

УДК 616.36-002.12-578.91

Современные подходы к лечению больных хроническим гепатитом В

С.Ф. Галимова, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин

(Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

Modern approaches to the treatment of patients with chronic hepatitis B

S.F. Galimova, M.V. Mayevskaya, V.T. Ivashkin

Цель обзора. Представить современные рекомендации, позволяющие выбрать оптимальную схему противовирусной терапии для больного хроническим гепатитом В (ХГВ).

Основные положения. Хроническая HBV-инфекция представляет большую эпидемиологическую и экономическую проблему во всем мире. Цирроз печени (ЦП) и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) HBV этиологии служат причинами более 1 млн смертей и 5–10% трансплантаций печени ежегодно. Понимание роли вирусной нагрузки в развитии ЦП и ГЦК и появление на фармацевтическом рынке новых препаратов позволило усовершенствовать рекомендации по ведению больных с хронической HBV-инфекцией. Главный критерий эффективности *противовирусной терапии* (ПВТ) – величина вирусной нагрузки. Мониторинг HBV DNA на 12, 24, 48-й неделях лечения дает возможность составить прогноз его эффективности и определить риск развития резистентности к аналогам нуклеозидов/нуклеотидов.

В качестве кандидатов для проведения ПВТ рекомендуется рассматривать больных ХГВ с вирусной нагрузкой более 2000 МЕ/мл ($\approx 10\,000$ копий/мл) и/или повышением активности *аланинаминотрансферазы* (АлАТ), с признаками умеренных или тяжелых воспалительно-некротических изменений и/или фиброзом печени. Пациенты с ЦП рассматриваются в качестве кандидатов для ПВТ даже при нормальных значениях АлАТ независимо от величины вирусной нагрузки. Для больных с декомпенсированным ЦП препаратами выбора служат аналоги нуклеозидов/нуклеотидов. Новые аналоги нуклеозидов/нуклеотидов (телбивудин, энтекавир, тенофовир) обладают прямым противовирусным действием и хорошей переносимостью при длительном применении.

Заключение. Современные международные рекомендации по ведению больных с HBV-инфекцией позволяют повысить эффективность лечения посредством рационального применения противовирусных препаратов, улучшить выживаемость, уменьшить летальность и риск развития ЦП и ГЦК, оптимизировать затраты на лечение.

Ключевые слова: хронический гепатит В, противовирусная терапия, вирусная нагрузка, аналоги нуклеозидов/нуклеотидов.

The aim of review. To present up-to-date references, that allows to choose the optimal mode of antiviral therapy for patient with *chronic hepatitis B* (CHB).

Original positions. Chronic HBV-infection represents a major epidemiologic and economic problem all over the world. *Liver cirrhosis* (LC) and *hepatocellular carcinoma* (HCC) related to HBV infection are the causes for over 1 million deaths and 5–10% of transplantations of liver per year. The comprehension of the role of viral load in development of LC and HCC and introduction to the pharmaceutical market of new agents allow to improve guidelines on management of patients with chronic HBV-infection. The main criterion of efficacy of *antiviral therapy* (AVT) – the level of viral load. Monitoring of HBV DNA on the 12, 24, 48-th weeks of treatment enables to predict its efficacy and risk of development of resistance to nucleoside/nucleotides analogues.

It is recommended to consider patients with CHB with viral load of over 2000 ME/ml (≈ 10000 copies/ml) and/or elevation of *alanineaminotransferase* (ALT) activity, with signs of moderate to severe inflammatory-necrotic changes and/or liver fibrosis as candidates for AVT. Patients with LC are considered as candidates for AVT even at normal ALT levels irrespective of level of viral load. For decompensated LC patients nucleoside/nucleotides analogues are the drugs of choice. New analogues nucleoside/nucleotides (telbivudine, entecavir, tenofovir) have direct antiviral action and good tolerability at long application.

Conclusion. Modern international references on management of patients with HBV-infection allows to increase efficacy of treatment by of rational application of antiviral agents, to improve survival rate, to reduce mortality and risk of LC and HCC development, to optimize treatment cost.

Key words: chronic hepatitis B, antiviral therapy, viral load, nucleoside/nucleotides analogues.

С момента открытия Б. Бламбергом «австралийского антигена» прошло 44 года [1]. За этот отрезок времени определена распространенность HBV-инфекции в мире, изучены механизмы взаимодействия вируса гепатита В и организма человека и, что наиболее важно, синтезирован широкий спектр препаратов, обладающих прямым противовирусным действием в отношении HBV. Вместе с тем лечение больных *хроническим гепатитом В* (ХГВ) по-прежнему остается сложной клинической задачей. В свете новых представлений о роли вирусной нагрузки в развитии *цирроза печени* (ЦП) и *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК) [3, 8, 21], оценке эффективности лечения, а также с появлением на фармацевтическом рынке новых противовирусных препаратов стала очевидной необходимость пересмотра разработанных ранее рекомендаций по ведению пациентов с хронической HBV-инфекцией. Так, за последние годы было опубликовано несколько международных документов, созданных с участием практикующих врачей, экспертов и других сотрудников здравоохранения, занимающихся данной проблемой: рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD, 2007) [15], рекомендации Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени (EASL, 2008) [4], рекомендации Международного семинара по лечению больных хроническим гепатитом В аналогами нуклеозидов — «дорожная карта» (2007) и др. [10]. Учитывая изменения в подходах к тактике ведения таких пациентов, наиболее подробными и обоснованными представляются рекомендации EASL. Ниже будут затронуты вопросы выбора *противовирусной терапии* (ПВТ) и тактики ведения больных хроническим гепатитом В.

Показания к противовирусной терапии

Обсуждая проблему ПВТ, первоначально необходимо ответить на вопрос: нуждается ли пациент в лечении? В рекомендациях EASL показания к ПВТ для пациентов с HBeAg-положительным и HBeAg-негативным ХГВ учитывают три фактора — вирусную нагрузку, активность *аланинаминотрансферазы* (АлАТ), гистологическую активность и/или степень фиброза печени [4].

В качестве кандидатов для проведения ПВТ рекомендуется рассматривать больных ХГВ с вирусной нагрузкой более 2000 МЕ/мл ($\approx 10\,000$ копий/мл) и/или повышением активности АлАТ, с признаками умеренных или тяжелых воспалительно-некротических изменений и/или фиброзом печени (например, A2 и F2 по шкале METAVIR) согласно результатам биопсии печени или неинвазивных методов исследования. Также важно учитывать возраст, сопутствующие заболевания

и доступность противовирусных препаратов на фармацевтическом рынке страны.

Больные, не соответствующие указанным критериям, объединены в специальные группы:

1) *иммунотолерантные пациенты*: в большинстве случаев это лица в возрасте до 30 лет, с высокой вирусной нагрузкой (свыше 10^7 МЕ/мл) и стойко нормальными значениями аминотрансфераз, без признаков активности гепатита и указаний на ГЦК и ЦП в семейном анамнезе. Такие пациенты не нуждаются в неотложном проведении биопсии печени и противовирусном лечении, им показано динамическое наблюдение;

2) пациентам с *легким течением* ХГВ с активностью АлАТ, менее чем в 2 раза превышающей верхний лимит нормы, и умеренно выраженными гистологическими изменениями в печени (менее A2 и F2 по шкале METAVIR) проведение противовирусной терапии не обязательно. Показано динамическое наблюдение;

3) больные *компенсированным ЦП* и с определяемым уровнем HBV DNA могут рассматриваться в качестве кандидатов для противовирусной терапии даже в случае нормальных значений АлАТ, независимо от величины вирусной нагрузки (менее 2000 МЕ/мл или $\approx 10\,000$ копий/мл);

4) пациентам с *декомпенсированным ЦП* противовирусную терапию необходимо начинать в кратчайшие сроки. Данная категория лиц особенно остро нуждается в профилактике развития резистентности к аналогам нуклеозидов, а также в быстрой и выраженной супрессии репликации HBV, поскольку именно эти факторы ассоциируются с клиническим улучшением. При отсутствии эффекта от лечения у больных с тяжелым декомпенсированным ЦП рассматривается вопрос о трансплантации печени.

Цели лечения

Цели лечения хронического гепатита В заключаются в улучшении качества жизни и выживаемости пациентов посредством предотвращения прогрессирования в цирроз, декомпенсации цирроза, предупреждении развития ГЦК и снижении летальности. В клинической практике полная эрадикация HBV — задача трудновыполнимая ввиду способности вируса к существованию в форме сверхскрученной ковалентно замкнутой ДНК (cccDNA) в ядре гепатоцитов. Принимая во внимание этот факт, достижение поставленных целей возможно только при сочетании двух условий — стойкого подавления репликации HBV до уровня, не превышающего нижний лимит определения HBV DNA методом *полимеразной цепной реакции* (ПЦР), и улучшения гистологических изменений в печени. Наименьшую концентрацию HBV DNA, которая составляет 10–15 МЕ/мл (≈ 50 –75 копий/мл), можно измерить методом

ПЦР в режиме реального времени (real-time PCR). Отличительными чертами данного метода в сравнении с классической ПЦР служит отсутствие стадии электрофореза, что позволяет минимизировать риск контаминации продуктами ПЦР и таким образом резко уменьшить число ложноположительных результатов. При отсутствии возможности исследования вирусной нагрузки указанным методом эксперты рекомендуют пользоваться другими наиболее чувствительными доступными методами.

В идеале для HBeAg-положительных и для HBeAg-отрицательных пациентов конечная цель лечения — стойкое исчезновение HBsAg и/или HBsAg-сероконверсия, что приводит к полной и стойкой ремиссии заболевания и улучшает отдаленный прогноз. Для HBeAg-положительных пациентов благоприятным прогностическим фактором служит стойкая HBeAg-сероконверсия.

В последние десятилетия впервые была продемонстрирована роль вирусной нагрузки в прогрессировании хронического гепатита В в цирроз и развитии ГЦК [3, 21]. Так, в исследованиях REVEAL-HBV и других крупномасштабных проспективных исследованиях приведены доказательства прямой корреляционной зависимости между величиной вирусной нагрузки свыше 2000 МЕ/мл ($\approx 10\,000$ копий/мл) и риском развития ЦП и ГЦК независимо от присутствия HBeAg и активности АлАТ. Более того, указанная величина вирусной нагрузки представляет собой фактор риска развития ГЦК у пациентов с ХГВ без признаков цирроза. Также установлено, что стойкое подавление репликации HBV уменьшает риск формирования резистентности к аналогам нуклеозидов и повышает вероятность HBeAg-сероконверсии, исчезновения HBsAg как у HBeAg-положительных, так и у HBeAg-отрицательных пациентов. Приведенные факты стали предпосылкой для заключения экспертов о ключевой роли динамического количественного исследования HBV DNA в составлении прогноза течения хронической HBV-инфекции и оценке эффективности лечения [4]. В соответствии с этим новый подход в наблюдении за больными ХГВ заключается в мониторингировании вирусной нагрузки на определенных этапах лечения, что позволяет прогнозировать его эффективность, риск развития резистентности в случае применения аналогов нуклеозидов и своевременно вносить изменения в схему ПВТ.

Оценка эффективности лечения

Принимая во внимание изложенный выше принципиально новый подход к оценке эффективности лечения, выделяют следующие варианты ответа на противовирусную терапию [4].

Ответ на интерферонотерапию

- *Первичный ответ* оценивают через **12 нед** от начала лечения. Об *отсутствии первичного ответа* свидетельствует снижение величины вирусной нагрузки менее чем на $1\lg$ МЕ/мл (10 МЕ/мл или ≈ 50 копий/мл) по сравнению с исходным значением.

- *Вирусологический ответ* определяют на **24-й неделе** терапии как снижение вирусной нагрузки до величины, не превышающей 2000 МЕ/мл.

- Под *серологическим ответом* подразумевают HBeAg-сероконверсию у HBeAg-положительных пациентов.

Ответ на терапию аналогами нуклеозидов/нуклеотидов

- Под *отсутствием первичного ответа* понимают снижение вирусной нагрузки менее чем на $1\lg$ МЕ/мл (10 МЕ/мл или ≈ 50 копий/мл) по сравнению с исходной величиной через **12 нед** от начала лечения.

- *Вирусологическим ответом* принято считать отрицательный результат HBV DNA, полученный методом ПЦР в режиме реального времени на **48-й неделе** лечения.

- *Частичный вирусологический ответ* характеризуется снижением HBV DNA более чем на $1\lg$ МЕ/мл, но выявляемой методом ПЦР в режиме реального времени. Для пациентов, получающих лечение ламивудином и телбивудином, частичный вирусологический ответ оценивают на **24-й неделе** терапии, а при приеме энтекавира, адефовира или тенофовира (высокий генетический барьер) — на **48-й неделе** от момента начала лечения. Частичный вирусологический ответ служит аргументом в пользу пересмотра ПВТ.

- *Вирусологический прорыв* — увеличение величины HBV DNA более чем на $1\lg$ МЕ/мл в сравнении с наименьшим значением данного показателя за весь период лечения. В большинстве случаев за вирусологическим прорывом следует биохимический прорыв (повышение активности АлАТ). Причинами прорыва могут быть низкая приверженность пациента к лечению и развитие резистентности к препарату.

- *Резистентность HBV к аналогам нуклеозидов* характеризуется появлением мутантных штаммов вируса, обладающих низкой чувствительностью к применяемому аналогу нуклеозидов/нуклеотидов. Резистентность служит основной причиной отсутствия первичного ответа и вирусологического прорыва.

Современные схемы противовирусной терапии

Препараты, применяемые в лечении хронической HBV-инфекции, можно объединить в две группы.

А. **Препараты интерферона α** (стандартный и пегилированный интерферон)

Б. **Аналоги нуклеозидов/нуклеотидов:**

1) L-нуклеозиды: ламивудин, телбивудин, эмтрицитабин;

2) аналоги деоксигуанозина: энтекавир;

3) ациклические фосфонаты нуклеозидов: адефовир, тенофовир.

Из аналогов нуклеозидов/нуклеотидов в России зарегистрированы ламивудин (Зеффикс), телбивудин (Себиво), энтекавир (Бараклюд). Адефовир (Гепсера) и новый аналог нуклеозидов тенофовир (Вирид) на российском фармацевтическом рынке не зарегистрированы.

Эффективность всех препаратов оценивалась в рандомизированных контролируемых исследованиях. В настоящее время опубликованы результаты продолжительного лечения (3–5 лет) ламивудином, адефовиром, энтекавиром, телбивудином и тенофовиром. Однако, несмотря на большое количество клинических исследований, сравнение результатов длительной терапии данными препаратами вызывает трудности ввиду применения разных методов количественного определения HBV DNA.

У *НВеAg-позитивных* пациентов вирусологический ответ в виде отрицательного результата ПЦР через 1 год лечения *пегилированным интерфероном α* (ПЕГ-ИФН- α 2а), ламивудином, адефовиром, энтекавиром, телбивудином и тенофовиром составил 24, 36–39, 21, 67, 60 и 74% соответственно. НВеAg-сероконверсия наблюдалась у 30% пациентов на фоне интерферонотерапии и у 20% больных, леченных аналогами нуклеозидов/нуклеотидов. По мере увеличения продолжительности лечения частота НВеAg-сероконверсии возрастала, но вместе с тем отмечался и рост резистентности к аналогам нуклеозидов/нуклеотидов. Исчезновение HBsAg отмечено у 3–4% пациентов через 1 год терапии ПЕГ-интерфероном и у 3% больных, получавших лечение тенофовиром. На фоне приема ламивудина, адефовира, энтекавира и телбивудина HBsAg сохранялся на протяжении всего периода лечения [2, 7, 9, 11, 12, 17].

У *НВеAg-негативных* пациентов вирусологический ответ отмечен в 63, 72, 51, 90, 88 и 91% через 1 год терапии ПЕГ-ИФН- α 2а, ламивудином, адефовиром, энтекавиром, телбивудином и тенофовиром соответственно. Исчезновение HBsAg после 1 года лечения зарегистрировано у 3% пациентов, принимавших ПЕГ-ИФН- α 2а и ни у кого из больных на фоне приема ламивудина, адефовира, энтекавира, телбивудина и тенофовира [6, 13, 16, 19].

Таким образом, преимущества интерферонотерапии перед аналогами нуклеозидов/нуклеотидов — отсутствие риска развития резистентности, возможность достижения стойкого вирусологического ответа и исчезновение HBsAg, недостатки — высокая частота побочных эффектов и подкожный путь введения. Декомпенсированный цирроз печени, аутоиммунные заболевания, тяжелая депрессия, психоз — основные противопоказания к терапии препаратами интерферона α (табл. 1) [4].

Говоря об аналогах нуклеозидов/нуклеотидов, справедливо отметить, в первую очередь, риск развития резистентности, который ассоциируется с повышением активности трансаминаз и снижением эффективности лечения. Для удобства обозначения степени риска резистентности употребляется термин «генетический барьер». Чем выше генетический барьер, тем ниже риск развития мутаций HBV и соответственно вероятность резистентности. К препаратам с высоким генетическим барьером, обладающим высокой эффективностью против HBV, относят **энтекавир** и **тенофовир** [2, 18]. Указанные свойства позволили экспертам Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени рекомендовать данные препараты в качестве средств первой линии в лечении хронической HBV-инфекции [4].

Адефовир обладает меньшей эффективностью и более низким генетическим барьером в сравнении с тенофовиром [12].

Телбивудин — высокоэффективный ингибитор HBV, по противовирусной активности значительно превосходит ламивудин. Его эффективность

Таблица 1

Основные преимущества и недостатки препаратов ПЕГ-интерферона α и аналогов нуклеозидов/нуклеотидов

Показатель	Пегилированный интерферон α	Аналоги нуклеозидов/нуклеотидов
Преимущества	Определенная продолжительность лечения Отсутствие резистентности Более высокая частота НВе- и HBs-сероконверсии	Выраженное противовирусное действие Хорошая переносимость Пероральный путь введения
Недостатки	Умеренная противовирусная активность Плохая переносимость Подкожный путь введения	Неопределенная длительность лечения Риск резистентности Более низкая частота НВе- и HBs-сероконверсии

была доказана в исследовании GLOBE — самом крупном клиническом исследовании, продемонстрировавшем роль количественного определения HBV DNA на 24-й неделе терапии как фактора, влияющего на отдаленные последствия лечения. Так, вирусологический ответ на 24-й неделе терапии телбивудином позволяет прогнозировать эффективность лечения через 2 года. Установлено, что исходный уровень HBV DNA менее 9 lg копий/мл и активность АлАТ $\geq 2N$ у HBeAg-положительных больных хроническим гепатитом В и уровень HBV DNA менее 7 lg копий/мл у HBeAg-негативных пациентов до начала лечения телбивудином ассоциируются с высокой частотой вирусологического ответа в виде отрицательного результата ПЦР через 2 года терапии и низкой частотой резистентности. Частота развития резистентности к телбивудину при отрицательном результате ПЦР на 24-й неделе лечения у пациентов с HBeAg-положительным гепатитом В составила 4%, с HBeAg-негативным — 2%. То есть назначение телбивудина оптимально для пациентов с HBeAg-положительным и HBeAg-негативным гепатитом В с полным ответом на 24-й неделе лечения. Причиной развития резистентности к препарату в 80% случаев был частичный вирусологический ответ на 24-й неделе терапии. Важные преимущества телбивудина — безопасность и хорошая переносимость при длительном приеме, прогнозируемая эффективность [12].

Ламивудин также обладает противовирусным действием в отношении HBV, однако монотерапия характеризуется очень высокой частотой развития резистентности [14].

В повседневной практике трудности терапии связаны с выбором адекватной схемы лечения и определением ее длительности. С целью облегчения решения этой задачи предлагаются две стратегии ведения больных: первая предусматривает интерферонотерапию или терапию аналогами нуклеозидов/нуклеотидов с определенной продолжительностью лечения, вторая — лечение аналогами нуклеозидов/нуклеотидов неуточненной длительности.

Терапия препаратами пегилированного интерферона α или аналогами нуклеозидов/нуклеотидов с четко определенной продолжительностью лечения

Пегилированный интерферон α : 48-недельный курс рекомендуется преимущественно для HBeAg-положительных, реже для HBeAg-негативных больных, имеющих факторы высокой ожидаемой эффективности лечения. К их числу относят высокую активность АлАТ (более 3 N), показатель вирусной нагрузки HBV DNA менее $2 \cdot 10^6$ МЕ/мл ($\approx 10^7$ копий/мл) или 6,3 lg МЕ/мл и высокий индекс гистологической активности на момент начала лечения.

Как показали клинические исследования, комбинированная терапия ПЕГ-ИФН- α и ламивудином не имеет преимуществ перед монотерапией ПЕГ-ИФН- α . В связи с недостаточной информацией об эффективности и безопасности схем комбинированной терапии ПЕГ-ИФН- α с другими аналогами нуклеозидов/нуклеотидов данные виды лечения пока не рекомендуются.

Аналоги нуклеозидов/нуклеотидов: определенная продолжительность лечения в случае применения аналогов нуклеозидов/нуклеотидов применима только к пациентам с HBeAg-положительным гепатитом В, у которых в процессе противовирусного лечения произошла HBeAg-сероконверсия. К факторам, позволяющим прогнозировать HBeAg-сероконверсию, относят высокую активность АлАТ (более 3 N), показатель вирусной нагрузки менее $2 \cdot 10^6$ МЕ/мл ($\approx 10^7$ копий/мл) или 6,3 lg МЕ/мл и высокую гистологическую активность до начала лечения. После HBeAg-сероконверсии рекомендуется продлить лечение на период от 6 до 12 мес, предпочтительно на 12 мес. При соблюдении данной тактики стойкий ответ на лечение можно ожидать у 80% больных.

Отсутствие у пациента на момент начала лечения факторов, способствующих HBeAg-сероконверсии, не позволяет прогнозировать продолжительность противовирусной терапии.

Лечение аналогами нуклеозидов/нуклеотидов неопределенной длительности

Помимо пациентов с высокой ожидаемой эффективностью лечения, существует весьма большая группа больных с HBeAg-положительным и HBeAg-негативным ХГВ, ЦП, не имеющих факторов благоприятного ответа на лечение ($N \leq \text{АлАТ} < 3 N$, HBV DNA $> 2 \cdot 10^6$ МЕ/мл или $\approx 10^7$ копий/мл). Именно эти категории пациентов представляют наибольшую проблему для клиницистов с точки зрения выбора схемы ПВТ и решения вопроса о ее прекращении. Учитывая неопределенность длительности лечения (годы) таких пациентов, с целью минимизации риска развития резистентности к назначаемым средствам рекомендуется отдавать предпочтение препаратам с высоким генетическим барьером — тенофовиру или энтекавиру. Однако отдаленные результаты (5–10 лет) по эффективности и безопасности этих препаратов пока не известны. Особый акцент делается на необходимости поддержания на фоне лечения супрессии HBV DNA ниже концентрации, определяемой методом ПЦР в режиме реального времени.

Эффективность схем комбинированной терапии энтекавиrom и телбивудином, энтекавиrom и тенофовиrom, а также других аналогов нуклеозидов/нуклеотидов пока не определена.

Тактика ведения больных при неэффективности лечения

Очень важно разграничивать отсутствие первичного ответа (снижение вирусной нагрузки менее чем на 1 lg на 12-й неделе лечения), частичный вирусологический ответ и вирусологический прорыв [20].

Отсутствие первичного ответа чаще встречается на фоне лечения адефовиром (10–20%) и служит показанием для замены препарата на тенофовир или энтекавир. При применении ламивудина, телбивудина, энтекавира или тенофовира отсутствие первичного ответа встречается реже и, в первую очередь, требует уточнения приверженности больного к лечению. В случае приверженности рекомендуется исключить возможность появления мутантных штаммов HBV, резистентных к конкретному препарату. При подтверждении факта резистентности возможно изменение схемы терапии на препарат, эффективный против выявленных мутантных штаммов HBV.

Частичный вирусологический ответ возможен при применении любого из аналогов нуклеозидов/нуклеотидов и также требует уточнения приверженности пациента к лечению. При частичном вирусологическом ответе на 24-й неделе монотерапии ламивудином, адефовиром или телбивудином рекомендованы две тактики дальнейшего ведения: первая — замена на энтекавир или тенофовир, вторая — добавление к лечению препарата, не имеющего с ним перекрестной резистентности. Например, при отсутствии перекрестной резистентности можно добавить тенофовир к ламивудину или телбивудину либо добавить энтекавир к адефовиру. Частичный вирусологический ответ на 48-й неделе терапии препаратами с высоким генетическим барьером (энтекавир, тенофовир), по мнению некоторых экспертов, служит поводом для добавления второго препарата во избежание развития резистентности в более поздние сроки.

Результаты безопасности длительной комбинированной терапии энтекавиром и тенофовиром пока неизвестны.

Вирусологический прорыв — увеличение величины HBV DNA более чем на 1 lg ME/мл в сравнении с наименьшим значением данного показателя за весь период лечения. У пациентов с хорошей приверженностью к лечению вирусологический прорыв обусловлен развитием резистентности. Причинами последней могут быть мутации HBV, возникшие в результате ранее проводившейся терапии аналогами нуклеозидов/нуклеотидов, исходно высокая вирусная нагрузка у нелеченных пациентов, медленные темпы снижения HBV DNA и частичный вирусологический ответ на фоне терапии (рис. 1). Как показывают клинические исследования, мониторингирование HBV DNA способствует раннему обнаружению резистентности — еще до развития вирусологического прорыва (повышение активности АлАТ) и позволяет своевременно внести изменения в схему лечения.

При обнаружении резистентности рекомендуемая стратегия лечения заключается в добавлении второго препарата, обладающего высокой эффективностью и не имеющего перекрестной резистентности (табл. 2). Безопасность некоторых комбинаций препаратов пока неизвестна.

Резистентность к ламивудину: рекомендуется добавить тенофовир или адефовир.

Резистентность к адефовиру: целесообразно перейти на тенофовир (при его наличии) и добавить второй препарат без перекрестной резистентности. При выявлении мутации N236T добавить ламивудин или телбивудин, или энтекавир либо перейти на комбинированную терапию тенофовир + эмтрицитабин (в одной таблетке). При обнаружении мутации A181T/V добавить энтекавир (безопасность схемы тенофовир + энтекавир неизвестна) или перейти на комбинированную терапию тенофовиром и эмтрицитабином.

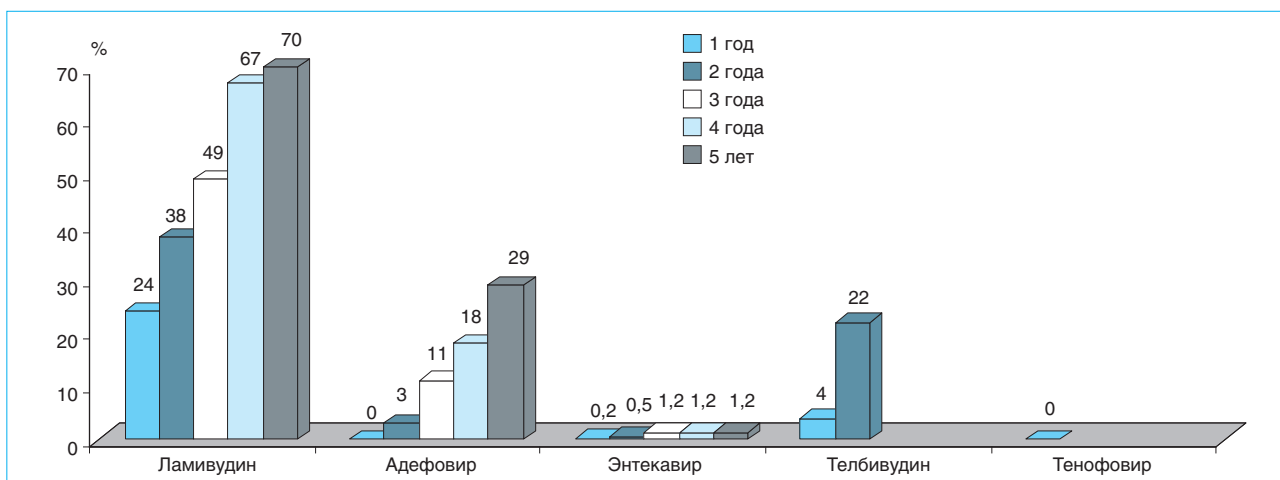


Рис. 1. Частота резистентности на фоне лечения аналогами нуклеозидов/нуклеотидов у пациентов, ранее не получавших противовирусное лечение

Таблица 2

Наиболее частые мутации HBV, ответственные за перекрестную резистентность к аналогам нуклеозидов/нуклеотидов [21]

Мутации HBV	Степень чувствительности				
	Ламивудин	Телбивудин	Энтекавир	Адефовир	Тенофовир
«Дикий тип»	S	S	S	S	S
M204I	R	R	I/R	S	S
L180M+M204I	R	R	I	S	S
A181T/V	I	S	S	R	S
N236T	S	S	S	R	I
L180M+M204V/I+I169T±V173L±M250V	R	R	R	S	S
L180M±M204V/I±T184G±S202I/G	R	R	R	S	S

Примечание. S — чувствительный препарат, I — промежуточная/сниженная чувствительность, R — резистентный.

Резистентность к телбивудину: добавить тенофовир или адефовир, если первый еще не зарегистрирован. Безопасность данной комбинации препаратов при длительном применении не установлена.

Резистентность к энтекавиру: добавить тенофовир, однако безопасность такого сочетания препаратов неизвестна.

Резистентность к тенофовиру: в литературе пока не описана. При ее обнаружении рекомендуется гено- и фенотипирование в экспертной лаборатории для выявления профиля перекрестной резистентности. Теоретически рекомендуется добавить ламивудин или телбивудин, или эмтрицитабин.

В обобщенном виде алгоритм ведения больных хроническим гепатитом В на фоне противовирусной терапии известен под названием «дорожная карта» — разработан в 2007 г. профессором Э.Б. Кифи (рис. 2) [10].

Ведение пациента на фоне лечения и после его отмены

Терапия пегилированным интерфероном α с четко определенной продолжительностью лечения. На фоне лечения рекомендуются ежемессячное проведение клинического анализа крови

и определение активности АлАТ, через 12 и 24 нед — количественное исследование HBV DNA. Пациентам с *HBeAg-позитивным гепатитом В* показано исследование HBeAg, анти-HBe на 24-й, 48-й неделях лечения и через 24 нед после его отмены. После обнаружения HBeAg-сероконверсии на фоне терапии ПЕГ-ИФН- α или аналогами нуклеозидов/нуклеотидов рекомендуется длительное дальнейшее наблюдение ввиду возможности HBe-сероверсии или HBeAg-негативного варианта гепатита В. Если HBeAg-сероконверсия сопровождается отрицательным результатом ПЦР в режиме реального времени, то рекомендуется исследование HBsAg каждые 6 мес. Количественное определение HBsAg пока не нашло широкого применения и используется лишь в исследовательских целях. Пациентам с отсутствием первичного ответа на лечение на 12-й неделе терапии ПЕГ-ИФН- α рекомендуется отмена препарата и замена на аналоги нуклеозидов/нуклеотидов.

Мониторирование пациентов с *HBeAg-негативным гепатитом В* осуществляется так же, как у пациентов с *HBeAg-позитивным гепатитом В*. При отсутствии HBV DNA, определяемой методом ПЦР в реальном времени, показано исследование HBsAg с интервалом в 6 мес.

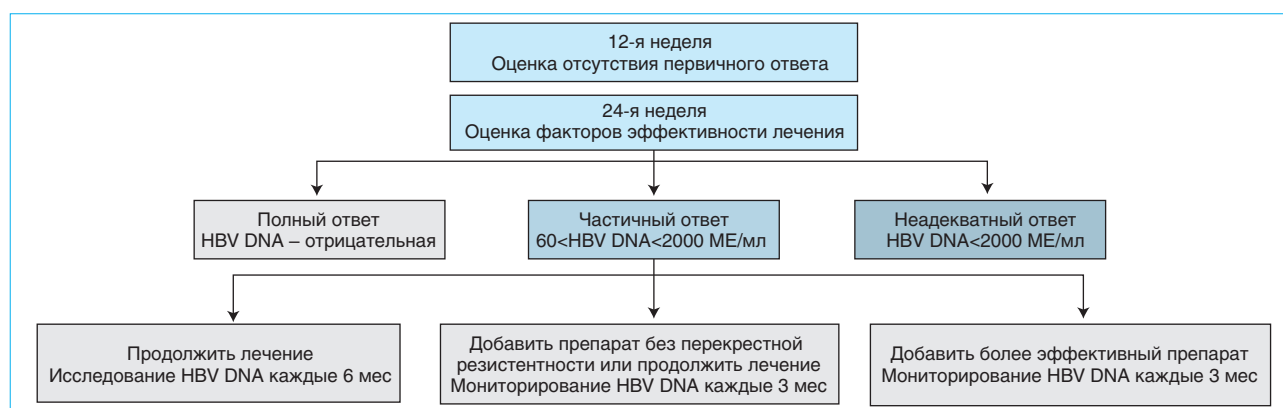


Рис. 2. «Дорожная карта» — алгоритм ведения больного хроническим гепатитом В на фоне противовирусной терапии

На фоне интерферонотерапии требуется обязательно исключать все известные побочные эффекты.

Терапия аналогами нуклеозидов с определенной продолжительностью лечения больных с HBeAg-позитивным гепатитом В. Определение HBV DNA проводится каждые 12 нед. Результаты клинических исследований свидетельствуют о необходимости отмены лечения не ранее 24–48 нед после HBeAg-сероконверсии, исследования HBsAg осуществляются через каждые 6 мес после HBeAg-сероконверсии.

Длительная терапия аналогами нуклеозидов: Исследование HBV DNA рекомендуется проводить через 12 нед для оценки вирусологического ответа и затем каждые 12 и 24 нед. Оптимальное снижение вирусной нагрузки, практически исключающее риск развития резистентности, составляет менее 10–15 МЕ/мл методом ПЦР в реальном времени. У пациентов с HBeAg-позитивным гепатитом В исследование HBeAg и HBeAb рекомендуется выполнять каждые 6–12 мес.

Список литературы

1. *Blumberg B.S., Alter H.J.* et al. A «new» antigen in leukemia sera // JAMA. — 1965. — Vol. 191. — P. 541.
2. *Chang T.T., Gish R.G., de Man R.* et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 354. — P. 1001–1010.
3. *Chien-Jen Sc.D., Hwai-I. Yang, MSc* et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level // JAMA. — Jan 4. — 2006.
4. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B // J. Hepatol. — 50 (2009), doi: 10.1016/j.jhep.2008.10.001.
5. *Fournier C., Zoulim F.* Antiviral therapy of chronic hepatitis B: prevention of drug resistance // Clin. Liver Dis. — 2007. — Vol. 11. — P. 869–892.
6. *Hadziyannis S.J., Tassopoulos N.C., Heathcote E.J.* et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years // Gastroenterology. — 2006. — Vol. 131. — P. 1743–1751.
7. *Heathcote E.J., Gane E., Deman R.* et al. A randomized double-blind, comparison of tenofovir DF (TDF) versus adefovir dipivoxil (ADV) for treatment of HBeAg positive chronic hepatitis B (CHB): Study GS-US-174-0103 // Hepatology. — 2007. — Vol. 46. — P. 861.
8. *Hoofnagle J.H., Doo E., Liang T.J.* Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop // Hepatology. — 2007. — Vol. 45. — P. 1056–1075.
9. *Janssen H.L., van Zonneveld M., Senturk H.* et al. Pegylated interferon alfa 2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomized trial // Lancet. — 2005. — Vol. 365. — P. 123–129.
10. *Keeffe E.B., Zeuzem S., Koff R.S.* et al. Report of an international workshop: roadmap for management of patients receiving oral therapy for chronic hepatitis B // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2007. — Vol. 5. — P. 890–897.
11. *Lai C.L., Chien R.N., Leung N.W.* et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 339. — P. 61–68.

Заключение

Современные подходы к терапии хронического гепатита В составлены с учетом роли вирусной нагрузки в прогрессировании заболевания в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному, а также эффективности лечения. Рациональный выбор схемы противовирусной терапии, с одной стороны, и мониторинг HBV DNA в процессе ее проведения, с другой, позволяют прогнозировать отдаленные результаты лечения, риск развития резистентности на фоне применения аналогов нуклеозидов/нуклеотидов и своевременно принимать решение по изменению схемы терапии. Новые аналоги нуклеозидов обладают высокой эффективностью, хорошей переносимостью и профилем безопасности при длительном использовании. Адекватное применение противовирусных препаратов позволяет улучшить выживаемость пациентов, уменьшить летальность, риск развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, оптимизировать затраты на лечение.

12. *Lai C.L., Gane E., Liaw Y.F.* et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B // N. Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 357. — P. 2576–2588.
13. *Lai C.L., Shuoval D., Lok A.S.* et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 354. — P. 1011–1020.
14. *Lok A.S., Hussain M.* et al. Antiviral drug-resistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management // Hepatology. — 2007. — Vol. 46. — P. 254–265.
15. *Lok A.S., McMahon B.J.* AASLD practice guidelines. Chronic hepatitis B // Hepatology. — 2007. — Vol. 45. — P. 507–539.
16. *Marcellin P., Buti M., Krastev Z.* et al. A randomized double-blind, comparison of tenofovir DF versus adefovir dipivoxil for the treatment of HBeAg negative chronic hepatitis B: Study GS-US-174-0102 // Hepatology. — 2007. — Vol. 46. — P. 290–291.
17. *Marcellin P., Chang T.T., Lim S.G.* et al. Adefovir dipivoxil for treatment of hepatitis B e-antigen positive chronic hepatitis B // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 348. — P. 808–816.
18. *Marcellin P., Jacobson I., Habersetzer F.* et al. Tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B: week 72 TDF data and week 24 adefovir dipivoxil switch data (study 102) // J. Hepatol. — 2008. — Vol. 48 (suppl. 2). — P. 26.
19. *Marcellin P., Lau G.K., Bonino F.* et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 351. — P. 1206–1217.
20. *Pawlowsky J.M., Dusheiko G., Hatzakis A.* et al. Virologic monitoring of hepatitis B virus therapy in clinical trials and practice: recommendations for a standardized approach // Gastroenterology. — 2008. — Vol. 134. — P. 405–415.
21. *Uchenna H., Iloeje, Hwai-I. Yang* et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load // Gastroenterology. — 2006. — Vol. 130, N 3.