

6. Носителям HBV рекомендуется полное воздержание или хотя бы ограничение употребления алкоголя (III).

7. Лица, у которых в крови обнаруживаются только анти-HBc, проживающие в регионах с низкой распространенностью HBV и не имеющие факторов риска инфицирования, должны получить полный курс вакцинации против гепатита В (II-2).

Генотипы HBV

В настоящее время известно 8 генотипов HBV, которые обозначаются буквами от А до Н [39, 40]. Распространенность генотипов HBV широко варьирует в зависимости от географического региона. В США были найдены все известные генотипы HBV, распространенность которых варьировала, составляя 35, 22, 31, 10 и 2% для генотипов А, В, С, D и E-G соответственно [41].

Недавно проведенные исследования позволяют предположить, что от генотипа HBV может зависеть прогрессирование связанного с HBV-инфекцией заболевания печени, а также ее ответ на терапию интерферонами [39]. Исследования, проведенные в Азии, показали, что инфекция, вызванная генотипом В, сопровождается сероконверсией HBeAg в более раннем возрасте, более стойкой ремиссией после сероконверсии, более низкой активностью воспалительно-некротического процесса в печени, а также более медленным развитием цирроза печени и более низкой частотой развития ГЦК по сравнению с инфекцией, вызванной генотипом С [42–47]. Взаимосвязь между другими генотипами HBV и скоростью прогрессирования заболевания печени остается неясной.

В нескольких исследованиях стандартного *интерферона альфа* (ИНФ- α) и в одном исследовании *пегилированного интерферона альфа* (пегИНФ- α) у пациентов с инфекцией, вызванной генотипами А

и В, наблюдалась более высокая частота сероконверсии HBeAg по сравнению с инфекцией, вызванной генотипами С и D [48–51]. В другом исследовании пегИНФ- α более высокая частота сероконверсии HBeAg была зарегистрирована при инфекции, вызванной только генотипом А, но не генотипом В [52]. В исследованиях *аналогов нуклеотидов/нуклеозидов* (АН) не было выявлено никакой корреляции между генотипами HBV и частотой ответа на терапию. Таким образом, прежде чем рекомендовать внедрение генотипирования HBV в клиническую практику, необходимо получить дополнительные данные по взаимосвязи между генотипами HBV и ответом на терапию.

Терминология и естественное течение хронической HBV-инфекции

Общепринятые определения и диагностические критерии, касающиеся HBV-инфекции, которые были приняты на конференциях «Ведение пациентов с гепатитом В», проведенных НИИ в 2000 и 2006 гг., представлены в табл. 4 [3, 4].

На начальном этапе развития хронической HBV-инфекции в сыворотке крови присутствует HBeAg и определяется высокий уровень HBV ДНК. У большинства пациентов с HBV-инфекцией в конечном итоге наблюдается исчезновение из крови HBeAg и появление *антител к HBeAg* (анти-HBe) [13, 53–56].

Среди лиц с HBV-инфекцией, приобретенной в перинатальном периоде, у большей доли HBeAg-позитивных пациентов отмечается высокий уровень HBV ДНК в сыворотке крови, но при этом нормальный уровень АЛТ [57, 58]. Считается, что эти пациенты находятся в так называемой фазе «иммунологической толерантности». У многих из них в дальнейшем развивается HBeAg-позитивный ХГВ с повышением уровня АЛТ [56, 59, 60]. В странах Южной и Центральной Африки, на Аляске и в Средиземноморских странах HBV обычно передается от человека к человеку в детском возрасте [20, 61–63]. В этих популяциях у большинства HBeAg-позитивных детей наблюдается повышенный уровень АЛТ, а сероконверсия HBeAg → анти-HBe, как правило, происходит перед пубертатным периодом или вскоре после его начала. В развитых странах HBV-инфекция обычно приобретает уже во взрослом возрасте: половым путем и при применении инъекционных наркотиков [8, 9, 64]. В настоящее время количество данных ограничено, однако установлено, что у лиц с высоким уровнем HBV ДНК обычно имеется поражение печени.

У носителей HBV с повышенным уровнем АЛТ частота элиминации HBeAg из организма состав-

Таблица 4. Основные клинические термины и определения, связанные с HBV-инфекцией

Клинический термин	Определения
Хронический гепатит В	Хроническое воспалительно-некротическое заболевание печени, связанное с персистирующей инфекцией, вызванной HBV. Хронический гепатит В подразделяется на HBeAg-позитивный и HBeAg-негативный
Носительство HBsAg	Персистирующая HBV-инфекция печени без выраженного воспалительно-некротического процесса
Разрешившийся гепатит В	Перенесенная HBV-инфекция с отсутствием в дальнейшем вирусологических, биохимических или гистологических признаков активности вирусной инфекции или патологического процесса в печени
Обострение или рецидив гепатита В	Периодическое повышение уровня печеночных трансаминаз более чем в 10 раз по сравнению с <i>верхней границей нормы</i> (ВГН) и более чем в 2 раза по сравнению с исходным уровнем
Реактивация гепатита В	Повторное развитие воспалительно-некротического процесса в печени у пациентов, являющихся «неактивными носителями HBsAg», или у пациентов, перенесших гепатит В
Элиминация HBeAg	Исчезновение HBeAg из крови у пациентов, которые ранее были HBeAg-позитивными
Сероконверсия HBeAg	Исчезновение HBeAg и появление анти-HBe в крови у пациентов, которые ранее были HBeAg-позитивными и анти-HBe-негативными
Реверсия HBeAg	Повторное появление в крови HBeAg у пациентов, которые ранее были HBeAg-негативными и анти-HBe-позитивными
Клинический термин	Диагностические критерии
Хронический гепатит В	1. Наличие в крови HBsAg >6 месяцев 2. Уровень HBV ДНК в сыворотке крови >20 000 МЕ/мл (10 ⁵ копий/мл). У пациентов с HBeAg-негативным хроническим гепатитом В часто наблюдаются низкие значения – 2000–20 000 МЕ/мл (10 ⁴ –10 ⁵ копий/мл) 3. Постоянно или периодически повышенный уровень АЛТ/АСТ 4. Наличие хронического гепатита с умеренной или выраженной активностью воспалительно-некротического процесса по данным биопсии печени
Неактивное носительство HBsAg	1. Наличие в крови HBsAg >6 месяцев 2. Отсутствие в крови HBeAg и наличие анти-HBe 3. Уровень HBV ДНК в сыворотке крови <2000 МЕ/мл 4. Постоянно нормальный уровень АЛТ/АСТ 5. Отсутствие выраженного гепатита по данным биопсии печени
Разрешившийся гепатит В	1. Наличие в анамнезе ранее перенесенного острого или хронического гепатита В или наличие в крови анти-HBc ± анти HBs 2. Отсутствие в крови HBsAg 3. Отсутствие HBV ДНК в сыворотке крови* 4. Нормальный уровень АЛТ

Примечание: * высокочувствительные методы ПЦР могут определять даже очень низкие уровни HBV ДНК.

ляет в среднем от 8 до 12% в год [53–56, 65], однако значительно снижена у носителей HBV, которые находятся в фазе иммунологической толерантности (главным образом дети монголоидной расы, лица молодого возраста с нормальным уровнем АЛТ) [57, 58], а также у иммунокомпрометированных пациентов [23, 66]. Элиминация HBeAg может происходить после обострения гепатита, проявлявшегося повышением уровня АЛТ [54, 56]. Более высокая частота спонтанной элиминации HBeAg из организма наблюдается в пожилом возрасте, при более высоком уровне АЛТ, а также у пациентов с HBV-инфекцией, вызванной генотипом В (по сравнению с С).

После спонтанной сероконверсии HBeAg у 67–80% носителей уровень HBV ДНК становится низким или неопределяемым, при этом наблюдается нормализация уровня АЛТ с отсутствием или минимальной активностью воспалительно-некротического процесса по данным биопсии печени – так называемое состояние «неактивного носительства» [13, 53–56, 62, 65, 67]. Приблизительно у 4–20% «неактивных носителей» возникает одна и более реверсий HBeAg. Среди тех, у кого после сероконверсии HBeAg остаются анти-HBe, у 10–30% сохраняется повышенный уровень АЛТ и высокий уровень HBV ДНК, и примерно у 10–20% «неактивных носителей» может наблюдаться возобнов-

ление репликации HBV и развитие обострений гепатита после многих лет покоя [56, 60, 65, 67, 68]. В связи с этим необходимо проводить повторное тестирование, чтобы определить, действительно ли HBsAg-положительный и HBeAg-негативный пациент находится в состоянии «неактивного носительства», и для подтверждения того, что это состояние сохраняется, должно проводиться пожизненное наблюдение. Элиминация HBeAg (самопроизвольная или после противовирусной терапии) снижает риск развития печеночной недостаточности и увеличивает выживаемость [69–77].

Сохраняющийся умеренный или высокий уровень репликации HBV или возобновление репликации HBV после периода покоя (после сероконверсии HBeAg) приводит к развитию HBeAg-негативного ХГВ, который характеризуется уровнем HBV ДНК >2000 МЕ/мл и продолжающимся воспалительно-некротическим процессом в печени [78]. У большинства пациентов с HBeAg-негативным ХГВ имеются мутации HBV в промоторе pre-core и core гена [79–85]. У пациентов с HBeAg-негативным ХГВ, как правило, наблюдается более низкий уровень HBV ДНК, чем у пациентов с HBeAg-положительным ХГВ (2000–20 млн по сравнению с 200 тыс. – 2 млрд МЕ/мл) и более высокая вероятность волнообразного течения заболевания. Эти пациенты также характеризуются более старшим возрастом и наличием более выраженного поражения печени, поскольку HBeAg-негативный ХГВ представляет собой более позднюю стадию хронической HBV-инфекции [78, 83, 86].

Приблизительно у 0,5% носителей HBsAg ежегодно наблюдается исчезновение из крови HBsAg, при этом у большинства из них появляются анти-HBs [65, 87]. Однако в половине из этих случаев в сыворотке крови по-прежнему определяется низкий уровень HBV ДНК. Прогноз улучшается у носителей, у которых произошла элиминация HBsAg, однако в исследованиях ГЦК возникала спустя многие годы после элиминации HBsAg, особенно у пожилых лиц или тех пациентов, у которых цирроз печени возник еще до элиминации HBsAg [65, 87–91].

Факторы, влияющие на прогрессирование заболевания печени, вызванного HBV-инфекцией

К факторам риска (со стороны макроорганизма и вируса), связанным с увеличением скорости развития цирроза печени, относятся: пожилой возраст (большая длительность инфекции), генотип С, высокий уровень HBV ДНК, привычное употребление алкоголя, а также сопутствующая инфекция, вызванная вирусом гепатита С (HCV), вирусом

genatoma D (HDV) или ВИЧ [92, 93]. Факторы окружающей среды, которые повышают риск развития цирроза печени или ГЦК, включают в себя: злоупотребление алкоголем, канцерогены, такие как афлотоксины, и курение.

К основным факторам риска (со стороны макроорганизма и вируса) развития ГЦК относятся: мужской пол, семейный анамнез ГЦК, пожилой возраст, наличие в анамнезе реверсий анти-HBe → HBeAg, наличие цирроза печени, генотип С, мутация в промотоге core гена и коинфекция HCV [65, 69, 92, 93]. Несмотря на то что цирроз печени является наиболее важным фактором риска развития ГЦК, однако в 30–50% случаев ГЦК, связанной с HBV, цирроз печени отсутствует [11]. В нескольких недавно проведенных в Азии проспективных исследованиях было обнаружено, что наличие HBeAg и высокий уровень HBV ДНК в сыворотке крови являются независимыми факторами риска развития в последующем цирроза печени и ГЦК [47, 94–97]. Учитывая, что большинство пациентов в этих исследованиях, скорее всего, инфицировались HBV в перинатальном периоде, и их средний возраст на момент включения в исследование составлял около 40 лет, эти данные указывают на то, что высокий уровень репликации HBV, сохраняющийся более 40 лет, сопровождается увеличением риска развития ГЦК. Однако из-за волнообразного характера хронической HBV-инфекции ценность однократного обнаружения высокого уровня HBV ДНК в какой-то конкретный момент времени для установления прогноза у отдельного пациента может быть ограниченной, и риск развития ГЦК у HBeAg-положительных пациентов молодого возраста с однократно обнаруженным высоким уровнем HBV ДНК может быть существенно ниже.

Коинфекция HCV, HDV или ВИЧ

Вирус гепатита С (HCV). Согласно результатам исследований сопутствующая HCV-инфекция имеет место у 10–15% пациентов с ХГВ и наиболее часто встречается среди инъекционных наркоманов [98]. Острая коинфекция HBV/HCV может сокращать продолжительность нахождения HBsAg в крови и снижать пиковую концентрацию АЛТ в сыворотке крови, по сравнению с острой моноинфекцией, вызванной HBV [99, 100]. Однако острая коинфекция HCV/HBV или острая HCV-инфекция на фоне имеющегося ХГВ также повышает риск развития тяжелого гепатита и фульминантной печеночной недостаточности [101].

У пациентов с коинфекцией HBV/HCV наблюдается более высокая частота развития цирроза печени и ГЦК, по сравнению с пациентами, инфицированными

цированными каким-либо одним из этих вирусов [102, 103].

Вирус гепатита D (HDV). HDV представляет собой сателлитный вирус, синтез белков оболочки которого зависит от присутствия в гепатоцитах HBV [104]. Коинфекция HBV/HDV наиболее часто встречается в странах Средиземноморья и некоторых странах Южной Америки. Наличие вакцин против гепатита В, а также реализация массовых образовательных программ по вопросам предотвращения передачи HBV привели к значительному снижению распространенности HDV-инфекции в последнее десятилетие [105]. HDV-инфекция может протекать в 2 формах. Одна из форм связана с одновременным инфицированием HBV и HDV (*коинфекция*), что обычно обуславливает более тяжелое течение острого гепатита с более высокой летальностью, по сравнению с ОГВ [104, 106], но реже приводит к развитию хронической инфекции. Вторая форма является результатом присоединения HDV у пациентов с HBV-инфекцией (*суперинфекция*) и может проявляться как тяжелый «острый» гепатит у ранее бессимптомных носителей HBV или как обострение имеющегося ХГВ. В отличие от коинфекции, суперинфекция HDV у носителей РИМ почти всегда приводит к развитию хронической инфекции, вызванной обоими вирусами. У пациентов с хронической коинфекцией HBV/HDV чаще развивается цирроз печени, печеночная недостаточность и ГЦК, по сравнению с теми, у кого имеется только хроническая HBV-инфекция [107, 108].

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ). Согласно результатам исследований, у 6–13% ВИЧ-инфицированных имеет место коинфекция HBV. Коинфекция ВИЧ наиболее распространена у лиц, проживающих в регионах, где оба вируса являются эндемичными, например в Южной Африке [9]. У лиц с коинфекцией HBV/ВИЧ, как правило, отмечается более высокий уровень HBV ДНК, более низкая частота спонтанной сероконверсии HBeAg, более тяжелое поражение печени и более высокая частота летальных исходов, связанных с заболеванием печени [109–112]. Кроме того, у пациентов с коинфекцией ВИЧ/HBV и низким количеством CD4-клеток, у которых наблюдается восстановление иммунной системы после начала *высокоактивной антиретровирусной терапии* (ВААРТ), могут развиваться тяжелые обострения гепатита [110]. Повышение уровня ферментов печени у пациентов с коинфекцией HBV/ВИЧ может быть вызвано другими, не связанными с HBV, факторами, включая ВААРТ и некоторые оппортунистические инфекции, такие как цитоме-

галовирусная инфекция и инфекция, вызванная *Mycobacterium avium*.

У пациентов с ВИЧ-инфекцией может наблюдаться высокий уровень HBV ДНК и высокая активность воспалительно-некротического процесса в печени с наличием в крови анти-HBc, но не HBsAg, – так называемая «скрытая HBV-инфекция» [110]. Учитывая это, целесообразно тестировать всех ВИЧ-инфицированных как на HBsAg, так и на анти-HBc, и при обнаружении любого из указанных маркеров проводить определение уровня HBV ДНК. Пациенты, у которых не обнаруживается ни один серологический маркер HBV, должны получить вакцину против гепатита В. По возможности, вакцинацию против гепатита В следует проводить тогда, когда количество CD4 клеток составляет >200/мкл, поскольку при более низком показателе наблюдается очень слабый иммунный ответ. Пациенты, у которых количество CD4 клеток составляет <200/мкл, должны сначала получать ВААРТ и затем после повышения количества CD4 клеток >200/мкл – вакцину против гепатита В [110, 111].

Обследование и ведение пациентов с хронической HBV-инфекцией

Первичное обследование

Первичная оценка пациентов с хронической HBV-инфекцией должна включать в себя тщательный сбор анамнеза и физикальное обследование. Особое внимание следует уделять выявлению следующих моментов: наличие факторов риска коинфекции, употребление пациентом алкоголя, семейный анамнез HBV-инфекции и рака печени. Лабораторные методы исследования должны включать в себя тесты для оценки патологического процесса в печени, определение маркеров репликации HBV, а также тесты для выявления коинфекции HCV, HDV или ВИЧ у пациентов из группы риска (табл. 5). Лица с ХГВ должны быть привиты от гепатита А в соответствии с рекомендациями CDC [113].

Определение уровня HBV ДНК

Большинство методов определения уровня HBV ДНК, используемых в клинической практике, основаны на *полимеразной цепной реакции* (ПЦР) и имеют нижний порог определения 50–200 МЕ/мл (250–1000 копий/мл) [114] и ограниченный динамический диапазон (до 4–5 lg МЕ/мл). Недавно были выпущены новые тест-системы для определения уровня HBV ДНК, основанные на технологии «ПЦР в реальном времени», с повышенной чувствительностью (5–10 МЕ/мл) и более широким

Таблица 5. Обследование пациентов с хронической HBV-инфекцией

Первичное обследование

1. Сбор анамнеза и физикальное обследование.
2. Сбор семейного анамнеза заболеваний печени и ГЦК.
3. Лабораторные тесты для оценки характера поражения печени: общий анализ крови с определением количества тромбоцитов, определение биохимических показателей функции печени и протромбинового времени.
4. Тесты для оценки репликации HBV: определение в крови HBeAg/анти-HBe, HBV ДНК.
5. Тесты для исключения коинфекций другими вирусами – определение в крови анти-HCV, анти-HDV (у лиц из стран с высокой распространенностью HDV-инфекции и лиц, ранее использовавших инъекционные наркотики), а также антител к ВИЧ у лиц из групп риска.
6. Тесты для скрининга на ГЦК: тест на α -фетопротеин и УЗИ у пациентов из группы высокого риска.
7. Биопсия печени с целью определения степени активности и стадии патологического процесса в печени у пациентов, соответствующих критериям хронического гепатита.

Примерный план наблюдения пациентов, не нуждающихся в лечении

HBeAg-позитивные пациенты с уровнем HBV ДНК >20 000 МЕ/мл и нормальным уровнем АЛТ:

- определение уровня АЛТ каждые 3–6 мес. или чаще в случае его повышения;
- при АЛТ = 1–2×ВГН повторное определение его уровня каждые 1–3 мес.; определение необходимости проведения биопсии печени у пациентов в возрасте >40 лет, с пограничным или минимально повышенным уровнем АЛТ в серии тестов.

Решение вопроса о проведении лечения при умеренном/выраженном воспалении или выраженном фиброзе по данным биопсии печени:

- при АЛТ >2×ВГН в течение 3–6 мес., наличии в крови HBeAg и уровне HBV ДНК >20 000 МЕ/мл следует рассмотреть вопрос о проведении биопсии печени и назначении лечения;
- проведение скрининга на ГЦК в соответствующих группах риска.

«Неактивные носители HBsAg»:

- определение уровня АЛТ каждые 3 мес. в течение 1 года; при постоянно нормальном уровне АЛТ – каждые 6–12 мес.;
- при АЛТ = 1–2×ВГН определение уровня HBV ДНК в сыворотке крови с исключением других причин заболевания печени. Рассмотреть вопрос о проведении биопсии печени у пациентов с пограничным или минимально повышенным уровнем АЛТ в серии тестов или постоянным уровнем HBV ДНК >20 000 МЕ/мл. Решение вопроса о проведении лечения при умеренном/выраженном воспалении или выраженном фиброзе по данным биопсии печени;
- проведение скрининга на ГЦК в соответствующих группах риска.

динамическим диапазоном (до 8–9 lg МЕ/мл) [115]. Измерение уровня HBV ДНК является решающим компонентом при обследовании пациентов с хронической HBV-инфекцией, а также при оценке эффективности противовирусной терапии.

Основной проблемой при интерпретации уровня HBV ДНК в сыворотке крови является установление пограничных значений, используемых для определения показаний к лечению и ответа на терапию. Поскольку HBV ДНК сохраняется даже у людей с полным серологическим восстановлением после перенесенной острой HBV-инфекции [116], то низкий уровень HBV ДНК не может сопровождаться прогрессированием заболевания печени, поэтому очищение организма от вируса является нереальной целью лечения. Произвольно значение 20 000 МЕ/мл (>10⁵ копий/мл) было выбрано в качестве диагностического критерия ХГВ на конференции NIH, проведенной в 2000 г. [3]. Однако хронический гепатит, цирроз печени и ГЦК обнаруживались и у пациентов с низкими уровнями HBV ДНК. Кроме того, у некоторых пациентов с ХГВ

уровень HBV ДНК колеблется в широких пределах (от неопределяемого до >2 000 000 МЕ/мл) [117]. В связи с этим периодическое определение уровня HBV ДНК гораздо важнее для прогнозирования и определения необходимости в терапии, чем интерпретация разового анализа с помощью какого-либо произвольно выбранного пограничного значения. В настоящее время установлено, что низкие уровни HBV ДНК (3–5 lg МЕ/мл) могут сопровождаться прогрессированием заболевания печени и служить основанием для назначения терапии, особенно у HBeAg-негативных пациентов или пациентов с уже имеющимся циррозом печени.

Биопсия печени

Целью биопсии печени является оценка степени поражения печени, а также исключение других причин заболевания печени. Следует помнить, что гистологическая картина печени может значительно улучшаться у пациентов со стойким ответом на противовирусную терапию или пациентов, у которых произошла сероконверсия HBeAg. С другой

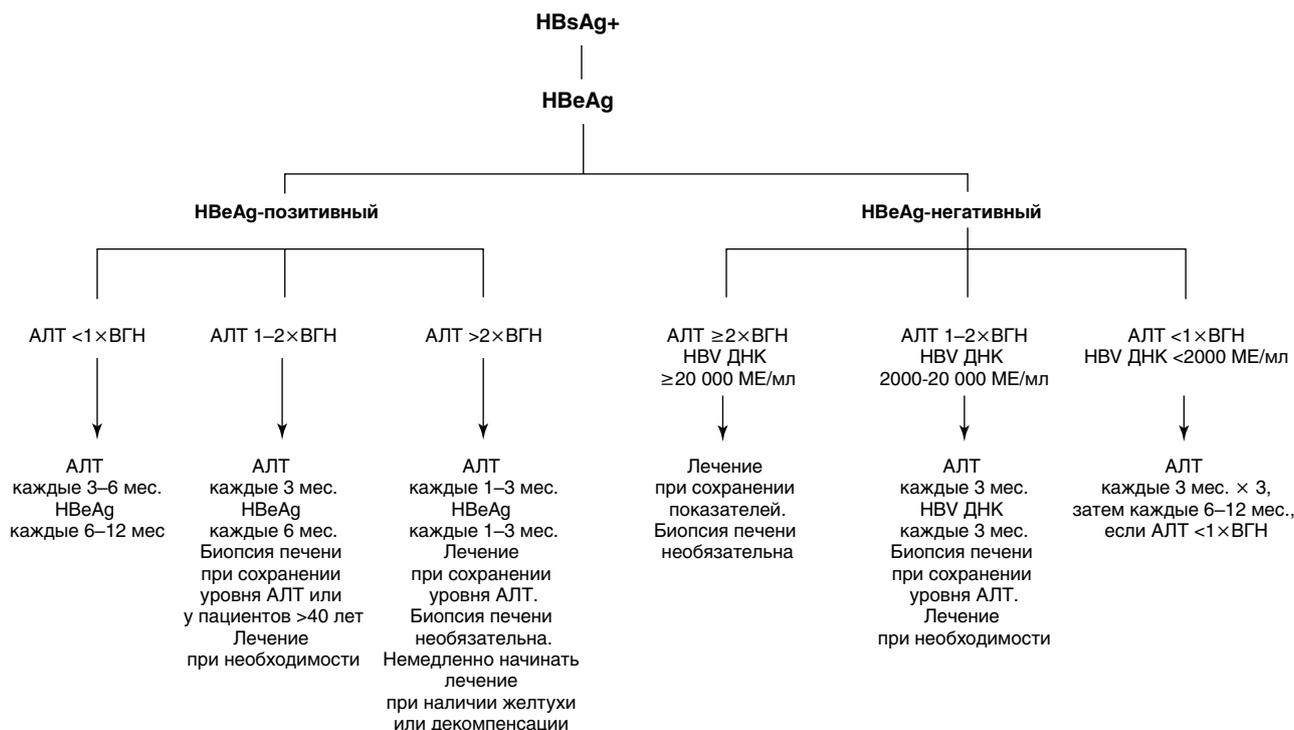


Рис. 1. Алгоритм наблюдения HBsAg-положительных или HBsAg-негативных носителей HBV

стороны, гистологическая картина печени также может резко ухудшаться, что наблюдается у пациентов с периодическими обострениями или реактивацией гепатита.

Биопсия печени наиболее полезна у лиц, которые не соответствуют четким критериям для назначения терапии, которые перечислены далее. Недавно проведенные исследования показали, что верхняя граница нормы для уровня АЛТ и АСТ должна быть снижена до 30 МЕ/л у мужчин и до 19 МЕ/л у женщин [118]. У пациентов с HBV-инфекцией и уровнем АЛТ, близким к верхней границе нормы, могут иметь место патологические изменения гистологической картины печени, а также повышенный риск смерти от заболевания печени, особенно у лиц в возрасте >40 лет. Таким образом, при принятии решения о проведении биопсии печени должны учитываться возраст, предложенные новые значения ВГН для АЛТ, наличие/отсутствие HBsAg, уровень HBV ДНК и другие клинические признаки, позволяющие предположить наличие хронического заболевания печени или портальной гипертензии.

Рекомендации по первичному обследованию пациентов с хронической HBV-инфекцией:

8. Первичная оценка пациентов с впервые диагностированной HBV-инфекцией должна

включать в себя сбор анамнеза, физикальное обследование и лабораторные анализы, перечисленные в табл. 5 (III).

9. Все пациенты с ХГВ, не привитые от гепатита А, должны получить 2 дозы вакцины против гепатита А с интервалом 6–18 мес. (II-3).

Наблюдение пациентов, первоначально не нуждающихся в противовирусной терапии

HBsAg-положительные пациенты с высоким уровнем HBV ДНК в сыворотке крови и нормальным уровнем АЛТ

Эти пациенты должны проходить обследование 1 раз в 3–6 мес. (табл. 5, рис. 1). Более частое обследование следует проводить при повышении уровня АЛТ [54, 56, 60, 119]. У пациентов, которые остаются HBsAg-положительными и сохраняют уровень HBV ДНК >20 000 МЕ/мл после 3–6-мес. периода повышения уровня АЛТ >2×ВГН, следует рассмотреть вопрос о проведении биопсии печени и назначении противовирусной терапии (см. рис. 1). Вопрос о проведении биопсии печени и назначении противовирусной терапии также следует рассмотреть у пациентов с постоянно находящимся на ВГН или минимально повышенным уровнем АЛТ, особенно у лиц в возрасте >40 лет. У HBsAg-положительных

пациентов молодого возраста (<30 лет) с постоянно нормальным уровнем АЛТ проводить биопсию печени обычно не требуется.

НВеАg-негативные, анти-НВе(+) пациенты с нормальным уровнем АЛТ и уровнем НВV ДНК <2000 МЕ/мл («неактивные носители НВsАg»)

У этих пациентов уровень АЛТ следует определять каждые 3 мес. в течение первого года с целью решения вопроса – являются они истинными «неактивными носителями», и далее – каждые 6–12 мес. [86, 117]. При обнаружении в последующем повышенного уровня АЛТ необходимо проводить более частое обследование. Кроме того, в случае сохраняющегося или рецидивирующего повышения уровня АЛТ необходимо начать обследование с целью выяснения причины такого повышения, включая определение уровня НВV ДНК в сыворотке крови (см. табл. 5, рис. 1).

Рекомендации по наблюдению пациентов с хронической НВV-инфекцией (см. рис. 1):

10. У НВеАg-положительных и НВеАg-негативных пациентов, которые соответствуют критериям ХГВ (см. табл. 4), должен рассматриваться вопрос о проведении противовирусной терапии (I).
11. У НВеАg-положительных пациентов с постоянно нормальным уровнем АЛТ этот показатель следует определять 1 раз в 3–6 мес. При повышении уровня АЛТ определение этого показателя, а также уровня НВV ДНК следует проводить чаще. Определение в крови НВеАg следует проводить каждые 6–12 мес. (III).
 - У НВеАg-положительных пациентов с уровнем НВV ДНК >20 000 МЕ/мл после 3–6-мес. периода повышения уровня АЛТ (1–2×ВГН), а также у НВеАg-положительных пациентов с уровнем НВV ДНК >20 000 МЕ/мл в возрасте >40 лет следует рассмотреть вопрос о проведении биопсии печени и назначении лечения при наличии умеренного/выраженного воспаления или выраженного фиброза по данным биопсии (III). У пациентов, которые остаются НВеАg-положительными и сохраняют уровень НВV ДНК >20 000 МЕ/мл после 3–6-мес. периода повышения уровня АЛТ >2×ВГН, также следует рассмотреть вопрос о назначении терапии (III).
12. У НВеАg-негативных пациентов с нормальным уровнем АЛТ и НВV ДНК <2000 МЕ/мл уровень АЛТ следует определять каждые 3 мес. в течение первого года с целью установления, являются ли истинными «неактив-

ными носителями», и далее каждые 6–12 мес. (III).

- Определение уровня НВV ДНК и более частое обследование следует проводить при повышении уровня АЛТ или АСТ выше нормы (III).

Периодический скрининг на ГЦК

Недавно были опубликованы практические рекомендации AASLD по ГЦК [120]. В проспективных исследованиях оценивались 2 метода, рекомендованных для скрининга на ГЦК: определение *альфа-фетопroteина* (АФП) и *ультразвуковое исследование* (УЗИ), при этом чувствительность, специфичность и диагностическая точность УЗИ оказались намного выше, чем при определении АФП. Согласно рекомендациям AASLD у носителей НВV с высоким риском развития ГЦК следует проводить УЗИ каждые 6–12 мес. или определение АФП при невозможности проведения УЗИ или его высокой стоимости [120]. Поскольку интерпретация данных УЗИ сильно зависит от квалификации врача, который проводит исследование, то клиницисты для наблюдения за ГЦК могут одновременно использовать УЗИ и определение АФП.

Рекомендации по скринингу на ГЦК:

13. У носителей НВV с высоким риском развития ГЦК (мужчины и женщины монголоидной расы в возрасте >40 и >50 лет соответственно; лица с циррозом печени; лица с семейным анамнезом ГЦК), а также у любых носителей НВV в возрасте >40 лет с постоянно или периодически повышенным уровнем АЛТ и/или высоким уровнем НВV ДНК (>2000 МЕ/мл) следует проводить УЗИ каждые 6–12 мес. (II-2).
14. У носителей НВV с высоким риском развития ГЦК при невозможности проведения УЗИ периодический скрининг следует проводить путем определения АФП (II-2).

Лечение хронического гепатита В

Целью лечения хронического гепатита В является стойкое подавление репликации НВV и достижение ремиссии воспалительно-некротического процесса в печени. Конечная цель заключается в предотвращении развития цирроза печени, печеночной недостаточности и ГЦК. Параметры, используемые для оценки ответа на терапию, включают в себя: нормализацию уровня АЛТ в сыворотке крови; снижение уровня НВV ДНК в сыворотке крови; исчезновение НВеАg с/без появления анти-НВе; улучшение гистологической картины печени.

Таблица 6. Типы ответов на противовирусную терапию при хроническом гепатите В

Тип ответа	Показатель
<i>Биохимический</i> (БО)	Снижение уровня АЛТ в сыворотке крови до нормальных значений
<i>Вирусологический</i> (ВО)	Снижение концентрации HBV ДНК в сыворотке крови до уровня, не определяемого с помощью ПЦР, и исчезновение из крови HBeAg у изначально HBeAg-позитивных пациентов
Первичная неэффективность терапии (неприменимо к терапии интерферонами)	Снижение уровня HBV ДНК в сыворотке крови на <2 lg МЕ/мл после как минимум 24 нед лечения
Вирусологический рецидив	Увеличение уровня HBV ДНК на 1 lg МЕ/мл после завершения терапии, определяемое как минимум 2 раза с интервалом более 4 нед.
<i>Гистологический</i> (ГО)	Снижение гистологического индекса активности как минимум на 2 балла и отсутствие увеличения степени выраженности фиброза (в баллах), по сравнению с результатами биопсии печени до начала лечения
<i>Полный</i> (ПО)	Соответствие критериям биохимического и вирусологического ответов и отсутствие в крови HBsAg
По срокам оценки	Показатель
На фоне терапии	
Во время терапии	Сохраняется на протяжении всего курса лечения
В конце терапии	На момент завершения определенного курса лечения
Стойкий	
Стойкий (СО-6)	Через 6 мес после завершения терапии
Стойкий (СО-12)	Через 12 мес после завершения терапии

Таблица 7. Термины, используемые для описания резистентности к аналогам нуклеозидов

Вирусологический прорыв	Увеличение на фоне продолжающегося лечения уровня HBV ДНК в сыворотке крови более чем на 1 log ₁₀ (в 10 раз), по сравнению с наименьшим уровнем, зарегистрированным после достижения вирусологического ответа.
Вирусологический рикошет	Увеличение на фоне продолжающегося лечения уровня HBV ДНК в сыворотке крови до >20 000 МЕ/мл или выше уровня, зарегистрированного до начала лечения, после достижения вирусологического ответа.
Биохимический прорыв	Увеличение на фоне продолжающегося лечения уровня АЛТ выше нормы после его предшествующей нормализации.
Генотипическая резистентность	Обнаружение мутаций, которые, как показали <i>in vitro</i> исследования, определяют резистентность вируса к применяемому АН.
Фенотипическая резистентность	Подтверждение в <i>in vitro</i> тестах того, что выявленная мутация снижает чувствительность вируса к применяемому АН, о чем свидетельствует повышение подавляющей концентрации.

На конференциях «Ведение пациентов с гепатитом В», проведенных Национальными Институтами Здоровья США (НИН) в 2000 г. и 2006 г., было предложено выделять следующие типы ответов на противовирусную терапию при ХГВ: *биохимический ответ* (БО), *вирусологический ответ* (ВО) и *гистологический ответ* (ГО), а также в зависимости от сроков оценки – *ответ на фоне терапии и стойкий ответ после завершения терапии* (табл. 6) [3, 4]. Также были предложены такие стандартизированные определения, как «первичная неэффек-

тивность терапии», «вирусологический прорыв» и «вирусологический рецидив».

В настоящее время в США разрешены 6 лекарственных препаратов (в РФ – 5 препаратов, кроме адефовира дипивоксила) для лечения взрослых с ХГВ.

В то время как *интерфероны* (ИНФ) назначаются курсами с заранее определенной продолжительностью, *аналоги нуклеозидов* (АН) обычно применяются до тех пор, пока пациент не достигнет специфических целевых показателей. Различие в подходах к

Таблица 8. Частота ответов на противовирусную терапию у ранее не получавших лечение пациентов с HBeAg-положительным ХГВ

Показатель	Стандартный ИНФ-α		Ламивудин		Плацебо		Адефовир		Плацебо		Энтекавир		Телбивудин		pegИНФ-α + ламивудин	
	5 млн ME 1 р/сут или 10 млн ME 3 р/нед 12–24 нед.	–	100 мг 1 р/сут 48–52 нед.	–	10 мг 1 р/сут 48 нед.	–	0,5 мг 1 р/сут 48 нед.	600 мг 1 р/сут 52 нед.	180 мкг 1 р/нед. 48 нед.							
Исчезновение из крови HBV ДНК*, %	37	17	40–44	16	21	0	67	60	25	69						
Исчезновение из крови HBeAg, %	33	22	17–32	6–11	24	11	22	26	30/34**	27/28**						
Сероконверсия HBeAg, %	Различис: 18		16–21	4–6	12	6	21	22	27/32**	24/27**						
Исчезнове из крови HBsAg, %	7,8	1,8	<1	0	0	0	2	0	3	3						
Нормализация уровня АЛТ, %	Различис: 23		41–75	7–24	48	16	68	77	39	46						
Улучшение гистологической картины печени, %	Нет данных		49–56	23–25	53	25	72	65	38****	41****						
Длительность ответа на терапию, %	80–90		50–80***		~90***		69***	~80	Нет данных							

Примечание: * гибридизация или branched chain DNA assay (нижний порог определения: 20 000–200 000 ME/мл или 5–6 lg копий/мл) в исследованиях стандартного ИНФ-α и некоторых исследованиях ламивудина, и ПЦР (нижний порог определения: около 50 ME/мл или 250 копий/мл) в других исследованиях; ** ответы через 48 нед. / 72 нед. (т.е. через 24 нед. после завершения терапии); *** ламивудин и энтекавир – отсутствие или короткая продолжительность консолидирующей терапии; адефовир и телбивудин – большинство пациентов получили консолидирующую терапию; **** биопсия печени после лечения проводилась на 72-й нед.

назначению этих групп препаратов связано с дополнительными иммуномодулирующими эффектами ИНФ. Для HBeAg-положительных пациентов подавление репликации вируса при применении имеющихся препаратов может быть стойким у 50–90% пациентов, если терапия была прекращена после достижения сероконверсии HBeAg. С другой стороны, у HBeAg-негативных пациентов рецидивы развиваются достаточно часто даже тогда, когда уровень HBV ДНК остается неопределяемым с помощью ПЦР более 1 года. Таким образом, целевой показатель, который мог бы использоваться в качестве критерия для прекращения терапии, пока не определен.

Резистентность к противовирусным препаратам

Основной проблемой при длительной терапии АН является появление мутаций, определяющих резистентность к противовирусным препаратам. Частота образования резистентных (мутантных) штаммов вируса зависит от уровня HBV ДНК в сыворотке крови, скорости подавления репликации вируса, длительности лечения и предшествующего применения АН [121]. Частота генотипической резистентности также варьирует в зависимости от чувствительности методов, используемых для выявления мутаций резистентности и изучаемой популяции пациентов. В табл. 7 представлены определения терминов, которые обычно используются при описании резистентности к противовирусным препаратам.

Среди АН, разрешенных для лечения гепатита В, ламивудин характеризуется самой высокой, а энтекавир самой низкой частотой лекарственной устойчивости у пациентов, ранее не получавших АН. Первым проявлением резистентности к противовирусным

препаратам является «вирусологический прорыв», которым считается увеличение на фоне лечения уровня HBV ДНК в сыворотке крови более чем на 1 lg (в 10 раз), по сравнению с наименьшим зарегистрированным уровнем у пациента с ранее достигнутым первичным вирусологическим ответом (рис. 2). До 30% случаев «вирусологического прорыва», наблюдаемых в клинических исследованиях, связаны с низкой приверженностью пациентов к противовирусной терапии (некомплаентностью). Таким образом, прежде чем определять генотипическую чувствительность, следует оценить комплаентность пациентов. Как правило, уровень HBV ДНК сначала бывает низким, потому что большинство резистентных штаммов характеризуются сниженной способностью к репликации, по сравнению с диким типом HBV [122]. Однако компенсирующие мутации, которые могут восстановить способность к репликации, часто возникают на фоне продолжающегося лечения, приводя к прогрессирующему увеличению уровня HBV ДНК, который может превысить уровень, зарегистрированный до начала лечения. Вирусологический прорыв обычно сопровождается биохимическим прорывом, которым считается повышение во время лечения уровня АЛТ у пациента с достигнутым первичным ответом. Появление мутаций резистентности может привести к исчезновению начального ответа на терапию, а в некоторых случаях к обострению гепатита и развитию печеночной недостаточности. Мутации резистентности могут обнаруживаться за несколько месяцев, а иногда и за несколько лет до биохимического прорыва. Таким образом, раннее выявление мутаций и соответствующее терапевтическое вмешательство могут предотвратить развитие обострений гепатита и печеночной недостаточности, что особенно важно у пациентов с иммуносупрессией и пациентов с циррозом печени. Другим возможным последствием появления мутаций резистентности является перекрестная резистентность с другими АН, что ограничивает выбор в последующем вариантов терапии. Недавно также были опубликованы сообщения о мутантных штаммах с множественной лекарственной устойчивостью, обнаруженных у пациентов, которые последовательно получали разные АН в виде монотерапии [123, 124].

Разумное использование АН у пациентов с ХГВ является самой эффективной профилактикой появления резистентных штаммов HBV. Таким образом, у пациентов с минимальными проявлениями заболевания, а также у пациентов с низкой вероятностью достижения стойкого ответа на терапию, не следует применять АН, особенно если возраст пациентов составляет <30 лет. По возможности следует

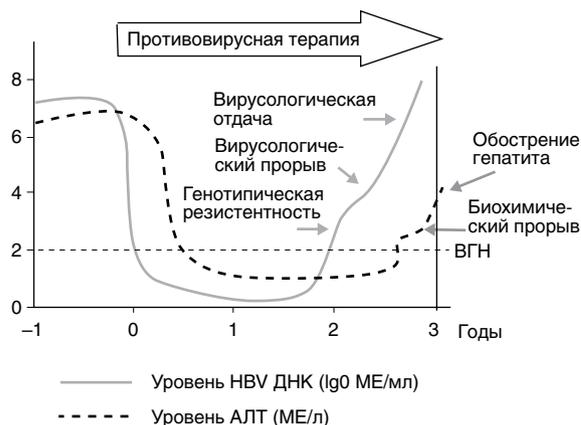


Рис. 2. Последовательные изменения уровней HBV ДНК и АЛТ в сыворотке крови, связанные с появлением мутантных штаммов HBV, резистентных к противовирусным препаратам.

Первым проявлением резистентности является обнаружение мутаций резистентности (генотипическая резистентность). Мутации резистентности могут обнаруживаться во время или до вирусологического прорыва (увеличение HBV ДНК в сыворотке крови более чем в 10 раз, по сравнению с наименьшим зарегистрированным уровнем). Со временем уровень HBV ДНК продолжает увеличиваться (вирусологическая отдача), и уровень АЛТ становится выше нормы (биохимический прорыв). У некоторых пациентов появление резистентных штаммов приводит к выраженному повышению уровня АЛТ (обострение гепатита).

назначать наиболее активный АН с самой низкой частотой развития генотипической резистентности, при этом проводить мероприятия, направленные на повышение комплаентности пациентов. Несмотря на то что применение комбинированной терапии у пациентов с ВИЧ-инфекцией предотвращает развитие резистентности к противовирусным препаратам, возможности применения подобного подхода у пациентов с HBV-инфекцией пока не определены.

Появившись один раз, мутантные штаммы HBV надолго сохраняются в вирусной популяции, даже после прекращения терапии. Так, например, в одном исследовании ламивудин-резистентные штаммы HBV обнаруживались ещё в течение 4 лет после отмены ламивудина [124].

Интерферон

Интерфероны (ИНФ) обладают противовирусным, противоопухолевым и иммуномодулирующим действием. Показано, что *интерферон альфа* (ИНФ-α) эффективно подавляет репликацию HBV и индуцирует ремиссию заболевания. Однако его эффективность ограничивается относительно небольшой долей пациентов, отобранных по строгим критериям.

Эффективность ИНФ у различных категорий пациентов

1. Пациенты с HBeAg-положительным ХГВ (табл. 8)

а. Постоянно или периодически повышенный уровень АЛТ. Данная ситуация часто наблюдается у пациентов с ХГВ. Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований показал, что у пациентов, получавших ИНФ- α , вирусологический ответ достигался значительно чаще, чем у больных, не получавших лечение [125]. Наиболее важными предикторами ответа на терапию ИНФ- α являются: высокий уровень АЛТ до начала лечения ($>2 \times \text{ВГН}$) и низкий уровень HBV ДНК в сыворотке крови [126–128].

б. Нормальный уровень АЛТ. Данная ситуация наблюдается, как правило, у детей и лиц молодого возраста с HBV-инфекцией, приобретенной в перинатальный период. Сероконверсия HBeAg регистрируется менее чем у 10% этих пациентов [128–131].

с. Пациенты из стран Азии. В клинических исследованиях, включавших пациентов монголоидной расы с HBeAg-положительным ХГВ, было обнаружено, что пациенты с нормальным уровнем АЛТ имеют неудовлетворительный ответ на терапию [131], тогда как у пациентов с повышенным уровнем АЛТ ответ на терапию сходен с таковым у лиц европеоидной расы [128].

д. Дети. Эффективность ИНФ- α у детей сходна с таковой у взрослых [132–135]. Однако, у большинства детей, особенно у детей с HBV-инфекцией, приобретенной в перинатальный период, уровень АЛТ соответствует норме, а элиминация HBeAg наблюдается у $<10\%$ этих детей, получавших ИНФ- α [129, 130].

2. Пациенты с HBeAg-негативным ХГВ (табл. 9)

Согласно результатам 4 рандомизированных контролируемых исследований ИНФ- α ответ в конце терапии наблюдался у 38–90% пациентов, получавших лечение, по сравнению с 0–37% в контрольной группе [136–139]. Однако приблизительно у половины пациентов, ответивших на терапию, после ее завершения регистрируются рецидивы заболевания, которые могут возникать еще в течение 5 лет после завершения терапии [140]. В то же время более длительные курсы лечения (24 мес.), в отличие от 6–12 мес., могут повышать частоту достижения стойкого ответа [136, 141].

3. Пациенты, не отвечающие на терапию ИНФ- α

Во многих исследованиях показано, что частота ответа на терапию при проведении повторных курсов ИНФ- α у пациентов, ранее не ответивших на монотерапию ИНФ- α , остается очень низкой. Ограниченное количество данных свидетельствуют о том, что у 20–30% HBeAg-негативных пациентов с рецидивом заболевания или отсутствием ответа на предыдущее лечение ИНФ- α наблюдается стойкий ответ после 2-го курса терапии ИНФ- α [142].

4. Пациенты с декомпенсированным циррозом печени

Приблизительно у 20–40% пациентов с HBeAg-положительным ХГВ во время терапии ИНФ- α наблюдается выраженное повышение уровня АЛТ. У пациентов с циррозом печени цитолитический криз (обострение гепатита) может приводить к развитию печеночной недостаточности. В 2 исследованиях у пациентов с циррозом печени класса В и С (по индексу Child–Pugh), преимущества терапии ИНФ- α были минимальными. Более того, у пациентов развивались выраженные нежелательные реакции, обусловленные присоединением бактериальной инфекции и обострением патологического процесса в печени, даже при использовании низких доз ИНФ- α (3 млн МЕ/сут через день) [143, 144]. Тем не менее, в клинических исследованиях, включавших пациентов с HBeAg-положительным ХГВ и компенсированным (по клиническим и биохимическим показателям) циррозом, было обнаружено, что ответ на терапию был сравнимым с таковым у пациентов с предцирротическим состоянием, а печеночная недостаточность развилась менее чем у 1% пациентов [127, 128].

Длительность ответа на терапию и отдаленные исходы у пациентов, получающих ИНФ- α

Согласно результатам клинических исследований, длительное (в течение периода наблюдения от 4 до 8 лет) отсутствие HBeAg в крови после лечения ИНФ- α наблюдается у 80–90% пациентов [70, 74–76, 145–148]. Тем не менее, у большинства этих пациентов при использовании ПЦР уровень HBV ДНК в сыворотке крови по-прежнему определялся. В исследованиях, проведенных в Европе и США, была выявлена замедленная элиминация HbsAg, наблюдавшаяся у 12–65% пациентов в течение 5 лет с момента исчезновения из крови HBeAg. В то же время в исследованиях, проведенных в Китае, задержки элиминации HbsAg не наблюда-

Таблица 9. Частота ответов на противовирусную терапию у ранее не получавших лечение пациентов с HBeAg-негативным ХГВ

Показатель	Стандартный ИФ-α	Контроль	Ламивудин	Плацебо	Адефовир	Плацебо	Энтекавир	Телбивудин	ПегИФ-α	ПегИФ-α + ламивудин
	5 млн МЕ 1 р/сут или 10 млн МЕ 3 р/нед. 12–24 нед.	–	100 мг 1 р/сут 48–52 нед.	–	10 мг 1 р/сут 48 нед.	–	0,5 мг 1 р/сут 48 нед.	600 мг 1 р/сут 52 нед.	180 мкг 1 р/нед. 100 мг 48 нед.	180 мкг 1 р/нед. + 100 мг 48 нед.
Исчезновение из крови HBeAg, ДНК*, %	60–70	10–20	60–73	Нет данных	51	0	90	80	63	87
Нормализация уровня АЛТ, %	60–70	10–20	60–79	Нет данных	72	29	78	74	38	49
Улучшение гистологической картины печени, %	Нет данных	Нет данных	60–66	Нет данных	64	33	70	67	48**	38**
Длительность ответа на терапию, %	10–20	<10	<10	~5	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	~20	~20

Примечание: * гибридизация или branched chain DNA assay (нижний порог определения: 20 000–200 000 МЕ/мл или 5–6 log копий/мл) в исследованиях стандартного ИФ-α и некоторых исследованиях ламивудина, и ПЦР (нижний порог определения: около 50 МЕ/мл или 250 копий/мл) в других исследованиях; ** биопсия печени после лечения проводилась на 72-й неделе.

лось [70, 74–76, 145–148]. В настоящее время имеются результаты всего одного исследования, в котором сравнивались исходы заболевания у пациентов, получавших лечение, и пациентов контрольной группы. Согласно результатам 8-летнего наблюдения пациентов мужского пола ($n=101$), включенных в контролируемое исследование терапии ИФ-α, проведенного на Тайване, пациенты, получавшие лечение, имели более низкую частоту развития ГЦК (1,5% против 12%, $p=0,04$) и более высокую выживаемость (98% против 57%, $p=0,02$) [75]. Однако в другом исследовании, проведенном в Азии, не было выявлено отдаленных клинических преимуществ терапии ИФ-α [149], а в исследованиях, проведенных в Европе и Северной Америке, не было зарегистрировано снижения частоты развития ГЦК [74, 76]. В исследованиях, сравнивавших исходы заболевания у пациентов, ответивших на лечение, и пациентов с отсутствием ответа на терапию, была зарегистрирована более высокая общая выживаемость и выживаемость без развития печеночной недостаточности; наиболее отчетливым преимущество было у пациентов с циррозом [70, 74, 76, 150].

В отличие от HBeAg-позитивных пациентов, у HBeAg-негативных пациентов часто развиваются рецидивы заболевания после прекращения терапии ИФ-α, и частота стойкого ответа на терапию составляет всего 15–30%. Среди пациентов с длительным ответом на терапию приблизительно у 20% элиминация HBeAg наблюдалась после 5 лет наблюдения, при этом у них снижался риск прогрессирования до цирроза, риск развития ГЦК и риск летальных исходов, связанных с заболеванием печени [86, 140–142].

Режим дозирования

ИФ-α применяется в виде подкожных инъекций. Рекомендуемая доза для взрослых составляет 5 млн МЕ 1 раз в сутки или 10 млн МЕ 3 раза в неделю и 6 млн МЕ/м² 3 раза в неделю для детей (максимальная разовая доза 10 млн МЕ). Рекомендуемая продолжительность терапии для пациентов с HBeAg-позитивным ХГВ составляет 16–24 нед. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что длительность терапии у пациентов с HBeAg-негативным ХГВ должна составлять минимум 12 мес., и в одном исследовании показано, что лечение в течение 24 мес. может увеличивать частоту достижения стойкого ответа [141].

Пегилированный интерферон альфа (пегИФ-α)

Основными преимуществами пегИФ-α являются более удобный режим применения и более

стойкое подавление репликации вируса. Клинические исследования позволят говорить о том, что эффективность пегИНФ- α сходна или даже несколько лучше таковой стандартного ИНФ- α .

Эффективность у различных категорий пациентов

1. Пациенты с HBeAg-положительным ХГВ (см. табл. 8)

В одном исследовании 2-й фазы [151] у пациентов, получавших терапию пегИНФ- α , частота сероконверсии HBeAg была выше, по сравнению с пациентами, получавшими стандартный ИНФ- α . В позднее проведенном исследовании 3-й фазы 814 пациентов были рандомизированы в 1 из 3 групп лечения, которое они получали в течение 48 нед.: пегИНФ- α 2а в дозе 180 мкг 1 р/нед., пегИНФ- α 2а в дозе 180 мкг 1 р/нед. + ламивудин в дозе 100 мг 1 р/сут, ламивудин в дозе 100 мг 1 р/сут [52]. На момент завершения терапии подавление вирусной репликации было наиболее выраженным в группе пациентов, получавших комбинированную терапию. Несмотря на различия в степени подавления репликации вируса, частота сероконверсии HBeAg была сходной во всех 3 группах в конце курса терапии: 27, 24 и 20% соответственно, но при этом значительно выше в 2 группах, получавших пегИНФ- α при оценке ответа на терапию через 24 нед. после ее завершения: 32, 27 и 19% соответственно. Эти данные указывают на то, что монотерапия пегИНФ- α 2а превосходила монотерапию ламивудином с точки зрения индукции стойкой сероконверсии HBeAg, и была сравнима с комбинацией пегИНФ- α 2а + ламивудин.

Сходные результаты были получены в 2 исследованиях с применением пегИНФ- α 2b. Через 24 нед. после завершения лечения в одном исследовании была зарегистрирована идентичная частота сероконверсии HBeAg (29%) у пациентов, которые получали пегИНФ- α 2b с/без ламивудина [51], в то время как в другом исследовании была зарегистрирована более высокая частота сероконверсии HBeAg у пациентов, получавших комбинацию пегИНФ- α 2b + ламивудин, по сравнению с теми, кто получал монотерапию ламивудином (36% против 14%) [152].

2. Пациенты с HBeAg-негативным ХГВ (табл. 9)

В единственном опубликованном исследовании пегИНФ- α при HBeAg-негативном ХГВ 552 пациента были рандомизированы в 1 из 3 групп лечения, которое они получали в течение 48 нед.: пегИНФ-

α 2а в дозе 180 мкг 1 р/нед., пегИНФ- α 2а в дозе 180 мкг 1 р/нед. + ламивудин в дозе 100 мг 1 р/сут, ламивудин в дозе 100 мг 1 р/сут [153]. Подавление репликации вируса было наиболее выраженным в группе пациентов, получавших комбинированную терапию. Однако частота стойкого ответа (т.е. уровень HBV ДНК, не определяемый с помощью ПЦР, и нормальный уровень АЛТ через 72 нед.) была сравнима в группах, которые получали пегИНФ- α 2а в виде монотерапии или в комбинации с ламивудином, и превосходила таковую в группе, которая получала монотерапию ламивудином: 15, 16 и 6% соответственно.

Режим дозирования

ПегИНФ- α 2а является единственным пегилированным интерфероном, разрешенным для лечения ХГВ. Рекомендуемая доза составляет 180 мкг 1 раз в неделю в течение 48 нед. Однако, учитывая сходную частоту ответа на терапию при применении препарата в дозе 90 и 180 мкг, наблюдавшуюся в исследованиях 2-й фазы, а также сравнимую частоту ответа на терапию при 24-нед. и 48-нед. курсе лечения, зарегистрированную в исследованиях 2-й и 3-й фазы [52, 151], можно предположить, что у HBeAg-положительных пациентов может быть достаточно более низких доз и/или более короткой продолжительности лечения. Вопрос о том, будут ли более длительные курсы лечения (>48 нед.) обеспечивать у HBeAg-негативных пациентов более высокую частоту стойкого ответа на терапию, остается нерешенным.

Предикторы ответа на терапию стандартным ИНФ и пегИНФ- α

У HBeAg-положительных пациентов самым достоверным предиктором сероконверсии HBeAg при применении стандартного ИНФ и пегИНФ- α является уровень АЛТ до начала лечения. К другим предикторам относятся: высокий гистологический индекс активности, низкий уровень HBV ДНК и, согласно последним исследованиям, HBV-инфекция, вызванная генотипами А и В (по сравнению с генотипами С и D) [51, 127, 128]. У HBeAg-негативных пациентов достоверного предиктора стойкого ответа на терапию не существует.

Нежелательные явления

Стандартный ИНФ- α и пегИНФ- α обладают сходными нежелательными реакциями. Наиболее распространенной нежелательной реакцией является первичный гриппоподобный синдром: лихорадка, озноб, головная боль, недомогание и миалгия. К другим частым нежелательным реакциям отно-

сятся: повышенная утомляемость, анорексия, потеря массы тела и незначительное увеличение выпадения волос. ИНФ- α также обладает миелосупрессивным действием, однако выраженная нейтропения ($<1000/\text{мм}^3$) или тромбоцитопения ($<50\,000/\text{мм}^3$) наблюдаются довольно редко, за исключением пациентов, у которых количество клеток крови было снижено еще до начала лечения. Терапия ИНФ- α сопровождается выраженным повышением уровня АЛТ у 30–40% пациентов. Считается, что резкое повышение уровня АЛТ является индикатором благоприятного ответа на терапию, однако это явление может приводить к развитию печеночной недостаточности, особенно у пациентов с циррозом печени. Самой проблемной нежелательной реакцией ИНФ- α является эмоциональная лабильность: тревога, раздражительность, депрессия и даже суицидальные идеи. В исследованиях было показано, что ИНФ- α может индуцировать образование различных аутоантител. В большинстве случаев это не сопровождается какими-либо клиническими симптомами. Однако были зарегистрированы случаи гипертиреоза и гипотиреоза, требующие лечения. В редких случаях также наблюдались изменения в сетчатке и даже ухудшение зрения.

Ламивудин (Эпивир-НВВ, ЗТС)

Ламивудин представляет собой (–)энантиомер 2'-3'-дидезокси-3'-тиацитидина. Встраивание активного трифосфата (ЗТС ТР) в растущие цепи ДНК приводит к преждевременному завершению репликации и таким образом подавляет синтез НВВ ДНК.

Эффективность у различных категорий пациентов

Монотерапия ламивудином эффективно подавляет репликацию НВВ и уменьшает активность воспалительного процесса в печени. Частота сероконверсии НВеАг после 1 года лечения ламивудином сходна с таковой после 16-нед. курса терапии стандартным ИНФ- α , однако ниже, чем после 12-месячного курса терапии пегИНФ- α .

1. Пациенты с НВеАг-позитивным ХГВ (см. табл. 8)

a. Постоянно или периодически повышенный уровень АЛТ. По результатам 3 клинических исследований, включавших в общей сложности 731 ранее нелеченного пациента, которые в течение 1 года получали ламивудин, частота сероконверсии НВеАг наблюдалась в 16–18% случаев, по сравнению с 4–6% в группе пациентов, не получавших лечение [154–156]. Улучшение гистологической

картины печени, которым считалось снижение оценки по шкале выраженности воспалительно-некротического процесса на ≥ 2 балла, наблюдалось у 49–56% пациентов, получавших лечение, и у 23–25% пациентов контрольной группы. Частота сероконверсии НВеАг увеличивалась по мере увеличения длительности терапии и составляла до 50% после 5 лет непрерывного лечения [157–160].

b. Нормальный уровень АЛТ. У пациентов с уровнем АЛТ до начала лечения $<2 \times \text{ВГН}$ частота сероконверсии НВеАг составляла $<10\%$ после 1 года лечения и $<19\%$ после 3 лет лечения [161, 162].

c. Пациенты из стран Азии. Характер ответа на терапию ламивудином у пациентов монголоидной расы сходен с таковым у представителей европеоидной расы [162].

d. Дети. В 52-недельном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании сероконверсия НВеАг наблюдалась у 22% детей, получавших ламивудин, по сравнению с 13% детей в группе плацебо ($p=0,06$) [163]. Частота сероконверсии увеличивалась до 34% после 2 лет непрерывного лечения. Мутантные штаммы НВВ, резистентные к ламивудину, были выделены от 19, 49 и 64% детей, получавших препарат в течение 1, 2 и 3 лет соответственно [164]. Эти данные свидетельствуют о том, что ламивудин является безопасным и эффективным препаратом для лечения ХГВ у детей, однако польза его применения должна быть тщательно соотнесена с риском селекции резистентных штаммов вируса.

2. Пациенты с НВеАг-негативным ХГВ (см. табл. 9)

В клинических исследованиях показано, что ламивудин обладает преимуществами у пациентов с НВеАг-негативным ХГВ [165–169]. В нескольких исследованиях было установлено, что после 1 года лечения уровень НВВ ДНК становится неопределяемым с помощью ПЦР у 60–70% пациентов [167, 168, 170, 171]. Тем не менее, у подавляющего большинства пациентов ($\sim 90\%$) после прекращения терапии развиваются рецидивы заболевания [166]. Увеличение длительности лечения приводит к прогрессирующему снижению частоты ответа на терапию, что обусловлено селекцией ламивудинорезистентных штаммов. В одном исследовании, включавшем 201 пациента частота вирусологической ремиссии (уровень НВВ ДНК, не определяемый с помощью ПЦР), снижалась с 73% через 12 мес. до 34% через 48 мес. лечения, при этом частота биохимической ремиссии снижалась с 84 до 36% [172].

3. Пациенты, не отвечающие на терапию ИНФ- α

В одном многоцентровом исследовании у пациентов, ранее не ответивших на терапию ИНФ- α , частота сероконверсии HBeAg оказалась сходной во всех 3-х группах лечения: монотерапия ламивудином – 18%, комбинация ламивудин + ИНФ- α – 12%; плацебо – 13%. Данные результаты указывают на то, что ответ на ламивудин у пациентов, не ответивших на терапию ИНФ- α , сходен с таковым у пациентов, ранее не получавших лечение, а также на то, что у пациентов, не ответивших на терапию ИНФ- α , комбинация ИНФ- α + ламивудин не обладает какими-либо преимуществами по сравнению с монотерапией ламивудином [173].

4. Пациенты с мостовидным фиброзом и компенсированным циррозом

В двойном слепом рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 651 пациента монголоидной расы, которые были HBeAg-позитивными или имели уровень HBV ДНК $>10^5$ МЕ/мл ($>700\,000$ эквивалентов генома/мл), а также имели мостовидный фиброз или цирроз печени по данным биопсии, наблюдалось статистически значимое различие между пациентами, получавшими ламивудин, и пациентами группы плацебо по таким показателям, как общая частота прогрессирования заболевания (увеличение оценки по шкале Child–Pugh, развитие печеночной недостаточности или ГЦК) (7,8% против 17,7%; $p=0,001$) и частота развития ГЦК (3,9% против 7,4%; $p=0,047$) [77]. Клинические преимущества наблюдались главным образом у 51% пациентов, у которых не было зарегистрировано «прорывной» инфекции. Эти данные указывают на то, что противовирусная терапия может улучшать клинические исходы у пациентов с выраженным фиброзом и стойким подавлением репликации вируса.

5. Пациенты с декомпенсированным циррозом

Исследования ламивудина у пациентов с декомпенсированным циррозом печени показали, что препарат обладает хорошей переносимостью и может стабилизировать или улучшать функцию печени у них, тем самым устраняя или откладывая необходимость проведения трансплантации печени [174–177]. Однако в этих исследованиях было показано, что для реализации клинических преимуществ требуется 3–6 мес., а также, что ГЦК может развиваться даже у пациентов с клиническим улучшением. Таким образом, рекомендуется

своевременно начинать противовирусное лечение и проводить непрерывный контроль за ГЦК.

Длительность ответа на терапию

В эпидемиологическом исследовании, проведенном не в странах Азии, у 30 (77%) из 39 пациентов с сероконверсией HBeAg наблюдался длительный ответ на терапию в среднем через 37 мес. наблюдения (от 5 до 46 мес.), и у 8 (20%) пациентов наблюдалась сероконверсия HBsAg [178]. В клинических исследованиях, проведенных в Азии, зарегистрирована более низкая частота длительного ответа на терапию (50–60%), что отчасти может быть связано с меньшей продолжительностью лечения (в среднем 8–9 мес.) [179–180]. Обнаружено, что некоторые факторы способствуют более высокой длительности ламивудин-индуцированной сероконверсии HBeAg, включая более длительную консолидирующую терапию (продолжение лечения после сероконверсии HBeAg), молодой возраст, низкий уровень HBV ДНК на момент завершения терапии и HBV-инфекцию, вызванную генотипом В, а не С [179–183]. Несмотря на отсутствие надежных результатов прямого сравнения препаратов, считается, что длительность ламивудин-индуцированной сероконверсии HBeAg меньше, чем при применении ИНФ- α [184].

У HBeAg-негативных пациентов, получавших терапию ламивудином в течение 1 года, длительность подавления вирусной репликации составляет $<10\%$. В одном небольшом исследовании частота вирусологического ответа увеличивалась до 50% у пациентов, которые завершили 2-летний курс терапии, и у которых на протяжении всего 2-го года сохранялся уровень HBV ДНК, неопределяемый с помощью ПЦР [185].

Резистентность к ламивудину

Селекция ламивудинорезистентных штаммов является основной проблемой при лечении ламивудином. Наиболее распространенная мутация (YMDD) представляет собой замену метионина на участке тирозин-метионин-аспартат-аспартат, кодирующего ДНК-полимеразу HBV, на валин или изолейцин (rtM204V/I) [186, 187]. Эта мутация часто сопровождается заменой лейцина на метионин в вышерасположенном участке цепи (мутация L180M). Генотипическая резистентность может выявляться у 14–32% пациентов после 1 года лечения ламивудином [154–156] и повышаться по мере увеличения продолжительности лечения, составляя до 60–70% после 5 лет лечения [159, 160]. К факторам, связанным с повышением частоты резистентности к ламивудину, относятся: боль-

шая продолжительность терапии, высокий уровень HBV ДНК в сыворотке крови до начала лечения, а также высокая остаточная вирусная нагрузка после начала терапии [160, 188]. В одном исследовании частота резистентности к ламивудину была значительно выше у пациентов, уровень HBV ДНК в сыворотке крови у которых после 6 мес. лечения превышал 200 МЕ/мл (1000 копий/мл), по сравнению с пациентами, имеющими более низкий уровень HBV ДНК (63% против 13%) [188]. Клиническое течение HBV-инфекции, вызванной ламивудин-резистентными штаммами, очень вариабельно. В *in vitro* исследованиях показано, что мутация rtM204V/I снижает способность HBV к репликации, однако компенсирующие мутации, возникающие во время непрерывной терапии, могут восстановить это свойство вируса [122, 189]. Вирусологический прорыв обычно сопровождается биохимическим прорывом (увеличение уровня АЛТ после первичной нормализации) и у некоторых пациентов может приводить к обострению процесса в печени и в редких случаях – к развитию печеночной недостаточности и летальному исходу [190–192]. Также выявлено, что обострения гепатита, связанные с формированием резистентности к ламивудину, сопровождаются сероконверсией HBeAg, возможно, благодаря иммуноопосредованным механизмам [190]. Обострения гепатита также могут развиваться после отмены терапии, что обусловлено быстрым размножением вируса дикого типа, однако в 2 исследованиях, проведенных в Азии, частота развития обострений гепатита и печеночной недостаточности была сходной у пациентов, которые прекратили лечение ламивудин, и пациентов, которые продолжали получать ламивудин [193, 194].

Отдаленные исходы у пациентов, получающих ламивудин

Наблюдение за пациентами, получавшими непрерывное лечение ламивудин, показало, что частота стойкого вирусологического и биохимического ответов на терапию снижается со временем из-за селекции резистентных штаммов [160, 171, 172]. У пациентов со стойким вирусологическим ответом наблюдалось уменьшение выраженности воспалительно-некротического процесса, снижение степени фиброза, а также регрессирование цирроза печени [195]. Однако гистологическое улучшение нивелировалось у пациентов с «прорывной» инфекцией. В нескольких исследованиях у пациентов со стойким подавлением репликации вируса регистрировалась более низкая частота развития печеночной недостаточности, а также частота свя-

занных с заболеванием печени летальных исходов [172, 196].

Режим дозирования

Рекомендуемая доза ламивудина для взрослых с сохраненной функцией почек (клиренс креатинина >50 мл/мин) и отсутствием коинфекции ВИЧ составляет 100 мг внутрь 1 раз в сутки. Рекомендуемая доза для детей составляет 3 мг/кг/сут (максимальная – 100 мг/сут). У пациентов с почечной недостаточностью требуется снижение дозы (табл. 10).

Конечной целью лечения HBeAg-позитивных пациентов является достижение сероконверсии HBeAg. Во время лечения тесты для оценки функции печени должны проводиться каждые 3 мес., а определение уровня HBV ДНК – каждые 3–6 мес. Определение в крови HBeAg и анти-HBe следует проводить в конце 1-го года лечения и затем каждые 3–6 мес. Терапия может быть прекращена у пациентов с подтвержденной сероконверсией HBeAg (исчезновение из крови HBeAg и появление анти-HBe, выявленное 2 раза с интервалом 1–3 мес.), которые завершили как минимум 6-мес. курс консолидирующей терапии после появления в крови анти-HBe. Предполагается, что длительность ответа после прекращения терапии будет составлять от 70 до 90%. Вирусологический рецидив и обострения гепатита могут развиваться после прекращения терапии ламивудин [197], включая пациентов, у которых произошла сероконверсия HBeAg, и могут наблюдаться до 1 года после прекращения лечения. В связи с этим все пациенты после завершения лечения должны находиться под тщательным наблюдением (каждые 1–3 мес. в течение первых 6 мес., и далее каждые 3–6 мес.). Возобновление терапии ламивудин обычно эффективно у пациентов, у которых не развилась резистентность к препарату. В качестве альтернативы можно рассмотреть вопрос о назначении новых препаратов с более низким риском селекции резистентных штаммов.

Терапию можно продолжать у пациентов, у которых не произошла сероконверсия HBeAg и отсутствуют признаки «прорывной» инфекции, поскольку сероконверсия HBeAg может быть достигнута при увеличении длительности лечения [157–159]. Однако преимущества продолжения терапии должны быть сопоставлены с риском появления резистентных штаммов. При наличии новых противовирусных препаратов с более низким риском развития резистентности можно рассмотреть вопрос о переводе на альтернативное лечение, особенно у пациентов, которые получали ламивудин более 2 лет.

Таблица 10. Коррекция дозы аналогов нуклеозидов/нуклеотидов (АН) для взрослых в зависимости от клиренса креатинина

Клиренс креатинина, мл/мин	Рекомендуемая доза	
Ламивудин		
≥50	100 мг ежедневно	
30–49	100 мг первая доза, затем 50 мг 1 р/сут	
15–29	35 мг первая доза, затем 25 мг 1 р/сут	
5–14	35 мг первая доза, затем 15 мг 1 р/сут	
<5	35 мг первая доза, затем 10 мг 1 р/сут	
Адефовир		
≥50	10 мг ежедневно	
20–49	10 мг через день	
10–19	10 мг через 2 дня	
Пациенты, находящиеся на гемодиализе	10 мг каждую неделю после диализа	
Энтекавир	<i>Ранее не получавшие АН</i>	<i>Рефрактерные/резистентные к ламивудину</i>
≥50	0,5 мг 1 р/сут	1 мг 1 р/сут
30–49	0,25 мг 1 р/сут	0,5 мг 1 р/сут
10–29	0,15 мг 1 р/сут	0,3 мг 1 р/сут
<10 или пациенты, находящиеся на гемодиализе*, или пациенты, находящиеся на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе	0,05 мг 1 р/сут	0,1 мг 1 р/сут
Телбивудин		
≥50	600 мг 1 р/сут	
30–49	400 мг 1 р/сут	
<30	200 мг 1 р/сут	
Пациенты, находящиеся на гемодиализе	200 мг 1 р/сут после диализа	

Примечание: * принимается после гемодиализа

У пациентов с «прорывной» инфекцией, по возможности, следует проводить определение генотипической резистентности. Подавляющее большинство пациентов с подтвержденной резистентностью к ламивудину должны получать т.н. «терапию спасения» противовирусными препаратами, которые эффективны против ламивудин-резистентных штаммов HBV. У меньшего количества пациентов можно рассмотреть вопрос о прекращении терапии, особенно у пациентов с нормальным уровнем АЛТ или незначительным воспалением и отсутствием или минимальным фиброзом на биопсии до начала лечения [193, 194]. Пациенты с уровнем АЛТ и уровнем HBV ДНК, которые остаются значительно ниже, чем значения до начала лечения, могут какое-то время продолжать получать поддерживающую терапию ламивудином, не прибегая к «терапии спасения». Однако при этом следует помнить, что на фоне продолжающегося лечения будут возникать компенсирующие мутации, которые в последующем могут приводить к вирусологической «отдаче» и, возможно, к обострениям гепатита.

Конечная цель лечения HBeAg-негативных пациентов с ХГВ остается неизвестной. Рецидивы заболевания после прекращения терапии могут развиваться даже у пациентов с постоянно неопределяемым с помощью ПЦР уровнем HBV ДНК.

Учитывая необходимость проведения длительной терапии, ламивудин не является оптимальным препаратом первой линии для лечения пациентов с HBeAg-негативным ХГВ.

Предикторы ответа на терапию

У HBeAg-позитивных пациентов наиболее достоверным предиктором ответа на терапию является уровень АЛТ в сыворотке крови до начала лечения. По результатам анализа объединенных данных 4 исследований, включавших 406 пациентов, которые получали ламивудин в течение 1 года, частота сероконверсии HBeAg составила 2, 9, 21 и 47% соответственно у пациентов со следующими уровнями АЛТ: нормальный, 1–2×ВГН, 2–5×ВГН, и >5×ВГН; частота сероконверсии у 196 пациентов из группы плацебо с соответствующими уровнями АЛТ составила 0, 5, 11 и 14% [162].

Нежелательные явления

В целом, ламивудин обладает очень хорошей переносимостью. В исследованиях у пациентов, получавших ламивудин, были зарегистрированы разные нежелательные явления, включая небольшое (в 2–3 раза) повышение уровня АЛТ, однако в контрольной группе эти явления возникали с такой же частотой [154–156].

Адефовира дипивоксил (bis-POM PMEA)

Адефовира дипивоксил представляет собой обладающее высокой биодоступностью при приеме внутрь пролекарство и является аналогом нуклеотида (аденозинмонофосфата). Препарат может ингибировать активность как обратной транскриптазы, так и ДНК-полимеразы, и встраиваться в HBV ДНК, что приводит к преждевременному обрыву цепи и прекращению репликации. *In vitro* эксперименты и клинические исследования показали, что адефовир эффективно подавляет репликацию как дикого типа вируса, так и ламивудин-резистентных штаммов HBV. Следует отметить, что данный препарат в РФ не зарегистрирован.

Эффективность у различных категорий пациентов

1. HBeAg-позитивные пациенты с ХГВ (см. табл. 8)

В одном клиническом исследовании 3-й фазы 515 пациентов были рандомизированы в 1 из 3 групп лечения, которое они получали в течение 48 нед.: адефовир в дозе 10 мг, адефовир в дозе 30 мг или плацебо. Гистологический ответ наблюдался у 25% из группы плацебо, по сравнению с 53 и 59% пациентов, которые получали адефовир в дозе 10 и 30 мг соответственно ($p < 0,001$; адефовир 10 или 30 мг в сравнении с плацебо) [198]. Соответствующая частота сероконверсии HBeAg составила 12 и 14% для пациентов, получавших адефовир в дозе 10 и 30 мг, по сравнению с 6% в группе плацебо ($p = 0,049$ и $p = 0,011$ соответственно). Уровень HBV ДНК в сыворотке крови снизился в среднем на 0,6, 3,5, и 4,8 lg копий/мл, а нормализация уровня АЛТ наблюдалась у 16, 48 и 55% пациентов, которые получали плацебо, адефовир в дозе 10 мг и адефовир в дозе 30 мг соответственно ($p < 0,001$; плацебо в сравнении с адефовиром в любой из 2 доз). Профиль переносимости препарата во всех 3 группах был сходным, однако у 8% пациентов, получавших адефовир в дозе 30 мг, отмечалась нефротоксичность (увеличение уровня сывороточного креатинина на $\geq 0,5$ мг/дл выше исходного значения, установленное при 2 измерениях подряд). Эти данные продемонстрировали, что 1-летний курс лечения адефовиром эффективен у пациентов с HBeAg-позитивным ХГВ, а также то, что доза 10 мг обладает более благоприятным соотношением «риск/преимущества». Суммарная частота сероконверсии HBeAg увеличивалась в течение второго и третьего года, однако

точное количество пациентов, у которых произошла сероконверсия HBeAg, осталось неизвестным.

В нескольких исследованиях у 20–50% пациентов, получающих адефовир в дозе 10 мг, зарегистрирована первичная неэффективность терапии, указывающая на то, что данная доза адефовира может быть недостаточной [123].

2. HBeAg-негативные пациенты с ХГВ (см. табл. 9)

В одном клиническом исследовании 3-й фазы 184 пациента были рандомизированы в соотношении 2:1 в 2 группы лечения: адефовир в дозе 10 мг или плацебо. На 48-й нед. частота ответов на терапию в группе адефовира была значимо выше, чем в группе плацебо: гистологический ответ 64% против 33% ($p < 0,001$); нормализация уровня АЛТ 72% против 29% ($p < 0,001$); и уровень HBV ДНК, не определяемый с помощью ПЦР, 51% против 0% ($p < 0,001$) [199]. Пациенты, которые в течение первого года получали адефовир, на 2-м году были рандомизированы в 2 группы: продолжение лечения адефовиром в дозе 10 мг или плацебо [200]. На 96-й нед. доля пациентов с неопределяемым уровнем HBV ДНК увеличилась до 71% в группе, которая продолжала получать адефовир, и уменьшилась до 8% в группе, где терапия была прекращена. Предварительные данные, полученные для 55 пациентов, которые завершили 4-летний курс лечения, и для 70 пациентов, которые завершили 5-летний курс лечения адефовиром, показали, что уровень HBV ДНК был неопределяемым у 65 и 67%, а нормализация уровня АЛТ наблюдалась у 70 и 69% пациентов в группах 4-летнего и 5-летнего лечения соответственно [201].

3. Дети

Клинические исследования адефовира у детей в настоящее время продолжаются.

4. Пациенты с декомпенсированным циррозом

Адефовир не изучался в качестве терапии первой линии у пациентов с декомпенсированным циррозом печени.

5. Пациенты с ламивудинорезистентным ХГВ

а. Пациенты с декомпенсированным циррозом и после трансплантации печени. В исследовании, включающем 128 пациентов с декомпенсированным циррозом печени и 196 пациентов с рецидивом гепатита В после трансплантации печени, добавление в терапию адефовира сопровождалось снижением

ем уровня HBV ДНК в сыворотке крови на 3–4 lg, которое сохранялось на протяжении всего курса терапии [202]. Среди пациентов, которые завершили 48-нед. курс лечения, уровень HBV ДНК, не определяемый с помощью ПЦР, наблюдался у 81% пациентов до трансплантации и 34% пациентов после трансплантации печени, а нормальный уровень АЛТ – у 76 и 49% пациентов соответственно. Улучшение оценки по шкале Child–Pugh зарегистрировано более чем у 90% пациентов до трансплантации, а 1-летняя выживаемость составила 84% для пациентов до трансплантации и 93% для пациентов после трансплантации печени. Результаты последующего наблюдения за 226 пациентами, ожидающими пересадки печени, показали, что подавление репликации вируса сохранялось у 65% пациентов после 96 нед. терапии и сопровождалось улучшением оценки как по шкале Child–Pugh, так и на модели терминальной стадии заболевания печени (MELD) [203].

б. Пациенты с компенсированным ХГВ.

В пилотном исследовании, включавшем пациентов с компенсированным ХГВ и резистентностью к ламивудину, не было обнаружено различий в уровне подавления репликации вируса или нормализации уровня АЛТ, между пациентами, которые получали комбинацию ламивудин + адефовир, и пациентами, получавшими монотерапию адефовиром [204]. В то же время у пациентов, которые прекратили прием ламивудина, наблюдалась более высокая вероятность выраженного повышения уровня АЛТ в течение первых 12 нед. монотерапии адефовиром. Кроме того, результаты недавно проведенных исследований показали, что переход на адефовир у пациентов с ламивудин-резистентным ХГВ сопровождается более высоким риском формирования резистентности к адефовиру, чем при добавлении адефовира к терапии ламивудином [123, 204].

с. Коинфекция ВИЧ/НВВ. Показано, что добавление адефовира к существующим режимам терапии ВИЧ, которые включали в себя ламивудин в дозе 150 мг 2 р/сут, эффективно снижает уровень HBV ДНК в сыворотке крови у пациентов с коинфекцией ВИЧ/НВВ, включая ламивудин-резистентный ХГВ [205].

Длительность ответа на терапию и отдаленные исходы у пациентов, получающих адефовир

Длительность сероконверсии HBeAg изучалась у 76 пациентов, которые получали адефовир в среднем 80 нед. (от 30 до 193 нед.) и затем после завершения терапии наблюдались в среднем в течение 52 нед. (от 5 до 125 нед.). Сероконверсия HBeAg

сохранялась у 69 пациентов (92%). Наблюдаемая высокая частота длительности адефовир-индуцированной сероконверсии HBeAg, возможно, связана с большой продолжительностью лечения (в среднем 80 нед.) и, что более важно, с длительной терапией уже после сероконверсии HBeAg (в среднем 41 нед.) [206].

Среди HBeAg-негативных пациентов подавление вирусной репликации сохранялось только у 8% пациентов, которые прекратили терапию адефовиром после 1-летнего курса [200]. У подавляющего большинства пациентов, продолжавших лечение до 5 лет, сохранялся достигнутый ранее ответ, однако после первого года лечения прирост частоты ответа на терапию был минимальным. Исчезновение из крови HBsAg наблюдалось у 5% пациентов после 4–5 лет непрерывного лечения [201]. Более того, длительная терапия сопровождалась уменьшением степени выраженности фиброза. Тем не менее, у 2% пациентов развилась ГЦК, указывая на то, что длительная противовирусная терапия не позволяет полностью предотвратить риск возникновения ГЦК.

Резистентность к адефовиру

Резистентность во время терапии адефовиром формируется медленнее, по сравнению с терапией ламивудином. Так, в исследованиях 3-й фазы после 1 года лечения не было обнаружено ни одной мутации, определяющей резистентность к адефовиру [207]. Однако описаны новые мутации, вызывающие резистентность к адефовиру (замена аспарагина на треонин [N236T] и аланина на валин или треонин [A181V/T]) [208, 209]. Согласно объединенным данным 5 исследований, включая 3 исследования с применением комбинации ламивудин + адефовир у пациентов с ламивудин-резистентным ХГВ, совокупная частота развития резистентности к адефовиру составила 15% к 192-й нед. [210]. В клиническом исследовании 3-й фазы совокупная вероятность развития генотипической резистентности к адефовиру у HBeAg-негативных пациентов за 1, 2, 3, 4 и 5 лет составила 0, 3, 11, 18 и 29% соответственно [201]. В последних исследованиях, проведенных с использованием более чувствительных методов, были обнаружены мутации резистентности к адефовиру после 1 года лечения и частота генотипической резистентности после 2 лет терапии, превышающая 20% [123, 211]. В этих исследованиях резистентность к адефовиру была выявлена преимущественно у пациентов с предшествующей резистентностью к ламивудину, которые были переведены на монотерапию адефовиром.

In vitro исследования показали, что адефовир-резистентные мутации снижают чувствительность

к этому препарату всего в 3–15 раз [208, 209]. Однако в клинических исследованиях было обнаружено, что при этом у пациентов могут наблюдаться вирусологическая отдача, обострения гепатита и даже развитие печеночной недостаточности [212]. Установленные факторы риска возникновения резистентности к адефовиру включают в себя субоптимальное подавление репликации вируса и последующую монотерапию [123, 211]. Последовательная терапия ламивудином и затем адефовиром также способствует селекции штаммов HBV, резистентных одновременно к обоим препаратам [212].

В *in vitro* экспериментах и клинических исследованиях выявлено, что адефовир-резистентные штаммы HBV сохраняют чувствительность к ламивудину и энтекавиру [209]. Однако у пациентов с предшествующей резистентностью к ламивудину, у которых сформировалась резистентность к адефовиру после перехода на монотерапию этим препаратом, повторно появлялись ламивудин-резистентные мутации вскоре после возобновления терапии ламивудином [212]. Описаны отдельные случаи, когда переход с адефовира на тенофовир приводил к уменьшению уровня HBV ДНК в сыворотке крови. Это, возможно, связано с более высокой дозой тенофовира (300 мг) по сравнению с дозой адефовира (10 мг). Результаты описания серии случаев показали, что у 2 пациентов с адефовир-резистентным ХГВ наблюдался ответ на терапию энтекавиrom с уменьшением концентрации HBV ДНК до неопределяемого уровня [123].

Режим дозирования

Рекомендуемая доза адефовира для взрослых с сохраненной функцией почек (клиренс креатинина >50 мл/мин) составляет 10 мг внутрь 1 раз в сутки. У пациентов с почечной недостаточностью необходимо увеличивать интервал дозирования (см. табл. 10). В настоящее время адефовир не разрешен для применения у детей. Адефовир в дозе 10 мг не способен подавлять репликацию ВИЧ.

У пациентов с HBeAg-положительным ХГВ терапия может быть прекращена при наличии подтвержденной сероконверсии HBeAg и завершении дополнительной 6-мес. консолидирующей терапии. Терапию можно продолжать у пациентов без сероконверсии HBeAg, у которых при этом сохраняется подавление репликации вируса (неопределяемый уровень HBV ДНК).

У пациентов с HBeAg-негативным ХГВ для сохранения ответа на терапию требуется длительное лечение (>1 года) [200].

У большинства пациентов с ламивудин-рези-

стентным ХГВ, особенно у лиц с декомпенсированным циррозом или рецидивом гепатита В после трансплантации печени, необходимо проводить длительную терапию. В последнее время увеличивается количество данных, указывающих на то, что терапию ламивудином следует продолжать неопределенно долго после добавления адефовира, для того чтобы уменьшить риск развития резистентности к адефовиру.

Приблизительно у 30% пациентов, которые ранее не получали аналоги нуклеозидов (АН), наблюдается первичная неэффективность терапии адефовиrom, которой считается снижение уровня HBV ДНК менее чем на 2 lg после 6 мес. терапии [213]. Для этих пациентов следует рассмотреть вопрос о применении альтернативных препаратов.

Предикторы ответа на терапию

Ретроспективный анализ данных, полученных в 2 клинических исследованиях 3-й фазы, показал, что у пациентов, получавших адефовир, снижение уровня HBV ДНК в сыворотке крови было сравнимым для всех 4 основных генотипов HBV (A–D) [214]. Ограниченное количество данных позволяет предположить, что HBeAg-положительные пациенты с высоким уровнем АЛТ до начала лечения имеют более высокую вероятность достижения сероконверсии HBeAg.

Нежелательные явления

Адефовир в дозе 10 мг хорошо переносится пациентами и имеет сходный с плацебо профиль побочных эффектов, установленный в клинических исследованиях 3-й фазы. Нефротоксичность была зарегистрирована у 3% пациентов с компенсированным ХГВ после 4–5 лет непрерывной терапии адефовиrom, а также у 12% пациентов после трансплантации печени и у 28% пациентов с декомпенсированным циррозом в течение первого года лечения [201, 202]. Вопрос о том, связана ли более высокая частота нефротоксичности в последних двух группах пациентов с сопутствующим применением нефротоксичных препаратов, прогрессированием декомпенсированного цирроза (гепаторенальный синдром) или прямым действием адефовира на почки, остается нерешенным. Независимо от этого, у пациентов с медицинскими состояниями/заболеваниями, которые предрасполагают к развитию почечной недостаточности, а также у всех пациентов, получающих адефовир более 1 года, следует каждые 3 мес. определять уровень креатинина в сыворотке крови. Более частый контроль должен проводиться у пациентов с имеющейся почечной недостаточностью.

Энтекавир (Бараклюд®)

Энтекавир представляет собой карбоциклический аналог 2-дезоксигуанозина, который подавляет репликацию HBV на 3 различных этапах: прайминг ДНК-полимеразы HBV, обратная транскрипция (-)цепи HBV ДНК с прегеномной РНК и синтез (+)цепи HBV ДНК. В *in vitro* исследованиях показано, что энтекавир обладает более высокой активностью, чем ламивудин и адефовир, а также эффективен против ламивудинорезистентных штаммов HBV, хотя его активность в отношении этих штаммов ниже, чем в отношении дикого типа HBV [215].

Эффективность у различных категорий пациентов

1. HBeAg-позитивные пациенты с ХГВ (см. табл. 8)

В клиническом исследовании 3-й фазы 715 пациентов с компенсированным ХГВ были рандомизированы в 1 из 2 групп лечения: энтекавир в дозе 0,5 мг 1 р/сут или ламивудин в дозе 100 мг 1 р/сут. На 48-й нед. в группе энтекавира, по сравнению с группой ламивудина, наблюдалась значительно более высокая частота гистологического (72% против 62%), вирусологического [уровень HBV ДНК, не определяемый с помощью ПЦР] (67% против 36%) и биохимического (68% против 60%) ответов. В то же время частота сероконверсии HBeAg в этих группах была сходной: 21% против 18% [216]. Среди пациентов, у которых наблюдалось подавление вирусной репликации, но которые при этом оставались HBeAg-позитивными, продолжение лечения в течение 2-го года привело к сероконверсии HBeAg у 11% пациентов в группе энтекавира и 13% в группе ламивудина. Уровень HBV ДНК, не определяемый с помощью ПЦР, сохранялся у 81% против 39%, и нормализация уровня АЛТ произошла у 79% против 68% пациентов, которые продолжали терапию энтекавиром и ламивудином соответственно [217].

2. HBeAg-негативные пациенты с ХГВ (см. табл. 9)

В клиническом исследовании 3-й фазы 648 пациентов с компенсированным ХГВ были рандомизированы в 1 из 2 групп лечения: энтекавир в дозе 0,5 мг 1 р/сут или ламивудин в дозе 100 мг 1 р/сут. На 48-й нед. в группе энтекавира, по сравнению с группой ламивудина, наблюдалась значительно более высокая частота гистологического (70% против 61%), вирусологического (90% против 72%) и биохимического (78% против 71%) ответов [218].

3. Пациенты с декомпенсированным циррозом / рецидивом гепатита В после трансплантации печени

Исследования безопасности и эффективности энтекавира у пациентов с декомпенсированным циррозом печени в настоящее время продолжаются.

4. Пациенты с ламивудинорезистентным ХГВ

В клиническом исследовании 2-й фазы, которое проводилось с целью определения оптимальной дозы энтекавира, препарат эффективно подавлял репликацию ламивудинорезистентных штаммов HBV, но для этого потребовалась более высокая доза (1,0 мг) [219]. В позднее проведенном исследовании 286 HBeAg-позитивных пациентов с сохраняющейся вирусемией на фоне лечения ламивудином, были рандомизированы в 1 из 2 групп лечения: энтекавир в дозе 1,0 мг 1 р/сут или ламивудин в дозе 100 мг 1 р/сут. На 48-й нед. в группе энтекавира, по сравнению с группой ламивудина, наблюдалась значительно более высокая частота гистологического (55% против 28%), вирусологического (21% против 1%) и биохимического (75% против 23%) ответов [220].

5. Пациенты с адефовирорезистентным ХГВ

In vitro исследования показали, что энтекавир эффективно подавляет репликацию адефовирорезистентных штаммов HBV [209]. В настоящее время имеется всего одно исследование, в котором показана эффективность энтекавира у пациентов с адефовирорезистентным ХГВ [123].

Длительность ответа на терапию

У HBeAg-позитивных пациентов, у которых сероконверсия HBeAg произошла на первом году лечения, и которые прекратили терапию через 48 нед., приблизительно 70% пациентов оставались HBeAg-негативными [216, 217]. Консолидирующая терапия не была включена в клинические исследования 3-й фазы. Данные по длительности ответа на терапию у HBeAg-негативных пациентов отсутствуют, однако, скорее всего, в случае прекращения терапии после 1 года у большинства пациентов будут развиваться рецидивы заболевания.

Резистентность к энтекавиру

В 2 клинических исследованиях 3-й фазы вирусологический прорыв редко регистрировался у пациентов, ранее не получавших АН, и наблюдался всего у 3% пациентов в течение 96 нед. терапии энтекавиром. Мутации, определяющие резистентность одновременно к ламивудину и энтекавиру,

были обнаружены только у 2 (<1%) пациентов, тогда как мутации резистентности только к ламивудину были выявлены у 3 пациентов [221]. Тем не менее, в исследованиях 3-й фазы, включавших рефрактерных к ламивудину пациентов, вирусологический прорыв после 48 и 96 нед. лечения обнаруживался у 7 и 16% пациентов соответственно [220, 221]. Установлено, что резистентность к энтекавиру формируется в 2 этапа: на первом этапе возникает мутация M204V/I, после чего происходят следующие замены аминокислот: rtI169, rtT184, rtS202 или rtM250 [222]. *In vitro* эксперименты показали, что мутации в позициях 169, 184, 202 или 250 сами по себе оказывают минимальный эффект на чувствительность к энтекавиру. Однако чувствительность к энтекавиру снижается в 10–250 раз при сочетании одной из этих мутаций с мутациями резистентности к ламивудину и в >500 раз при сочетании 2 и более мутаций резистентности к энтекавиру с мутациями резистентности к ламивудину. Учитывая это, при переводе пациентов на энтекавир следует отменять терапию ламивудином, для того чтобы уменьшить риск развития резистентности к энтекавиру. *In vitro* исследования показали, что энтекавирорезистентные штаммы HBV остаются чувствительными к адефовиру, однако имеется очень мало клинических данных по эффективности адефовира у пациентов с энтекавирорезистентным ХГВ.

Режим дозирования

Одобренная доза энтекавира для пациентов, ранее не получавших АН, составляет 0,5 мг внутрь 1 раз в сутки, а для пациентов, резистентных/рефрактерных к ламивудину, 1,0 мг внутрь 1 раз в сутки. У пациентов с клиренсом креатинина <50 мл/мин следует проводить коррекцию дозы энтекавира (см. табл. 10).

Предикторы ответа на терапию

Энтекавир одинаково эффективно снижает уровень HBV ДНК в сыворотке крови и улучшает гистологическую картину в печени у представителей монголоидной и европеоидной расы, у пациентов с любыми генотипами HBV (A–D), а также у пациентов с различными уровнями HBV ДНК и АЛТ до начала лечения. Тем не менее, частота сероконверсии HBeAg была ниже у пациентов с нормальным уровнем АЛТ и составляла 12, 23 и 39% у пациентов с соответствующими уровнями АЛТ до начала лечения: <2×ВГН, 2–5×ВГН, и >5×ВГН [223].

Нежелательные явления

В клинических исследованиях энтекавир продемонстрировал профиль безопасности, сходный с

таковым ламивудина [216, 218]. В исследованиях на грызунах, которые получали дозы, в 3–40 раз превышающие дозы у человека, наблюдалось увеличение частоты развития аденом легкого, глиом головного мозга и ГЦК [224]. До настоящего времени различий в частоте развития ГЦК и других новообразований между пациентами, получавшими энтекавир, и пациентами, получавшими ламивудин, не обнаружено.

L-дезокситимидин (Телбивудин/LdT, Себиво®)

Телбивудин является аналогом нуклеозида (L-тимидина), который обладает высокой активностью в отношении HBV. Клинические исследования показали, что телбивудин более активно подавляет репликацию HBV, чем ламивудин [225–228]. Однако применение телбивудина сопровождается высокой частотой развития резистентности, а также перекрестной резистентностью к ламивудину. В связи с этим монотерапия телбивудином в настоящее время играет ограниченную роль в лечении ХГВ.

Эффективность у различных категорий пациентов

1. HBeAg-позитивные пациенты с ХГВ (см. табл. 8)

В клиническом исследовании 3-й фазы (n=921) значительно большее количество пациентов, которые получали телбивудин, имели уровень HBV ДНК, не определяемый с помощью ПЦР, по сравнению с пациентами, получавшими ламивудин: 60% против 40% и 54% против 38% после 1 и 2 лет терапии соответственно [227, 228]. В группе телбивудина также чаще наблюдалась нормализация уровня АЛТ, чем в группе ламивудина: 77% против 75% (различие незначимо) и 67% против 61% ($p<0,05$) после 1 и 2 лет терапии соответственно. Однако различий в частоте сероконверсии HBeAg в конце 1-го и 2-го года лечения между пациентами, получавшими телбивудин и ламивудин, обнаружено не было: 26% против 23% и 34% против 29% пациентов соответственно.

2. HBeAg-негативные пациенты с ХГВ (см. табл. 9)

В клиническом исследовании 3-й фазы, включавшем 446 HBeAg-негативных пациентов, доля пациентов, у которых уровень HBV ДНК не определялся с помощью ПЦР, была значительно выше в группе телбивудина, по сравнению с группой ламивудина: 88% против 71% и 79% против 53%,

после 1 и 2 лет терапии соответственно [227, 228]. Нормализация уровня АЛТ наблюдались в 74% против 79% случаев (незначимое различие) и в 75% против 67% случаев ($p < 0,05$) после 1 или 2 лет терапии телбивудином и ламивудином соответственно.

Резистентность к телбивудину

Развитие резистентности при применении телбивудина связано с мутациями в участке YMDD. До настоящего времени обнаружена только одна мутация резистентности к телбивудину – M204I (но не M204V) [225]. Несмотря на то что телбивудин характеризуется более низкой частотой развития резистентности, чем ламивудин, она все равно остается значительной и экспоненциально увеличивается после первого года терапии. В клиническом исследовании 3-й фазы генотипическая резистентность после 1 и 2 лет лечения наблюдалась у 4,4% и 21,6% HBeAg-положительных пациентов и у 2,7% и 8,6% HBeAg-негативных пациентов, получавших телбивудин, по сравнению с 9,1 и 35% HBeAg-положительных и 9,8 и 21,9% HBeAg-негативных пациентов, получавших ламивудин. Более низкая частота развития резистентности в группе ламивудина, по сравнению с предыдущими клиническими исследованиями ламивудина [160], возможно, связана с тем, что тестирование проводилось только у пациентов с вирусологическим прорывом, а также с тем, что для выявления мутаций резистентности использовался менее чувствительный метод (прямое секвенирование).

Режим дозирования

Одобренная доза телбивудина составляет 600 мг 1 раз в сутки. У пациентов с клиренсом креатинина < 50 мл/мин следует проводить коррекцию дозы (см. табл. 10).

Предикторы ответа на терапию

Предварительные данные позволяют предположить, что вирусологический ответ через 24 нед. лечения является наиболее важным предиктором вирусологического и биохимического ответов, а также частоты резистентности через 96 нед. [229]. Однако, даже среди пациентов, с уровнем HBV ДНК, не определяемым методом ПЦР на 24-й нед., резистентность к телбивудину через 96 нед. наблюдается у 4% пациентов.

Нежелательные явления

Телбивудин хорошо переносится пациентами и имеет профиль безопасности, сравнимый с таковым ламивудина [225].

Другие препараты

Эмтрицитабин (FTC)

Эмтрицитабин представляет собой мощный ингибитор репликации ВИЧ и HBV. Эмтрицитабин был одобрен для лечения ВИЧ-инфекции в виде препаратов Эмтрива® (содержит только FTC) и Трувада® (комбинация FTC и тенофовира в одной таблетке). Из-за структурного сходства с ламивудином (ЗТС) при применении FTC возникают такие же мутации резистентности, что и при применении ламивудина.

В одном исследовании, включавшем 248 пациентов (63% из них были HBeAg-положительными), которые получали эмтрицитабин в дозе 200 мг 1 р/сут, была зарегистрирована значительно более высокая частота гистологического (62% против 25%), вирусологического [уровень HBV ДНК, не определяемый с помощью ПЦР] (54% против 2%) и биохимического (65% против 25%) ответов на 48-й нед., по сравнению с группой плацебо, однако частота сероконверсии HBeAg в этих группах была одинаковой (по 12%) [230]. Мутации в участке YMDD, определяющие резистентность к FTC, были обнаружены у 13% пациентов.

Тенофовир

Тенофовира дизопроксил fumarate представляет собой аналог нуклеотида, который был одобрен для лечения ВИЧ-инфекции в виде препаратов Виреад® (содержит только тенофовир) и Трувада® (комбинация тенофовира и эмтрицитабина в одной таблетке). Тенофовир имеет структурное сходство с адефовиrom. *In vitro* исследования показали, что тенофовир и адефовир обладают эквивалентной активностью. Поскольку тенофовир является менее нефротоксичным препаратом, то одобренная доза его намного выше дозы адефовира: 300 мг/сут в сравнении с 10 мг/сут. Это может быть объяснением более высокой противовирусной активности тенофовира в клинических исследованиях.

Ретроспективный анализ исследований, проведенных у ВИЧ-инфицированных, в который была включена подгруппа пациентов с коинфекцией HBV, продемонстрировал, что тенофовир приводит к значимому снижению уровня HBV ДНК. В нескольких исследованиях, включая 1 проспективное рандомизированное исследование с участием 52 ВИЧ-инфицированных с коинфекцией HBV, тенофовир приводил к более выраженному снижению уровня HBV ДНК в сыворотке крови, чем адефовир [231–235]. Сходные результаты были получены у ВИЧ-негативных пациентов с ламиву-

динорезистентным ХГВ [235, 236]. Также описаны случаи «вирусологической отдачи» после перевода пациентов с вирусологическим ответом с тенофовира на адефовир и случаи дальнейшего снижения вирусной нагрузки после перевода пациентов с неадекватным подавлением репликации вируса с адефовира на тенофовир [237]. Тенофовир в целом хорошо переносится пациентами, однако при его применении зарегистрированы редкие случаи развития синдрома Фанкони и почечной недостаточности [238].

Клевудин (LFMAU, 2'-фтор-5-метил-β-L-арабинофуранозил урацил)

Клевудин представляет собой аналог нуклеозида (пиримидина), который эффективно подавляет репликацию HBV в *in vitro* экспериментах и на животных моделях. Клинические исследования показали, что клевудин в дозе 30 мг 1 р/сут в течение до 24 нед. хорошо переносится пациентами. Уровень HBV ДНК в сыворотке крови, не определяемый с помощью ПЦР, в конце курса терапии наблюдался у 59% HBeAg-положительных и 92% HBeAg-негативных пациентов [239, 240]. Уникальной особенностью клебудина является длительность подавления вирусной репликации, сохраняющаяся до 24 нед. после отмены терапии у некоторых пациентов [226]. Тем не менее, в исследованиях клевудин не увеличивал частоту сероконверсии HBeAg, по сравнению с плацебо, а результаты *in vitro* исследований позволяют предположить, что данный препарат может способствовать появлению мутаций в участке YMDD.

Тимозин

Пептиды, выделенные из тимуса, могут стимулировать функцию Т-клеток. Клинические исследования показали, что тимозин хорошо переносится пациентами, однако данные по его эффективности являются противоречивыми [241–245].

Комбинированная терапия

Доказано, что комбинированная терапия более эффективна, чем монотерапия, при лечении ВИЧ-инфекции и хронического гепатита С (ХГС). Потенциальными преимуществами комбинированной терапии являются аддитивный или синергидный противовирусный эффект и снижение или задержка развития резистентности. К потенциальным недостаткам комбинированной терапии относятся более высокая стоимость, повышение токсичности и наличие лекарственных взаимодействий. В клинических исследованиях изуча-

лись различные комбинации противовирусных препаратов. До настоящего времени не доказано, что какой-либо из вариантов комбинированной терапии превосходит монотерапию и обеспечивает более высокую частоту стойкого ответа на терапию. Несмотря на то что некоторые комбинации препаратов снижают частоту развития резистентности к ламивудину, по сравнению с монотерапией ламивудином, однако пока отсутствуют данные, которые бы подтверждали, что комбинированная терапия будет снижать частоту резистентности к противовирусным препаратам, которые при применении их в виде монотерапии имеют низкий риск развития резистентности.

Стандартный ИНФ-α или пегИНФ-α + ламивудин

Пациенты, ранее не получавшие лечение

Проведено 5 крупных клинических исследований (1 с использованием стандартного ИНФ-α и 4 с использованием пегИНФ-α; 4 исследования у HBeAg-положительных пациентов и 1 исследование у HBeAg-негативных пациентов), в которых комбинация ИНФ-α + ламивудин сравнивалась с монотерапией ламивудином или монотерапией ИНФ-α [51, 52, 152, 153, 156]. Во всех исследованиях при применении комбинированной терапии наблюдались более выраженное подавление вирусной репликации во время лечения и более высокая частота стойкого ответа после завершения терапии, по сравнению с монотерапией ламивудином, однако при этом отсутствовали различия в частоте стойкого вирусологического ответа после завершения терапии по сравнению с монотерапией ИНФ-α. Несмотря на то что комбинированная терапия характеризовалась более низкой частотой резистентности к ламивудину по сравнению с монотерапией ламивудином, тем не менее при применении комбинации препаратов все-таки наблюдалась низкая частота резистентности к ламивудину, тогда как у пациентов, которые получали монотерапию ИНФ-α, данное явление отсутствовало.

Пациенты, не ответившие на терапию ИНФ-α

Комбинированная терапия стандартным ИНФ-α и ламивудином не обладает более высокой эффективностью, чем монотерапия ламивудином при повторном лечении пациентов, не отвечающих на терапию ИНФ-α [173].

Таблица 11. Сравнение лекарственных препаратов, разрешенных для лечения ХГВ

Характеристика препаратов	ИНФ- α	Ламивудин	Адефовир	Энтекавир	Телбивудин
Показания					
НВеAg(+), нормальный уровень АЛТ	Не показан	Не показан	Не показан	Не показан	Не показан
НВеAg(+) ХГВ	Показан	Показан**	Показан	Показан	Показан**
НВеAg(-) ХГВ	Показан	Показан**	Показан	Показан	Показан**
Длительность терапии					
НВеAg(+) ХГВ	4–12 мес.	≥1 года****	≥1 года****	≥1 года****	≥1 года****
НВеAg(-) ХГВ	1 год	>1 года	>1 года	>1 года	>1 года
Способ применения					
Нежелательные реакции	Много	Незначительные	Потенциальная нефротоксичность	Незначительные	Незначительные
Резистентность к препарату					
Резистентность к препарату	–	~20% за 1 год ~70% за 5 лет	Нет в 1-й год 29% за 5 лет	<1% за 2 года***	~25% за 2 года
Стоимость*					
Стоимость*	Высокая	Низкая	Средняя	Высокая	Средняя

Примечание: * в расчете на 1 год терапии; ** менее предпочтительный препарат из-за высокой частоты резистентности; *** резистентность к энтекавиру наблюдалась в течение первого года у пациентов с предшествующей резистентностью к ламивудину; **** лечение в течение как минимум 12 мес. и ещё в течение минимум 6 мес. после сероконверсии НВеAg.

Ламивудин + адефовир

Пациенты, ранее не получавшие АН

В одном клиническом исследовании 115 пациентов были рандомизированы в 2 группы лечения: ламивудин + адефовир и монотерапия ламивудином. На 52-й нед. различий между этими группами в таких показателях, как уровень НВV ДНК в сыворотке крови, нормализация уровня АЛТ или частота сероконверсии НВеAg, обнаружено не было [246]. Результаты оценки на 104-й нед. также были сравнимыми в этих двух группах. В группах, получавших комбинированную терапию или монотерапию ламивудином, уровень НВV ДНК не определялся с помощью ПЦР у 14 и 26% пациентов, нормализация уровня АЛТ наблюдалась у 41 и 47% пациентов, сероконверсия НВеAg произошла у 20% против 13% пациентов [247]. Хотя генотипическая резистентность менее часто регистрировалась в группе, получавшей комбинированную терапию, однако у значительной доли пациентов были выявлены мутации в участке YMDD (15% против 43% в группе монотерапии ламивудином). Эти данные указывают на то, что комбинация ламивудин + адефовир в качестве терапии первой линии не обладает аддитивным или синергидным эффектом, и резистентность к ламивудину не может быть полностью предотвращена.

Пациенты с ламивудинорезистентным ХГВ

В одном небольшом клиническом исследовании, включавшем пациентов с компенсированным ХГВ, комбинация адефовир + ламивудин не превосходила монотерапию адефовиром с точки зрения снижения уровня НВV ДНК в сыворотке крови [248]. Однако в переходном периоде в группе комбинированной терапии обострения гепатита регистрировались менее часто. Более того, недавно полученные данные позволяют предполагать, что продолжение терапии ламивудином может снижать частоту развития резистентности к адефовиру [123, 204]. Таким образом, все большее количество данных подтверждают, что у пациентов с ламивудинорезистентным ХГВ добавление адефовира в терапию является более адекватным, чем переход на монотерапию адефовиром.

Ламивудин + телбивудин

В одном исследовании, проведенной у НВеAg-положительных пациентов, ранее не получавших АН, было продемонстрировано, что комбинация ламивудин + телбивудин по всем параметрам ответа на терапию уступала монотерапии телбивудином [225].

Рекомендации по лечению хронического гепатита В (табл. 11 и 12)

Существующая на сегодняшний день терапия ХГВ не приводит к эрадикации НВV и имеет огра-

Таблица 12. Рекомендации по лечению хронического гепатита В

HBsAg	HBV ДНК (ПЦР)	АЛТ	Стратегия лечения
(+)	>20 000 МЕ/мл	≤2 × ВГН	Низкая эффективность существующих режимов терапии. Наблюдение. Начинать лечение при повышении уровня АЛТ. Провести биопсию печени у пациентов >40 лет при стойком повышении уровня АЛТ до 2×ВГН или при наличии семейного анамнеза ГЦК. Начинать лечение при уровне HBV ДНК >20000 МЕ/мл и наличии умеренного/выраженного воспаления или выраженного фиброза.
(+)	>20 000 МЕ/мл	>2 × ВГН	Наблюдение в течение 3-6 мес.; начинать лечение при отсутствии спонтанного исчезновения из крови HBsAg. При компенсированном ХГВ провести биопсию печени до начала лечения. Немедленно начинать лечение при появлении желтухи или клинической декомпенсации. В качестве стартовой терапии можно использовать ИНФ-α/пегИНФ-α, LAM, ADV, ETV или LdT. LAM и LdT являются менее предпочтительными из-за высокой частоты развития резистентности. Конечная цель лечения – сероконверсия HBsAg → анти-HBe. Продолжительность терапии: • ИНФ-α – 16 нед. • пегИНФ-α – 48 нед. • LAM/ADV/ETV/LdT – минимум 1 год и продолжать терапию в течение минимум 6 мес. после сероконверсии HBsAg. При отсутствии ответа на терапию ИНФ-α или наличии противопоказаний к ИНФ-α перейти на ADV/ETV.
(-)	>20000 МЕ/мл	>2 × ВГН	Конечная цель лечения – не определена. Продолжительность терапии: • ИНФ-α/пегИНФ-α – 1 год • LAM/ADV/ETV/LdT – >1 года При отсутствии ответа на терапию ИНФ-α или наличии противопоказаний к ИНФ-α перейти на ADV/ETV.
(-)	>2000 МЕ/мл	1–2 × ВГН	Провести биопсию печени и начинать лечение при наличии умеренного/выраженного воспаления или выраженного фиброза.
(-)	≤2000 МЕ/мл	В пределах нормы	Наблюдение. Начинать лечение при повышении уровня HBV ДНК или уровня АЛТ.
+/-	Определяемый	Цирроз печени	Компенсированный: • при HBV ДНК >2000 МЕ/мл – начать лечение. В качестве стартовой терапии можно использовать LAM, ADV, ETV или LdT. LAM и LdT являются менее предпочтительными из-за высокой частоты развития резистентности. • при HBV ДНК <2000 МЕ/мл – проводить лечение при повышении уровня АЛТ. Декомпенсированный: согласовать лечение с отделением трансплантологии; предпочтительными препаратами являются LAM (или LdT) + ADV или ETV. Направить на трансплантацию печени.
+/-	Неопределяемый	Цирроз печени	Компенсированный: наблюдение. Декомпенсированный: направить на трансплантацию печени.

Примечание: LAM – ламивудин; ADV – адефовир; ETV – энтекавир; LdT – телбивудин.

нищенную долгосрочную эффективность. В связи с этим перед тем, как начать лечение, следует тщательно оценить такие характеристики, как возраст пациента, тяжесть поражения печени, вероятность ответа на терапию и возможные нежелательные явления. Терапия показана при наличии у пациента высокого риска развития в ближайшем будущем (5–10 лет) осложнений и смерти, связанных с

поражением печени, а также при высокой вероятности достижения стойкого подавления репликации вируса (вирусологического ответа) во время непрерывного курса лечения. Терапия также показана при наличии у пациента высокого риска развития в обозримом будущем (10–20 лет) осложнений и смерти, связанных с поражением печени, а также высокой вероятности достижения стойкого подавления реп-

Таблица 13. Ведение пациентов с ХГВ, резистентным к противовирусным препаратам

Предотвращение резистентности:	
<ul style="list-style-type: none"> • избегать необоснованного лечения; • в качестве стартовой терапии использовать высокоактивный противовирусный препарат с низкой частотой развития резистентности или комбинацию препаратов; • пациентов с первичной неэффективностью терапии переводить на альтернативную терапию 	
Наблюдение:	
<ul style="list-style-type: none"> • определять уровень HBV ДНК в сыворотке крови (ПЦР) каждые 3-6 мес. во время лечения; • проверять комплаентность у пациентов с вирусологическим прорывом; • подтверждать наличие резистентности к применяемым противовирусным препаратам с помощью генотипирования 	
Лечение	
Резистентность к ламивудину	Добавить адефовир или тенофовир Отменить ламивудин, перейти на Трувада* Отменить ламивудин, перейти на энтекавир (наличие мутаций, определяющих резистентность к ламивудину, предрасполагает к формированию резистентности к энтекавиру)**
Резистентность к адефовиру	Добавить ламивудин** Отменить адефовир, перейти на Трувада* Перейти на энтекавир или добавить энтекавир*,**
Резистентность к энтекавиру	Перейти на адефовир/тенофовир или добавить адефовир/тенофовир*
Резистентность к телбивудину***	Добавить адефовир или тенофовир Отменить телбивудин, перейти на Трувада Отменить телбивудин, перейти на энтекавир (наличие мутаций, определяющих резистентность к телбивудину, предрасполагает к формированию резистентности к энтекавиру)

Примечание: трувада (эмтрицитабин 200 мг + тенофовир 300 мг в одной таблетке);

* у пациентов с коинфекцией ВИЧ; *in vivo* данные у пациентов без ВИЧ-инфекции ограничены;

** длительность подавления вирусной репликации неизвестна, особенно у пациентов с предшествующей резистентностью к ламивудину;

*** отсутствуют клинические данные.

ликации вируса (вирусологического ответа) после завершения определенного курса лечения. Лечение не показано при наличии у пациента низкого риска развития в ближайшие 20 лет осложнений и смерти, связанных с поражением печени, а также низкой вероятности достижения стойкого подавления репликации вируса после завершения определенного курса лечения. Учитывая вариабельность клинического течения хронической HBV-инфекции, риск развития осложнений и смерти, связанных с поражением печени, и вероятность достижения ответа на терапию могут варьировать по мере прогрессирования у пациента ХГВ. В связи с этим крайне важным для оценки риска является непрерывное наблюдение за пациентом.

При выборе противовирусного препарата первой линии следует учитывать безопасность и эффективность терапии, риск развития лекарственной резистентности, стоимость терапии (лечение, наблюдение, лабораторные тесты и визиты в клинику), а также предпочтения пациента и лечащего врача, для женщин – планы по созданию семьи и рождению детей. Все «за» и «против» для лекарственных препаратов, разрешенных для лечения ХГВ, пред-

ставлены в табл. 11. Несмотря на отсутствие значительных различий в эффективности, пегИНФ- α , скорее всего, заменит стандартный ИНФ- α , учитывая более удобный режим дозирования пегИНФ- α . Ввиду высокой частоты развития резистентности во время длительной терапии, ламивудин и телбивудин являются менее предпочтительными препаратами, за исключением случаев, когда планируется короткий курс терапии. Хотя тенофовир пока не одобрен для лечения ХГВ, появляющиеся данные свидетельствуют о том, что его профиль безопасности сходен с таковым адефовира, а активность в отношении дикого типа вируса, а также ламивудин-резистентных штаммов HBV, сравнима или даже превосходит таковую адефовира. Наконец, несмотря на то, что использование комбинаций препаратов кажется более логичным подходом к терапии, однако ни один из режимов комбинированной терапии, изученных до настоящего времени, не имеет явного превосходства перед монотерапией.

У пациентов, получающих терапию ИНФ- α , во время лечения должны проводиться анализы крови и тесты для оценки функции печени каждые 4 нед., определение уровня *тиреотропного гормона* (ТТГ)

и уровня HBV ДНК каждые 12 нед., а также определение HBeAg/анти-HBe у изначально HBeAg-позитивных пациентов каждые 24 нед. В течение первых 24 нед. после завершения терапии анализы крови, тесты для оценки функции печени, определение уровня ТТГ и уровня HBV ДНК, а также определение HBeAg/анти-HBe у изначально HBeAg-позитивных пациентов, должны проводиться каждые 12 нед.

У пациентов, получающих аналоги нуклеозидов, во время лечения должны проводиться тесты для оценки функции печени каждые 12 нед., определение уровня HBV ДНК каждые 12–24 нед., а также определение HBeAg/анти-HBe у изначально HBeAg-позитивных пациентов каждые 24 нед. Кроме того, у пациентов, получающих адефовир или тенофовир, следует каждые 12 нед. определять уровень сывороточного креатинина. Тест на HBsAg должен проводиться каждые 6–12 мес. у HBeAg-негативных пациентов с постоянно не определяемым с помощью ПЦР уровнем HBV ДНК в сыворотке крови.

Рекомендации по лечению ХГВ: показания для проведения терапии и выбор противовирусных препаратов (см. табл. 12):

15. Пациенты с HBeAg-позитивным ХГВ

а. Уровень АлАТ $>2 \times$ ВГН или умеренное/выраженное воспаление по данным биопсии и уровень HBV ДНК $>20\,000$ МЕ/мл. У этих пациентов следует рассмотреть вопрос о проведении терапии (I):

- терапию следует отложить на 3–6 мес. у лиц с компенсированным заболеванием печени для определения вероятности спонтанной сероконверсии HBeAg (II-2);
- у пациентов с выраженным повышением уровня АлАТ, сопровождающимся желтухой, следует незамедлительно начать терапию (III);
- в качестве стартовой терапии можно использовать любой из 6 зарегистрированных противовирусных препаратов, однако предпочтение следует отдавать пегИИФ- α , адефовиру или энтекавиру (I).

б. Постоянно нормальный или минимально повышенный ($<2 \times$ ВГН) уровень АлАТ. Этим пациентам лечение, как правило, не показано (I):

- у пациентов с колебаниями или минимальным повышением уровня АлАТ, особенно у лиц в возрасте >40 лет, можно рассмотреть вопрос о проведении биопсии печени (II-3);
- терапию можно начинать при наличии умеренного или выраженного воспаления или

выраженного фиброза по данным биопсии печени (I).

с. Дети с уровнем АлАТ $>2 \times$ ВГН. У этих пациентов следует рассмотреть вопрос о проведении терапии при сохранении данного повышения уровня АлАТ в течение >6 мес. (I):

- в качестве стартовой терапии можно использовать ИИФ- α или ламивудин (I).

16. У пациентов с HBeAg-негативным ХГВ (уровень HBV ДНК $>20\,000$ МЕ/мл и уровень АлАТ $>2 \times$ ВГН) следует рассмотреть вопрос о проведении терапии (I):

- у HBeAg-негативных пациентов с низким уровнем HBV ДНК (2 000–20 000 МЕ/мл) и пограничным или минимально повышенным уровнем АлАТ следует рассмотреть вопрос о проведении биопсии печени (II-2);
- терапию можно начинать при наличии умеренного/выраженного воспаления или выраженного фиброза по данным биопсии печени (I);
- в качестве стартовой терапии можно использовать любой из 6 зарегистрированных противовирусных препаратов, однако учитывая необходимость длительного лечения, предпочтение следует отдавать пегИИФ- α , адефовиру или энтекавиру (I – для пегИИФ- α , адефовира, энтекавира и телбивудина; II-1 для ИИФ- α и ламивудина).

17. У пациентов, не ответивших на предшествующую терапию стандартным или пегилированным ИИФ- α , может быть проведено повторное лечение с применением аналогов нуклеозидов (АН) при условии соответствия пациентов перечисленным выше критериям (I).

18. Пациенты с первичной неэффективностью терапии, о чем свидетельствует снижение уровня HBV ДНК менее чем на 2 log после 6 мес. терапии АН, должны быть переведены на альтернативные противовирусные препараты (III).

19. Пациенты с прорывной инфекцией на фоне терапии АН (см. табл. 13):

- следует оценить комплаентность и возобновить лечение у пациентов с длительными перерывами в лечении (III);
- по возможности следует провести подтверждающий тест на наличие мутаций, определяющих резистентность, для того чтобы дифференцировать первичную неэффективность терапии от прорывной инфекции и определить наличие штаммов с множественной лекарственной устойчиво-

- стью (у пациентов, которые ранее получили более одного АН) (III);
- у всех пациентов с вирусологическим прорывом следует рассмотреть вопрос о проведении «терапии спасения» (II-2);
 - у пациентов, не имевших четких показаний для проведения терапии ХГВ, у которых заболевание печени остается компенсированным, можно рассмотреть вопрос об отмене терапии, однако их следует тщательно наблюдать и возобновлять терапию при развитии у них тяжелых обострений гепатита (III).
20. Лечение пациентов с ламивудин/телбивудино-резистентным ХГВ:
- а. При использовании адефовира терапию ламивудином (или телбивудином) следует продолжать неопределенно долго, для того чтобы снизить риск развития обострений гепатита во время переходного периода и риск развития в последующем резистентности к адефовиру (II-3 для ламивудин-резистентного ХГВ; III для телбивудин-резистентного ХГВ).
 - б. При использовании энтекавира терапию ламивудином или телбивудином следует отменить, поскольку наличие мутаций, определяющих резистентность к ламивудину/телбивудину, будет увеличивать риск формирования резистентности к энтекавиру (II-3 для ламивудин-резистентного ХГВ; III для телбивудин-резистентного ХГВ).
21. Лечение пациентов с адефовир-резистентным ХГВ:
- а. У пациентов, ранее не получавших другие АН, в терапию можно добавить ламивудин или энтекавир (III).
 - б. У пациентов с предшествующей резистентностью к ламивудину, у которых ламивудин был отменен при переходе на адефовир, в терапию можно добавить ламивудин, однако при этом длительность ответа на терапию остается неизвестной и сохраняется вероятность повторного появления мутаций, определяющих резистентность к ламивудину (II-2).
22. Лечение пациентов с энтекавирорезистентным ХГВ:
- а. Можно применять адефовир, поскольку в *in vitro* исследованиях показана активность этого препарата в отношении энтекавир-резистентных штаммов HBV, однако клинические данные в настоящее время отсутствуют (II-3).
23. Пациенты с компенсированным циррозом: у пациентов с уровнем АЛТ $>2 \times$ ВГН, а также у пациентов с нормальным или минимально повышенным уровнем АЛТ и высоким уровнем HBV ДНК (>2000 МЕ/мл) следует рассмотреть вопрос о проведении терапии (II-2).
- а. У пациентов с компенсированным циррозом печени следует использовать АН, поскольку при применении ИНФ- α существует риск развития печеночной недостаточности, обусловленной обострениями гепатита. Учитывая необходимость длительной терапии, предпочтение следует отдавать адефовиру или энтекавиру (II-3).
24. Пациенты с декомпенсированным циррозом печени.
- Следует немедленно начать терапию АН, которые быстро подавляют вирусную репликацию и характеризуются низким риском развития резистентности (II-1):
- а. В качестве стартовой терапии можно использовать ламивудин или адефовир, предпочтительнее в комбинации, с целью снижения риска развития резистентности и быстрого подавления вирусной репликации (II-2). Ламивудин можно заменить телбивудином, однако в настоящее время отсутствуют клинические данные, подтверждающие его безопасность и эффективность у пациентов с декомпенсированным циррозом печени.
 - б. Энтекавир может рассматриваться в качестве адекватного препарата в такой ситуации, однако в настоящее время отсутствуют клинические данные, подтверждающие его безопасность и эффективность у пациентов с декомпенсированным циррозом печени (III).
 - в. Терапия должна быть согласована с отделением трансплантологии (III).
 - д. ИНФ- α /пегИНФ- α не должны использоваться у пациентов с декомпенсированным циррозом печени (II-3).
25. Пациентам, которые являются «неактивными носителями HBsAg», противовирусная терапия не показана, однако они должны находиться под медицинским наблюдением (см. рекомендацию №12) (II-2).
- ### Режимы дозирования
26. ИНФ- α и пегИНФ- α применяются в виде подкожных инъекций.
- а. Рекомендуются доза стандартного ИНФ- α для взрослых составляет 5 млн МЕ 1 р/сут

- или 10 млн МЕ 3 р/нед. Рекомендуемая доза пегИНФ- α 2а составляет 180 мкг 1 р/нед. (I).
- b. Рекомендуемая доза ИНФ- α для детей составляет 6 млн. МЕ/м² 3 р/нед. (максимальная разовая доза: 10 млн. МЕ) (I). ПегИНФ- α не разрешен для лечения ХГВ у детей.
- c. Рекомендуемая длительность терапии при HBeAg-положительном ХГВ составляет 16 нед. для стандартного ИНФ- α и 48 нед. для пегИНФ- α (I).
- d. Рекомендуемая длительность терапии при HBeAg-отрицательном ХГВ составляет 48 нед., как для стандартного ИНФ- α , так и для пегИНФ- α (II-3).
27. Ламивудин применяется внутрь.
- a. Рекомендуемая доза ламивудина для взрослых с сохраненной функцией почек и без коинфекции ВИЧ составляет 100 мг 1 р/сут (I). У пациентов со скоростью клубочковой фильтрации <50 мл/мин необходимо проводить коррекцию дозы (см. табл. 10) (I).
- b. Рекомендуемая доза ламивудина для детей составляет 3 мг/кг в сутки (максимальная разовая доза: 100 мг/сут) (I).
- c. Рекомендуемая доза ламивудина для пациентов с коинфекцией ВИЧ составляет 150 мг 2 р/сут. Ламивудин должен использоваться только в комбинации с другими антиретровирусными препаратами (I).
28. Адефовир применяется внутрь.
- a. Рекомендуемая доза адефовира для взрослых с сохраненной функцией почек составляет 10 мг 1 р/сут. (I) У пациентов со скоростью клубочковой фильтрации <50 мл/мин необходимо проводить коррекцию дозы (см. табл. 10).
29. Энтекавир применяется внутрь.
- a. Рекомендуемая доза энтекавира для взрослых с сохраненной функцией почек составляет 0,5 мг 1 р/сут у пациентов, ранее не получавших ламивудин, и 1,0 мг 1 р/сут у пациентов, рефрактерных/резистентных к ламивудину (I). У пациентов со скоростью клубочковой фильтрации <50 мл/мин необходимо проводить коррекцию дозы (см. табл. 10).
30. Телбивудин применяется внутрь.
- a. Рекомендуемая доза телбивудина для взрослых с сохраненной функцией почек составляет 600 мг 1 р/сут. (I). У пациентов со скоростью клубочковой фильтрации <50 мл/мин необходимо проводить коррекцию дозы (см. табл. 10).
31. Длительность терапии аналогами нуклеозидов.
- a. HBeAg-положительный ХГВ – терапия должна продолжаться до тех пор, пока у пациента не произойдет сероконверсия HBeAg, и еще в течение минимум 6 мес. после появления в крови анти-HBe (I).
- После отмены терапии необходимо проводить тщательное наблюдение пациентов на предмет развития рецидивов (I).
- b. HBeAg-отрицательный ХГВ – терапия должна продолжаться до исчезновения HBsAg (I).
- c. Компенсированный цирроз печени – данные пациенты должны получать длительную терапию. Однако лечение может быть прекращено у HBeAg-положительных пациентов с подтвержденной сероконверсией HBeAg, которые получили минимум 6 мес. консолидирующей терапии, и у HBeAg-отрицательных пациентов при подтвержденном исчезновении у них HBsAg (II-3).
- В случае прекращения терапии обязательным является тщательное наблюдение пациентов на предмет развития вирусологического рецидива и обострения гепатита (II-3).
- d. Декомпенсированный цирроз печени и рецидив гепатита В после трансплантации печени – рекомендуется пожизненная терапия (II-3).

Особые категории пациентов

Коинфекция HBV/HCV

В настоящее время имеется крайне мало информации по лечению коинфекции HBV/HCV, поэтому дать какие-либо рекомендации по этому вопросу не представляется возможным [249–251]. В 2 исследованиях стандартного ИНФ- α и рибавирина не было выявлено различий в частоте стойкого вирусологического ответа HCV-инфекции на терапию между пациентами с коинфекцией HBV/HCV и пациентами, инфицированными только HCV. Тем не менее, зарегистрированы случаи вирусологической отдачи, т.е. повышение уровня HBV ДНК после его первичного снижения, а также возобновление репликации HBV у пациентов, у которых до лечения уровень HBV ДНК был неопределяемым.

Коинфекция HBV/HDV

Первичной целью лечения является подавление репликации HDV, которое обычно сопровождается нормализацией уровня АЛТ и уменьшением

активности воспалительно-некротического процесса по данным биопсии печени. Единственным препаратом, разрешенным для лечения *хронического гепатита D* (ХГД), является ИНФ- α . В одном клиническом исследовании у пациентов, получавших высокую дозу ИНФ- α (9 млн МЕ 3 р/нед.), наблюдалась более высокая частота вирусологического, биохимического и гистологического ответов на терапию, по сравнению с пациентами, которые получали ИНФ- α в дозе 3 млн МЕ 3 р/нед., и пациентами в группе плацебо [252]. Несмотря на то что у большинства пациентов, получавших высокую дозу ИНФ- α , в последующем наблюдались вирусологические рецидивы, улучшение гистологической картины печени сохранялось в течение 10 лет после завершения терапии [253]. Результаты 2 недавно проведенных исследований подтверждают эффективность применения пегИНФ- α при ХГД, при этом в одном исследовании было показано, что добавление рибавирина не улучшает ответ на терапию [254, 255].

В клинических исследованиях с участием небольшого количества пациентов установлено, что ламивудин не подавляет репликацию HDV [256].

Исходя из имеющихся данных, можно говорить о том, что применение ИНФ- α в высокой дозе (9 млн МЕ 3 р/нед.) или пегИНФ- α в течение 1 года обладает длительными преимуществами у пациентов с ХГД.

Коинфекция HBV/ВИЧ

При клинических исследованиях у пациентов с коинфекцией HBV/ВИЧ была зарегистрирована более низкая частота ответа на терапию стандартным ИНФ- α , чем у пациентов, инфицированных только HBV [257]. У пациентов, отвечающих на терапию, наблюдается более высокое среднее количество CD4-клеток, чем у пациентов с отсутствием первичного ответа. Предполагается, что пегИНФ- α будет обладать сходной или даже более высокой эффективностью, чем стандартный ИНФ- α .

Ламивудин, эмтрицитабин и тенофовир являются АН с активностью в отношении, как ВИЧ, так и HBV [234, 258, 259]. Однако у пациентов с коинфекцией HBV/ВИЧ наблюдается высокая частота формирования резистентности HBV к ламивудину, которая достигает 90% за 4 года [259]. Тенофовир в комбинации с ламивудином или эмтрицитабином широко назначаются в качестве компонента ВААРТ у пациентов с коинфекцией HBV/ВИЧ. Кроме того, тенофовир обладает активностью против ламивудин-резистентных штаммов HBV [233] и снижает частоту резистентности к ламивудину при применении его в комбинации [260].

Адефовир при применении в дозе, одобренной для лечения ХГВ (10 мг), обладает незначительной активностью в отношении ВИЧ. По результатам небольших исследований, до настоящего времени не было обнаружено резистентности ВИЧ к адефовиру при его применении длительностью до 144 нед. [261]. Энтекавир не обладает активностью в отношении ВИЧ. Телбивудин также не действует на ВИЧ, однако этот препарат не должен использоваться у пациентов с коинфекцией HBV/ВИЧ из-за риска селекции мутации M204I в участке YMDD.

Учитывая, что режимы антиретровирусной терапии могут включать в себя препараты с активностью в отношении HBV, выбор терапии ХГВ целесообразно основывать на том, проводится ли или запланирована терапия ВИЧ-инфекции. У HBeAg-положительных пациентов, которым не требуется ВААРТ, или которые хорошо контролируются на ВААРТ, не включающей препарат с активностью против HBV в качестве терапии первой линии, учитывая ограниченную длительность лечения, может рассматриваться пегИНФ- α , однако в такой ситуации также могут использоваться адефовир или энтекавир. Как правило, рекомендуется, чтобы у кандидатов на терапию ИНФ- α количество CD4 клеток составляло >500/мкл. Пациенты с более низким количеством CD4 клеток или HBeAg-негативные пациенты могут быть подходящими кандидатами на терапию адефовиром или энтекавиром. Наконец, у HBeAg-негативных пациентов, которым в будущем может потребоваться терапия ВИЧ-инфекции, следует рассмотреть возможность более раннего начала ВААРТ.

У пациентов, которым запланирована ВААРТ, лучше всего использовать режим, включающий в себя препарат(ы), активные против HBV. Большинство экспертов рекомендует использовать 2 препарата, в то время как другие эксперты считают, что у пациентов с низким уровнем HBV ДНК может быть достаточно и одного препарата. У пациентов с циррозом печени, которые недавно начали ВААРТ, предпочтительно использование 2 препаратов, учитывая риск развития клинически значимого обострения гепатита в условиях восстановления иммунной системы. В случае подтвержденной резистентности к ламивудину у пациентов, которые уже получают ВААРТ, предпочтительно добавление в терапию тенофовира или адефовира.

При прекращении терапии ХГВ, особенно при отсутствии сероконверсии HBeAg, могут развиваться обострения гепатита. В связи с этим при изменении режима ВААРТ не следует прекращать терапию препаратами, активными в отношении HBV, без замены их другим препаратом с активно-

стью против HBV, за исключением случаев, когда у пациента произошла сероконверсия HBeAg, и пациент завершил курс консолидирующей терапии адекватной длительности.

Рекомендации по лечению пациентов с коинфекцией HBV/ВИЧ:

32. Пациенты, соответствующие критериям ХГВ, должны получать соответствующую терапию (III).

- У пациентов с колебаниями или небольшим повышением уровня АЛТ (1–2×ВГН) следует рассмотреть вопрос о проведении биопсии печени (II-3).

33. Пациенты, которые не получают ВААРТ и которым не предполагается ее назначение в ближайшем будущем, должны получать противовирусные препараты, которые не действуют на ВИЧ, такие как пегИНФ- α , адефовир или энтекавир. Несмотря на то что телбивудин не действует на ВИЧ, он не должен применяться в данной ситуации (II-3).

34. Пациенты, у которых запланирована терапия и HBV, и ВИЧ-инфекции, должны получать препараты, активные в отношении обоих вирусов. Предпочтение следует отдавать комбинациям ламивудин + тенофовир или эмтрицитабин + тенофовир (II-3).

35. У пациентов, уже получающих эффективный режим ВААРТ, который не включает в себя препарат, активный против HBV, можно применять пегИНФ- α , адефовир или энтекавир (II-3).

36. У пациентов с резистентностью к ламивудину в терапию следует добавить тенофовир или адефовир (III).

37. При изменении режима ВААРТ не следует прекращать терапию препаратами, активными в отношении HBV, без замены их другим препаратом с активностью против HBV, за исключением случаев, когда у пациента произошла сероконверсия HBeAg, и пациент завершил курс консолидирующей терапии адекватной длительности (II-3).

Противовирусная профилактика у носителей HBV, получающих иммуносупрессивную или цитотоксическую терапию

Возобновление репликации HBV с увеличением уровня HBV ДНК и АЛТ наблюдается у 20–50% носителей HBV, получающих иммуносупрессивную или противоопухолевую химиотерапию. В большинстве случаев обострения гепатита протекают бессимптомно, однако в исследованиях зарегистрированы случаи обострения гепатита с

появлением желтухи и даже развитием печеночной недостаточности и летальных исходов [262–264]. Возобновление репликации HBV наиболее часто наблюдается при использовании режимов химиотерапии, включающих кортикостероиды [265]. Более того, имеются сообщения о реактивации гепатита у HBsAg-положительных пациентов, которые получали внутриартериальную химиоэмболизацию по поводу ГЦК и другие иммуносупрессивные препараты, такие как ритуксимаб для лечения лимфомы, а также инфликсимаб и другие антагонисты фактора некроза опухоли (ФНО) по поводу ревматоидного артрита или воспалительных заболеваний кишечника [264, 266, 267]. В клинических исследованиях, включая 1 контролируемое исследование, показано, что профилактическая терапия ламивудином может уменьшать частоту реактивации HBV, тяжесть сопутствующих обострений гепатита и смертность [264, 268–271]. До начала химиотерапии или иммуносупрессивной терапии у лиц с высоким риском инфицирования HBV должно проводиться тестирование на HBsAg (см. табл. 2). Профилактическая противовирусная терапия должна назначаться носителям HBV в начале курса противоопухолевой химиотерапии или курса иммуносупрессивной терапии ограниченной длительности и продолжаться в течение как минимум 6 мес. после его завершения. В одном исследовании были зарегистрированы случаи вирусологического рецидива после отмены терапии ламивудином у пациентов с высоким уровнем HBV ДНК до начала химиотерапии [272]. HBsAg-положительные лица с уровнем HBV ДНК >2000 МЕ/мл до начала химиотерапии должны продолжать противовирусную терапию до тех пор, пока не будут достигнуты целевые показатели, используемые при лечении ХГВ.

В одном небольшом исследовании у большинства HBsAg-положительных пациентов после трансплантации почек наблюдалось повышение уровня HBV ДНК в сыворотке крови, которое потребовало назначения терапии ламивудином [271]. В проведенных до настоящего времени исследованиях акцент делался на изучении ламивудина. Однако в качестве альтернативных препаратов можно использовать адефовир или энтекавир, особенно у пациентов, которым предполагается проведение курса терапии длительностью >12 мес., при котором имеется более высокий риск развития резистентности к ламивудину. В целом, предпочтение следует отдавать ламивудину и энтекавиру, учитывая их быстрое начало действия и отсутствие нефротоксичности. ИНФ- α не должен использоваться в данной ситуации из-за наличия у него миелосупрессивного эффекта и риска развития обострений гепатита.

Реактивация HBV может наблюдаться у HBsAg-негативных пациентов, но с наличием в крови анти-HBc и анти-HBs, а также пациентов, у которых в крови обнаруживаются только анти-HBc, однако представляет собой редкое явление, поэтому имеющейся в настоящее время информации недостаточно для того, чтобы рекомендовать рутинную профилактику у таких пациентов [262, 264].

Рекомендации по лечению носителей HBV, которым требуется иммуносупрессивная или цитотоксическая терапия:

38. У пациентов с высоким риском инфицирования HBV (см. рекомендацию №1) до начала химиотерапии или иммуносупрессивной терапии должно проводиться тестирование на HBsAg (II-3).
39. Профилактическая противовирусная терапия должна назначаться носителям HBV в начале курса противоопухолевой химиотерапии или курса иммуносупрессивной терапии ограниченной длительности.
 - a. Пациенты с исходным уровнем HBV ДНК <2000 МЕ/мл должны продолжать терапию в течение минимум 6 мес. после завершения химиотерапии или иммуносупрессивной терапии (III).
 - b. Пациенты с высоким исходным уровнем HBV ДНК (>2000 МЕ/мл) должны продолжать терапию до тех пор, пока не будут достигнуты целевые показатели, используемые при лечении ХГВ у пациентов с нормальной функцией иммунной системы (III).
 - c. Можно использовать ламивудин или телбивудин, если предполагаемая длительность терапии составляет <12 мес. (I для ламивудина; III для телбивудина).
 - d. Предпочтение следует отдавать адефовиру или энтекавиру, если предполагаемая длительность терапии составляет >12 мес. Энтекавир характеризуется более быстрым началом действия, чем адефовир, и, возможно, является более подходящим препаратом в данной ситуации (III).
 - e. Следует избегать применения ИНФ- α , учитывая наличие у этого препарата миелосупрессивного эффекта (II-3).

Клинически манифестный острый гепатит В (ОГВ)

В общем, противовирусная терапия не требуется при клинически манифестном ОГВ, поскольку у >95% взрослых с ОГВ и нормальной функцией иммунной системы наступает спонтанное выздо-

вление. Данные, полученные при описании небольших серий случаев с/без сравнения с пациентами, не получавшими лечение (исторический контроль), показали, что ламивудин увеличивает выживаемость пациентов с тяжелым или фульминантным гепатитом В [273, 274]. В одном проспективном рандомизированном контролируемом исследовании ИНФ- α противовирусная терапия не снижала частоту прогрессирования ОГВ в ХГВ, потому что у всех исследованных пациентов наблюдалось выздоровление [275].

Несмотря на отсутствие адекватно спланированных исследований, можно утверждать, что у всех пациентов с фульминантным гепатитом В следует проводить терапию аналогами нуклеозидов, учитывая их безопасность, а также тот факт, что многим из этих пациентов в конечном итоге потребуется трансплантация печени. На конференции НИИ по HBV-инфекции (2006 г.) также было предложено проводить противовирусную терапию у пациентов с затяжным и тяжелым течением ОГВ (увеличение МНО и выраженная желтуха, сохраняющаяся >4 нед.) [4]. Обоснованными препаратами выбора могут быть ламивудин или телбивудин, учитывая их безопасность и скорость действия, а также предполагаемую небольшую продолжительность терапии, за исключением пациентов, которым будет проводиться трансплантация печени. Также можно использовать энтекавир. Адефовир не может считаться оптимальным выбором из-за его медленно-го действия и потенциальной нефротоксичности. ИНФ- α противопоказан из-за наличия риска ухудшения течения гепатита и частых нежелательных явлений при его применении.

Рекомендации по лечению пациентов с клинически манифестным ОГВ

40. Терапия показана только пациентам с фульминантным гепатитом В, а также пациентам с затяжным и тяжелым течением ОГВ (III).
41. Предпочтение следует отдавать ламивудину, телбивудину или энтекавиру (II-3).
 - a. Терапия должна продолжаться до подтверждения исчезновения из крови HBsAg или неопределенно долго у пациентов, которым планируется трансплантация печени (II-1).
 - b. Применение ИНФ- α противопоказано (III).

Список литературы размещен на сайте:
www.m-vesti.ru/kmax/km4-07.html

Комментарий

Предложенные вниманию читателей рекомендации *Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD)* представляют собой на сегодняшний день наиболее подробное руководство для клиницистов по диагностике и лечению гепатита В. Следует констатировать, что в последнее десятилетие в изучении этого весьма распространенного заболевания достигнут значительный прогресс, обусловленный в первую очередь широким внедрением вакцинации. В лечении хронической HBV-инфекции успехи скромнее, хотя введение в терапевтический арсенал пегинтерферонов и аналогов нуклеозидов существенно улучшило прогноз многих пациентов. Вместе с тем, полная элиминация вируса гепатита В (впрочем, как и других ДНК-вирусов) при хроническом инфицировании наблюдается редко и далеко не всегда обусловлена проводимым лечением. Поэтому задачи противовирусной терапии состоят в подавлении репликации вируса, нормализации биохимических параметров и улучшении гистологической картины печени, а в перспективе – в профилактике развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы.

При ознакомлении с рекомендациями AASLD необходимо обратить внимание на следующие факты.

1. На большей территории России доминирует HBV с генотипом D, характеризующийся высокой частотой мутаций в пресеге- и сеге-регионе генома, что проявляется, по сравнению с другими генотипами: а) доминированием HBeAg-негативных штаммов вируса; б) более низкой сывороточной концентрацией HBV ДНК; в) нередким волнообразным течением болезни. Следует учитывать, что HBe-негативный хронический гепатит В может быть поздней стадией HBV-инфекции, а следовательно, чаще сопровождается более выраженным поражением печени.

2. Для оценки биохимической активности гепатита предложены новые нормы АЛТ: 30 МЕ для мужчин и 19 МЕ для женщин. Это основано на исследованиях по корреляции биохимических и

гистологических изменений при хроническом гепатите В.

3. Наряду с традиционными факторами определения прогноза хронического гепатита В важная роль отводится количественному содержанию HBV ДНК в сыворотке – вирусной нагрузке. Этот показатель коррелирует с вероятностью развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы, в том числе у HBe-негативных пациентов с постоянно нормальной активностью АЛТ.

4. Лечение интерфероном- α может быть рекомендовано «идеальному» пациенту: с коротким анамнезом болезни, отсутствием сопутствующих заболеваний, низкой вирусной нагрузкой, высокой активностью АЛТ, без выраженного фиброза. В России таких больных немного, учитывая доминирование вирусного генотипа D и ряд медико-социальных факторов. Однако назначение интерферона- α позволяет провести фиксированный по времени курс противовирусной терапии и, в случае достижения вирусологического ответа, рассчитывать на его сохранение на протяжении многих лет. Предпочтение целесообразно отдавать пегинтерферону- α ввиду удобства применения и большей эффективности.

5. Из аналогов нуклеозидов в России зарегистрированы ламивудин, энтекавир и телбивудин. При выборе препарата надо учитывать как эффективность, так и порог формирования резистентности к нему вируса, который по имеющимся на сегодняшний день данным наиболее высок у энтекавира.

В заключение считаю необходимым отметить, что вирусные инфекции должны лечиться противовирусными средствами, точно так же как бактериальные инфекции – антибактериальными препаратами. Замена этиотропного лечения суррогатными средствами недопустима. Настоящие рекомендации окажут практикующему врачу существенное подспорье как в определении показаний к терапии, так и в выборе оптимального препарата для конкретного пациента.

А. Буеверов,

старший научный сотрудник клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ММА им. И.М. Сеченова, эксперт Минздравсоцразвития России.