

ПОСЛЕДНИЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА В: С ЧЕГО НАЧИНАТЬ СТАРТОВУЮ ТЕРАПИЮ?

К.В. Жданов

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Recent advances in the treatment of chronic hepatitis B: where to start initial therapy?

K.V. Zhdanov

Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg

Резюме. В настоящем обзоре обобщены последние достижения в исследовании эффективности и безопасности противовирусной терапии больных хроническим гепатитом В. Описана современная концепция мониторинга и лечения этих пациентов. Особое внимание уделено прогностическому значению определения уровня HBsAg на этапах контроля лечения. Представлены новые алгоритмы интерферонотерапии и подходы к лечению аналогами нуклеоз(т)идов. Предложено начинать стартовую терапию больных хроническим гепатитом В с пегилированных интерферонов. При отсутствии благоприятных прогностических критериев достижения устойчивого иммунного контроля, а также наличия противопоказаний к интерферонотерапии и развитии нежелательных явлений, требующих ее отмены, пациентам необходимо переводить на лечение нуклеоз(т)идными аналогами.

Ключевые слова: хронический гепатит В, интерферонотерапия, нуклеоз(т)идные аналоги, HBsAg.

На сегодняшний день результаты многочисленных клинических исследований эффективности и безопасности терапии ХГВ легли в основу практических рекомендаций ведущих мировых ассоциаций по изучению печени. Наиболее удобными в практическом применении являются рекомендации Европейской ассоциации [1], согласно которым целью лечения является улучшение качества и продолжительности жизни за счет предотвращения прогрессирования болезни в декомпенсированный цирроз печени (ЦП) и гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК) вследствие устойчивого подавления вирусной репликации. В этой связи лечению подлежат лица с наличием активной репликации вируса ГВ (выявление ДНК HBV в крови в концентрации 2000 МЕ/мл (10000 копий/мл) и выше, вне зависимости от наличия или отсутствия HBeAg), повышенным уровнем аланиновой трансаминазы и морфологическим подтверждением хронического гепатита (некровоспалительная активность A2 – A3 и/или стадия фиброза F2 – F4 (возможно использование эластографии печени) по шкале

Abstract. This review summarizes recent advances in the study of the efficacy and safety of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis B. Describe the modern concept of monitoring and treatment of these patients. Particular attention is given to determine the prognostic significance of the level of control HBsAg phases of treatment. Present new algorithms of interferon treatment and approaches nukleos(t)ide analogues therapy. Proposed start initial therapy in patients with chronic hepatitis B with pegylated interferon. In the absence of favorable prognostic criteria or sustainable immune control, as well as the presence of contraindications to interferon therapy and the development of adverse events requiring its withdrawal, patients should be translated into treatment nukleos(t)ide analogues.

Key words: chronic hepatitis B, interferon, nukleos(t)ide analogues, HBsAg.

METAVIR). Пациентам с HBV-циррозом противовирусная терапия может быть назначена при выявлении ДНК HBV в крови, независимо от ее концентрации и уровня АЛТ. При этом конечными точками лечения являются элиминация HBsAg (+ / – HBsAg сероконверсия), длительная HBeAg сероконверсия и неопределяемый уровень ДНК HBV (для пегилированных интерферонов (ПИФН) менее 2000 МЕ/мл). Также хорошо известно, что существуют две основные стратегии в терапии пациентов с ХГВ: лечение определенной длительности ПИФН или длительная терапия нуклеоз(т)идными аналогами (НА).

Результаты недавних многочисленных исследований отдаленных эффектов стандартной интерферонотерапии ХГВ позволили по-новому взглянуть на препарат с учетом появления передовой пролонгированной (пегилированной) формы. В частности, клиренс HBsAg у HBeAg-позитивных пациентов после успешного лечения стандартным интерфероном составил 40% через 5 лет, 60% через 10 лет и 80% через 15 лет, а у HBeAg-негативных –

4,5% через 1,5 года наблюдения [2,3]. Более того, одиннадцатилетнее наблюдение за HBeAg-положительными пациентами, получавшими стандартный интерферон по сравнению с плацебо, показало существенное снижение риска развития цирроза печени (18% и 34%), ГЦК (3% и 13%) и увеличение выживаемости (98% и 53%) [4].

Таким образом, было определено существенное отличие терапии ХГВ интерферонами (иммунomodулирующий и опосредованный противовирусный эффекты) от лечения аналогами нуклеоз(т)идов (только противовирусный эффект). Если пациент отвечал на определенной длительности интерферонотерапию, то развивался стойкий ответ, который мог приводить к элиминации HBsAg уже после лечения. В то же время нуклеоз(т)идные аналоги оказывали более мощный противовирусный эффект. Однако опосредованное влияние на иммунную систему через подавление вирусной репликации и высокая частота рецидивов после прекращения лечения обосновывали их длительное назначение (годы) до наступления HBeAg сероконверсии, элиминации HBsAg или развития резистентности.

Появление ПИФН (ПИФН α -2a 180 мкг/сут и ПИФН α -2b 1,5 мкг/кг/сут 1 раз в неделю) позволило повысить эффективность терапии больных ХГВ [5,6,7,8]. Так, частота HBeAg сероконверсии, по данным двух крупных рандомизированных исследований (Janssen H.L., 2005 и Lau G.K., 2005), по окончании терапии составила 25% и 27%, соответственно, через шесть месяцев наблюдения – 29% – 32%, а через 12 месяцев – 42%, по данным Lau G.K. (2005). При этом было показано, что комбинация ПИФН с ламивудином в течение 1 года достоверно эффективнее моноинтерферонотерапии в процессе лечения, но становится сравнимой в процессе динамического наблюдения. Не менее интересно и азиатское исследование V.W. Wong (2010), где по окончании курса терапии HBeAg сероконверсия была отмечена у 37%, а в течение пятилетнего периода наблюдения – у 60% [9].

Кроме того, трехлетнее наблюдение за 266 HBeAg-положительными пациентами, получавшими ПИФН α -2b в течение 52 недель и достигшими УВО, продемонстрировало высокую частоту элиминации HBeAg (81%), нормализацию активности АЛТ (77%), значительное снижение репликативной активности вируса менее 10 тыс. копий в мл (58%), клиренс HBsAg (30%). Следует отметить, что через полгода после завершения терапии элиминация HBsAg наблюдалась у 7% пациентов, а через 3 года – у 11% [10]. В свою очередь, через год после завершения лечения 230 HBeAg-негативных пациентов ПИФН α -2a элиминация HBsAg составила 1%, через 3 года – 9%, через 4 года – 11%, а через 5 лет – 12% (с генотипом D – 11%). ДНК HBV через

год после окончания лечения у 31% обследованных больных определялась менее 2000 МЕ/мл, из этих пациентов у 88% устойчивый иммунный контроль сохранялся в течение пяти лет, а у 28% – за этот же период был отмечен клиренс HBsAg [11].

Анализ эффективности противовирусной терапии больных HBeAg-положительным ХГВ ПИФН в зависимости от генотипа вируса показал наибольшую ее эффективность при генотипе А (оценивалась HBeAg сероконверсия) – 52% (12 из 23 человек). Наименьшая эффективность отмечена при лечении пациентов с генотипом D – 22% (2 из 9 человек). Больные с генотипом В и С отвечали на лечение в 30% (23 из 76 человек) и 31% (50 из 162 человек) случаев соответственно [6]. В этой связи наилучшими кандидатами для проведения интерферонотерапии HBeAg-положительного ХГВ рассматривались пациенты с генотипами вируса А, в меньшей степени В и С, имеющие высокую активность АЛТ (более 2-х норм) и/или низкую репликацию вируса ($<2,0 \times 10^8$ МЕ/мл) [12]. Следует отметить, что в России, особенно на европейской территории, частота встречаемости генотипа D достигает 96% [13]. С другой стороны, частота элиминации HBsAg у HBeAg-негативных пациентов с генотипом D, получивших 48-недельный курс противовирусного лечения ПИФН α -2a, была сопоставима со среднепопуляционной (11% – при генотипе D к 5 году наблюдения; 12% – в среднем при остальных генотипах), что обусловлено иммуномодулирующим эффектом препарата [11]. С ним же связано нарастающее со временем достижение иммунного контроля после окончания интерферонотерапии независимо от генотипа вируса. Кроме того, как показало многоцентровое исследование PegBeLiver, по мере увеличения длительности терапии ПИФН до 96 недель повышается эффективность лечения больных ХГВ с генотипом D. Так, после завершения пролонгированного курса интерферонотерапии через полгода и год уровень ДНК HBV не превышал 2000 МЕ/мл у 29% пациентов, против 22% и 12% у больных, получивших ПИФН 48 недель, соответственно. Стандартный курс терапии не приводил к клиренсу HBsAg как по окончании, так и в период 12-месячного наблюдения. Напротив, на фоне пролонгированной терапии HBsAg не обнаруживался у 2% больных по завершении лечения и 6% – через год после его окончания [14]. Поэтому в настоящее время генотип HBV, по мнению ведущих европейских экспертов, имеет недостаточную прогностическую ценность и как единственный критерий не должен исключать возможность проведения интерферонотерапии [1].

В процессе мониторинга интерферонотерапии за больными ХГВ было установлено, что снижение концентрации HBsAg более информативно

для прогнозирования УВО, чем снижение в крови уровня ДНК HBV (рис. 1) [15,16, 17]. Было продемонстрировано, что концентрация HBsAg в большей степени, чем уровень сывороточной ДНК HBV, отражает состояние внутрипеченочной и в особенности циркулярной ковалентно замкнутой ДНК (cccDNA).

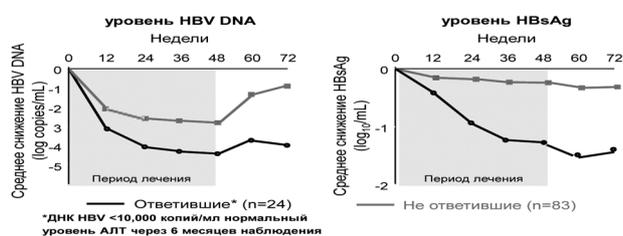


Рис. 1. Уровни ДНК HBV и HBsAg у пациентов с УВО и отсутствием ответа на лечение ПИФН α -2a (HBeAg - 80% D генотип)

В последних исследованиях выявлена высокая прогностическая значимость количественного определения HBsAg как для HBeAg-положительных, так и HBeAg-негативных больных ХГВ. Так, в исследовании Piratvisuth T. и соавт. (2010) [18] на фоне 48-недельной терапии ПИФН α -2a HBeAg-положительных больных ХГВ частота сероконверсии по HBeAg обратно коррелировала с уровнем HBsAg на 12 и 24 неделях. При концентрации HBsAg менее 1500 МЕ/мл на 12 неделе терапии HBeAg сероконверсия отмечалась у 57% больных, на 24 неделе – у 54%. При уровне HBsAg 1500 – 20000 МЕ/мл на 12 неделе лечения – у 32%, на 24 неделе – у 26%. Содержание HBsAg более 20000 МЕ/мл на 12 и 24 неделях прогнозировало сероконверсию по HBeAg не более, чем у 16% пациентов. В группе больных, имевших наиболее низкий уровень HBsAg к 12 неделе терапии, клиренс поверхностного антигена через 6 месяцев после завершения лечения был отмечен у 18% больных, а к 24 неделе – у 20%. В исследовании NEPTUNE была подтверждена связь между содержанием HBsAg и эффективностью интерферонотерапии HBeAg-положительных больных ХГВ, где были получены схожие с предыдущим исследованием результаты, за исключением того, что ни у одного больного с уровнем HBsAg более 20000 МЕ/мл на 12 и 24 неделях терапии не было отмечено HBeAg сероконверсии [19]. У HBeAg-негативных больных ХГВ снижение уровня HBsAg более 10% от исходного на 12 неделе лечения приводило к устойчивому иммунному контролю (репликация HBV менее 2000 МЕ/мл и нормальная активность АЛТ и АСТ через 6 месяцев после завершения лечения) у 47% больных, а на 24 неделе – у 43%. Клиренс поверхностного антигена через 5 лет после завершения лечения был отмечен у 40% больных со значимым снижением HBsAg на 12 неделе, и у 45% – на 24 неделе [20]. В

исследовании Rijckborst V. и соавт. (2010) [21] ни у одного HBeAg-негативного пациента не наблюдался устойчивый иммунный контроль, если на 12 неделе терапии не было снижения содержания HBsAg, а уровень ДНК HBV снижался менее, чем на $2 \log_{10}$. Однако для HBeAg-негативных пациентов, инфицированных генотипом D вируса, 12 недель мониторинга HBsAg оказалось недостаточно для положительного прогноза лечения, вероятно, ввиду медленного снижения содержания поверхностного антигена на фоне интерферонотерапии. Как показало исследование PegBeLiver, снижение содержания HBsAg на 12 неделе более 10% от исходного приводило к УВО лишь у 13% больных при длительности терапии 48 недель, а при длительности лечения 96 недель – уже у 38%. Однако при этом отсутствовали достоверные различия с пациентами, у которых не было снижения уровня HBsAg в отношении достижения УВО. Только к 24 неделе лечения наблюдались достоверные различия в достижении УВО (58% и 12%, $p=0,002$) в зависимости от снижения содержания HBsAg (более или менее чем на 10%) и только в группе пациентов с длительностью терапии 96 недель. В то же время отсутствие любого снижения концентрации HBsAg и снижения уровня ДНК HBV на $2 \log_{10}$ и более на 12 неделе в 100% прогнозировало неэффективность терапии у HBeAg-негативных пациентов, инфицированных генотипом D вируса, даже при двухлетней длительности лечения. [14,15,21].

Таким образом, основываясь на динамике содержания HBsAg в сыворотке крови, появилась возможность управлять длительностью терапии препаратами интерферона. Так, на 12 неделе лечения при уровне HBsAg менее 1500 МЕ/мл у HBeAg-положительных пациентов и при снижении уровня HBsAg более чем на 10% от исходного у HBeAg-негативных пациентов, инфицированных не генотипом D вируса, может проводиться стандартный курс терапии интерфероном 48 недель. У HBeAg-негативных пациентов, инфицированных генотипом D, снижение содержания HBsAg более чем на 10% от исходного на 24 неделе терапии приведет к высокому показателю УВО при двухлетнем курсе лечения. В свою очередь, на 12 неделе терапии концентрация HBsAg более 20000 МЕ/мл у HBeAg-положительных пациентов и отсутствие любого снижения уровня HBsAg, а также снижения уровня ДНК HBV на $2 \log_{10}$ и более от исходного у HBeAg-негативных пациентов с генотипом D возбудителя является показанием для прекращения интерферонотерапии и ее замене на лечение нуклеоз(т)идными аналогами. Международные рекомендации по использованию количественного определения HBsAg для мониторинга эффективности проводимой терапии представлены в таблице 1 и рис. 2 и 3 [14, 15, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25].

Прогностическое значение содержания HBsAg в крови HBeAg-положительных и HBeAg-негативных пациентов с ХГВ, инфицированных различными генотипами вируса, на фоне интерферонотерапии (вероятность формирования УВО)

Варианты прогноза	HBeAg-положительные пациенты. Все генотипы	HBeAg-негативные пациенты. Генотип D	HBeAg-негативные пациенты. Другие генотипы
Положительный прогноз (УВО «+»): продолжение терапии	12 недель: HBsAg < 1500 < 20000 МЕ/мл (УИК: 58% – 42%)	24 недели: 10% снижение HBsAg (УИК: 58% после 2-летней терапии)	12 недель: 10% снижение HBsAg (УИК: 47%)
Отрицательный прогноз (УВО «-»): ранняя остановка терапии	12 недель: HBsAg > 20000 МЕ/мл (УИК: 0%)	12 недель: Нет снижения HBsAg и снижение ДНК HBV < 2 log ₁₀ (УИК: 0%)	Нет данных



Рис. 2. Алгоритм интерферонотерапии пациентов с HBeAg-положительным ХГВ

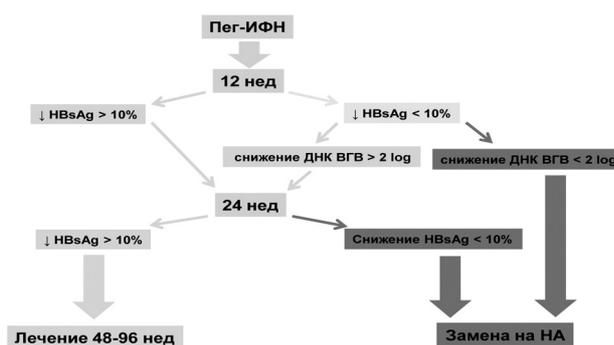


Рис. 3. Алгоритм интерферонотерапии пациентов с HBeAg-негативным ХГВ

УИК – устойчивый иммунный контроль (репликация HBV менее 2000 МЕ/мл и нормальная активность АЛТ и АСТ через 6 месяцев после завершения лечения)

В 2005 г. Советательный комитет по противовирусным препаратам Управления по контролю за пи-

щевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) единогласно рекомендовал одобрить применение перорального противовирусного препарата – энтекавира, ставшего третьим нуклеоз(т)идным аналогом и разрешенным для лечения HBV-инфекции. В 2006 г. тем же комитетом был одобрен четвертый аналог нуклеоз(т)идов, активный в отношении вируса гепатита В – телбивудин. Данные препараты отличали удобство в применении, безопасность и, в отличие от ламивудина и адефовира, значительно более выраженное подавление репликации HBV.

Так, исследование, проведенное на 715 HBeAg-положительных пациентах, по сравнению энтекавира (0,5 мг в сут в течение 52 нед., 314 человек) и ламивудина (100 мг в сут. в течение 52 нед., 401 человек) показало, что терапия энтекавиром достоверно улучшала гистологическую картину, значительно снижала вирусную репликацию и активность сывороточных трансаминаз по сравнению с ламивудином. По безопасности применения препараты не уступали друг другу. Немаловажно отметить, что в ходе исследования к энтекавиру не наблюдалось развития резистентности [26]. Энтекавир показал аналогичную эффективность и в лечении HBeAg-негативных пациентов. В исследование было включены 648 больных. Препарат также сравнивался с ламивудином. Использовались те же терапевтические дозы, длительность лечения составила 52 недели [27]. Кроме того, 96-недельное применение энтекавира продемонстрировало отсутствие развития к нему резистентности [28]. Обобщенные данные по эффективности энтекавира представлены в табл. 2.

Обобщенные данные по эффективности НА у пациентов с ХГВ

Препарат	HBeAg +		HBeAg-	
	HBeAg сероконверсия, 1→5 лет (%)	резистентность, 1→5 лет (%)	Неопределяемая ДНК HBV, 1→5 лет (%)	резистентность, 1→5 лет (%)
энтекавир	21%, 31%, 39%, 47%, 54%	0%, 0%, 1%, 1%, 1%	90%, 94%, 93%, 91%, 95%	0%, 0%, 1%, 1%, 1%
телбивудин	22%, 30%, 39%, 42%	5%, 25%	88%, 82%, 85%, 84%	2%, 11%
тенофовир	22%, 26%, 26%, 29%	0%, 0%, 0%, 0%	93%, 91%, 99%, 99%	0%, 0%, 0%, 0%

В частично похожих по дизайну исследованиях проводилось сравнение телбивудина и ламивудина (GLOBE). В течение 104 недель HBeAg-позитивные (921 человек) и HBeAg-негативные пациенты (446 человек) получали либо телбивудин (600 мг в сут), либо ламивудин (100 мг в сут.). У обеих категорий пациентов телбивудин показал статистически значимую более выраженную супрессию репликативной активности вируса по сравнению с ламивудином. Безопасность исследуемых препаратов была полностью сопоставима. Однако у 25% HBeAg-позитивных и у 11 HBeAg-негативных пациентов через 2 года развилась вирусная резистентность к телбивудину [29, 30]. Обобщенные данные по эффективности телбивудина представлены в табл. 2.

Результаты исследования GLOBE также продемонстрировали, что подавление репликации HBV к 24-й неделе лечения телбивудином является высокоинформативным критерием эффективности терапии через 2 года [29, 31].

На сегодняшний день пятилетнее исследование монотерапии телбивудином продемонстрировало улучшение гистологической картины у больных ХГВ: в 76,6% случаев уменьшился фиброз и в 92% — снизилась некрвоспалительная активность [32].

В начале XXI века была обнаружена противовирусная активность в отношении HBV у нуклеотидного аналога тенофовира, который с успехом применяется в схемах ВААРТ для лечения ВИЧ-инфекции. С 2002 г. начали проводиться клинические испытания данного препарата. Обобщенные данные по эффективности тенофовира как у HBeAg-позитивных, так и у HBeAg-негативных пациентов, представленные в табл. 2, показали как высокую эффективность препарата, так и отсутствие вирусной резистентности к нему [33, 34].

Кроме того, в одном из недавних исследований у HBeAg-позитивных пациентов продемонстрирована высокая эффективность добавления тенофовира к телбивудину при частичном ответе к последнему (ДНК HBV более 300 коп/мл) на 24 неделе лечения. Уже через 6 месяцев комбинированной терапии ДНК не определялась у 85%, а HBeAg сероконверсия и элиминация HBsAg наблюдались у 11% [35].

Современные многоцентровые исследования показали, что клиническая эффективность применения аналогов нуклеоз(т)идов возрастает по мере увеличения длительности терапии ХГВ. Так, длительная терапия ламивудином (более 3-х лет), помимо подавления репликации вируса и HBeAg сероконверсии (у HBeAg-позитивных пациентов) улучшала гистологическую картину ХГВ. У 57% пациентов, получавших энтекавир в течение 3-х лет отмечена регрессия фиброза (более 1 балла по Ishak). Было показано, что вероятность развития ГЦК снижается даже у пациентов с цирротической

трансформацией печени. Возросла частота развития идеального результата лечения больных ХГВ — клиренса HBsAg. При пятилетнем курсе лечения телбивудином данный показатель составил 2%, энтекавиром и адефовиром — 5%, тенофовиром — 6%, а 10-летняя терапия ламивудином приводила к потере HBsAg у 21% пациентов. С другой стороны, хорошо известно, что даже при стойком подавлении вирусной репликации и наличии консолидирующей терапии длительность лечения нуклеоз(т)идными аналогами менее трех лет, как правило, приводит к рецидиву как HBeAg-позитивного, так и HBeAg негативного ХГВ. В частности, в исследовании ShouvalD. и соавт. (2009) [36] HBeAg негативные пациенты, завершившие терапию ламивудином или энтекавиром через 48 недель после достижения предусмотренного протоколом ответа, после 6 месяцев наблюдения смогли сохранить его только в 5% и 3% случаев, соответственно. По общему мнению исследователей, длительность противовирусной терапии ХГВ нуклеоз(т)идоаналогами не должна быть менее 3-х лет, в идеале составлять 5—10 лет, а возможно и более — до элиминации HBsAg [1, 34, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43].

Следует отметить, что за последние 2 года после публикации рекомендаций по лечению ХГВ Европейской ассоциации по изучению печени (с момента выхода рекомендаций Американской и Азиатско-Тихоокеанской ассоциаций прошло еще больше времени) появилось много новых данных, которые уже были освещены в данной статье. В большей степени это коснулось значения количественного определения HBsAg для улучшения диагностики и особенно эффективности лечения ХГВ в отношении прогнозирования развития устойчивого ответа в процессе терапии. Благодаря этому удалось создать определенные практические алгоритмы интерферонотерапии пациентов с ХГВ (рис. 2 и 3). С другой стороны, за последнее время несколько поменялось отношение специалистов к исходным предикторам устойчивого ответа в зависимости от вида терапии. В частности, если раньше считалось, что генотип HBV не влияет на ответ к нуклеоз(т)идным аналогам, то в последних исследованиях у HBeAg-позитивных пациентов, инфицированных генотипом А возбудителя, лечение тенофовиром ассоциировалось с более высоким показателем HBeAg сероконверсии по сравнению с другими генотипами [44].

Заслуживают внимания результаты исследования R. Zoutendijk и соавт. (2010), в котором у HBeAg-позитивных пациентов на фоне лечения энтекавиром или тенофовиром концентрация HBsAg снижалась только при повышенной активности АЛТ. Одновременно результаты статистического анализа и моделирования показали, что при длительной супрессии с использованием нуклеоз(т)идных

аналогов элиминация поверхностного антигена наступит через 19,5 лет в группе больных с повышенной активностью АЛТ и через 44,8 года — с ее нормальной активностью [45].

В исследовании PegBeliver было продемонстрировано, что увеличение длительности интерферонотерапии до 2-х лет у трудной категории HBeAg-негативных пациентов, инфицированных генотипом D HBV, в целом приводит к устойчивому иммунному контролю в 29% случаев. Если использовать на 12 и 24 неделе лечения в качестве прогноза его эффективности количественное определение HBsAg и ДНК HBV для ранней остановки или продолжения терапии, то устойчивый ответ возрастает до 58% [14].

Таким образом, сегодня все меньше и меньше становится зависимость назначения препаратов первой линии терапии (интерфероны или нуклеоз(т)идные аналоги) от таких основных исходных показателей, как наличие/отсутствие HBeAg, генотип вируса, вирусная нагрузка, активность АЛТ. По сути, мы имеем показания и противопоказания для противовирусной терапии и ее критерии эффективности и безопасности. В этой связи крайне важными становятся прогнозирование устойчивого ответа в процессе лечения и ответ на вопрос когда прекращать начатую терапию, тем более что ее длительность абсолютно разная в зависимости от принадлежности препаратов к тому или иному классу.

В настоящее время неплохо разработаны алгоритмы прогнозирования устойчивого ответа в процессе интерферонотерапии. Например, у HBeAg-положительных пациентов при использовании количественного определения HBsAg на 12 неделе мы можем продолжать начатое лечение пегилированным интерфероном до 1 года приблизительно у 25% пациентов (уровень HBsAg < 1500 МЕ/мл) с вероятным достижением устойчивого ответа более 50%. Примерно половина пациентов с промежуточным уровнем HBsAg от 1500 до 20000 МЕ/мл на 12 неделе лечения и вероятностью достижения устойчивого ответа в 30–40% случаев (на сегодня тоже неплохие результаты), возможно, потребует увеличения длительности интерферонотерапии до 1,5–2-х лет (продолжаются клинические испытания) с целью повышения ее эффективности. Остается четверть пациентов (уровень HBsAg > 20000 МЕ/мл), которым после 3-х месяцев лечения интерферон должен быть заменен на нуклеоз(т)идный аналог [18, 19, 25].

У HBeAg-негативных пациентов в целом промежуточное количественное определение HBsAg на 12 неделе позволяет примерно половине из них (снижение уровня HBsAg на 10% от исходного) продолжить лечение пегилированным интерфероном до 1 года с вероятностью достижения устойчивого

ответа около 50%. Что касается трудных пациентов из этой группы, инфицированных генотипом D вируса, то тем из них, у кого на 12 неделе терапии не будет любого снижения уровня HBsAg и уменьшения концентрации ДНК HBV на 2 порядка и более (приблизительно 20% пациентов), следует прекратить интерферонотерапию и назначить нуклеоз(т)идный аналог. Остальные должны продолжить лечение пегилированным интерфероном до 24 недель. При снижении уровня HBsAg на 10% от исходного независимо от содержания ДНК HBV (35% пациентов) вероятность достижения устойчивого ответа составляет 58% после завершения двухлетнего курса лечения. Таким образом оставшаяся приблизительно половина всех пациентов с отсутствием любого снижения уровня HBsAg через 6 месяцев терапии пегилированным интерфероном может быть переведена на лечение нуклеоз(т)идными аналогами [14, 15, 20].

Необходимо помнить и об экономической составляющей терапии ХГВ. Иммуномодулирующий эффект интерферона, развивающийся и длительно сохраняющийся даже после завершения лечения, позволяет назначать данный препарат курсом определенной длительности. В одном из исследований было показано, что стоимость лечения пегилированным интерфероном в течение 1 года приблизительно соответствует стоимости терапии современными нуклеоз(т)идными аналогами в течение 2–3-х лет [46]. При этом реальная длительность терапии нуклеоз(т)идами гораздо дольше.

На сегодняшний день такие же, как для интерферонотерапии, алгоритмы ведения пациентов с ХГВ, получающих нуклеоз(т)идные аналоги, не разработаны. С учетом их механизма действия, иммунного ответа организма человека, а также на основании только одного критерия (ДНК HBV) невозможно определить и прогнозировать длительность такого лечения. В настоящее время отсутствуют данные о механизмах, влияющих на иммунный ответ (который отвечает за элиминацию возбудителя), вследствие подавления нуклеоз(т)идами внутрицитоплазматической репликации HBV. В этой связи критерием окончания данной терапии должно быть исчезновение HBsAg. В одном французском исследовании проводился длительный мониторинг кинетики HBsAg и прогнозирование его элиминации у 30 взрослых пациентов с ХГВ, получивших различные схемы лечения нуклеоз(т)идными аналогами в среднем в течение 93 месяцев (49–123 мес.). Прогнозирование элиминации HBsAg на фоне терапии после достижения неопределяемой ДНК HBV продемонстрировало, что у 12% пациентов потеря поверхностного антигена произойдет в течение 10 лет, у 19% — 10–20 лет, у 19% — 20–30 лет и у 50% — через 30 лет. Авторы заключают, что HBsAg клиренс — редкое и позднее явление,

маловероятно встречающееся в жизни пациентов, поэтому целью терапии нуклеоз(т)идными аналогами должно быть поддержание неопределяемого уровня ДНК HBV, а прекращение лечения вряд ли допустимо у значительного большинства пациентов [47].

Тем не менее, весьма обнадеживающим выглядит исследование кинетики HBsAg на фоне трехлетней терапии телбивудином у 162 HBeAg-позитивных пациентов с ХГВ. Интересно отметить, что при быстром снижении уровня HBsAg ($> 1 \log_{10}$ МЕ/мл в течение первого года терапии, 20% пациентов) у 8 человек (5%) отмечалась его элиминация к концу третьего года терапии. При этом более выраженное снижение уровня HBsAg наблюдалось у инфицированных генотипом А возбудителя [48]. В этой связи дальнейшее изучение кинетики HBsAg на фоне терапии нуклеоз(т)идными аналогами является перспективным в отношении прогноза возможного срока окончания лечения.

С учетом всего изложенного выше в настоящее время, вероятно, целесообразно начинать стартовую терапию ХГВ с пегилированных интерферонов, за исключением тех случаев, когда она противопоказана. При этом возможно использование уже упомянутых алгоритмов, и больной получает шанс излечения при определенной длительности терапии (относительно непродолжительной). Пациентов, которые через 3–6 месяцев от начала такого лечения не будут в прогностическом плане соответствовать критериям достижения устойчивого иммунного контроля, как и пациентов с противопоказаниями к интерферонотерапии, а также при развитии нежелательных явлений, требующих ее отмены, следует переключать на лечение нуклеоз(т)идными аналогами.

Литература

1. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. European Association For The Study Of The Liver // *J. Hepatol.* — 2009. — V. 50, № 2. — P. 227–242.
2. Lampertico, P. Long-term suppression of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B by 24-month interferon therapy / P. Lampertico [et al.] // *Hepatology.* — 2003. — V. 37, № 4. — P. 756–763.
3. Moucari, R. High rates of HBsAg seroconversion in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients responding to interferon: a long-term follow-up study / R. Moucari [et al.] // *J. Hepatol.* — 2009. — V. 50, № 6. — P. 1084–1092.
4. Lin, S.M. Interferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma / S.M. Lin [et al.] // *J. Hepatol.* — 2007. — V. 46, № 1. — P. 45–52.
5. Marcellin, P. Peginterferon Alfa-2a HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B Study Group. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B / P. Marcellin [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — V. 351. — P. 1206–1217.
6. Lau, G.K. Peginterferon Alfa-2a HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B Study Group. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B / G.K. Lau [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — V. 352, № 26. — P. 2682–2695.
7. Janssen, H.L. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial / H.L. Janssen [et al.] // *Lancet.* — 2005. — V. 365, № 9454. — P. 123–129.
8. Chan, H.L. A randomized, controlled trial of combination therapy for chronic hepatitis B: comparing pegylated interferon-alpha2b and lamivudine with lamivudine alone / H.L. Chan [et al.] // *Ann Intern Med.* — 2005. — V. 142, № 4. — P. 240–250.
9. Wong, V.W. How Durable Is Peginterferon Therapy in Hepatitis B e Antigen-Positive Patients? / V.W. Wong // *Hepatology.* — 2010. — V. 51. — P. 1945
10. Buster, E.H. Sustained HBeAg and HBsAg loss after long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with peginterferon alpha-2b / E.H. Buster [et al.] // *Gastroenterology.* — 2008. — V. 135, № 2. — P. 459–467.
11. Marcellin, P. Peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative Chronic Hepatitis B Study Group. Sustained response of hepatitis B e antigen-negative patients 3 years after treatment with peginterferon alfa-2a / P. Marcellin [et al.] // *Gastroenterology.* — 2009. — V. 136, № 7. — P. 2169–2179. — E. 1–4.
12. Buster, E.H. Factors that Predict Response of Patients with Hepatitis Be Antigen-Positive Chronic Hepatitis B to Peginterferon-alpha / E.H. Buster [et al.] // *Gastroenterology.* — 2009. — V. 137, № 6. — P. 2002–2009.
13. Нурмухаметова, Е.А. Генотипы вируса гепатита В: потенциальное клиническое значение / Е.А. Нурмухаметова, Н.П. Блохина // *Фарматека.* — 2008. — Т. 156, № 2. — С. 33–35.
14. Lampertico, P. PEGBELIVER STUDY: HBsAg decline at week 24 of extended peginterferon alfa-2a (PEG-IFN α -2a) therapy is significantly associated with post-treatment response in HBeAg-negative genotype D patients / P. Lampertico [et al.] // *J. Hepatol.* — 2011. — V. 54 (suppl. 1), — P. S293.
15. Rijckborst, V. Early on-treatment prediction of response to peginterferon alfa-2a for HBeAg-negative chronic hepatitis B using HBsAg and HBV DNA levels / V. Rijckborst [et al.] // *Hepatology.* — 2010. — V. 52. — P. 454–461.
16. Brunetto, M.R. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B / M.R. Brunetto [et al.] // *Hepatology.* — 2009. — V. 49, № 4. — P. 1141–1150.
17. Moucari, R. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients / R. Moucari [et al.] // *Hepatology.* — 2009. — V. 49, № 4. — P. 1151–1157.
18. Piratvisuth, T. On-treatment decline in serum HBsAg levels predicts sustained immune control 6 months post-treatment and subsequent HBsAg clearance in HBeAg-positive hepatitis B virus-infected patients treated with peginterferon alfa-2a [40KD] (PEGASYS) / T. Piratvisuth [et al.] // *Hepatology Int.* — 2010. — V. 4. — P. 152, abstract PP211.
19. Gane, E. NEPTUNE STUDY: on-treatment HBsAg level analysis confirms prediction of response observed in phase 3 study of peginterferon ALFA-2a IN HBeAg-positive patients / E. Gane [et al.] // *J. Hepatol.* — 2011. — In Press.
20. Marcellin P. On-treatment decline in serum HBsAg levels predicts sustained immune control 6 months post-treatment and subsequent HBsAg clearance in HBeAg-negative hepatitis B virus-infected patients treated with peginterferon alfa-2a [40KD] (PEGASYS) / P. Marcellin [et al.] // *Hepatology Int.* — 2010. — V. 4. — P. 151, abstract PP209.
21. Rijckborst, V. Early prediction of sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative patients: the role of

- on-treatment HBsAg and HBV DNA levels. / V. Rijckborst [et al.] // *J. Hepatol.* — 2010. — V. 52, suppl. 1. — P. A8
22. Milan, J. Chronic hepatitis B: peginterferon or nucleos(t)ide analogues / J. Milan, L.A. Janssen // *Liver Int.* — 2011. — V. 31 (supl.1). — P. 78–84.
23. Moucari, R. Peginterferon for chronic hepatitis B: predicting success with on-treatment benchmarks. / R. Moucari // *Gastroenterol Hepatol.* — 2010. — V. 25. — P. 1474–1475.
24. Moucari, R. Quantification of hepatitis B surface antigen: a new concept for the management of chronic hepatitis B / R. Moucari, P. Marcellin // *Liver Int.* — 2011. — V. 31 (supl. 1). — P.122–128.
25. Sonneveld, M.J. Prediction of sustained response to peginterferon alfa-2b for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using on-treatment hepatitis B surface antigen decline / M.J. Sonneveld [et al.] // *Hepatology.* — 2010. — V. 52. — P. 1251–1257.
26. Chang, T.T. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B; BEHoLD AI463022 Study Group / T.T. Chang [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — V.354, № 10. — P. 1001–1010.
27. Lai, C.L. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B; BEHoLD AI463027 Study Group / C.L. Lai [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — V. 354, № 10. — P. 1011–1020.
28. Gish, R.G. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B / R.G. Gish // *Gastroenterology.* — 2007. — V. 133. — P. 1437–1444.
29. Lai, C.L. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B / C.L. Lai, E. Gane, Y.F. Liaw и соавт. // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — V. 357. — P. 2576–2588.
30. Liaw, Y.F. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B; GLOBE Study Group / Y.F. Liaw [et al.] // *Gastroenterology.* — 2009. — V. 136, № 2. — P. 486–495.
31. Zeuzem, S. Baseline characteristics and early on-treatment response predict the outcomes of 2 years of telbivudine treatment of chronic hepatitis B / S. Zeuzem [et al.] // *J. Hepatol.* — 2009. — V. 51, № 1. — P. 11–20.
32. Hou, J. Five-year telbivudine treatment with effective viral suppression results in resolution of liver inflammations and fibrosis regression in patients with chronic hepatitis B / J. Hou [et al.] // *J. Hepatol.* — 2011. — V. 54 (suppl. 1), — P. S287.
33. Heathcote, E.J. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. / E.J. Heathcote [et al.] // *Gastroenterology.* — 2011. — V. 140, № 1. — P. 132–143.
34. Marcellin, P. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B / P. Marcellin [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — V. 359, № 23. — P. 2442–2455.
35. Piratvisuth, T. 1-Year Results of Telbivudine Roadmap Study Demonstrated Maximizing Antiviral Efficacy and Minimizing Resistance in HBeAg Positive Chronic Hepatitis B Patients / T. Piratvisuth [et al.] // *Hepatol. Int.* — 2011. - V. 5, № 1. — P. 18–19
36. Shouval, D. Relapse of hepatitis B in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients who discontinued successful entecavir treatment: the case for continuous antiviral therapy / D. Shouval [et al.] // *J. Hepatol.* — 2009. — V. 50, №2. — P. 289–295.
37. Liaw, Y. Impact of hepatitis B therapy on the long-term outcome of liver disease / Y. Liaw // *Liver Int.* — 2011. — V. 31 (supl. 1). — P. 117–121.
38. Liaw, Y.F. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease / Y.F. Liaw, J.J.Y. Sung // *N Engl. Med.* — 2004. — V. 351. — P. 1521–1531.
39. Dienstag, J.L. Histological outcome during long-term lamivudine therapy / J.L. Dienstag [et al.] // *Gastroenterology.* — 2003. — V. 124. — P. 105–117.
40. Hadziyannis, S.J. Adefovir Dipivoxil 438 Study Group. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years / S.J. Hadziyannis [et al.] // *Gastroenterology.* — 2006. — V.131, № 6. — P. 1743–1751.
41. Marcellin, P. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B / P. Marcellin [et al.] // *Hepatology.* — 2008. — V. 48. — P. 750–758.
42. Yokosuka, O. Long-term use of entecavir in nucleoside-naïve Japanese patients with chronic hepatitis B infection / O. Yokosuka [et al.] // *Hepatol.* — 2010. — V. 52. — P. 791–799.
43. Chang, T.T. Long-term entecavir therapy results in reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histologic improvement in chronic hepatitis B patients / T.T. Chang [et al.] // *Hepatology.* — 2010. — V. 52. — P. 886–893.
44. Heathcote, E.J. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B / E.J. Heathcote [et al.] // *Gastroenterology.* — 2011. — V. 140, № 1. — P. 132–143.
45. Zoutendijk, R. Serum HBsAg decline during long-term potent nucleos(t)ide analogue therapy for chronic hepatitis B and prediction of HBsAg loss. / R. Zoutendijk [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2011. — V. 204, № 3. — P. 415–418.
46. Rajendra, A. Economics of chronic hepatitis B and hepatitis C / A. Rajendra, J.B. Wong // *J. Hepatol.* — 2007. — V. 47, № 4. — P. 608–617.
47. Chevaliez, S. Virological characteristics of a large prospective cohort of patient with chronic hepatitis B newly seen in hepatology reference centers in France in 2008–2010 / S. Chevaliez [et al.] // *J. Hepatol.* — 2011. — V. 54 (suppl. 1), — P. 146
48. Wursthorn, K. Kinetics of hepatitis B surface antigen decline during 3 years of telbivudine treatment in hepatitis B e antigen-positive patients / K. Wursthorn [et al.] // *Hepatology.* — 2010. — V. 52, № 5. — P. 1611–1620.

Автор:

Жданов Константин Валерьевич — начальник кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор, тел. 8 (812)542-92-14, e-mail: ZhdanovKV@rambler.ru.