

Европейская ассоциация по изучению болезней печени 2017

Клиническое руководство по ведению пациентов с инфекцией вызванной вирусом гепатита В

Европейская ассоциация по изучению болезней печени

Краткое содержание

Инфекция вызванная вирусом гепатита В (далее HBV-инфекция) является глобальной общественной проблемой с меняющимися эпидемиологическими данными которые происходят в следствие воздействия некоторых факторов, в их числе мероприятия, которые проводятся в связи с вакцинациями а так же миграция населения. В этом клиническом руководстве представлены обновленные рекомендации по оптимизации подходов к лечению пациентов с хронической HBV-инфекцией. Хроническую HBV-инфекцию можно классифицировать на 5 фаз: (I) HBeAg-положительная хроническая инфекция, (II) HBeAg-положительный хронический гепатит, (III) HBeAg-негативная хроническая инфекция, (IV) HBeAg-негативный хронический гепатит и (V) HBsAg-отрицательная фаза. Все пациенты с хронической HBV-инфекцией имеют повышенный риск возникновения цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), в зависимости от ответа организма хозяина на инфекцию и вирусных факторов.

Основной целью лечения таких больных является улучшение выживаемости и качества жизни пациентов путем профилактики прогрессирования заболевания и, следовательно, развития ГЦК. Главной стратегией лечения является индукция долговременного подавления репликации HBV, в то время как идеальным результатом терапии будет стойкая элиминация HBsAg. Уровень ДНК ВГВ > 2 000 МЕ/мл, повышение показателя активности АЛТ и/или умеренные гистологические повреждения печени указывают на необходимость лечения пациента. В свою очередь все пациенты с цирротическим поражением печени с определяемой ДНК ВГВ нуждаются в лечении. Также лечению подлежат беременные женщины с высокой вирусной нагрузкой для профилактики передачи ВГВ от матери к ребенку, а также пациенты с иммуносупрессией, или те, кому показана химиотерапия. При долгосрочном лечении препаратами выбора являются эффективные нуклеотидные аналоги (NA) с высоким барьером к развитию лекарственной резистентности, например, энтекавир, тенофовир (тенофовира дизопроксил) или тенофовира алафенамид. Лечение пегилированным INF- α (PegINF α) также может применяться при хронической HBV-инфекции легкой и средней степени тяжести. Комбинация этих двух схем лечения, как правило, не рекомендуется. Все пациенты должны быть под присмотром, независимо проходили они лечение или нет, для того чтобы определить эффект от проведенной терапии и приверженность, а так же чтоб предотвратить развитие осложнений и снизить темпы прогрессирования болезни. ГЦК остается главной проблемой больных хроническим гепатитом В, ранее получавших лечение. Некоторые подгруппы пациентов с HBV-инфекцией требуют особого внимания.

Новые стратегии «излечения» от болезни и новые биомаркеры HBV-инфекции на данный момент обсуждаются.

Введение

HBV- инфекция остается важной глобальной проблемой общественного здравоохранения с высокой заболеваемостью и смертностью. ⁽¹⁻³⁾ Новая информация о патогенезе и лечении HBV-инфекции была описана в предыдущим EASL клиническом руководстве, подготовленным в 2011 году и опубликованым в 2012 году. Цель данной

публикации — предоставить обновленные рекомендации по оптимизации подходов к лечению пациентов с хронической HBV-инфекцией. В данной публикации взяты во внимание исследования и данные которые были опубликованы после 2012 года. Все прежние данные читатель может пересмотреть по ссылке на HBV 2012 года. Вопросы профилактики и вакцинации в данных рекомендациях не рассматриваются. Кроме того, несмотря на достигнутый прогресс, некоторые проблемы еще не решены, потому врачи, пациенты и работники органов здравоохранения при выборе лечения должны опираться только на последние данные.

История вопроса

Эпидемиология и экономические потери

Примерно 250 миллионов человек являются хроническими носителями поверхностного антигена HBV (HBsAg) с большой региональной вариацией уровня эндемичности HBsAg положительных пациентов от 2 до 8%. от 2 до %.^(2,4) Наблюдается тенденция к снижению уровня распространенности ВГВ в нескольких странах с высокой эндемичностью в связи с улучшением социально-экономического статуса, программ вакцинации и, возможно, эффективного противовирусного лечения⁽⁵⁾.

Однако, в настоящее время, в некоторых странах Европы (например Италия, Германия) распространенность HBV-инфекции повысилась в связи с миграцией населения. Наблюдаются более высокие показатели распространенности HBsAg среди мигрантов и беженцев по сравнению с коренным населением.^(6,7) Даже с помощью универсальных программ вакцинации невозможно существенно предотвратить случаи острой инфекции ВГВ, особенно в группах повышенного риска.^(8,9) Число смертей, связанных с ВГВ из-за цирроза печени и / или гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) увеличился в период с 1990 по 2013 год на 33%, что соответствует >686 000 случаям в 2013 году по всему миру.⁽¹⁰⁾

Вирусология и иммунопатогенез

Жизненный цикл вируса

Человеческий HBV принадлежит к семейству *Herpesviridae*, это маленькие, гепатотропные ДНК-вирусы с оболочкой. Репликация и вируса проходит исключительно в гепатоцитах, в следствии этого вирионы высвобождаются не цитопатически, а по внутриклеточному секреторному пути. Вирусный геном представляет собой чрезвычайно компактную структурную единицу, это небольшая,^(3,2) двухцепочная спиральная ДНК (rcDNA), которая имеет 4 гена кодирующих 7 белков: HBeAg (антиген HBV e, секретирует димерный белок), HBsAg (поверхностный антиген HBV, вирусный капсидный белок), HBV Pol / RT (полимераза, активность обратной транскриптазы), PreS1 / PreS2 / HBsAg (большой, средний и маленький гликопротеины поверхностной оболочки) и HBx (HBV x антиген, регулятор транскрипции, необходимый для инициации вирусной инфекции).^(11,12) После проникновения вируса в гепатоцит, HBV нуклеокапсид транспортируется к ядру для высвобождения генома rcDNA в нуклеоплазме, rcDNA превращается в ковалентно связанную кольцевую ДНК (cccDNA), которая покрыта гистонами, в следствии чего формируется эписомальная хроматинизированная структура. Затем, она служит в качестве модели транскрипции для всех вирусных копий, которые образуются с других вирусных белков.⁽¹³⁾ Помимо кодирования капсидного белка и вирусной полимеразы, прегеномная РНК поддается обратной транскрипции, в следствии чего образуется новая rcDNA внутри вирусного капсида. ДНК-содержащие нуклеокапсиды которые находятся в цитоплазме либо проходят повторный цикл в ядре поддерживая тем самым целостность cccDNA, либо поглощаются и

секретируется эндоплазматическим ретикулулом.⁽¹¹⁾ Инфицированные клетки, помимо полноценных инфекционных вирионов (диаметром 42 нм), производят большое количество негеномных неинфекционных, субвирусных сферических или нитевидных частиц длиной 22 нм.⁽¹¹⁾ Интеграция вирусного генома происходит произвольным образом и это является одним из важнейших механизмов в процессе трансформации гепатоцитов.

Генетическая изменчивость HBV

Отсутствие обратной транскриптазы ведет к частым мутациям вирусного генома. Это приводит к сосуществованию генетически различных вирусных видов у инфицированных лиц, эти виды так же называют квазивиды, они развиваются под влиянием среды организма хозяина. Причиной появления таких HBV-мутантов, которые имеют резистентность к лечению и иммунной реакции, считается взаимодействие между вирусом, гепатоцитом, иммунной реакцией организма или противовирусным лечением.

Считается, что взаимодействие между вирусом, гепатоцитом и иммунной реакцией или противовирусным лечением, приводят к появлению мутантов HBV-инфекции, которые имеют способность избегать иммунную реакцию организма или противовирусного лечения. Анализ генома нуклеотидов позволил идентифицировать девять генотипов (A-I) и несколько субгенотипов.^(12,15)

Иммунопатогенез

При острых инфекциях в стадии выздоровления реакция врожденного и приобретенного иммунитета является эффективной, но в тот же момент временной. Исчезновение вируса включает в себя индукцию сильной адаптивной реакции Т-клеток, индукцию как цитолитически зависимого, так и независимого противовирусного эффекта, посредством экспрессии антивирусных цитокинов, а также индукции В-клеток, продуцирующих нейтрализующие антитела, которые в свою очередь блокируют распространение вируса.^(16,17) В результате гибели инфицированного гепатоцита образуется cccDNA.

Когда острая инфекция становится хронической, появляется прогрессирующее нарушение функции Т-клеток, специфических к HBV-инфекции. Хроническая HBV-инфекция проходит через определенные фазы заболевания, этапность которых сильно связана с возрастом пациента. Было отмечено, что дети и молодые люди с хронической HBV-инфекцией обладают иммунитетом который менее скомпрометирован, чем тот, который наблюдается у пожилых людей, тем самым оспаривая концепцию иммунной толерантности.⁽¹⁶⁾ Некоторые исследования показали, что HBV персистирует на фоне дисфункции всех Т-клеток, в том числе и вирус-специфических, опосредованной множественными регуляторными механизмами. Но не существует характерных признаков патологии Т-клеток, которые могли бы относиться к той или иной клинической фазе инфекции или к какому-либо клиническому фенотипу болезни.^(16,17) С помощью полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) недавно идентифицировали ген INTS10 в 8p21.3, как новый локус, способствующий постоянной восприимчивости к HBV-инфекции среди китайского населения. Этот ген является причиной активации IRF3 и экспрессии антивирусных интерферонов подчеркивая роль врожденного иммунитета в исчезновении вируса.⁽¹⁸⁾

Естественное течение и новая номенклатура хронических стадий хронического гепатита В

Хроническая инфекция HBV - это динамический процесс, отражающий взаимодействие между репликацией HBV и иммунной реактивностью хозяина. Однако не все пациенты с

хронической HBV-инфекцией имеют хронический гепатит В. Естественное течение хронической HBV-инфекции было разделено на пять этапов, принимая во внимание наличие HBeAg, уровень ДНК HBV, уровень активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и, в конечном итоге, наличие или отсутствие элементов воспаления в печени (Рис.1). Новая номенклатура основана на наличии признаков двух основных характеристик хронической инфекции: инфекции и гепатита. Однако, несмотря на эту номенклатуру, есть значительное количество пациентов, которых невозможно определить в одну из фаз заболевания, беря во внимание определенные маркеры репликации HBV-инфекции, а так же маркеры активности болезни. Последовательное изучение уровней HBeAg, ДНК HBV и АЛТ в сыворотке не позволяют отнести некоторых пациентов к одной из фаз, именно по этому результаты должны быть индивидуализированы. Фазы хронической HBV-инфекции не должны быть обязательно последовательны.

Фаза 1: HBeAg-положительная хроническая HBV-инфекция, ранее названа «Иммунотолерантная фаза». Характеризуется наличием в сыворотке HBeAg, очень высокого уровня ДНК HBV и активности АЛТ в пределах нормы, в соответствии с традиционными пороговыми значениями [верхний предел нормы (ВПН) приблизительно 40 МЕ / мл].⁽¹⁾ В печени, минимальное или полное отсутствие воспалительно некротических изменений или фиброза. Но высокий уровень ДНК HBV и наличие клональных гепатоцитов свидетельствует о гепатоканцерогенезе на этой ранней фазе инфекции.^(1,19) Эта фаза чаще всего встречается у лиц, инфицированных перинатально и ассоциируется с сохраненной HBV-специфичной Т-клеточной функцией, по крайней мере до юного возраста.⁽²⁰⁾ Частота спонтанного снижения HBeAg на этой стадии встречается редко. Эти пациенты высококонтагиозны из-за высокого уровня ДНК HBV.

Фаза 2: HBeAg-положительный хронический гепатит В характеризуется наличием HBeAg в сыворотке, высоким уровнем ДНК HBV и повышенной активностью АЛТ. В печени наблюдается умеренные или выраженные воспалительно-некротические изменения, признаки быстро прогрессирующего фиброза. Эта фаза наблюдается спустя нескольких лет после первой фазы, чаще всего встречается в лиц, инфицированных в взрослом возрасте. Завершение этой фазы бывает различным. Большинство пациентов могут достичь сероконверсию HBeAg, подавление ДНК HBV и переход в HBeAg-отрицательную фазу инфицирования. Иные пациенты переходят в HBeAg-негативную фазу хронической HBV-инфекции.

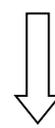
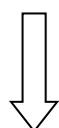
Фаза 3: HBeAg-отрицательная хроническая HBV -инфекция, ранее называемая фазой «неактивного носительства». Эта фаза характеризуется наличием сывороточных антител к HBeAg (анти-HBe), неопределяемым или низким уровнем (2000 МЕ/мл) ДНК HBV и нормальной активностью аминотрансфераз (АЛТ) в соответствии с традиционными пороговыми значениями (верхний предел нормы приблизительно 40 МЕ / мл). У некоторых пациентов наблюдается уровень ДНК HBV более 2000 МЕ/мл (как правило, ниже 20 000 МЕ/мл) при стойко нормальной активности АЛТ, минимальные воспалительно-некротические изменения, минимальные проявления фиброза. У большинства таких пациентов риск цирроза или ГЦК очень низкий, если болезнь останавливается на этой фазе болезни, но обычно болезнь переходит в хроническую стадию.⁽¹⁾ Элиминация HBeAg и сероконверсия к анти-HBs может происходить спонтанно в 1–3 % случаев в год. Обычно в сыворотке обнаруживается низкий уровень HBeAg (< 1000 МЕ / мл).⁽²¹⁾

Фаза 4: HBeAg-отрицательный хронический гепатит В характеризуется отсутствием HBeAg в сыворотке с определяемым анти-HBe и стойким или колеблющимся уровнем сывороточной ДНК HBV в средних и высоких пределах (часто уровень сывороточной ДНК HBV в этой фазе ниже, чем у HBeAg-положительных пациентов), а также колеблющейся или постоянно повышенной активностью АЛТ. Гистологически наблюдаются воспалительно-некротические изменения и фиброз.⁽¹⁾ У большинства из этих пациентов наблюдается замена нуклеотидов в предъядерном (precore) участке генома и/или основном ядерном (core) участке HBV, что в

свою очередь снижает или приостанавливает экспрессию HBeAg. Длительные спонтанные ремиссии при HBeAg-негативном ХГВ наблюдаются редко. ⁽¹⁾

Фаза 5: HBsAg-отрицательная фаза. В этой фазе HBsAg в сыворотке не определяется, присутствуют антитела к HBcAg (анти-HBc), и возможно HBeAg (анти-HBs). Эта фаза также известна как латентная фаза HBV-инфекции. В редких случаях отсутствие HBsAg может быть связано с чувствительностью анализа, используемого для выявления HBsAg. ⁽²²⁾ Пациенты в этой фазе имеют нормальную активность АЛТ и обычно, но не всегда, необнаружимую ДНК HBV в сыворотке. ДНК HBV (СссDNA) может часто обнаруживаться в биоптатах печени. ⁽¹⁾ В случае элиминации HBsAg перед развитием цирроза печени прогноз улучшается, при этом риск цирроза, декомпенсации и ГЦК уменьшается, и прогноз становится более благоприятным. В случае развития цирроза печени перед исчезновением HBsAg сохраняется высокий риск ГЦК, поэтому необходимо длительное наблюдение для своевременного выявления ГЦК. Иммуносупрессия может привести к реактивации HBV в таких пациентов. ⁽¹⁾

Естественное течение и оценка состояния больных с хронической HBV-инфекцией



Маркеры HBV-инфекции	Заболевание печени
HBsAg HBeAg/anti-HBe HBV DNA	Биохимические параметры: АЛТ Маркеры фиброза: неинвазивные маркеры фиброза (эластография или биомаркеры), или биопсия печени в отдельных случаях

	HBeAg-положительные больные		HBeAg-негативные больные	
	Хроническая инфекция	Хронический гепатит	Хроническая инфекция	Хронический гепатит
HBsAg	Высокий уровень	Высокий/средний	Низкий уровень	Средний уровень
HBeAg	Позитивный	Позитивный	Негативный	Негативный
HBV DNA	> 10 ⁷ МЕ / мл	10 ⁴ -10 ⁷ МЕ / мл	<2000 МЕ / мл**	> 2000 МЕ / мл
АЛТ	В пределах нормы	Повышенный	В пределах нормы	Повышенный*
Стадия заболевания печени	Отсутствует/минимальные признаки болезни	Умеренные/признаки тяжелого заболевания	Отсутствует/минимальные признаки болезни	Умеренные/признаки и тяжелого заболевания
Старая терминология	Иммунотолерантная фаза	Фаза иммунной реактивности	Фаза неактивного носительства	HBsAg-негативная фаза

рис. 1 Естественное течение и оценка состояния больных с хронической HBV-инфекцией основанное на маркерах HBV и заболеваниях печени.

* Длительно или с периодически.

** У некоторых пациентов уровень ДНК HBV может составлять от 2000 до 20000 МЕ / мл без признаков хронического гепатита.

Факторы, влияющие на прогрессирование цирроза и ГЦК

Риск прогрессирования цирроза и ГЦК индивидуален и зависит от иммунной реактивности больного. В долгосрочных исследованиях было показано, что кумулятивная частота развития цирроза печени в течение 5 лет после постановки диагноза ХГВ составляет от 8 до 20 %. У больных с компенсированным циррозом печени 5-летняя кумулятивная частота печеночной недостаточности при отсутствии лечения достигает 20 %.⁽¹⁾

Заболеваемость ГЦК у пациентов с ХГВ высока и равна 2–5 % пациентов со сформировавшимся циррозом печени.⁽²³⁾ В настоящее время ГЦК является главной проблемой для пациентов у которых диагностирована хроническая HBV-инфекция. ГЦК может развиваться даже у пациентов, которые получают эффективное противовирусное лечение.⁽²⁴⁾ Риск развития ГЦК выше у пациентов у которых наблюдается один или несколько из ниже изложенных факторов: (цирроз, хроническое воспалительно-некротическое изменение печени, пожилой возраст, мужской пол, африканское происхождение, злоупотребление алкоголем, другие хронические вирусные гепатиты или вирус иммунодефицита человека [ВИЧ], диабет или метаболический синдром, активное курение, отягощенный семейный анамнез) и/или следующие свойства HBV (высокие уровни ДНК HBV и/или HBsAg, генотип HBV C> B, специфические мутации).⁽²⁴⁾ Вышеуказанные факторы влияют на прогрессирование цирроза у пациентов не получивших противовирусного лечения.

Недавно были разработаны шкалы для оценки риска развития ГЦК у пациентов с хронической HBV-инфекцией. Такие как GAG-HCC, CU-HCC и REACH-B, они были разработаны и проверены на азиатских пациентах с HBV-инфекцией, которые не получали лечения.⁽²⁵⁾ Но, к сожалению, ни одна из этих шкал, не оказалась правдивой в прогнозировании риска развития ГЦК, включая исследования проведенные на кавказских пациентах с хронической HBV-инфекцией.^(26,27) Также, недавно разработанная и проверена новая шкала PAGE-B, которая с высокой вероятностью определяет риск развития ГЦК у пациентов, которые на протяжении 5-ти лет принимали энтекавир или тенофовир в качестве лечения, в частности в кавказских, и в европейских пациентов. Эта шкала может быть легко применена в клинической практике, поскольку она основана на широкодоступных параметрах (таких как тромбоциты, возраст, пол).⁽²⁸⁾ Более того шкала PAGE-B, по-видимому, дает возможность определить риск развития ГЦК у пациентов, которые не получали никакого лечения.^(29,30)

Оценка тяжести заболевания у пациентов с хронической HBV-инфекцией

Оценка тяжести заболевания у пациентов с хронической HBV-инфекцией включает в себя полный анамнез истории болезни, объективный осмотр, оценка активности и тяжести заболевания печени и выявление маркеров HBV-инфекции (рис.1). Кроме того, все родственники первой линии и все половые партнеры больных хронической HBV-инфекцией должны быть обследованы для выявления серологических маркеров HBV (HBsAg, Анти-HBs, анти-HBc) и в последствии должны быть провакцинированы, если результаты анализов отрицательны.

- (1) Очень важно уметь оценить тяжесть поражения печени правильно, чтобы вовремя выявить пациентов которые требуют лечения ГЦК и нуждаются в наблюдении. Для

этого потребуется тщательный осмотр пациента и контроль биохимических показателей в т. ч. (аспартатаминотрансфераза [АСТ] и АЛТ, гамма-глутамилтранспептидаза [GGT], щелочная фосфатаза, билирубин, сывороточный альбумин и гамма-глобулины, полный анализ крови и протромбиновое время). УЗИ брюшной полости рекомендуется всем пациентам. Биопсия печени или неинвазивный тест применяются для определения активности заболевания в случаях, когда биохимическое обследование и маркеры HBV показывают неубедительный результат. ⁽³¹⁾ Среди неинвазивных методов, включающих оценку уплотнения ткани печени и сывороточных биомаркеров фиброза печени, проведение транзитной эластографии обеспечивает более высокую диагностическую точность для выявления прогрессирующего фиброза. Рекомендуется проводить все доступные методы всем пациентам для исключения прогрессирующего фиброза или цирроза печени. ^(31,32) Результат транзитной эластографии может быть не точным на фоне сильного воспаления и высокого уровня активности АЛТ. ^(31,32)

(2) Выявление HBeAg и анти-HBe имеет важное значение для определения фазы хронической HBV инфекции.

(3) Уровень ДНК HBV в сыворотке имеет важное значение для постановки диагноза, определения фазы инфекции, назначении лечения и последующего наблюдения за пациентом.

(4) Количественное определение HBsAg в сыворотке может быть полезным, особенно у пациентов с HBeAg-отрицательной хронической HBV-инфекцией.

Таких пациентов следует лечить интерфероном альфа (IFNa).

(5) Генотипирование HBV не обязательно для определения тяжести заболевания, хотя это может быть полезно для отбора пациентов, подлежащих лечению IFNa, и для определения риска развития ГЦК, в случае позитивного эффекта от лечения IFNa.

(6) Больные с сопутствующими заболеваниями, включая алкогольный, аутоиммунный, метаболический синдромы поражения печени на фоне стеатоза и стеатогепатита, а так же других причины поражения печени, должны систематически обследоваться на выявление коинфекций таких как вирусный

(7) Пациентам с отрицательным анти-HAV следует определить антитела против вируса гепатита А (анти-HAV), также им следует сделать прививку против HAV.

Методология

Настоящие рекомендации разработаны группой экспертов, выбранных руководящим комитетом EASL, после чего была проведена независимая оценка рекомендаций экспертами, и затем они были одобрены руководящим комитетом EASL. Разработка клинических рекомендаций по возможности основывалась на доказательствах из имеющихся публикаций, а в случае их отсутствия — на личном опыте и мнении экспертов. Оценены монографии и рефераты докладов на важнейших конференциях, опубликованные до декабря 2016 года. Всем доказательствам и рекомендациям, послужившим основой для данных клинических рекомендаций, присваивалась оценка по системе GRADE (Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation — шкала качества использованных доказательств, разработки и оценки рекомендаций) (Таблица 1). Таким образом, есть следующие уровни доказательности рекомендаций (сильные: 1, и слабые: 2) и степени клинических рекомендаций, которые отражают качество лежащих в их основе доказательств, и есть (I, II-1, II-2, II-3, III). По практическим соображениям, в данной рекомендации используются месяцы, а не недели (например, 6 и 12 месяцев вместо 24 и 48/52 недель, соответственно).

Клинические рекомендации

Цель терапии

Основная цель терапии пациентов с хронической HBV-инфекцией — повысить продолжительность и качество жизни путем предотвращения прогрессирования болезни, и следовательно, развития ГЦК. Дополнительно, цель противовирусной терапии заключается в предотвращении передачи инфекции от матери ребенку, реактивации гепатита В и профилактика и лечение внепеченочных осложнений, связанных с HBV-инфекцией.

Вероятность достижения этих целей зависит от длительности терапии во время естественного течения болезни, так же как и стадии болезни, возраста пациента, периода, когда было начато лечение. Регрессию фиброза и цирроза можно рассматривать как дальнейшую цель лечения пациентов у которых наблюдаются эти осложнения, хотя влияние лечения и его воздействие на данные состояния не было полностью выяснено в клинических исследованиях. Стратегия лечения и профилактики развития ГЦК может отличаться от тех, которые применяются для предотвращения прогрессирования фиброза.

У пациентов с HBV-индуцированной ГЦК основной целью терапии нуклеотидными аналогами (NA) является, во-первых, подавление репликации HBV, индуцирование стабилизации заболевания печени, вызванного HBV, и предотвращение прогрессирования заболевания, а во-вторых, это снижение риска рецидива ГЦК после лечения. Стабилизация HBV-индуцированного заболевания печени может также рассматриваться как необходимое условие профилактики и эффективного последующего лечения ГЦК.

Предотвращение развития острой или подострой печеночной недостаточности у пациентов с острым гепатитом В является основной целью лечения. Так же очень важно всеми имеющимися способами улучшить качество жизни пациента, путем сокращения продолжительности заболевания, снижения выраженности симптомов, а также снижение риска хронизации заболевания.

Критерии эффективности терапии

Рекомендации

- Индукция длительного подавления уровня ДНК HBV представляет собой основную конечную точку всех стратегий лечения. (уровень доказательности I, степень клинической рекомендации 1).
- Индукция потери HBeAg у пациентов с или без сероконверсии анти-HBe. Прогностически благоприятно добиваться такого результата у HBeAg-положительных пациентов с хронической HBV-инфекцией, поскольку таким образом осуществляется частичный иммунный контроль HBV-инфекции (уровень доказательности II-1, степень клинической рекомендации 1).
 - Желаемый результат лечения - достижение стойкого биохимического ответа, определяемого нормализацией АЛТ, которая достигается у большинства пациентов с длительным подавлением репликации HBV (уровень доказательности II-1, степень клинической рекомендации 1).
 - Оптимальный результат лечения- элиминация HBsAg, с или без сероконверсии HBs, поскольку это указывает на глубокое подавление репликации HBV и экспрессии вирусного белка (уровень доказательности II-1, степень клинической рекомендации 1).

Таблица 1. Уровни доказательности и рекомендаций (адаптированы к системе GRADE)

Уровень доказательности	
I	Рандомизированных контролируемых исследований (РКИ)
II-1	Контролируемое исследование без рандомизации
II-2	Когортные аналитические исследования или исследования случай-контроль
II-3	<u>Временные исследования рядов различных показателей, неконтролируемые исследования</u>
III	Личинский опыт признанного авторитета, Описательная эпидемиология
Степень клинической рекомендации	
1	Сильная рекомендация: Факторы, влияющие на силу рекомендаций, включают качество доказательств, предполагаемое значение для исхода заболевания и стоимость
2	Разнообразие в оценках и предпочитаемых методах лечения приводит к неоднозначности рекомендаций. Меньшая степень уверенности; требуют больших материальных и финансовых затрат

Уровень репликации HBV – это единственный биомаркер, который указывает на степень прогрессирования заболевания, учитывая его уровень можно делать прогнозы касательно исхода и течения хронической HBV-инфекции. Ингибирование репликации вируса, путем противовирусного лечения, дает возможность добиться устранения воспалительно-некротических изменений и фиброза, которые наблюдаются при хронической HBV-инфекции и как следствие, снижает риск возникновения ГКЦ. Именно такой результат является желаемым при проведении противовирусного лечения. ^(1,25,34-40) Уровень подавления ДНК HBV, который должен быть достигнут, чтобы получить такой результат, еще недостаточно определен, но есть мнение, что чем ниже уровень ДНК HBV, тем лучше.

Вызванная лечением элиминация HBeAg и сероконверсия к анти-HBe часто характеризует индукцию частичного иммунного контроля, приводит к фазе низкой репликации хронической инфекции HBV. И только после лечения можно определить наступит ли эта длительная фаза. После прекращения терапии может произойти серореверсия HBeAg, а также может развиться HBeAg-отрицательная хроническая HBV (даже после лечения NA), что в принципе не желательно. ^(41,42) Следовательно, продолжение пероральной противовирусной терапии независимо от реакции HBeAg и до элиминации HBsAg стала альтернативной стратегией лечения таких больных.

Подавление ДНК HBV до самого низкого уровня обычно зачастую наблюдается на фоне нормального уровня активности АЛТ. Повышенный уровень активности АЛТ у пациентов с полным подавлением вирусной репликации свидетельствует о меньшей вероятности регрессии фиброза и может быть причиной гистологической активности заболевания. ⁽⁴³⁾ Наиболее вероятным объяснением этих выводов является наличие сопутствующих

повреждений печени, таких как алкогольная или безалкогольная жировая дистрофия печени. ^(34,44) Напротив, кратковременные вспышки активности АЛТ могут указывать на восстановление иммунитета, в некоторой степени, и может указывать на благоприятный исход. ^(1,45,46)

Идеальным результатом лечения считается элиминация HBsAg, «функциональное излечение», но оно редко достигается имеющимися методами противовирусной терапии. Спонтанная серореверсия HBsAg с реактивацией воспалительного процесса печени после элиминации HBsAg бывает редко и может возникнуть у пациентов с существенным нарушением функции иммунной системы. Основным преимуществом элиминации HBsAg является то, что она позволяет безопасно прекратить противовирусную терапию. Поскольку хроническая HBV-инфекция не может быть полностью ликвидирована в связи с сохранением cccDNA и интегрированной ДНК HBV, ⁽¹⁾ остается неясным, действительно ли элиминация HBsAg ведет к предотвращению долгосрочных осложнений хронической HBV-инфекции, что может быть достигнуто посредством подавления репликации ДНК HBV. ГЦК может все еще развиваться даже после спонтанной элиминации HBsAg (годовой показатель риска составляет примерно 0,55%). ⁽⁵³⁾ Однако риск ее развития ниже, если элиминация HBsAg происходит в более молодом возрасте и / или на фоне незначительного фиброза. ^(1,54) Было проведено наблюдение среди населения азиатского происхождения, и оказалось, что из 287 пациентов, после проведенного лечения NA и с индуцированной элиминацией HBsAg, только у двух пациентов с циррозом развилась ГЦК либо настала смерть (годовой показатель риска составляет 0,7%), что было значительно ниже по сравнению с пациентами с совпадением показателей предрасположенности к заболеванию без элиминации HBsAg (HR 0,09, $p < 0,01$). ⁽⁴⁷⁾

Показания к терапии

Рекомендации

- Все пациенты с хроническим гепатитом В HBeAg-положительные или -негативные, с определяемым ДНК HBV > 2000 МЕ /мл, АЛТ>ВПН и / или по меньшей мере с умеренными воспалительно-некротическим поражением печени или фиброзом подлежат лечению. (уровень доказательности I, степень клинической рекомендации 1).
- Пациенты с компенсированным или декомпенсированным циррозом нуждаются в лечении, с любым уровнем определения ДНК HBV, и независимо от уровня АЛТ. (уровень доказательности I, степень клинической рекомендации 1).
- Пациенты с ДНК HBV >20 000 МЕ / мл и АЛТ >2xВПН подлежат лечению независимо от степени фиброза (уровень доказательности II-2, степень клинической рекомендации 1).
- Пациенты с HBeAg-положительной хронической HBV-инфекцией, с АЛТ в пределах нормы и с высоким уровнем ДНК HBV, подлежат лечению, если их возраст старше 30 лет, независимо от степени гистологических признаков поражения печени. (уровень доказательности III, степень клинической рекомендации 2).
- Пациенты с HBeAg-положительной или HBeAg-отрицательной хронической HBV - инфекцией и отягощенным семейным анамнезом ГЦК, циррозом и внепеченочными осложнениями, должны получать лечение, даже если типичные показания к лечению не свидетельствуют об его необходимости. (уровень доказательности III, степень клинической рекомендации 2).

Показания к лечению, как правило, одинаковы как для HBeAg-положительной так и для HBeAg-отрицательной хронической HBV-инфекции (рис.2). И это основано главным образом на сочетании следующих трех критериев:

- Уровень ДНК HBV в сыворотке
- Уровень активности АЛТ в сыворотке
- Тяжесть заболевания печени

Пациенты без цирроза должны получать лечение, если у них определяется уровень ДНК HBV выше 2000 МЕ / мл, уровень активности сывороточной АЛТ выше ВПН (приблизительно 40 МЕ / мл) и при биопсии присутствуют признаки умеренного воспалительно-некротического поражения печени и / или, по меньшей мере, умеренный фиброз. Пациенты с ДНК HBV >20000 МЕ / мл и АЛТ >2x ВПН должны получать противовирусную терапию даже без проведения биопсии печени. Конечно, биопсия печени может предоставить дополнительную полезную информацию, но обычно она не меняет стратегии лечения. Доступные неинвазивные методы оценки степени фиброза используются у пациентов, которые начали лечение без проведения биопсии, для подтверждения или исключения цирроза печени.

У пациентов с ДНК HBV >2000 МЕ / мл и хотя бы умеренным фиброзом, лечение может быть начато, даже если уровень активности АЛТ находится в пределах нормы. У пациентов, которые не могут или не хотят проводить биопсию печени, неинвазивные методы выявления фиброза также могут быть использованы для принятия решений по назначению терапии.

Как более подробно объясняется в CPGs EASL-ALEN по поводу «неинвазивных методов оценки тяжести заболевания печени и прогноза заболевания»,⁽³²⁾ пациентами с фиброзом или циррозом тяжелой степени являются пациенты с хронической HBV-инфекцией у которых наблюдается либо нормальная активность АЛТ и при проведении транзитной эластографии - степень уплотнения печени >9 кПа, или с повышенной активностью АЛТ, но ниже чем 5xВПН и степенью уплотнения печени >12 кПа. Также могут быть использованы дополнительные методы диагностики хронической HBV-инфекции, кроме серологических и эластографических.

При назначении лечения следует учитывать возраст пациента, семейный анамнез, состояние здоровья, вероятность передачи HBV-инфекции, наличие осложнений (ГЦК, цирроз, внепеченочные проявления) (рис.2)

Наблюдение пациентов, которые не получают лечения в настоящее время.

Рекомендации

- Пациенты с HBeAg-положительной хронической HBV-инфекцией, возрастом до 30 лет, у которых нет никаких показаний к лечению должны наблюдаться у врача каждые 3-6 месяцев. (уровень доказанности II-2, степень клинической рекомендации 1).
- Пациенты с HBeAg-негативной хронической HBV -инфекцией и с уровнем ДНК HBV сыворотки < 2000 МЕ / мл, у которых нет никаких показаний к лечению должны наблюдаться у врача каждые 6-12 месяцев. (уровень доказательности II-2, степень клинической рекомендации 1).
- Пациенты с HBeAg-негативной хронической HBV-инфекцией и с уровнем ДНК HBV в сыворотке ≥ 2000 IU / мл, у которых нет никаких показаний к лечению должны наблюдаться у врача каждые 3 месяца в первый год и каждые 6 месяцев после. (уровень доказательности III, степень клинической рекомендации 1).

Пациенты, которые не подлежат лечению, должны периодически обследоваться для оценки уровня активности АЛТ в сыворотке, уровня ДНК ВГВ, а также для определения тяжести фиброза неинвазивными методами диагностики. (рис.2). Те пациенты, у которых наблюдается НВеАg-положительная хроническая HBV-инфекция, но они не принимают лечения, в идеале должны быть обследованы на определение уровня активности АЛТ по крайней мере каждые 3 месяца, а так же определять уровень ДНК HBV каждые 6-12 месяцев и проводить оценку степени фиброза каждые 12 месяцев. ⁽¹⁾

Пациенты с НВеАg-негативной хронической HBV-инфекцией и HBV ДНК < 2000 МЕ / мл должны определять уровень активности АЛТ каждые 6-12 месяцев, а также определять уровень HBV ДНК и проводить оценку степени фиброза печени с периодичностью в 2-3 года. Количественное определение уровня HBsAg может быть полезным в решении вопроса о частоте последующего наблюдения пациентов.⁽²¹⁾ Если уровень HBsAg < 1000 МЕ / Мл, то уровень активности АЛТ можно определять каждые 12 месяцев, а определение уровня HBV ДНК и оценку степени фиброза печени можно проводить каждые 3 года, в то время как наблюдение пациентов с уровнем HBsAg \geq 1,000 МЕ / мл нужно проводить следующим образом: определение уровня активности АЛТ каждые 6 месяцев и определения уровня HBV ДНК и оценку степени фиброза печени хотя бы 1 раз в два года.^(1,21,55)

Пациенты с НВеАg-негативной хронической HBV-инфекцией и уровнем HBV ДНК \geq 2000 IU / мл должны следить за уровнем активности АЛТ не реже одного раза в 3 месяца в течение первого года, далее — каждые 6 месяцев. Оценка уровня HBV ДНК и степени фиброза печени неинвазивным следует проводить каждый год в течение как минимум 3-х лет. Если такие пациенты не имеют никаких показаний к лечению на протяжении 3-х летнего наблюдения, они должны наблюдаться так же, как и другие пациенты в этой фазе.⁽⁵⁵⁾

Терапевтические стратегии

В настоящее время существуют два основных варианта лечения хронического гепатита В: лечение с помощью NA или IFNa, в настоящее время пегилированный (PegIFNa) (Таб. 2) ^(1,56) К NA, которые были утверждены в Европе для лечения ВГВ относятся ламивудин (LAM), адефовир дипивоксил (ADV), энтекавир (ETV), телбивудин (TBV), тенофовир (тенофовир дизопроксил фумарат (TDF)) и тенофовир алафенамид (TAF). Эти противовирусные препараты классифицируются на две группы: с низким барьером к развитию устойчивости к HBV (LAM, ADV, TBV), а также препараты с высоким барьером к развитию устойчивости (ETV, TDF, TAF) (Рис.3) ^(1,56,57)

Основным преимуществом лечения мощными NA с высоким барьером к развитию устойчивости (т.е. ETV, TDF, TAF) является их сильная, долгосрочная противовирусная эффективность, приводящая к сильному снижению уровня ДНК HBV у большинства пациентов, соблюдающих правила приема препаратов, а также они считаются самыми безопасными. (Таб. 2) ^(1,56,57) Эти препараты можно безопасно использовать в лечении пациентов инфицированных HBV-инфекцией, кроме того они представляют собой единственный вариант лечения для нескольких подгрупп пациентов, в том числе и с декомпенсированными заболеваниями печени, пациентов с пересадкой печени и внепеченочными осложнениями, острого гепатита В или обострения хронического HBV тяжелой степени.⁽⁵⁷⁻⁶¹⁾ NA являются единственным вариантом для предотвращения реактивации HBV у пациентов с иммуносупрессией. К дополнению, предотвращение передачи HBV-инфекции у пациентов с высокой вирусемией, которые не получали лечение по типичной схеме, заключается в дальнейшем лечении исключительно NA. ^(1,49,50,52,56,57)

Подход к лечению, основанный на применении PegIFNa, заключается в том, чтобы провести курс терапии и стимулировать долгосрочный иммунологический контроль

болезни. Основными недостатками лечения PegIFNa является высокая вариабельность реакции в ответа на лечение, небезопасность, и следовательно небольшое количество пациентов, желающих получать такое лечение. (Табл. 2) ^(1,56) Чтобы предсказать реакцию пациента на лечение, индивидуальную реакцию на PegIFNa следует учесть такие факторы как: активность заболевания, генотип HBV, стадия заболевания, а также уровни HBV, HBsAg и HBeAg могут быть полезными показателями для прогнозирования вероятности индивидуального ответа. ^(1,56) Ранние предикторы лечения могут использоваться как дополнительные инструменты (например, для определения правил отмены лечения) для индивидуализации стратегии лечения, это, в свою очередь, помогает отменить PegIFNa на ранних этапах и снизить вероятность долгосрочного реагирования на терапию.

Теоретически, комбинированное лечение NA и PegIFNa может обеспечить мощный противовирусный эффект с помощью NA и иммунной модуляции благодаря действию IFNa. ^(1,56,62,63) Однако, не имеется никаких доказательств преимущества применения такого комбинированного подхода к лечению, и по-прежнему существует много нерешенных вопросов, касающихся выбора времени, пациентов, продолжительности комбинации препаратов. Эти вопросы, возможно, будут рассмотрены в дальнейших исследованиях.

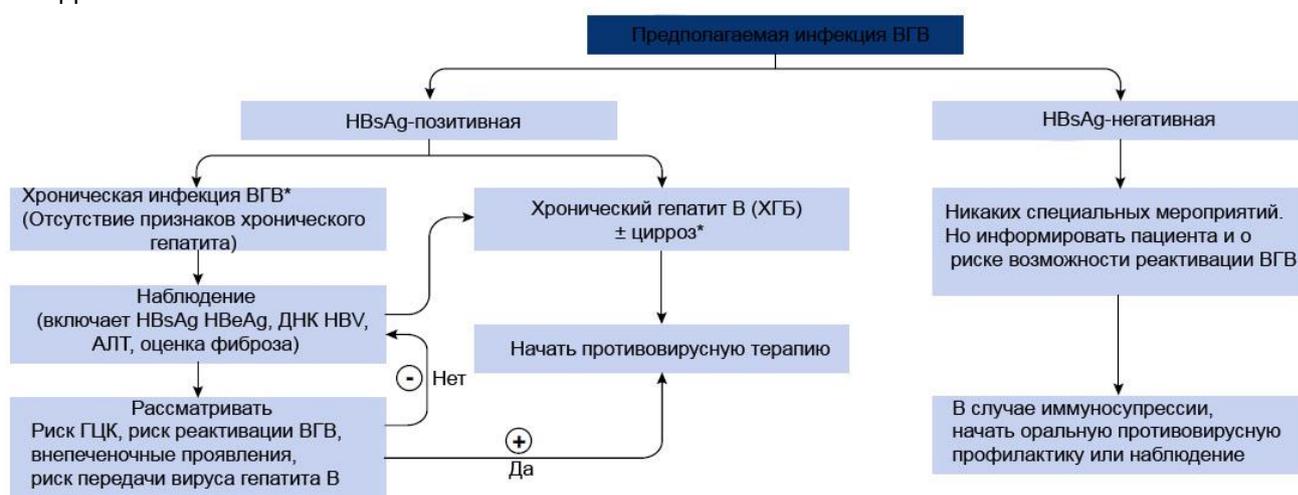


Рисунок 2. Алгоритм лечения инфекции ВГВ

Ответ на терапию

Ответ на проведенное лечение можно разделить на 4 типа: вирусологический, серологический, биохимический и гистологический. В свою очередь, все реакции можно разделить на несколько этапов, во время и после лечения. Вирусологический ответ варьируется в зависимости от времени (во время или после терапии) и вида терапии.

Вирусологический ответ

(1) Терапия NA

- Вирусологический ответ во время лечения NA определяется как отсутствие ДНК HBV по данным высокочувствительной (ПЦР) с пределом обнаружения 10 МЕ / мл. Первичное отсутствие ответа определяется как снижение концентрации ДНК HBV < 1 log₁₀ МЕ/мл от первоначального через 3 месяца после начала терапии. Частичный вирусологический ответ определяется как снижение уровня ДНК HBV > 1 log₁₀ МЕ/мл, но при определяющейся через 12 месяцев ДНК HBV в крови у пациентов, выполнявших назначения врача; Вирусологическим рецидивом считается подтвержденное повышение уровня ДНК HBV > 1 log₁₀ МЕ/мл по сравнению с наименьшим уровнем ДНК HBV, достигнутым на фоне лечения; оно может предшествовать биохимическому рецидиву, который проявляется

увеличением активности АЛТ. Резистентность HBV к АН характеризуется селекцией мутантных штаммов HBV с заменами аминокислот в обратной транскриптазе, которые обеспечивают снижение чувствительности вируса к пациентам, получающим НА.

- У пациентов, которые прекращают лечение с помощью НА, достижение стойкого терапевтического и вирусологического ответа определяется уровнем сывороточной ДНК HBV < 2000 МЕ / мл в течение не менее 12 месяцев после окончания терапии.

(2) Терапия PegIFNa

- Вирусологический ответ определяется уровнем сывороточного HBV ДНК < 2000 МЕ / мл. Обычно определяется через 6 месяцев после терапии.
- Устойчивый вирусологический ответ после завершения терапии определяется уровнем ДНК HBV сыворотки < 2000 МЕ / мл, по меньшей мере через 12 месяцев после окончания терапии.

Серологический ответ HBeAg - это элиминация и сероконверсия HBeAg, то есть снижение уровня HBeAg и развитие анти-HBe (только у HBeAg-положительных пациентов). *Серологический ответ HBsAg* – это элиминация и сероконверсия HBsAg, то есть снижение уровня HBsAg и развитие анти-HBs (для всех пациентов).

Биохимический ответ определяется нормализацией уровня АЛТ в соответствии с традиционными пороговыми значениями ВПН приблизительно 40 МЕ / мл.

Поскольку активность АЛТ часто колеблется, минимальный срок наблюдения должен проводиться по крайней мере 1 год после окончания лечения, с определением уровня активности АЛТ каждые 3 месяца для подтверждения устойчивого биохимического ответа на лечение. Следует отметить, что частоту стойкого биохимического ответа после окончания лечения иногда сложно оценить, поскольку временное повышение активности АЛТ перед достижением долгосрочной биохимической ремиссии может возникать у некоторых пациентов с хроническим течением инфекции, в первый год после прекращения лечения. В таких случаях, оправдано проводить дополнительное прицельное определение уровня активности АЛТ 2 года после повышения его для подтверждения стойкой биохимической ремиссии.

Гистологический ответ определяется как снижение активности воспалительно-некротического процесса (≥ 2 баллов по шкале NAI или системе Ishak) без усиления выраженности фиброза по сравнению с исходными данными.

НА для пациентов ранее не принимающих НА терапию для лечения ХГБ

Эффективность

Рекомендации

- Длительное применение НА с высоким барьером резистентности является вариантом выбора для лечения пациентов независимо от тяжести заболевания печени (уровень доказательности I, степень клинической рекомендации 1).
- Предпочтительные препараты для использования: ETV, TDF и TAF в качестве монотерапии (уровень доказательности I, степень клинической рекомендации 1).
- Ламивудин, адефовир и телбивудин не рекомендуются для лечения СНВ (уровень доказательности I, степень клинической рекомендации 1).

Таблица 2. Основные концепции и особенности стратегии лечения пациентов с хронической HBV-инфекцией.

Особенности	PegIFNa	ETV, TDF, TAF
Способ приема	Подкожная инъекция	Орально

Длительность лечения	48 недель	Долгосрочное лечение до элиминации HBsAg (прекращение приема NA после нескольких лет лечения может допускаться в некоторых случаях) ¹
Переносимость	Низкая	Высокая
Безопасность долгосрочного применения	Очень редко наблюдаются побочные эффекты лечения (со стороны нервной, эндокринной систем, психиатрические нарушения)	Безопасно (нет данных о влиянии на функцию почек, так же могут развиваться заболевания костной системы при приеме некоторых NA)
Противопоказания	Много (например, заболевание в стадии декомпенсации, сопутствующие заболевания и т. д.)	Нет (корректировка дозы в соответствии с СКФ ²)
Стратегия лечения	Желаемый результат лечения - индукция долгосрочного иммунного контроля	Остановка прогрессирования гепатита, путем ингибирования репликации вируса
Уровень супрессии вируса	Умеренный (переменная реакция)	Высокий
Степень элиминации HBeAg	Умеренный, в зависимости от базовых характеристик	Низкий в течении первого года, увеличивается до умеренного уровня в течение длительного периода лечения
Степень элиминации HBsAg	Переменный, в зависимости от базовых характеристик (но выше по сравнению с NA)	Низкий: медленно увеличивается с временем лечения в HBeAg-положительных пациентов ³ ; как правило, очень низкий у HBeAg-негативных пациентов
Риск рецидива после прекращения лечения	Малая вероятность для лиц с устойчивым ответом через 6-12 месяцев после лечения	Умеренный, если лечение проводится после сероконверсии HBeAg
Правила ранней отмены лечения	Да	Нет
Риск развития вирусной резистентности	Нет	Минимальный ⁴

PegIFNa, пегилированный интерферон альфа; ETV, энтекавир; TDF, тенофовир дизопроксил фумарат; TAF, тенофовир алафенамид; NA, нуклеозидные / нуклеотидные аналоги; СКФ, скорость клубочковой фильтрации.

1 См. раздел «Стратегии лечения».

2 Доза корректировки у пациентов с СКФ < 50 мл / мин необходимы для всех НА, за исключением TAF (без рекомендации дозы для TAF у пациентов с клиренсом креатинина < 15 мл / мин, которые не нуждаются в гемодиализе).

3 Стабилизация в серологических реакциях наблюдается после 4-го года лечения.

4 До сих пор не было выявлено развития резистентности к TDF или TAF.

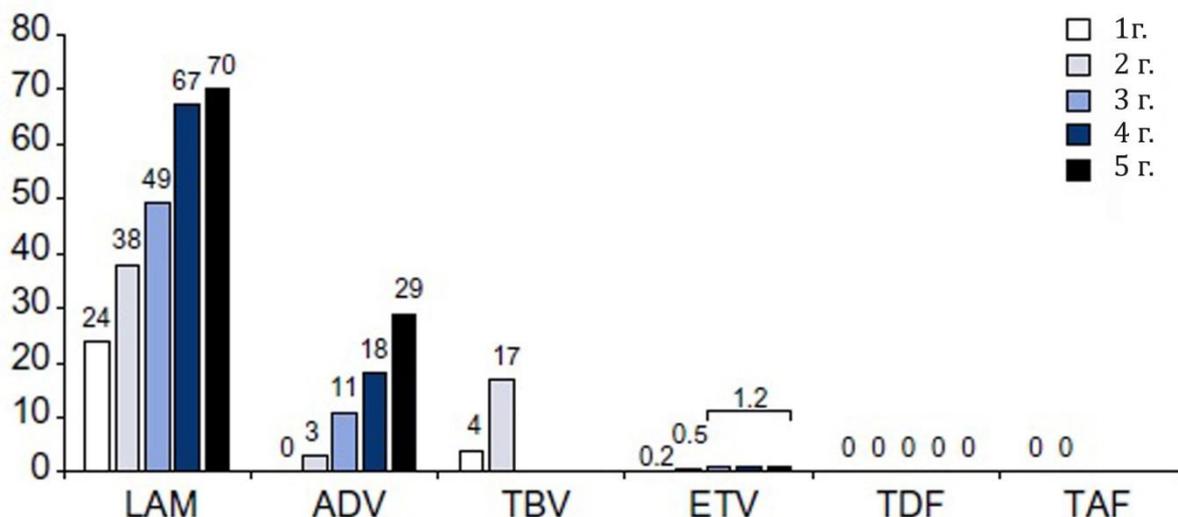


Рис. 3. Кумулятивная степень резистентности HBV к ламивудину (LAM), адефовиру (ADV), энтекавиру (ETV), телбивудину (TBV), тенофовиру (TDF) и тенофовир алафенамиду (TAF) в основных испытаниях у пациентов с хроническим гепатитом В (данные приведенные в этом рисунке, собирались на протяжении некоторого времени).

Примечание: доказательств резистентности к тенофовиру не было обнаружено после 8 лет терапии.⁽⁶⁹⁾

Эффективность всех НА была оценена в рандомизированных контролируемых клинических испытаниях в III фазе (табл. 3 и 4). Стратегия лечения нецирротической и компенсированной цирротической HBV-инфекции одинакова, учитывая эффективность и безопасность длительной терапии с помощью НА. При лечении энтекавиром HBeAg-положительных CHB пациентов на протяжении 5 лет, достигается, кумулятивная вероятность вирусологического ответа в 99% и 53% вероятности элиминации HBeAg.⁽²⁶⁾ После 5 лет лечения тенофовиром у 97% пациентов с HBeAg-положительным CHB, наблюдался вирусологический ответ и 73% ,нормальный уровень активности АЛТ,⁽³⁴⁾ в то время как потеря HBeAg наблюдалась в 49%, сероконверсия HBeAg в 40%, потеря HBsAg в 10% и сероконверсии HBsAg в 8%.

У пациентов с HBeAg-негативным CHB после пятилетней терапии энтекавиром кумулятивная вероятность вирусологического и биохимического ответа составляла 98% и 95% соответственно, тогда как показатель резистентности к энтекавиру был < 1%.^(26,64-68) Через 8 лет 99% HBeAg-отрицательных пациентов с хронической HBV-инфекцией, получавших тенофовир в процессе регистрации, достигли вирусологический ответ (ДНК HBV < 400 копий / мл) без признаков резистентности к тенофовиру и у 88% пациентов уровень активности АЛТ был в пределах нормы.⁽⁶⁹⁾ В течение 3-4 лет лечения тенофовиром у HBeAg-отрицательных пациентов с CHB в реальной практике, вирусологический ответ колебался от 92% до 100% без проявление резистентности к тенофовиру, в то время как у 75% пациентов нормализовался уровень активности АЛТ.⁽⁷⁰⁻⁷³⁾ Ни у одного из HBeAg-отрицательных пациентов с хроническим гепатитом В, не

наблюдалась элиминация HBsAg в первый год терапии энтекавиром или тенофовиром и очень немногие (< 1%) достигли этого результата во время долгосрочной (8 летней) терапии.

У пациентов с HBeAg-положительным CHB признаки вирусологического ответа на лечение тенофовир алафенамидом составили 64% на 48 неделе и 75% на 96 неделе терапии^(74,75) Элиминация HBeAg и сероконверсия анти-HBe были достигнуты у 14% и у 10% пациентов на 48 неделе и 22% и 18% на 96 неделе, соответственно. В том же исследовании частота нормализации уровня АЛТ на 96 неделе по традиционным показателям была выше у пациентов, получавших тенофовир, чем у тех кто получал тенофовир алафенамид (75% и 68%), тогда как только 1% пациентов достигли элиминации HBsAg.⁽⁷⁴⁻⁷⁶⁾ HBeAg-отрицательные пациенты с CHB принимающие тенофовир, 94% достигли вирусологической ответ на 48 неделе⁽⁷⁶⁾, который поддерживался, в большинстве случаев, на 96 неделе (90%). И только один HBeAg-отрицательный пациент (< 1%) с хронической HBV-инфекцией, принимавший тенофовир, достиг элиминации HBsAg на 96 неделе.⁽⁷⁷⁾

Аналогичные вирусологические и серологические результаты наблюдались у пациентов принимающих в качестве противовирусного лечения тенофовир алафенамид.

Только результаты исследования на 96 неделе не доступны на данный момент. (Таб. 3 и 4)

Наблюдение пациентов, получавших энтекавир, тенофовир или тенофовир алафенамид

Рекомендации

- Всех пациентов, получавших AN в качестве противовирусного лечения, следует наблюдать и периодически проверять уровень активности АЛТ и сывороточный HBV ДНК (уровень доказательности I, степень клинической рекомендации 1).
- Пациенты с риском развития почечной недостаточности принимающие NA, а так же все пациенты, которые принимают тенофовир алафенамид, независимо от наличия риска развития почечной недостаточности, должны проходить обследования для определения функции почек, к ним относятся определения СКФ и уровень щелочной фосфатазы в сыворотке (уровень доказанности II-2, степень клинической рекомендации 1).
- Пациенты принимающие тенофовир с риском развития и / или почечной недостаточности или болезни костной системы, должны быть переведены на энтекавир или тенофовир алафенамид, в зависимости от предыдущего воздействия ламивудина. (уровень доказательности II-2 / I, степень клинической рекомендации 1).

Все пациенты, которые принимали NA в качестве лечения, с высоким барьером резистентности (к энтекавиру, тенофовиру и тенофовир алафенамиду) периодически должны проходить обследования. К этим обследованиям относятся: общий анализ крови, биохимический анализ крови (СКФ, уровень щелочной фосфатазы в крови) функциональные тесты, определение уровня ДНК HBV с помощью высокочувствительной ПЦР. Рекомендуются соответствующие корректировки дозировки энтекавира и тенофовира пациентам с СКФ < 50 мл / мин. Дозировка тенофовир алафенамида остается 25 мг при СКФ < 15 мл / мин, с моделированием фармакокинетических данных, нет необходимости изменения дозы при СКФ < 15 мл / мин при поддержке функции почек,

чего не указано в инструкции (Vemlidy, SmPC).⁽⁷⁸⁾ Кроме того, следует оценить риск почечной недостаточности у всех пациентов до начала терапии. К факторам высокого риска поражения почек относятся один или несколько из следующих факторов: декомпенсированный цирроз печени, клиренс креатинина < 60 мл/мин, плохо контролируемая артериальная гипертензия, протеинурия, сахарный диабет в стадии декомпенсации, гломерулонефрит в стадии обострения, сопутствующая терапия нефротоксичными препаратами, трансплантация солидного органа.

Во время лечения должны быть проведены печеночные пробы каждые 3-4 месяца в течение первого года, далее - каждые шесть месяцев. Уровень ДНК HBV следует определять каждые 3-4 месяца в течение первого года и каждые 6-12 месяцев после. HBsAg следует проверять с интервалом в 12 месяцев, если ДНК HBV не обнаруживается, во время элиминации HBsAg, тогда следует определить уровень анти-HBs.

Минимальная частота снижения функции почек описана при длительном лечении энтекавиром и тенофовиром, при лечении тенофовиром алафенамидом наблюдается высокий нефротоксический потенциал. Были зарегистрированы случаи синдрома Фанкони при терапии тенофовиром, но они исчезали при переходе на энтекавир. При приеме тенофовира у пациентов проявлялись симптомы хронического повреждения минеральной плотности костной ткани, собирательных трубочек нефронов, снижение СКФ, по этому таким пациентом рекомендуется проводить оценку функции клубочков и трубочек нефронов, а так же оценку минеральной плотности костной ткани.^(70,79-87) Следовательно, рекомендуется выявлять нежелательные эффекты со стороны почек путем определения уровня креатинина (и клиренса креатинина) и щелочной фосфатазы в сыворотке при лечении тенофовиром у всех больных ХГВ. Кроме того, всех больных ХГВ, следует определять уровень креатинина (и клиренса креатинина) во время лечения аналогами нуклеозидов у больных ХГВ с высоким риском почечных осложнений. Частое обследование должно проводиться у больных с риском почечных осложнений, т.е. каждые 3 месяца в первый год лечения и далее каждые 6 месяцев, при отсутствии осложнений. Более частая оценка функции почек требуется при клиренсе креатинина менее 60 мл/мин или уровне щелочной фосфатазы сыворотки менее 2 мг/дл.

При проведении испытаний тенофовир алафенамида, выяснилось, он по сравнению с тенофовиром он проявляет преимущество в воздействии на почечные маркеры (гломерулярный и тубулярный аппарат), и регресс изменений в костной ткани на 48 и 96 неделе.^(74-77,88) Особенно, существенные различия, отражающих функцию почек и изменения в костной ткани были заметны на 48 неделе испытания. Значительное различие было отмечено в снижении СКФ в обоих исследованиях: -0,6 мл / мин и -5,4 мл / мин соответственно в HBeAg-положительных пациентов ($p < 0,0001$), -1,8 мл / мин и 4,8 мл / мин в HBeAg-негативных пациентов ($p = 0,004$). Аналогично, было продемонстрировано изменения уровня креатинина в сыворотке у пациентов под воздействием тенофовир алафенамида и тенофовира: у HBeAg-положительных пациентов при лечении тенофовир алафенамидом наблюдалось 0,01 мг / дл, а при лечении тенофовиром - 0,03 мг / дл в TDF ($p = 0,02$); у HBeAg-отрицательных 0,01 мг / дл и 0,02 мг / дл ($p = 0,32$). Также, значительно меньший процент снижения минеральной плотности костной ткани в бедренной кости наблюдалось у пациентов, которые проходили лечение тенофовир алафенамидом, чем у тех, что принимали тенофовир (- 0,10% по сравнению с -1,72% у HBeAg-положительных пациентов [$p < 0,0001$], -0,29% к 2,16% у HBeAg-негативных пациентов [$p < 0,0001$], в позвоночнике - (-0,42% к -2,29%) у HBeAg-положительных пациентов, и - 0,88% и 2,51% соответственно у HBeAg-отрицательных. Дополнительные данные показали, что тенофовир алафенамид имеет более щадящее влияние на функции почек и на минеральный обмен в костной ткани чем тенофовир, с более медленным прогрессом хронических заболеваний печени и костной ткани на 96 неделе лечения.^(75,77)

На данный момент нету точных долгосрочных исследовательских доказательств, однако подобные подтверждения преимущества применения тенофовир алафенамида над тенофовиром в лечении ВИЧ-инфицированных пациентов с риском развития/ с имеющейся почечной недостаточностью или при снижении минеральной плотности ткани. ⁽⁸⁹⁻⁹²⁾

Эти данные также демонстрируют стабилизацию параметров почечной функции (СКФ, креатинина), уменьшение протеинурии, трубчатой протеинурии, ($p < 0,001$), а также денситометрия бедра и позвоночника указывает на улучшение состояния костной ткани по сравнению с исходными данными, на 48 неделе и на 96 неделе. ⁽⁹²⁾ Оправдают ли себя эти результаты в долгосрочных клинических исследованиях с больными хроническим гепатитом В, еще не известно, но оказывается, что предпочтительно назначать таким пациентам долгосрочную терапию НА, принимая во внимание нарастающие темпы развития сопутствующей патологии и вековые особенности пациентов страдающих хронической HBV-инфекцией. Таким образом, следует принимать во внимание особенности назначения НА терапии пациентам старшего возраста, всеми методами предотвращать темпы развития физиологического и патологического прогрессирования остеопении/остеопороза, следить за функцией почек, уровнем СКФ. (табл. 5). В таких подгруппах пациентов, выбором препарата будет энтекавир или тенофовир алафенамид, последний так же будет препаратом выбора у пациентов, которые до того принимали ламивудин.

Результаты длительного лечения AN

Рекомендации

- Пациенты, получающие долгосрочную терапию НА должны быть под наблюдением для предотвращения ГЦК (уровень доказательности II-2, степень клинической рекомендации 1).
- Наблюдение на предмет ГЦК является обязательным для всех пациентов с циррозом печени, а также лиц с умеренным или высоким риском ГЦК, перед началом терапии НА (уровень доказательности II-2, степень клинической рекомендации 1).

Длительная монотерапия энтекавиром и тенофовиром привела к значительной остановке прогрессирования заболевания, улучшению гистологической картины, уменьшению воспалительно- некротического компонента и фиброза печени, часто регрессии цирроза печени. ^(1,34) Кроме того, осложнения ранее существовавшего декомпенсированного цирроза, особенно на ранней стадии декомпенсации, уменьшались или даже исчезали, следовательно, исчезала потребность в трансплантации печени. ⁽¹⁾

Однако, развитие ГЦК остается главной проблемой у пациентов с хронической HBV-инфекцией, которые принимают нуклеотидные аналоги. ^(24,25) Как показывают проведенные рандомизированные и контролируемые исследования, лечение с помощью НА положительно влияют на частоту ГЦК. ^(24,25) Недавние данные свидетельствуют о том, что после первых 5-ти лет терапии энтекавиром или тенофовиром у пациентов с ХГВ заболеваемость ГЦК продолжает снижаться, причем уменьшение было более очевидным у пациентов в начальной стадии цирроза. ⁽⁹³⁾ Кроме того, ГЦК с или без компенсированным циррозом, по-видимому, является единственным фактором, влияющим на долговременную выживаемость пациентов с ХГВ, получавших энтекавир или тенофовир. ⁽⁹⁴⁾ Поскольку НА используются в большинстве пациентов с ХГВ из-за их благоприятного воздействия на прогрессирование болезни, основной клинической проблемой является определение пациентов которые требуют тщательного наблюдения,

с риском развития ГЦК. Способность HCC, GAG-HCC, CU-HCC и REACH-B шкал для оценки риска развития ГЦК у азиатских пациентов с хроническим ГВ оказалась ниже, чем PAGE-B, которая обеспечивает хорошую предсказуемость ГЦК у кавказских пациентов с хроническим гепатитом В. ⁽²⁸⁾

Основываясь на этих шкалах пациентов можно классифицировать на низкий, средний и высокий риск развития ГЦК. Пациенты с низкой вероятностью развития ГЦК не нуждаются в наблюдении. ^(25,28)

Несмотря на постоянный риск развития ГЦК, общие статистические данные улучшаются за счет пациентов, которые получают длительную эффективную терапию нуклеотидными аналогами. ^(1,39,94-96) Потеря HBsAg при длительной терапии NA может произойти в меньшинстве пациентов с ХГВ, которые изначально были HBeAg-положительные (приблизительно 10-12% после 5-8 лет терапии), в то время как у пациентов с HBeAg-отрицательным ХГВ (1-2% после 5-8 лет терапии). ^(1,83)

Таблица 3. Результаты основных исследований лечения HBeAg-положительных хронических пациентов с гепатитом В на протяжении 6 месяцев, которые принимали пегилированный интерферон альфа (PegIFNa) и нуклеотидные аналоги на протяжении после 48 или 52 недель.

	PegIFN		NA			NA		
	PegIFNa2a	PegIFNa2b	LAM	TBV	ETV	ADV	TDF	TAF
Доза *	180мг	100мг	100мг	600мг	0,5мг	10мг	245мг	25мг
Anti-HBe сероконверсия	32%	29%	16-18%	22%	21%	12-18%	21%	10%
ДНК HBV < 60-80 МЕ / мл	14%	7%	36-44%	60%	67%	13-21%	76%	64%
Нормализация АЛТ#	41%	32%	41-72%	77%	68%	48-54%	68%	72%
Элиминация HBsAg	3%	7%	0-1%	0,5%	2%	0%	3%	1%

Ссылки: см. EASL CPG 2012¹ для всех лекарств, за исключением тенофовира. ⁽⁷⁶⁾

PegIFNa - пегилированный интерферон альфа; ETV - энтекавир; TDF - тенофовир дизопроксил фумарат; TAF - тенофовир алафенамид; LAM - ламивудин; TBV- telbivudine; ADV - адефовир;

* PegIFNa вводился подкожно один раз в неделю, нуклеотидные аналоги - в виде пероральных таблеток один раз в день.

Определение нормализации АЛТ варьировалось при лечении различными препаратами (то есть, при лечении энтекавиром наблюдалось уменьшение АЛТ $\leq 1,25$ от верхнего предела нормы (хВПН), при лечении телбивудином - $\leq 1,3x$ ВПН.

Нижний предел количественного анализа ДНК HBV был различным в разных исследованиях: < 29 МЕ / мл при исследовании с тенофовир алафенамидом.

Таблица 4. Результаты основных исследований лечения HBeAg-негативных хронических пациентов с гепатитом В на протяжении 6 месяцев, которые принимали пегилированный интерферон альфа (PegIFNa) и нуклеотидные аналоги на протяжении после 48 или 52 недель.

	PegIFN	NA			NA		
	PegIFNa2a	LAM	TBV	ETV	ADV	TDF	TAF
Доза*	180мг	100мг	600мг	0,5ммг	10мг	245мг	25мг
ДНК HBV < 60-80 МЕ / мл	19%	72-73%	88%	90%	51-63%	93%	94%

Нормализация АЛТ [#]	59%	71-79%	74%	78%	72-77%	76%	83%
Элиминация HBsAg	4%	0%	0%	0%	0%	0%	0%

Ссылки: см. EASL CPG 2012¹ для всех лекарств, за исключением тенофовира.⁽⁷⁶⁾

PegIFNa - пегилированный интерферон альфа; ETV - энтекавир; TDF - тенофовир дизопроксил фумарат; TAF - тенофовир алафенамид; LAM - ламивудин; TBV- telbivudine; ADV - адефовир;

* PegIFNa вводился подкожно один раз в неделю, нуклеотидные аналоги - в виде пероральных таблеток один раз в день.

Определение нормализации АЛТ варьировалось при лечении различными препаратами (то есть, при лечении энтекавиром наблюдалось уменьшение АЛТ $\leq 1,25$ от верхнего предела нормы (xВПН), при лечении телбивудином - $\leq 1.3x$ ВПН.

Нижний предел количественного анализа ДНК HBV был различным в разных исследованиях: < 29 МЕ / мл при исследовании с тенофовир алафенамидом.

Прекращение приема НА

Рекомендации

- Прекращать прием НА нужно когда подтверждается элиминация HBsAg, с или без сероконверсии анти-HBs (уровень доказательности II-2, степень клинической рекомендации 1).
- Прием НА может быть прекращен нецирротическим HBeAg-позитивным пациентом с ХГБ, который добился стабильной сероконверсии HBeAg с неопределяемой ДНК ВГВ, и который завершает по крайней мере 12 месяцев консолидационной терапии.

Такой пациент должен быть под строгим наблюдением по завершению терапии НА. (уровень доказательности II-2, степень клинической рекомендации 2).

- Прекращение НА терапии следует делать некоторым нецирротическим HBeAg-негативным пациентам, достигшим долгосрочного (≥ 3 года) вирусологического подавления под влиянием НА. При прекращении терапии обязательное строгое наблюдение. (уровень доказательности II-2, степень клинической рекомендации 2).

Таблица 5. Показания для преимущества выбора ETV или TAF по сравнению с TDF *.

1. Возраст больше 60 лет
2. Болезни костной ткани Хроническое использование стероидов или использование других препаратов, которые ухудшают состояние плотности костной ткани Патологические переломы костей в анамнезе Остеопороз
3. Отклонения в работе почек** СКФ < 60 мл / мин / 1,73 м ² Альбуминурия >30 мг или умеренная протеинурия Низкий уровень щелочной фосфатазы (< 2,5 мг / дл) Гемодиализ

*Следует отдать предпочтение тенофовир алафенамиду над энтекавиром у пациентов с предшествующим приемом нуклеотидных аналогов.

** Доза ETV должна быть скорректирована, если СКФ < 50 мл / мин; нет необходимости корректировки дозы тенофовир алафенамида взрослым пациентам или подросткам (в возрасте не менее 12 лет и не менее 35кг массы тела) с клиренсом креатинина (CrCl) ≥ 15 мл / мин или у пациентов с CrCl < 15 мл / мин, которые получают гемодиализ.

Поскольку терапия НА обычно не приводит к ликвидации HBV и редко приводит даже к элиминации HBsAg, ⁽⁸³⁾ разработаны долгосрочные терапевтические схемы для большинстве пациентов, получавших лечение ХГВ. Пациенты с HBeAg-положительным ХГВ, которые принимали 6 или предпочтительней 12 месяцев консолидационную терапию, могут прекратить приём НА, если они достигли сероконверсии HBeAg и у них не обнаруживается ДНК HBV. ^(1,56)

Согласно имеющимся данным, через 3 года после прекращения приема НА в большинстве случаев (примерно 90%) осуществляется сероконверсия HBeAg и вирусологическая ремиссия определяемая как ДНК HBV < 2000- 20 000 МЕ / мл у ~ 50%. ⁽⁴¹⁾ Следовательно, клиницисты могут самостоятельно выбирать нужно ли продолжать терапию НА до момента исчезновения HBsAg, что представляет собой самый безопасный результат завершения лечения. ⁽¹⁾

Длительная терапия НА рекомендуется HBeAg-отрицательным пациентам, которые смогут безопасно прекратить прием НА, когда наступит элиминация HBsAg. ⁽¹⁾ Недавние доказательства, собранные в азиатских странах, свидетельствуют, что HBeAg-отрицательные пациенты с ХГВ, у которых не определяется ДНК HBV трижды на протяжении 6 месяцев ⁽⁹⁷⁾ могут прекратить прием НА. Важным фактором, влияющим на вероятность вирусологической ремиссии вне лечения НА, по-видимому, является отсутствие HBV ДНК в сыворотке во время терапии. ⁽⁴¹⁾ В соответствии с существующими данными, вирусологическая ремиссия, определяемая как ДНК HBV < 2000- 20 000 МЕ / мл будет наблюдаться приблизительно в 50% пациентов через 3 года после прекращения НА, если более во время терапии на протяжении двух лет была вирусологическая ремиссия. ⁽⁴¹⁾ Поскольку такие выводы основаны на исследованиях с продолжительностью вирусологической ремиссии во время терапии от 2 до 5 лет, ⁽⁴¹⁾ остается не ясным, какая оптимальная продолжительность лечения и прекращения НА для обретения стойкой ремиссии. В настоящее время прекращение лечения с помощью НА ⁽⁹⁸⁾ не рекомендуется пациентам с циррозом печени, поскольку вспышки явного гепатита и опасные для жизни осложнения изредка наблюдались у пациентов с ранее существовавшим циррозом, которые прекращали прием НА. Более того, прием НА может быть прекращен только у пациентов, которые имеют возможность внимательно следить за уровнем активности АЛТ, определять уровень ДНК HBV по крайней мере в течение первого года после прекращения приема НА. К сожалению, нет надежного момента, который мог бы предсказать когда именно наступит ремиссия после лечения НА. На данный момент, еще не определены точные критерии назначения повторного лечения. ⁽⁴¹⁾ Опираясь на данные весомых клинических заключений, показания к лечению для пациентов с ХГВ те же что и для пациентов, которые прекратили прием НА.

Тактика ведения больных с неудачей терапии НА

Рекомендации

- Предотвращение резистентности должно основываться на использовании препаратов первой линии с высоким барьером резистентности НА (уровень доказательности I, степень клинической рекомендации 1).
- Во всех случаях неудачной терапии НА следует обеспечить отказа от лечения. (уровень доказательности II-1, степень клинической рекомендации 1).
- Отказ от лечения должен основываться на данных перекрестной резистентности к НА (уровень доказательности II-2, степень клинической рекомендации 1).
- Адаптация к лечению должны быть выполнена, как только вирусологическая ремиссия на фоне НА подтверждена (уровень доказательности II-1, степень

Предотвращение возникновения резистентности основано на использовании в первую очередь НА с высоким барьером резистентности и максимальной способностью подавления вируса (рис.3) Следует избегать сочетания НА с низким барьером к резистентности, таких как ламивудин или телбивудин с адефовиром, поскольку это может привести к неадекватному подавлению вируса и появлению полирезистентных штаммов. К тому же, следует строго избегать последовательную монотерапию препаратами с низким барьером резистентности из-за высокого риска формирования полирезистентных штаммов.⁽⁹⁹⁾

Неудачная терапия НА у пациентов с ХГБ остается важнейшей проблемой в странах, в которых энтекавир, тенофовир и тенофовир алафенамид недоступны. В отличие от стран, где НА с высоким барьером резистентности используются в течение многих лет, где минимизированы случаи неудачного лечения у пациентов.

Неэффективность лечения может быть в трех вариантах: первичное отсутствие ответа, частичный вирусологический ответ и вирусологический рецидив (см. раздел «Определения ответа»⁽¹⁰⁰⁾

Первичное отсутствие ответа. При отсутствии первичного ответа на любой АН важно оценить правильность приема препарата. Если пациент с отсутствием первичного ответа строго выполнял лечебные назначения, следует провести генотипирование штаммов HBV для выявления возможных мутаций, это поможет раньше изменить стратегию лечения. Чаще первичный ответ отсутствует при терапии адефовиром в связи с недостаточной противовирусной активностью этого препарата, в таких случаях рекомендуется быстро заменить его на тенофовир или энтекавир.

Частичный вирусологический ответ. Частичный вирусологический ответ может наблюдаться при лечении любым НА. В таких случаях всегда важно оценить приверженность пациента к лечению. При частичном вирусологическом ответе у пациентов получающих ламивудин, адефовир или телбивудин рекомендуется замена этих препаратов на более активные, предпочтительно без перекрестной резистентности. Вирусологический ответ при лечении энтекавиром или тенофовиром связан с очень высокой вирусной нагрузкой перед лечением, не результатом отсутствия эффективности, а скорее с пределом активности противовирусного лекарственного средства. У таких пациентов с частичным вирусологическим ответом должен быть взят во внимание, уровень ДНК HBV и его активность на 48 неделе лечения.

Пациенты со снижением уровня ДНК HBV в сыворотке могут продолжать лечение тем же препаратом, учитывая увеличение частоты вирусологического ответа со временем и очень низкий риск резистентности при длительной монотерапии этим препаратом. Это утверждение также относится к тенофовир алафенамиду. В тех, у кого уровень ДНК HBV повышен, рекомендуется переход на другой препарат или комбинацию энтекавира + тенофовира / тенофовир алафенамида, в частности, у пациентов с заболеваниями печени (см. раздел «Долгосрочные результаты лечения НА»).

Вирусологический рецидив. Вирусологический рецидив у пациентов, соблюдающих режим лечения, связан с развитием резистентности HBV к препарату. Частота вирусологического рецидива зависит от барьера резистентности. Раннее изменение терапии рекомендуется, как только вирусологический рецидив выявляется и подтверждается на протяжении месяца, чтобы предотвратить дальнейшее увеличение вирусной нагрузки, предотвращая повышение уровня активности АЛТ, прогрессирования заболевания печени, включая риск печеночной недостаточности.^(99,100)

Тактика ведения больных с резистентностью к противовирусным препаратам

В последнее время, противовирусная резистентность стала управляемой. Риск устойчивости связан с высоким исходным уровнем ДНК HBV, медленным снижением ДНК HBV и предыдущим неудачным лечением NA. Резистентность должна быть идентифицирована путем слежения за уровнем ДНК HBV, в идеале - выявление картины резистентной мутации, после чего рекомендуется менять стратегию лечения. В случае выявления резистентности подходящая заместительная терапия должна быть начата с наиболее эффективного противовирусного препарата, который не имеет перекрестной резистентности, чтобы минимизировать риск возникновения лекарственно-устойчивых штаммов. В таблице 6 приведены данные наиболее частых устойчивых вариантов перекрестной резистентности. В таблице 7 приведены рекомендации по лечению резистентности.^(99,100) У пациентов с лекарственной мультирезистентностью, должен проводиться тест определения генотипической резистентности. В таких случаях сочетание тенофовира с энтекавиром оценивается как лучший вариант терапии.⁽¹⁰¹⁻¹⁰⁴⁾

Монотерапия PegIFNa для пациентов с ХГБ

Эффективность

Рекомендации

- PegIFNa можно рассматривать как начальный вариант терапии для пациентов с легкой и умеренной стадии HBeAg-положительного или -отрицательного ХГБ (уровень доказательности I, степень клинической рекомендации 2).
- Стандартная продолжительность терапии PegIFNa составляет 48 недель (уровень доказательности I, степень клинической рекомендации 1).
- Увеличение продолжительности терапии PegIFNa на 48 неделе может быть полезным для некоторых HBeAg-негативных пациентов (уровень доказанности II-1, степень клинической рекомендации 2).

Только пациенты с СНВ от легкой до средней степени тяжести и, возможно, некоторых пациентов с компенсированным циррозом, но без портальной гипертензии должны рассматриваться как претенденты для терапии PegIFNa (Таблица 2). У HBeAg-положительных пациентов с ХГБ ответ на лечение наступает через 6 и 12 месяцев терапии PegIFNa у 20-30% (табл. 3). Хотя большинство пациентов реагируют элиминацией HBeAg или сероконверсией в течение первых 6 месяцев терапии, курс продолжительностью более 6 месяцев PegIFNa и / или более низкие дозы рекомендуются для проведения 12-месячного курса лечения. Комбинированный конечный результат элиминации HBeAg с HBV ДНК < 2000 МЕ / мл через 6 месяцев после лечения был достигнут в 23% при метаанализе трех крупных исследований⁽¹⁰⁵⁾ (табл. 3). Среди пациентов, которые достигли потери HBeAg через 6 месяцев после лечения, отрицательность HBeAg сохранялась 3 года после лечения в 81%. Скорость элиминации HBsAg после 12 месяцев лечения составляла 3-7%. Элиминация HBsAg увеличиваются после окончания терапии PegIFNa у первоначально HBeAg-положительных пациентов ХГБ с устойчивым вирусологическим ответом (табл. 3). У пациентов с начальной элиминацией HBeAg, 30% испытали абсолютную элиминацию HBsAg через 3 года во время наблюдения. Были описаны случаи устойчивой потери HBsAg и сероконверсии после лечения PegIFNa.^(62,106)

Исследования показали, что у HBeAg-отрицательных пациентов с ХГБ 48-недельная терапия PegIFNa устойчивый биохимический и вирусологический ответ наблюдался у 60% и 44% через 6 месяцев и 31% и 28% через 3 года после окончания терапии^(1,107) (табл. 4). Использование PegIFNa было менее эффективным у HBeAg-отрицательных пациентов с генотипом D или E, которые обрели вирусологический ответ в 20%. Немного реальных исследований было проведено для рассмотрения эффективности PegIFNa у HBeAg-негативных пациентов с ХГБ с генотипом B или C. В ретроспективном корейском исследовании приблизительно 30% HBeAg -негативных пациентов с генотипом C достигли вирусологический ответ через 1 год после окончания терапии PegIFNa.^(1,108)

Во время в регистрационного исследования, элиминация HBsAg редко возникала во время терапии PegIFNa в HBeAg-негативных пациентов с ХГБ, но скорость прогрессирования элиминации HBsAg после отмены PegIFNa была следующей: с 3% на 6 месяце до 9% в год, с 3 до 12% на 5-й год 1 (Таблица 4). Аналогичные показатели были подтверждены исследованиями в реальной жизни.^(1,107) В целом, среди устойчивых пациентов приблизительно 30% обрели элиминацию HBsAg в отдаленном времени.

В двух исследованиях была проведена оценка безопасности и эффективности длительной терапии PegIFNa сроком более 48 недель у HBeAg-негативных пациентов ХГБ. В европейском рандомизированном исследовании с преобладанием пациентов с генотипом D, 96-ти недельная терапия PegIFNa по сравнению с 48-ми недельной достигла более высоких показателей устойчивого вирусологического ответа (29% против 12%, $p = 0,03$) и элиминации HBsAg (6% против 0%).⁽¹⁰⁹⁾ Аналогичным образом, китайское исследование, с HBeAg-негативными пациентами с генотипом B или C показали, что 72 недельное лечение PegIFNa по сравнению с 48 недельным привело к более высоким уровням устойчивого вирусологического ответа (50% против 16%, $p = 0,001$) и элиминация HBsAg (36% против 10%, $p < 0,05$).⁽¹¹⁰⁾

Наблюдение пациентов, получавших PegIFNa

Рекомендации

Все пациенты с ХГБ, получающие терапию PegIFNa, должны наблюдаться периодической оценкой, по крайней мере, общего анализа крови, уровня активности АЛТ, ТТГ, уровня HBV ДНК в сыворотке и уровня HBsAg (уровень доказательности I / II-2, степень клинической рекомендации 1).

- HBeAg-положительные пациенты с ХГБ, получавшие PegIFNa также должны проводить периодическую оценку уровня HBeAg и анти-HBe (уровень доказательности I, степень клинической рекомендации 1).
- Больные ХГБ с вирусологическим ответом после PegIFNa-терапии должны оставаться под долгосрочным наблюдением из-за риска развития рецидива (уровень доказательности II-2, степень клинической рекомендации 1).

Пациенты, получавшие PegIFNa, должны сдавать общий анализ крови, проверять уровень активности АЛТ ежемесячно и определять уровень ТТГ каждые 3 месяца. Все пациенты должны быть под наблюдением на протяжении 12 месяцев после лечения. ДНК HBV сыворотки и уровень HBsAg у всех пациентов с ХГБ и HBeAg и анти-HBe у HBeAg-положительных пациентов с ХГБ следует проверять на 3,6 и 12 месяцев лечения PegIFNa и через 6 и 12 месяцев после лечения. Конечной и самой желаемой точкой лечения HBeAg-положительных пациентов с ХГБ является устойчивый уровень ДНК HBV < 2000 МЕ / мл в сыворотке, или даже лучше элиминация HBsAg вместе с нормализацией АЛТ у всех пациентов с ХГБ а так же сероконверсия HBeAg. Устойчивый вирусологический ответ после PegIFNa обычно ассоциируется с ремиссией заболевания печени, всем HBeAg-позитивным

пациентам требуется долгосрочное наблюдение из-за риска обострения заболевания с развитием HBeAg-негативного ХГБ или даже сероинверсии HBeAg. Вероятность реактивации HBV, по-видимому, уменьшается со временем. У пациентов с неопределяемой ДНК HBV (и отрицательной HBeAg), через 12 месяцев следует проверять уровень HBsAg, поскольку скорость потери HBsAg увеличивается с течением времени. Пациентов, которые становятся HBsAg-негативными следует тестировать на анти-HBs.

Предикторы ответа на терапию PegIFNa и основные правила отмены терапии

Рекомендации

- Отмена PegIFNa рекомендуется HBeAg-положительным пациентам с ХГБ у которых уровень HBsAg >20000 МЕ / мл с генотипом В и С, или отсутствие снижения уровня HBsAg для генотипа А и D, через 12 недель после начала PegIFNa терапии, что свидетельствует о очень низкой вероятности последующей сероконверсии. (уровень доказательности II-2, степень клинической рекомендации 2).
- Также отмена PegIFNa рекомендуется HBeAg-положительным пациентам с ХГБ с генотипом А-D, у которых уровень HBsAg >20 000 МЕ / мл в течение 24 недель после начала PegIFNa терапии, что указывает на очень малую вероятность сероконверсии. (уровень доказательности II-2, степень клинической рекомендации 2).
- Терапии PegIFNa не подлежат пациенты с HBeAg-отрицательным ХГБ с генотипом D, при сочетании отсутствия снижения уровней HBsAg и снижением уровня ДНК HBV < 2 log₁₀ МЕ / мл в сыворотке, при длительности терапии 12 недель, что свидетельствует об отсутствии ответа на проведенную терапию (уровень доказательности II-2, степень клинической рекомендации 1).

Предварительное лечение. У HBeAg-положительных пациентов с ХГБ указателями надобности в предварительной терапии есть следующие данные: высокий уровень активности АЛТ в сыворотке (выше 2-5 раз ВПН), генотип HBV и показатели высокой активности процесса при биопсии печени. Было показано, что генотипы HBV А и В связаны с более высокими показателями сероконверсии HBeAg и HBsAg чем генотипы С и D.

У HBeAg-отрицательных пациентов с ХГБ, с высоким исходным уровнем АЛТ, с низким исходным уровнем ДНК HBV, более молодым возрастом, женским полом и генотипом HBV были некоторые предикторы ответа на терапию PegIFNa, но информативность их оказалась низкой. Пациенты с генотипами В или С имели больше шансов на ответ на терапию, чем пациенты с генотипом D. Использование обобщенных данных из нескольких исследований во время терапии PegIFNa у HBeAg-отрицательных пациентов с ХГБ, по бальной системе, от 0 до 7, которая объединяла пять характеристик: генотип HBV, ДНК HBV, уровень АЛТ, уровень HBsAg и возраст, было выявлено пациентов с высокой и низкой вероятностью ответа на терапию, но этот метод оценки еще не достаточно проверен.^(111, 112) В настоящее время не рекомендуется использование в клинической практике базового генетического теста для определения приоритетности пациентов с ХГБ для терапии PegIFNa, поскольку обнадеживающие результаты не были подтверждены в последующих исследованиях.^(113,114)

Период во время лечения. Самый важный предиктор ответа на лечение PegIFNa является уровень HBsAg в сыворотке,⁽¹⁰⁵⁾ хотя он находится под влиянием генотипа HBV.⁽¹¹⁵⁾ У HBeAg-положительных ХГБ пациентов, снижение уровня HBsAg ниже 1500 МЕ / мл через 12 недель является точным предиктором сероконверсии HBeAg (положительное прогностическое значение составляет 50%), в то время как уровень HBsAg >20 000 МЕ / мл

для HBV с генотипом В и С, или отсутствие снижения уровня HBsAg для генотипа HBV А и D указывают на очень низкую вероятность последующей сероконверсии HBeAg⁽¹⁰⁵⁾ (рис.4). Если на 24-й неделе уровень HBsAg >20 000 МЕ / мл это значит что ответа на терапию не будет, независимо от генотипа (рис.4). Значительное снижение уровня ДНК HBV через 12 недель лечения дает 50% вероятностью сероконверсии HBeAg. Также, о частой сероконверсии HBeAg свидетельствуют колебания уровня HBeAg и иммунологически индуцированные колебания уровня активности АЛТ, при снижении уровня HBV ДНК. Однако клинически значимые снижения уровня HBV ДНК и HBeAg для прогнозирования ответа на лечение не были сообщены, они основаны на подтвержденных исследованиях и результатах исследований.⁽¹¹⁶⁾

У HBeAg-отрицательных пациентах с ХГБ сочетание недостатка снижения уровня HBsAg и уровень HBV ДНК < 2 log₁₀ IU / ml на 12 неделе лечения PegIFNa предсказывает об отсутствии ответа в генотипе D (отрицательное прогностическое значение: 100%) (рис.4). Это правило отмены терапии позволило бы прекратить использование PegIFNa приблизительно в 20% пациенто.^(1,117,118) На данный момент не существует надежных критериев отмены лечения для HBeAg-негативных больных ХГБ с генотипа В или С, и очень малое количество доступных данных описано относительно генотипа А и Е.⁽¹¹⁸⁾ В некоторых исследованиях также рассматривались положительные предикторы продолжительного ответа на лечение. Для HBeAg-отрицательных пациентов с хроническим гепатитом В с любым генотипом, кроме D, снижение уровня сывороточного HBsAg ≥10 % от исходного уровня до 12 недели лечения PegIFNa указывает высокую вероятность достижения устойчивого ответа на лечение, чем у пациентов с 10% -ным снижением (47% против 16%, p <0,01), но, в данном случае, положительное прогностическое значение оказалось низким (~50%).⁽¹⁰⁷⁾

Таблица 6. Данные перекрестной резистентности для наиболее часто встречающихся устойчивых вариантов ВГВ.

Вариант вируса гепатита В	Ламивудин	Телбивудин	Энтекавир	Адефовир	Тенофовир/ тенофовир алафенамид
Дикий тип	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч
M204V	Р	Ч	С	С	Ч
M204I	Р	Р	С	С	Ч
L180M + M204V	Р	Р	С	С	Ч
A181T/V	С	С	Ч	Р	С
N236T	Ч	Ч	Ч	Р	С
L180M + M204V/I ± I169T ± V173L ± M250V	Р	Р	Р	Ч	Ч
L180M + M204V/I ± T184G ± S202I/G	Р	Р	Р	Ч	Ч

Профили замещения аминокислот показаны в левой колонке, и уровень восприимчивости каждого препарата указан следующим образом: Ч (чувствительный), С (средняя / пониженная восприимчивость), Р (резистентный).

Таблица 7. Принципы ведения пациентов, у которых развита резистентность к NA.

Тип резистентности	Рекомендуемые стратегии ведения
Резистентность к ламивудину	Переход на тенофовир/ тенофовир

	алафенамид
Резистентность к телбивудину	Переход на тенофовир/ тенофовир алафенамид
Резистентность к энтекавиру	Переход на тенофовир/ тенофовир алафенамид
Резистентность к адефовиру	-Если до того пациент не получал ламивудин – переход на энтекавир, тенофовир или тенофовир алафенамид -Если пациент резистентный к ламивудину - переход на тенофовир или тенофовир алафенамид -Если уровень ДНК HBV низкий – добавить энтекавир*** или переход на энтекавир
Резистентность к тенофовиру/ тенофовир алафенамиду**	-Если пациент до того не принимал ламивудин – переход на энтекавир -Если пациент резистентен к ламивудину – добавить энтекавир*
Полирезистентность	Переход на комбинацию энтекавир + тенофовир или тенофовир алафенамид

* Долгосрочная безопасность этих комбинаций неизвестна.

** Клинически не наблюдалось; нужно сделать генотипирование и фенотипирование для определения профиля перекрестной резистентности.

*** Особенно у пациентов резистентным к адефовиру с мутациями (rA181T / V и /или rN236T) и с высокой вирусной нагрузкой, ответ на тенофовир или тенофовир алафенамид может быть затяжным.

Безопасность PegIFNa

PegIFNa терапия имеет значительное количество побочных эффектов, хотя пациенты с HBV-инфекцией, терпят это неудобство, потому что они зачастую в молодом возрасте и имеют меньше сопутствующих заболеваний, чем пациенты, с HCV.⁽¹⁾ Наиболее часто сообщаемые побочные эффекты это гриппоподобный синдром, миалгия, головная боль, усталость, потеря веса, депрессия, выпадение волос и местные реакции в месте инъекции. Могут возникнуть вспышки гепатита, которые приводят к декомпенсации болезни печени, поэтому PegIFNa противопоказан пациентам с декомпенсированным циррозом. Лечение PegIFNa также приводит к умеренной миелосупрессией, но нейтропения и тромбоцитопения обычно хорошо контролируется с помощью уменьшения дозы только изредка приводят к клинически значимому инфекционному процессу или к кровотечению. Комбинация PegIFNa с телбивудином противопоказана из-за высокого риска возникновения нейропатии.

Долгосрочные результаты после лечения PegIFNa

Рекомендации

- Пациенты с устойчивым ответом после PegIFNa терапии и с высоким исходным риском возникновения ГЦК, должны оставаться под наблюдением, даже если они достигают элиминации HBsAg (уровень доказательности III, степень клинической рекомендации 1).

Большинство пациентов, которые добиваются устойчивого ответа на лечение IFNa или PegIFNa поддерживают этот ответ в течение длительного периода продолжительностью не менее 5 лет.⁽¹¹⁹⁾ У пациентов, у которых развивается устойчивый ответ на терапию, не происходит прогрессирование заболевания печени и базовые гистологические данные печени улучшаются.⁽¹⁾ Все же, ГЦК может все еще развиваться после терапии PegIFNa, даже у пациентов с устойчивой реакцией на лечение, особенно в тех, у которых уже существует цирроз.⁽¹²⁰⁾ Как оказалось, при лечении азиатских пациентов⁽¹²⁰⁾, у терапии PegIFNa есть преимущество над терапией NA, в плане лечения НСС. Кроме того, старые когортные исследования и систематические обзоры со стандартным INFa показывают, что заболеваемость на ГЦК снижается при лечении IFN α по сравнению с пациентами, которые не получили лечения ХГБ, причем такой эффект более ясен у азиатских пациентов и у тех, кто продолжительно не принимал лечения и / или у пациентов с компенсированным циррозом.^(1,24) Когортные исследования как в HBeAg-положительными так и с HBeAg-негативными пациентами с ХГБ показали, что курсы стандартного лечения IFNa приводят к улучшению общих долгосрочных результатов, в том числе и выживаемость пациентов с длительным отсутствием лечения.⁽¹⁾ Данные о выживаемости пациентов на фоне лечения PegIFNa, к сожалению, недоступны, но ожидаются благоприятные результаты, если достигается устойчивый ответ после завершения лечения. Скорости элиминации HBsAg в устойчивых пациентах постепенно приближаются к 50% через 5 лет после окончания терапии.⁽¹¹⁹⁾

Комбинированная терапия для пациентов с хроническим гепатитом

NA плюс NA

Рекомендации

- Не рекомендуется проводить заново комплексную терапию с двумя NA с высоким барьером резистентности (энтекавир, тенофовир, тенофовир алафенамид). (уровень доказательности I, степень клинической рекомендации 1).
- У пациентов, получавших лечение с неполным подавлением репликации HBV, достигающей снижения ее уровня во время долгосрочной терапии можно назначать энтекавир, тенофовир или тенофовир алафенамид, переходить на другой препарат или сочетать оба препарата (уровень доказательности III, степень клинической рекомендации 2).

Было проведено лишь несколько исследований, оценивающих роль комбинированной терапии с мощными NA в лечении хронической HBV-инфекции. В большом перспективном многоцентровом исследовании, HBeAg-положительные и -негативные пациенты с ХГБ были рандомизированы к лечению энтекавиром или энтекавиром + тенофовиром.⁽¹²²⁾ Первичная конечная точка (HBV ДНК < 50 МЕ / мл на 96 неделе) была достигнута у 76% и 83% пациентов, получавшие моно- или комбинированную терапию, соответственно (P = 0,088). В подгруппе с HBeAg-положительными пациентами комбинация энтекавира / тенофовира достигла значительно высших показателей ДНК HBV >50 МЕ / мл (80% по сравнению с 70%, p = 0,046), что было полностью обусловлено базовым уровнем ДНК HBV $\geq 10^8$ МЕ / мл у HBeAg-положительной подгруппе пациентов (79% против 62%). Однако никакой разницы не было обнаружено в скорости сероконверсии HBeAg. Ни один из пациентов не обрел резистентности, тогда как нормализация АЛТ наблюдалась чаще в группе монотерапии энтекавиром (82% против 69%). Эта комбинация не обеспечила весомого значения в изменчивости уровня HBsAg.⁽¹²³⁾

Во втором двойном рандомизированном исследовании, лечение HBeAg-положительных пациентов с высокой ДНК HBV и нормальными уровнями АЛТ проводилось либо комбинацией с тенофовира + плацебо, либо комбинацией из тенофовира + эмтрицитабин в течение 192 недель.⁽¹²⁴⁾ На 192 неделе, у 55% и 76% пациентов с монотерапией тенофовиром и у группы пациентов с комбинированной терапией соответственно было достигнуто: HBV ДНК < 69 МЕ / мл ($p = 0,016$). Те, кто не достиг таких данных были низкие уровни продолжающейся репликации HBV с уровнем ДНК HBV в сыворотке < 500 МЕ / мл. Однако сероконверсия HBeAg наблюдалась только у 5% пациентов (все в из группы монотерапии), в то время как ни один пациент не обрел устойчивости к ВГВ.

Хотя оба вышеуказанных исследования показали более высокий процент полного подавления ДНК HBV во время комбинации NA терапии у HBeAg-положительных пациентов с высокой исходной вирусной нагрузкой (ДНК HBV >10⁸ МЕ / мл), колебания уровня ДНК HBV во время лечения и клинические / серологические ответы наблюдаемые в обеих стратегиях, недостаточно сильны, чтобы рекомендовать этот метод лечения для таких пациентов.

Вопрос оптимального ведения пациентов с неполным подавлением репликации HBV при длительном применении (энтекавира, тенофовира или тенофовир алафенамид) все еще остается предметом дебатов. В большинстве из этих пациентов непрерывное снижение уровня ДНК HBV может наблюдаться при продолжении действия того же самого препарата. При помощи крупных, долгосрочных исследований, было доказано, что такой подход к лечению является безопасным, эффективным и не приводит к развитию резистентности к лекарственным средствам. До сих пор нет убедительных данных которые бы демонстрировали, что наличие минимальной остаточной вирусемии с уровнем ДНК HBV < 69 МЕ / мл может иметь какой-либо неблагоприятный эффект в отношении прогрессирования заболевания на стадии лечения или риска развития ГЦК у пациентов без цирроза.⁽¹²⁶⁾ Поэтому мы не рекомендуем изменять принципам первоначальной стратегии лечения у пациентов с низким уровнем и / или с снижением концентрации ДНК ВГВ на фоне мощной монотерапии NA.

Однако было доказано, что у пациентов с декомпенсированным циррозом, достижение вирусологического ответа, определяемого как ДНК HBV < 20 МЕ / мл, является существенным фактором риска для развития ГЦК (HR = 7,74, 95% CI 1,34-44,78, $p = 0,022$), а в больных с компенсированным циррозом ($p = 0,749$).⁽¹²⁷⁾

Причиной долгосрочных колебаний уровня ДНК HBV во время лечения выше 69 МЕ / мл, но и ниже 2000 МЕ / мл, не известна. Поскольку вышеупомянутые исследования показали некоторые преимущества комбинации NA в период подавления ДНК HBV, эту тактику лечения рекомендуется применять пациентам с установленным диагнозом цирроза печени. Недавнее ретроспективное исследование лечения энтекавиром (добовая доза 0,5 мг), показало, что при добавлении тенофовира к энтекавиру или повышение дозы энтекавира до 1,0 мг, при лечении больных с не полным ответом ДНК HBV, происходит нормализация АЛТ, по сравнению с монотерапией энтекавиром в дозе 0,5.^(128,129) Смена препарата на более мощный NA (т.е смена энтекавира на тенофовир/ тенофовир алафенамид или наоборот) также может привести к улучшенному ответу на лечение.

NA плюс PegIFNa

Рекомендации

- Не рекомендуется сочетание NA и PegIFNa (уровень доказательности I, степень клинической рекомендации 1).
- У пациентов с HBeAg-инфекцией, не проходившим лечения, кратковременная

предварительная подготовка к лечению НА до PegIFNa не рекомендуется (уровень доказательности II, степень клинической рекомендации 1).

- У пациентов с ХГБ, получавших длительное лечение НА, переход на терапию PegIFNa или добавление PegIFNa не рекомендуется (уровень доказательности II, степень клинической рекомендации 1).

Комбинация НА и PegIFNa была использована в лечении НА-подавленных пациентов с ХГБ. Нет убедительных доказательств того, что для лечения пациентов, комбинация PegIFNa и НА чем-то превосходит использование PegIFNa или НА как монотерапию. Предыдущие исследования комбинации PegIFNa с ламивудином и / или адефовиром не смогли показать преимущества комбинированной терапии.^(1,130) Недавнее рандомизированное контролируемое исследование показало, что у пациентов, которые принимали PegIFNa и TDF, 72-недельная элиминация HBsAg прошла лучше по сравнению с пациентами, получавшими PegIFNa или тенофовир (9%, 3% и 0% соответственно), но общие показатели были низкими, главным образом у пациентов с генотипом А.^(61,131) Для ведения пациентов, не получавших раньше никакого лечения, нет убедительных доказательств того, что кратковременная предварительная терапия НА улучшит темпы устойчивого реагирования на PegIFNa.^(130,132,133) Многоцентровое исследование ARES продемонстрировало, что 24-недельный курс PegIFNa, предоставленный небольшой группе HBeAg-положительных пациентов, которые принимали только терапию энтекавиром на протяжении 24 недель, может улучшить падение уровня HBeAg, ДНК HBV и HBsAg, по сравнению с монотерапией этеновиром, но монотерапевтический эффект PegIFNa отсутствует.⁽¹³⁴⁾

У пациентов с ХГБ при длительной эффективной вирусологической ремиссии во время терапии НА, PegIFNa может использоваться как добавление к основной терапии, или можно перейти с НА на PegIFNa. В недавно проведенных двух китайских исследованиях оценивалась эффективность и безопасность перехода пациентов на терапию на PegIFNa после длительной и эффективной НА терапии. После 48-недельного курса PegIFNa, у 6-20% пациентов наблюдалось снижение уровня HBsAg. При проведении серологических реакций, базовый уровень HBsAg < 1,500 МЕ / мл.^(135,136) Два дополнительных азиатских исследования были проведены для оценки 48-недельного курса терапии PegIFNa и длительной терапии НА у HBeAg-позитивных пациентов.^(137,138) Уровень элиминации HBsAg существенно не увеличивался, в то время как снижение уровня HBsAg было больше в группе, где проводили комбинированную терапию.

Два Многоцентровых европейских исследования оценили безопасность и эффективности 48-недельного дополнительного курса PegIFNa у HBeAg-отрицательных пациентов с ХГ при лечении НА.^(139,140) Эти два исследования показали, что снижение HBsAg усиливалось при добавлении PegIFNa, но только несколько пациентов обрели элиминацию HBsAg. Уровень HBsAg перед исследованием и на 12 неделе свидетельствует о снижении HBsAg и / или полной элиминации HBsAg. Нет исследований, посвященных оценке безопасности и эффективности перехода на монотерапию PegIFNa для HBeAg-негативных пациентов с ХГБ при длительной терапии НА.

По завершению PegIFNa терапии, пациенты нуждались в длительной НА терапии, этот факт увеличивает стоимость терапии PegIFNa и не стоит забывать о побочных эффектах лечения с помощью PegIFNa. Именно по этому следует тщательно оценивать, и взвешивать все возможные преимущества и недостатки этой стратегии терапии.

Лечение пациентов с декомпенсированным циррозом печени

Рекомендации

- Все пациенты с декомпенсированным циррозом печени, должны принимать НА терапию, препаратами с высоким барьером резистентности, не зависимо от уровня репликации HBV, и должны быть занесены в список ожидания на пересадку печени. (уровень доказательности II, степень клинической рекомендации 1).
- PegIFNa противопоказан пациентам с декомпенсированным циррозом печени (уровень доказательности II-1, степень клинической рекомендации 1).
- Пациентам следует внимательно следить за переносимостью препаратов и развитием редких побочных эффектов, таких как молочный ацидоз или дисфункция почек (уровень доказательности II-2, степень клинической рекомендации 1).

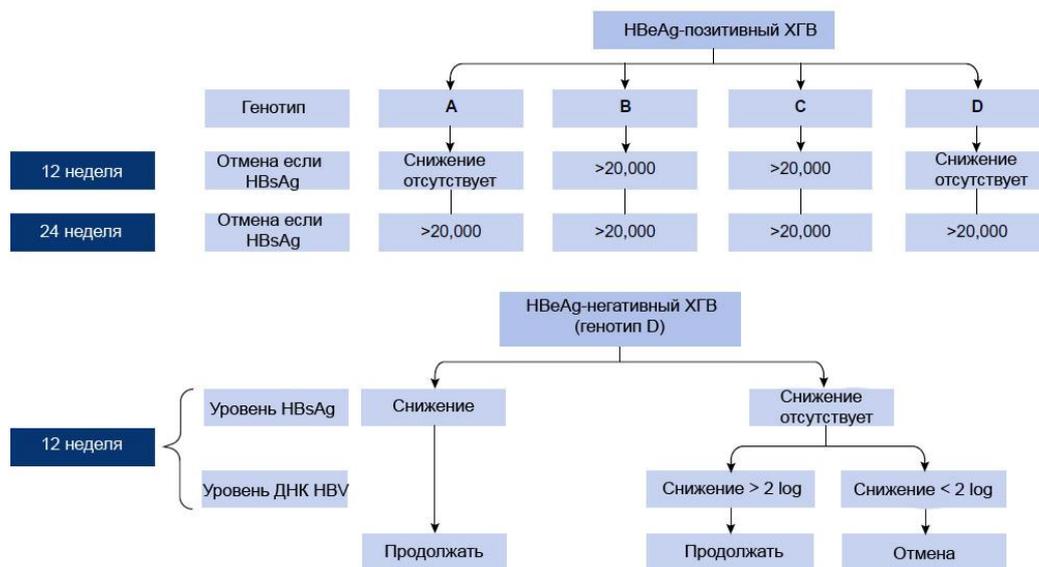


Рисунок 4. Правила отмены PegIFNa для HBeAg-положительных и отрицательных HBsAg пациентов на 12 и 24 неделе терапии. Эти правила основаны на вирусном генотипе HBsAg и уровне HBV.

Пациентов с декомпенсированным циррозом следует направлять на трансплантацию печени и лечить с помощью НА как можно раньше, с целью достижения полного подавления вируса в кратчайшее время. Энтекавир или тенофовир являются предпочтительными препаратами лечения, оба препарата эффективны, и как правило, безопасны для пациентов с декомпенсированным заболеванием.^(1, 141-145)

Рекомендуемая доза энтекавира для пациентов с HBV декомпенсированным циррозом составляет 1 мг (вместо 0,5 мг для пациентов с компенсированным) один раз в день. Не рекомендуется использовать менее мощные НА. Поскольку они не продемонстрировали желательного эффекта по сравнению с мощными НА.^(141, 146) Несмотря на общую безопасность применения НА, есть опасения, что развитие молочного ацидоза у пациентов с декомпенсированным циррозом развивается именно на почве лечения НА, поэтому, для пациентов с баллом MELD < 22 рекомендуется тщательное наблюдение для профилактики повреждения функции почек.^(1, 147) Все дозы НА должны быть скорректированы в зависимости от почечной функции. Благодаря благоприятному профилю безопасности тенофовир может использоваться как вариант лечения пациентов с декомпенсированными болезнями печени, особенно у лиц с дисфункцией почек. Однако, нету точных исследований о безопасности и эффективности тенофовира для этих пациентов. PegIFNa противопоказан пациентам с декомпенсированными заболеваниями печени.

Основная цель лечения НА у пациентов с декомпенсированным циррозом печени является достижение клинической компенсации и трансплантация печени. ^(1,57) Имеются убедительные доказательства того, что противовирусная терапия значительно изменяет естественное течение декомпенсированного цирроза печени, улучшает функцию печени и увеличивает выживаемость. ^(57,58,148) с помощью мета-анализа были продемонстрированы данные общей выживаемости пациентов на фоне лечения НА без трансплантации, число таких пациентов составляет 80%. ^(58,59) Приблизительно 35% пациентов, получивших НА терапию, были вычеркнуты со списка ожидания на трансплантацию печени, и у них наблюдалось улучшение по классификации Чайльда-Пью ≥ 2 наблюдается по меньшей в 40-50%. Пациенты с ранним лечением имеют лучшие клинические результаты, чем пациенты с отсроченным лечением. ⁽¹⁴⁸⁾ Высокий балл по шкале Чайльд-Пью или MELD является предиктором плохой выживаемости. ^(58, 148-150) Улучшение показателей MELD или Чайльд-Пью на раннем этапе лечения прогнозирует высокую выживаемость без проведения трансплантации печени. ^(1,148,149) Неопределяемый уровень ДНК HBV может быть достигнут в > 80% после 1 года лечения, и уменьшает риск развития ГЦК. ^(58, 127, 148) Всем пациентам с декомпенсированным циррозом рекомендуется лечение на протяжении всей жизни. Даже при эффективной терапии НА риск развития ГЦК у этих пациентов достаточно высок. Долгосрочное наблюдение пациентов с ГЦК является обязательным.

Предотвращение рецидива ВГВ после трансплантации печени

Рекомендации

- Всех пациентов с HBV-инфекцией, которые находятся в списке ожидания на пересадку печени, следует лечить с помощью НА. (уровень доказательности II, класс рекомендации 1).
- Комбинация иммуноглобулина гепатита В (HBIG) и мощного НА рекомендуется после трансплантации печени для предотвращения рецидива ВГВ (уровень доказательности II-1, степень клинической рекомендации 1).
- Пациенты с низким риском рецидива могут прекратить лечение HBIG, но нуждаются в продолжении профилактической монотерапии НА (уровень доказательности II-1, степень клинической рекомендации 2).
- HBsAg-негативные пациенты, получающие печень от доноров с доказательством прошлой HBV -инфекции (anti-HBc позитивной) подвергаются риску рецидива ВГВ и должны профилактически получать противовирусную терапию НА (уровень доказательности II-2, степень клинической рекомендации 1).

До появления терапии НА, рецидивирующая HBV-инфекция в при трансплантации печени была серьезной проблемой. ⁽¹⁵¹⁾ Все пациенты подлежащие трансплантации печени, должны пройти лечение НА, чтоб достигнуть неопределяемого уровня ДНК HBV. ⁽¹⁾ НА терапия в комбинации с HBIG снижает риск инфицирования трансплантата до < 5%. ^(1,151) Терапия НА позволяет более эффективно комбинировать лечение с препаратами с синергетическим эффектом и лучшей переносимостью с целью достижения уровня анти-HBs $\geq 50-100$ МЕ / л. Отобраным ДНК HBV- отрицательным пациентам, после трансплантации печени, рекомендуется краткий курс HBIG терапии. ⁽¹⁵¹⁾ У отдельных пациентов проводилась профилактика энтекавиром без HBIG, и было доказано, что такая стратегия лечения безопасна и эффективна в предотвращении рецидива HBV. ⁽¹⁵²⁾ И наоборот, пожизненную комбинированную терапию следует назначать пациентам с

высоким риском рецидива ВГВ, а именно тем, кто инфицирован ДНК HBV во время трансплантации печени, тем, которые являются HBeAg-положительными, имеют ГЦК и ВГД или ВИЧ инфекцию. ⁽¹⁵³⁻¹⁵⁵⁾ При планировании трансплантации печени всегда следует учитывать нефротоксичность препаратов и тщательно оценивать функцию почек, поскольку эти больные, как правило, получают ингибиторы кальциневрина.

Когда иммунная система терапевтически подавлена при проведении трансплантации печени, существует риск реактивации HBV у HBeAg-негативных пациентов, получающих донорские органы с доказательством перенесенной HBV-инфекции (anti-HBc-позитивные). Эти пациенты обычно получают пожизненную профилактику ламивудином. ⁽¹⁵⁶⁾

Лечение в особых группах пациентов с HBV-инфекцией

ВИЧ-инфицированные пациенты

Рекомендации

- Все ВИЧ-инфицированные пациенты с HBV-инфекцией должны принимать антиретровирусную терапию (АРТ) независимо от количества клеток CD4 (уровень доказательности II-2, степень клинической рекомендации 1).
- ВИЧ-инфицированных пациентов с ВГВ следует лечить тенофовиром или тенофовир алафенамидом (уровень доказательности I в отношении тенофовира, II-1 в отношении тенофовир алафенамида, степень клинической рекомендации 1).

Европейское и американское руководство по борьбе с ВИЧ инфицированными пациентами рекомендует проводить АРТ при сочетании инфекций ВИЧ и ВГВ независимо от количества лимфоцитов CD4 из-за повышенного риска развития фиброза, цирроза и ГЦК. ^(157,158) Все люди с коинфекцией ВИЧ / HBV должны получать АРТ либо тенофовиром, либо тенофовир алафенамидом, которые обладают противовирусной активностью против ВИЧ и HBV. Следует избегать отмены АРТ тенофовиром или тенофовир алафенамидом у людей с коинфекцией ВИЧ и HBV из-за высокого риска тяжелой вспышки гепатита и декомпенсации после реактивации гепатита В. Также, должна учитываться токсичность препарата при АРТ терапии, особенно ее влияние на функцию почек, печени и плотность костной ткани. Энтекавир представляет собой альтернативу лечения ВГВ без сильной активности ВИЧ инфекции. В настоящее время имеются ограниченные данные об использовании тенофовира в лечении коинфекции ВИЧ и HBV. У 72 пациентов с коинфекцией ВИЧ / HBV с стабильным подавлением ВИЧ и ДНК HBV, переход на АРТ терапию тенофовиром или тенофовир алафенамидом поддерживали подавление ВИЧ и HBV- инфекции >90% пациентов, с лучшими показателями СКФ и плотностью костной ткани. ⁽¹⁵⁹⁾ Больные с циррозом печени и низким уровнем CD4 нуждаются в тщательном наблюдении в первые месяцы после начала АРТ, чтобы не упустить синдром восстановления иммунитета и последующей декомпенсации болезни печени вследствие всплесков повышения печеночных ферментов. ⁽¹⁵⁸⁾ Поскольку тенофовир и тенофовир алафенамид, и возможно также монотерапия энтекавиром, могут вызывать мутации в отношении устойчивости к ВИЧ, все HBeAg положительные пациенты должны пройти скрининг на ВИЧ до того, как эти препараты будут использоваться в лечении HBV-инфекции.

Пациенты с коинфекцией HDV

Рекомендации

- Терапией выбора у пациентов с коинфекцией HDV-HBV с компенсированным заболеванием печени является PegIFNa на протяжении 48 недель. (уровень доказательности I, степень клинической рекомендации 1).
- Пациентов с коинфекцией HCV/HBV с продолжающейся репликацией ДНК HBV следует лечить при помощи NA. (уровень доказательности II-2, степень клинической рекомендации 1).
- Лечение PegIFNa, при хорошей переносимости, может быть продолжено до 48 недели независимо от ответа на лечение (уровень доказательности II-2, степень клинической рекомендации 2).

В настоящее время PegIFNa - единственный доступный противовирусный препарат для лечения хронической HDV-инфекции, который доказал свою эффективность.^(1,160) Исследования, проведенные с применением PegIFNa, показали, что терапия PegIFNa приводит к вирусологическому ответу на лечение примерно в 17-47%.⁽¹⁾ Уровень HDV РНК снизился на 24 неделе лечения у 25% пациентов, но поздние рецидивы репликации HDV за неделю после прекращения терапии наблюдались у 50% пациентов, тем самым оспаривая концепцию устойчивой вирусологической реакции при коинфекции HDV-HBV.⁽¹⁶¹⁾ Следовательно, рекомендуется долгосрочное наблюдение за уровнем РНК HDV для всех пациентов, получавших лечение, до тех пор, пока HBsAg присутствует в сыворотке. Элиминация HBsAg может развиться при долгосрочном наблюдении приблизительно в 10% пациентов принимающих PegIFNa и это может быть маркером излечения HDV-инфекции.^(161, 162)

В нескольких исследованиях были предприняты попытки повысить эффективность лечения путем увеличения длительности терапии. Тем не менее, нет четких доказательств для подтверждения, что этот подход выгоден для большинства хронически инфицированных HDV пациентов. Даже после 96 недель терапии PegIFNa в качестве монотерапии или в сочетании с тенофовиром, на 24 неделе наблюдались рецидивы у 36-39% пациентов, получавших ответ на лечение.⁽¹⁶⁵⁾

Вероятность долгосрочного ответа на терапию PegIFNa может в некоторой степени оцениваться уровнем РНК HDV и HBsAg на 12 и 24 неделе лечения.^(164,166-169) Однако, преждевременное прекращение PegIFNa на данном этапе не рекомендуется, если лечение хорошо переносится, поскольку отрицательные прогностические значения этих маркеров не очень сильные и поздний ответ на лечение может возникнуть у пациентов с ранним отсутствием ответа. Кроме того, долгосрочные последующие исследования предполагают, что терапия IFNa может рассматриваться как независимый фактор, приостанавливающий прогрессирование заболевания, для развития клинических достижений.^(162, 170)

Ни NA, ни рибавирин значительно не повлияли на уровень HDV РНК у пациентов с HDV-инфекцией.⁽¹⁾ Во время естественного течения сочетания хронической HDV- и HBV-инфекции, хотя HDV часто является доминантным вирусом в этой коинфекции, можно наблюдать значительное колебание активности обоих вирусов, или чередование активности.⁽¹⁾ NA терапия рекомендуется пациентам с уровнем ДНК HB выше 2000 МЕ / мл, пациенты с декомпенсированным заболеванием печени могут быть претендентами для блокирования репликации HBV. Пациентам с декомпенсированным заболеванием печени, не следует использовать PegIFNa, эти пациенты должны пройти все необходимые обследования для дальнейшего проведения трансплантации печени. NA терапия рекомендована всем пациентам с декомпенсированным заболеванием печени с определяемым уровнем ДНК HBV.

Пациенты с коинфекцией HCV

Рекомендации

- Лечение ВГС противовирусными препаратами прямого действия (ПППД) может вызвать реактивацию HBV. Пациенты, подходящие под стандартные критерии лечения ВГС должны получить лечение NA (уровень доказательности II, степень клинической рекомендации 1).
- HBsAg-положительные пациенты, проходящие терапию ПППД, должны получать профилактику NA на протяжении 12 недель после окончания терапии ПППД (уровень доказательности II-2, степень клинической рекомендации 2).
- HBsAg-негативные пациенты с положительной реакцией на HBc, проходящие терапию ПППД должны быть под наблюдением и проверяться на реактивацию ВИЧ инфекции случае повышения АЛТ (уровень доказательности II, степень клинической рекомендации 1).

У пациентов с хронической HBV-инфекцией коинфекция HCV ускоряет прогрессирование основного заболевания печени и повышает риск развития ГЦК. ^(1,171, 172) Таким образом, все хронические HBV-пациенты должны проходить скрининг на ВГС, а также на другие вирусы которые передаются через кровь и иные биологические жидкости. ^(1,171,173)

С появлением эффективной терапии ПППД, эффект противирусной терапии HCV гораздо выше. Частота устойчивого вирусологического ответа на HCV у пациентов с HBV и HCV сопоставимы с таковыми у моноинфицированных HCV пациентов. ⁽¹⁷³⁾ Существует потенциальный риск реактивации HBV во время терапии ПППД после исчезновения HCV. Следует отметить, что большинство пациентов с коинфекцией ВГС и ВГВ подлежат эффективной терапии NA. После серии отчетов, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов опубликовала предупреждение об опасности реактивации HBV у некоторых пациентов принимающих ПППД для лечения HCV. Было идентифицировано 24 случая реактивации ВГВ у пациентов с HCV и HBV коинфекцией, получавших ПППД в течение 31 месяца с ноября 2013 по июль 2016. ⁽¹⁷⁴⁻¹⁷⁷⁾ Недавние данные подтверждают риск реактивации HBV ассоциированный с терапией ПППД. В одной публикации из 103 пациентов с доказательствами предшествующей HBV-инфекцией (HBsAgnegative, анти-HBc-положительный), проходящие терапию ПППД, ни у одного не наблюдалось реактивации. ⁽¹⁷⁸⁾ В другой публикации 3 из 10 пациентов с положительным HBsAg продемонстрировали реактивацию. Из 327 пациентов, получавших терапию ПППД, у 124 определялся анти-HBc, при этом ни у кого не было клинических или вирусологических признаков заболевания. ⁽¹⁷⁹⁾

Острый гепатит В

Рекомендации

- Более 95% взрослых с острым гепатитом В не нуждаются в специальном лечении, так, как большинство взрослых справляются с этой инфекцией спонтанно.(уровень доказательности II-2, степень клинической рекомендации 1).
- Только у пациентов с тяжелым острым гепатитом В, при коагулопатии или затяжном процессе, назначается лечение NA и рассматривается вопрос о трансплантации печени (уровень доказательности II-2, степень клинической рекомендации 1).

У пациентов с острым гепатитом В, предотвращение риска возникновения острой или подострой печеночной недостаточности является основной целью лечения. Улучшение

качества жизни путем уменьшения симптомов, связанных с заболеванием, а также снижение риска хронической болезни, являются целью лечения. Как упомянуто выше, острая инфекция HBV восстанавливается клинически и вирусологически включая сероконверсию анти-HBs без противовирусной терапии в более чем 95% взрослых. Потенциальная угроза жизни - проявление острого гепатита В в тяжелом или молниеносном клиническом варианте. Характеристики тяжелого острого гепатита В – коагулопатия (большинство исследований определило это как международное нормализованное отношение [МНО] >1,5] или длительный курс (то есть стойкие симптомы или выраженная желтуха >4 недель), или признаки острой печеночной недостаточности.^(107,180) Хотя рандомизированных контролируемых испытаний не проводилось, некоторые когортные исследования показали, что ранняя противовирусная терапия с использованием очень сильных НА могут препятствовать прогрессированию острой печеночной недостаточности, и впоследствии минимизируют потребность в трансплантации печени или предотвращают смерть пациента.^(107,181) Этот эффект, однако, не наблюдается, если противовирусная терапия отсрочена, во время тяжелого острого гепатита В у пациентов очень быстро проявляется острая печеночная недостаточность и развивается печеночная энцефалопатия. Данные поддерживают использование тенофовира, энтекавира или даже ламивудина. С помощью ретроспективного анализа в Гонконге было установлено, что высокая смертность у пациентов с обострением ХГВ (не первичная инфекция) встречается чаще при лечении энтекавиром по сравнению с ламивудином.⁽¹⁸³⁾ В общем, тенофовир алафенамид, тенофовир или ламивудин могут безопасно использоваться в лечении тяжелой степени острого гепатита В.^(181,184) В принципе, тенофовир алафенамид тоже должен быть эффективным в лечении таких пациентов, но в настоящее время нет данных, подтверждающих эффективность использования его в лечении тяжелой степени острого гепатита В. Использование глюкокортикоидов при остром тяжелом гепатите В рекомендовалось еще ранее проведенными клиническими исследованиями, но эти исследования в большинстве случаев не включают в себя применение современных противовирусных препаратов.⁽¹⁸⁵⁾ Печеночная недостаточность и показания для трансплантации печени подробно обсуждались в отдельной рекомендации ЕАИБП.^(151,180) Ранняя терапия НА не увеличивает риск хронизации болезни^(181, 186); на самом деле, данные наблюдений указывали на снижение частоты хронизации, если лечение НА было начато в течение 8 недель от начала острого процесса в генотипе А инфицированных индивидуумов.⁽¹⁸⁷⁾

Терапия у детей

Рекомендации

- У детей течение болезни обычно легкое, и большинство детей не подходят под стандартные показания к лечению. Таким образом, терапию следует назначать после тщательного обследования (уровень доказанности II-3, степень клинической рекомендации 1).
- У детей или подростков, которые подходят под критерии лечения, рекомендуется использовать энтекаваир, тенофовир, тенофовир алафенамид и Pegl FNa (уровень доказательности II-2, степень клинической рекомендации 2).

Хроническая инфекция HBV у детей протекает бессимптомно в большинстве случаев, но есть значительный риск развития клинических осложнений на протяжении всей жизни. Поскольку Всемирная Организация Здравоохранения рекомендовала глобальную вакцинацию против HBV, заболеваемость HBV у детей во всем мире значительно снизилась.⁽¹⁹⁰⁾ Вопросы, связанные с характеристикой фазы хронической HBV-инфекции и

показаний к лечению, вызывают много вопросов, из-за требования в повышенной безопасности, таким образом, экстраполяция стратегий для взрослых, в данном случае невозможна. Показания к лечению должны быть тщательно взвешены, ⁽¹⁾ и другие сопутствующие заболевания, такие как неалкогольная жировая болезнь печени, должны быть учтены при назначении терапии. В целом, консервативный подход к лечению оправдан. В совместном обзоре EASL-ESPAGN существует подробный соответствующий раздел.^(188,189)

Было определено качество следующих препаратов IFNa, LAM, ADV, ETV и TDF, их безопасность и эффективность при лечении детей, которые приравнивались к взрослым.^(1, 189) В исследовании, включавшем подростков от 12 до 18 лет с HBeAg-положительным и отрицательным хроническим гепатитом В. Терапия тенофовиром длительностью 72 недели, по сравнению с плацебо, показала более высокие данные вирусологического ответа (ДНК HBV < 400 копий / мл: 89% и 0%, $p < 0,001$) и нормализацию активности АЛТ (74% и 31% $P < 0,001$), и аналогично низкий уровень исчезновения HBeAg. Было доказано, что тенофовир безопасен и ни у одного пациента не развилась резистентность. Еще одно недавнее исследование энтекавира у подростков не подтвердило тот факт, что нормализация активности АЛТ (< 30 МЕ / Мл), влияет на сероконверсию HBeAg.^(188, 190, 191) Энтекавир также тестировался для лечения детей в возрасте от 2 до 12 лет.⁽²⁴⁵⁾

Медицинские работники

Рекомендации

- HBV-инфекция сама по себе не должна отстранять инфицированных людей от практики или изучения хирургии, стоматологии, медицины или смежных областей здравоохранения (уровень доказательности III, степень клинической рекомендации 1).
- Медицинские работники, выполняющие медицинские процедуры с повышенным риском заражения пациентов, с уровнем ДНК HBV в сыворотке > 200 МЕ / мл можно лечить NA для снижения риска передачи инфекции (уровень доказательности II-2, степень клинической рекомендации 2).

Согласно рекомендациям Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC), HBV-инфекция сама по себе не должна дисквалифицировать или отстранять инфицированные лица от практики или изучения хирургических профилей медицины (стоматологии, хирургии, или смежных областей здравоохранения).⁽¹⁹²⁾ Однако, чрескожные травмы, при проведении определенных хирургических, акушерских, и стоматологических манипуляций, проводимые медицинским персоналом, обеспечивают потенциальный риск передачи HBV-инфекции пациентам.⁽¹⁹³⁾ Таким образом, работники здравоохранения должны получить противовирусную терапию, даже если они не подходят под типичные показания к лечению, чтобы уменьшить прямую передачу инфекции во время выполнения медицинских процедур с повышенным риском заражения пациентов. Тактика в случае выявления HBsAg у медицинских работников в разных странах неодинакова. Нет доступных проспективных клинических исследований, чтобы можно было продемонстрировать эффективность противовирусного лечения для предотвращения передачи вируса от медперсонала, но известно, что передача не происходит, если уровень ДНК HBV в сыворотке ниже 200 МЕ / мл. Таким образом, HBsAg-положительные работники здравоохранения, включая хирургов, гинекологов и стоматологов, с уровнем ДНК HBV > 200 МЕ / мл должны лечиться с помощью мощных NA (то есть энтекавир, тенофовир, тенофовир алафенамид) для достижения неопределяемого уровня ДНК HBV (в идеале) либо его снижения до менее 2000 МЕ/мл;

(согласно рекомендации центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC): < 1000 МЕ / мл; согласно рекомендациям во многих странах: < 2000 МЕ / мл) перед возобновлением выполнения медицинских процедур с повышенным риском заражения пациентов.⁽¹⁹³⁾ Наблюдение практикующих хирургов обязательно для мониторинга соблюдения ими всех назначений и их эффективности. Медицинские работники, выполняющие медицинские процедуры с повышенным риском заражения пациентов, которые не подходят под типичные показания к противовирусному лечению, должны более часто проходить исследования, особенно с пороговым значением уровня ДНК HBV, из-за колебаний уровня вирусемии.⁽¹⁹⁴⁾ Долгосрочная безопасность, эффективность, осложнения и экономические затраты такой стратегии не изучены

Беременность

Рекомендации

- Проведение скрининга на HBsAg в первом триместре беременности настоятельно рекомендуется всем беременным женщинам (уровень доказательности 1, степень клинической рекомендации 1).
- Женщинам детородного возраста без прогрессирующего фиброза и тем, кто планирует беременность в ближайшем будущем, рекомендуется откладывать до рождения ребенка (уровень доказательности II-2, степень клинической рекомендации 2).
- Беременным женщинам с ХГБ с сильным фиброзом или циррозом, рекомендуется терапия тенофовиром (уровень доказательности II-2, степень клинической рекомендации 1).
- Беременные женщины, получающие терапию НА, при приеме тенофовира, остаются на нем, при приеме энтекавира или другого препарата с этой группы должны перейти на энтекавир (уровень доказательности II-2, класс рекомендации 1).
- Все беременные женщины с высоким уровнем ДНК HBV (>200000 МЕ / мл) или с уровнем HBsAg > 4 log₁₀ МЕ / мл, должны проходить противовирусную профилактику с помощью тенофовира с 24 по 28 неделю гестации и до 12 недель после родов (уровень доказательности 1, класс рекомендации 1).
- Грудное вскармливание не противопоказано для HBsAg-положительных рожениц, женщин не подвергавшихся лечению, при лечении и профилактике тенофовиром. (уровень доказательности III, уровень рекомендации 2).

Планирование семьи всегда должно обсуждаться с женщинами детородного возраста до начала терапии ВГВ. Женщины должны быть проинформированы о данных безопасности лекарственных средств при возможной беременности.

PegIFNa противопоказан во время беременности. Нет адекватных и контролируемых исследований применения ламивудина, аденовира и энтекавира беременными женщинами. Репродуктивные исследования, которые были выполнены на животных и людях с применением тенофовира и тенофовир алафенамида, не выявили никаких доказательств вреда плоду, вызванном этими препаратами⁽¹⁾. Среди этих двух препаратов, предпочтение следует отдать тенофовиру, поскольку он обладает лучшей устойчивостью и имеется больше данных о безопасности его применения HBV-положительными беременными женщинами.^(1, 195-197)

Женщинам детородного возраста без прогрессирующего фиброза и тем, кто планирует беременность в ближайшем будущем, рекомендуется откладывать до рождения ребенка. Женщинам детородного возраста с фиброзом или циррозом, которые соглашаются на планируемую беременность в будущем, можно провести курс терапии PegIFNa. Следует

отметить, что во время терапии PegIFNa, требуется эффективная контрацепция. В случае невозможности или неэффективности терапии PegIFNa, следует начать терапию NA и следует продолжать ее даже во время наступившей беременности.

В случае неожиданного наступления беременности во время терапии HBV-инфекции показания к лечению должны быть пересмотрены. Такая же тактика применяется для женщин, у которых во время беременности впервые выявлена HBV-инфекция. Для пациенток с выраженным фиброзом или циррозом печени терапия должна быть продолжена, и препаратом выбора должен быть тенофовир.

Профилактика перинатального заражения HBV, которое, как полагают, происходит в основном при родах, традиционно основана на сочетании пассивной и активной иммунизации HBIG и введении HBV-вакцины на протяжении 12 часов после родов. Эта профилактика уменьшает скорость перинатальной передачи инфекции от > 90% до < 10%.⁽¹⁾ Отсутствие реакции на вакцину или HBIG происходит почти исключительно в HBeAg-положительных женщин с высоким уровнем ДНК HBV (> 200000 ME / мл) и / или при уровне HBsAg выше 4-4,5 log₁₀ ME / мл.⁽¹⁹⁷⁻²⁰⁰⁾ Профилактика NA может также быть полезна немногим женщинам с HBeAg-негативным статусом с высоким уровнем вирусемии, но нормальным уровнем активности АЛТ.⁽¹⁹⁷⁻²⁰⁰⁾ Эти матери должны быть проинформированы, что использование NA для снижения уровня вирусемии, повышает эффективность вакцинации и HBIG. Ламивудин, тебивудин и тенофовир были использованы в качестве профилактики в течении последнего триместра беременности. Из них тенофовир является предпочтительным препаратом из-за его характеристики, упомянутой ранее. Во время рандомизированного исследования, в котором участвовали беременные HBsAg-положительные женщины с высоким уровнем ДНК HBV (>200000 ME / мл), у тех пациенток, которые принимали тенофовир, частота передачи ВГВ от матери к ребенку на 28 неделе послеродового периода составляла 0%, по сравнению с 7% в контрольной группе с применением плацебо.⁽¹⁹⁷⁾ Если в качестве профилактики используется противовирусная терапия, то есть только для предотвращения перинатальной передачи инфекции, ее продолжительность точно не определена (должна ли она отменяться после рождения ребенка или нужно продолжать терапию в течении 3-х месяцев после родов). Потенциальное преимущество остановки терапии после родов - это отсутствие терапии во время кормления грудью. Кроме того, на фоне лечения тенофовиром улучшался уровень АЛТ у матерей, которое происходило во время беременности или в раннем послеродовом периоде у женщин, которые не получали терапию.⁽²⁰¹⁾

Безопасность терапии АН в период лактации не изучена. HBsAg может обнаруживаться в молоке, но грудное вскармливание не служит противопоказанием к лечению HBsAg-позитивных женщин. Изучены концентрации тенофовира в молоке, но биодоступность препарата при приеме внутрь невысока, поэтому дети с грудным молоком могут получить небольшую дозу тенофовира.

Пациенты проходящие иммуносупрессивную или химиотерапию

Рекомендации

- Все кандидаты на химиотерапию и иммуносупрессивную терапию должны быть проверены на маркеры HBV до иммуносупрессии (уровень доказательности I, степень клинической рекомендации 1).
- Все пациенты, инфицированные HBsAg, должны получать энтекавир, тенофовир или тенофовир алафенамид в качестве лечения или профилактики (уровень доказательности II-2, степень клинической рекомендации 1).
- HBsAg-негативные, анти-HBc-положительные пациенты должны получать анти-

HBV-профилактику, если они подвержены высокому риску реактивации HBV-инфекции (уровень доказательности II-2, степень клинической рекомендации 1).

У HBsAg-положительных и HBsAg-негативных, анти-HBc-положительных пациентов, получающих химиотерапию или иммуносупрессивную терапию, включая биологические препараты, повышен риск реактивации вируса, особенно при монотерапии ритуксимабом или его применении в комбинации с глюкокортикоидами. ⁽¹⁾ Риск реактивации HBV можно классифицировать как высокий (>10%), умеренный (1-10%) или низкий (<1%). ^(52,202) Таким образом, все кандидаты на химиотерапию и иммуносупрессивную терапию должны быть обследованы на HBsAg, анти-HBs и анти-HBc до иммуносупрессивного лечения.

Рекомендуется вакцинация серонегативных пациентов с ВГВ. Может потребоваться более высокая доза или усиленная вакцина для достижения анти-HBs-ответа у пациентов с ослабленным иммунитетом. ^(1,107)

HBsAg-положительные пациенты. Все HBsAg-положительные пациенты, которые претендуют на химиотерапию и иммуносупрессивную терапию должны быть срочно направлены к специалисту для дальнейшей оценки и диагностики фазы HBV-инфекции. Все эти пациенты должны начать прием мощного NA в качестве лечения или профилактики.

Пациенты с хроническими гепатитами В должны лечиться с помощью энтекавира, тенофовира или тенофовир алафенамида, подобно иммунокомпетентным пациентам. Наблюдение и особенности отмены NA одинаковы с иммунокомпетентными пациентами.

Напротив, оптимальное лечение пациентов с хронической HBV-инфекцией, но без хронического гепатита, остается под вопросом. Профилактическое введение ламивудина применялось для снижения риска реактивации HBV и связанных с ней осложнений и летального исхода ⁽¹⁾, но остаточный риск реактивации HBV остается примерно у 10% пациентов с хроническим ВГВ с низкой вирусемией (ДНК HBV < 2000 МЕ / мл) и в более высокой пропорции из тех с более высоким уровнем вирусемии. Как показывают недавние исследования предполагают, что энтекавир или тенофовир могут успешно использоваться для таких пациентов ⁽²⁰³⁾, также в этом случае рекомендуется профилактика с помощью энтекавира, тенофовира или тенофовир алафенамида. Профилактика должна продолжаться как минимум 12 месяцев (18 месяцев на фоне ритуксимаба) после прекращения иммуносупрессивного лечения и прекращать только если основное заболевание находится в стадии ремиссии. Функциональные печеночные пробы и уровень ДНК HBV должны проверяться каждые 3-6 месяцев в течение профилактики и в течение как минимум 12 месяцев после отмены NA, так как большая часть реактиваций HBV-инфекции развивается после прекращения терапии NA. ⁽²⁰⁴⁻²⁰⁸⁾

HBsAg-негативные, анти-HBc-положительные пациенты. Риск реактивации HBV в этой группе значительно варьируется в зависимости от вирусологического профиля, основного заболевания, типа и продолжительности иммуносупрессивной терапии. Эти пациенты должны быть обследованы на предмет уровня ДНК HBV в сыворотке до начала иммуносупрессии. Если есть вирусемия, тогда они должны проходить терапию аналогично пациентам с HBsAg-позитивным статусом.

Группе высокого риска (>10%), в которую входят анти-HBc-положительные пациенты, которым необходимо проходить лечение ритуксимабом в онкогематологическом направлении, или те, которые подвергаются трансплантации стволовых клеток, рекомендуется проводить противовирусную профилактику. Профилактика должна продолжаться в течении по крайней мере 18 месяцев после прекращения иммуносупрессии и наблюдение должно продолжаться не менее 12 месяцев после отмены профилактики. Ламивудин можно безопасно использовать в этом случае, хотя

было зарегистрировано несколько случаев обострения HBV-инфекции из-за резистентности к ламивудину. ⁽²⁰⁹⁻²¹¹⁾ Профилактика с помощью энтекавира или тенофовира или тенофовир алафенамида может применяться для HBsAg-негативных, анти-HBc-положительных пациентов, длительно получающих высокоиммуносупрессивные препараты. ^(212,213)

HBsAg-негативным, анти-HBc-положительным пациентам с умеренным (< 10%) или низким (< 1%) риском реактивации HBV-инфекции, превентивная терапия и профилактика, как правило, рекомендуется. ^(204,205) Вирусологическим, так сказать, событием у этих анти-HBc-положительных пациентов, является повторное появление HBsAg (серореверсия), постоянно связанная со вспышкой гепатита, путем обратного обнаружения ДНК HBV, что в свою очередь приводит к серореверсии и гепатиту только в 50% случаев. ⁽²¹¹⁾

Превентивная терапия зависит от уровня HBsAg и / или ДНК HBV каждые 1-3 месяца во время и после иммуносупрессии, терапия энтекавиром, тенофовиром и тенофовир алафенамидом рекомендуется в случае определяемой ДНК HBV или серореверсии HBsAg. Поскольку сероконверсия HBsAg может привести к тяжелому, даже фатальному, острому гепатиту, следует начинать терапию NA как можно быстрее насколько это возможно, независимо от уровня активности АЛТ. Для отдельных клинических случаев, которые характеризуются длительной иммуносупрессией, неизвестным риском вирусной реактивации, новыми биологическими препаратами, скорее рекомендуется универсальная профилактика, чем превентивная терапия.

Реципиенты почки и пациенты на гемодиализе

Рекомендации

- Все пациенты, получающие гемодиализ и больные перенесшие трансплантацию почки должны быть обследованы на маркеры HBV-инфекции (уровень доказательности II-2, степень клинической рекомендации 1).
- HBsAg-положительные диализные пациенты, которым требуется лечение должны получать энтекавир или тенофовир алафенамид (уровень доказательности II-2, степень клинической рекомендации 1).
- HBsAg-положительные пациенты, перенесшие трансплантацию почки должны получают энтекавир или тенофовир алафенамид в качестве профилактики или лечения (уровень доказательности II-2, степень клинической рекомендации 1).
- HBsAg-отрицательные, анти-HBc-положительные пациенты должны контролироваться на наличие ВГВ-инфекции после трансплантации почки (уровень доказательности III, степень клинической рекомендации 1).

HBV по-прежнему широко распространен среди пациентов с диализом и больных перенесших трансплантацию почки, и может вызвать значительную заболеваемость и смертность. ⁽¹⁾ Все пациенты проходящие диализ и больные перенесшие трансплантацию должны пройти скрининг маркеров HBV. Несмотря на меньшую эффективность применения вакцины у этой категории пациентов, серонегативным больным требуется вакцинация против HBV. ^(214,215)

Все пациенты, инфицированные HBsAg, должны быть направлены к специалисту для дальнейшей оценки и диагностики фазы HBV-инфекции.

Диализные пациенты. Пациенты с хронической инфекцией ВГВ, но не хроническим гепатитом В должны быть под наблюдением. Напротив, все пациенты с HBeAg-положительным или -негативным хроническим гепатитом В должны получать NA в качестве предпочтительной стратегии лечения, независимо от намерения

трансплантации. ^(204,216,217) Энтекавир рекомендуется для пациентов ранее не получавших НА, ⁽²¹⁸⁾ тенофовир может быть использован для для всех пациентов, также для тех кто имеет резистентность, но исследования касательно этого вопроса еще продолжаются. ^(74,76) Все дозы НА должны быть скорректированы в соответствии с значениям СКФ, у пациентов с СКФ < 50 мл / мин, за исключением тенофовира, который не требует корректировки дозы если СКФ составляет >15 мл / мин. PegIFNa может также использоваться у некоторых пациентов. Учитывая, что диализ может снизить уровень АЛТ, необходимо соблюдать осторожность, этот маркер должен быть принят для оценки показаний к лечению.

HBsAg-отрицательные, анти-НВс-положительные пациенты не требуют лечения или профилактики, но должны контролироваться на наличие маркеров HBV-инфекции.

Пациенты, перенесшие трансплантацию почки. Все пациенты, инфицированные HBsAg, должны получают анти-HBV-профилактику или лечение с помощью НА терапии .

^(1,204,216,217) Энтекавир является предпочтительным вариантом для пациентов, ранее не получавших НА. Применение тенофовира таким пациентам не показано из-за его нефротоксичности, показан только пациентам, которые имеют резистентность к другим НА, если тенофовир алафенамид не доступен. ^(74,76,79) Тенофовир алафенамид может быть хорошим вариантом лечения как для пациентов ранее не получавших НА, так и для пациентов с резистентностью, хотя его эффективность и безопасность в этой ситуации в настоящее время неизвестны. Ламивудин, как подтвердилось в нескольких исследованиях, не оправдал себя для применения такими пациентами из за высокого риска резистентности. Профилактика и лечение с помощью НА должны быть длительной. Доказано, что длительная терапия НА уменьшает риск возникновения осложнений и улучшает выживаемость пациентов. У больных, перенесших трансплантацию почки, следует избегать применения PegIFNa в связи с риском отторжения трансплантата.

Во время противовирусной терапии НА необходимо контролировать функцию почек. В случае неожиданного ухудшения функции почек во время лечения может потребоваться изменение схемы или коррекция дозы. Следует также добиваться оптимального контроля над артериальной гипертензией и сопутствующим сахарным диабетом.

HBsAg-негативные, анти-НВс-положительные пациенты, перенесших трансплантацию почки не нуждаются в профилактике или лечении. Наблюдение за уровнем HBsAg рекомендовано для определения случаев серореверсии HBsAg, при котором прием энтекавира или тенофовир алафенамида должны начаться немедленно не зависимо от уровня активности АЛТ.

Внепеченочные проявления

Рекомендации

- Пациенты с репликативной HBV-инфекцией и внепеченочными проявлениями должны получать противовирусное лечение с помощью НА (уровень доказательности II-2, степень клинической рекомендации 1).
- PegIFNa не следует назначать пациентам с иммуннозависимыми внепеченочными проявлениями (уровень доказательности III, степень клинической рекомендации 1).

Связанные с HBV внепеченочные проявления включают васкулит, кожные проявления (пурпура), узелковый полиартериит, артралгии, периферические нейропатии и гломерулонефрит. Смешанные криоглобулинемии, положительный ревматоидный фактор или воспалительные маркеры (факторы комплемента С3 / С4, С-реактивный белок,

СОЭ) могут встречаться у этих пациентов. HBsAg-положительные пациенты с внепеченочными проявлениями и активной репликацией HBV могут отвечать на противовирусную терапию. PegIFNa может ухудшить клиническую картину HBV-инфицированных пациентов с иммуннозависимыми внепеченочными проявлениями, следовательно он противопоказан таким пациентам. Хотя контролируемые исследования противовирусной терапии в этих условиях отсутствуют, полученные данные свидетельствуют о том, что использование NA безопасно и эффективно. ^(61,219) В некоторых случаях, в начальной фазе заболевания, может быть полезно дополнение к терапии NA плазмафереза и кортикостероидов.

Новые биомаркеры HBV-инфекции

Вирусная cccDNA является ключевой геномной формой, ответственной за персистенцию инфекции, и было показано, что она сохраняется в печени инфицированных пациентов даже после длительной терапии NA и даже после элиминации HBsAg и сероконверсия. ^(220,221) Регулирование внутрипеченочного cccDNA зависит от нескольких факторов, включая динамику инфекции в печени и внутрипеченочный противовирусный иммунный ответ. ⁽²²²⁾ Кроме того, транскрипционная активность cccDNA контролируется тонкой эпигенетической регуляцией, которая может включать вирусный фактор и фактор реактивности хозяина. ^(13,223)

Помимо необходимости стандартизации анализов, основным ограничением исследований cccDNA является необходимость в биопсии печени; таким образом оцениваются сродные биомаркеры (см. ниже). Примечательно, что не все копии сделаны из cccDNA, но также могут иметь вирусное происхождение после объединения с геномом хозяина. Репликация вирусного генома не может происходить из этих объединенных частиц, но может произойти экспрессия HBsAg либо из гена оболочки в cccDNA и / или в вирусных объединенных частиц, объясняя этим, по крайней мере отчасти, почему количественное определение HBsA не является идеальным биомаркером для внутрипеченочной cccDNA. ⁽²²⁴⁾ Количественная оценка уровня cccDNA и его транскрипционная активность очень важна в клинических испытаниях, оценивающих новые концепции лечения HBV-инфекции. Антиген ГВ связанный с ядром (HBcrAg) является составным биомаркером, содержащим несколько антигенов, экспрессируемых из ядра: HBcAg, HBeAg и ргес22 протеин прекурсора. ⁽²²⁵⁾ Связанные с HBcrAg белки также могут быть обнаружены в циркулирующих вирионах гепатита В (частицы Дейна), а также отрицательные частицы Дейна в ДНК HBV, содержащие 22 кДа белка ядра, превышающие частицы Дейна в 100 раз и, вероятно, также в прегеномной РНК, содержащей вирионы. ⁽²²⁶⁾ Этот маркер не совпадает с количественным определением HBsAg и, в отличие от HBsAg, на количественную оценку HBcrAg не может влиять трансляция от интегрированных вирусных последовательностей. Следовательно, количественное определение HBcrAg может предоставить дополнительную информацию об активности HBV-инфекции за пределами количественного определения HBsAg. Как наилучшим образом использовать этот новый анализ в лечении пациентов с хронической HBV-инфекцией все еще остается предметом дебатов. Было показано, что уровень HBcrAg в сыворотке может частично отражать количество внутрипеченочной ДНК и cccDNA в гепатоцитах, особенно у HBeAg-положительных пациентов. ^(227,228) Также может быть полезно в определении фазы хронической инфекции HBV, особенно в HBe-негативных пациентов, а также прогнозирования долгосрочного риска развития ГЦК. ^(227,229-231) Некоторые исследования показывают, что этот биомаркер может также использоваться для мониторинга эффективности лечения NA или PegIFNa, включая прогнозирование риска рецидива после

отмены НА. ⁽²³²⁻²³⁴⁾ Большинство этих исследований были выполнены в Японии, и большие корреляционных исследований, полученные от кавказских пациентов имеют некоторые недостатки. Поэтому ожидаются дальнейшие исследования, которые предоставят явные доказательства превосходства этого маркера для принятия клинических решений в отношении установленных биомаркеров HBV, таких как HBsAg и количественного определения ДНК HBV.

Циркулирующая РНК ВГВ была впервые описана в 1996 году в сыворотке инфицированных пациентов с ВГВ, а затем использовалась как потенциально новый маркер наблюдения за эффективностью терапии НА. РНК ВГВ может выделяться в сыворотке в форме оболочковой догеномной РНК, содержащей вирионы, ⁽²³⁵⁾ но полная характеристика этих циркулирующих РНК еще исследуется. Из-за ее сильной корреляции с внутривитриной сссDNA, сывороточная РНК ВГВ является интересным маркером для изучения активности транскрипции сссDNA. ⁽²³⁵⁻²³⁷⁾ Наблюдается сильная корреляция между динамикой количественного уровня РНК HBV в сыворотке и элиминацией HBeAg как при лечении НА, так и при лечении PegIFNa (аббревиатура AASLD) ⁽²⁴⁶⁾, что было недавно продемонстрировано с использованием новой быстрой амплификации концов кДНК с полимеразной цепной реакцией (RACE-PCR). ⁽²³⁸⁾ Определение HBV РНК может также быть полезным в прогнозировании уменьшения количества вирусов после отмены НА. ⁽²³⁵⁾ Следует дополнительно изучить вопрос об одновременном тестировании различных репликативных, транскрипционных и трансляционных биомаркеров HBV, что позволит улучшить определение индивидуальной «активности» хронической HBV-инфекции, чтобы лучше предсказывать результаты длительного лечения.

Будущие варианты лечения

Будущие варианты лечения HBV

Многие исследовательские программы продолжают для разработки новых концепций лечения, которые фокусируются на элиминации HBsAg в значительной доле пациентов, с основными целями: i) прекращение лечение без риска вирусологического рецидива и без риска прогрессирования заболевания печени и, ii) дальнейшее снижение риска ГЦК.

Некоторые варианты лечения были предложены после нескольких международных семинаров. ⁽²³⁹⁾ Истинное «излечение» оказалось невозможным потому что ДНК HBV интегрирована в геном хозяина. Более того, среди лиц, выздоровевших после острого гепатита В, вирусные сссDNA все еще обнаруживаются в печени, объясняя реактивацию репликации HBV, когда эти «выздоровевшие» индивидуумы находятся в глубокой иммуносупрессии. Способность «вылечить» HBV на ранних стадиях заболевания, теоретически подразумевает снижение риска возникновения ГЦК.

Новые варианты лечения в доклинических и ранних клинических стадиях можно классифицировать на прямые противовирусные препараты и иммунотерапевтические препараты.

Противовирусные препараты прямого действия включают ингибиторы проникновения вируса ГВ, уничтожение или блокировку сссDNA, имея за цель вирусные транскрипты с помощью siRNA или антисмысловые олигонуклеотиды, модуляторы нуклеокапсида для снижения уровня HBsAg в сыворотке. Этот список не является исчерпывающим, поскольку в настоящее время есть еще много целей, на которые будет направлено действие лекарств. В настоящее время проводятся клинические испытания некоторых из этих препаратов. ^(239,240)

Несколько потенциальных целевых механизмов для влияния на иммунную модуляцию, для создания или восстановления специфических иммунных ответов при HBV в сочетании с глубоким ингибированием репликации HBV и HBsAg исследуются для достижения

иммунологического контроля над болезнью. ^(239 240) В настоящее время в клинических испытаниях оценивают несколько подходов к восстановлению врожденного иммунитета у пациентов с ХГБ. Среди них агонисты Toll-подобных рецепторов 7 (TLR7), они были наиболее изучены, но на данный момент проводятся другие стратегии, которые исследуют особенности применения IFNa и других противовирусных методов лечения. Отсутствие опосредованного Т-клеточного ответа при хроническом ВГВ, происходит частично из-за экспрессии ко-ингибирующих рецепторов и экспрессии иммуносупрессивных цитокинов. Недавние исследования методов терапии рака имели за цель отыскать потенциал ингибиторов восстановления противоопухолевого адаптивного иммунитета. Интересные результаты были получены при проведении эксперимента на HBV инфицированных животных и при исследованиях ex vivo на людях. Основными проблемами такого подхода являются потенциальная индукция неконтролируемых вспышек гепатита и аутоиммунитета. Была оценена эффективность нескольких терапевтических вакцин, но с ограниченным успехом, по этому новые вакцины находятся под клиническим исследованием. ^(239,240) Для достижения «излечения» от болезни понадобятся комбинации противовирусной терапии, нацеленной на жизненный цикл HBV, которые будут подавлять репликацию вируса и производство вирусного антигена, и иммуномодулирующей терапии для восстановления иммунного ответа на HBV.

Для потенциального развития терапии пациентов ХГБ, учитывая целенаправленные усилия по поиску лекарств и стратегию «излечения» пациентов в будущем, важно осознать текущие аспекты лечения HBV-инфекции. Пациенты, которые находятся в фазе заболевания, которая не рассматриваются в рамках данного руководства и/ или желающие участвовать в клинических испытаниях приветствуются для сотрудничества.

Будущие варианты лечения HDV

В настоящее время пациентов, коинфицированных HBV и HDV, необходимо лечить с помощью PegIFNa. Степень успеха этих процедур низкая.

В клинических испытаниях оцениваются в основном сочетания PegIFNa и / или NA, для лечения HBV / HDV (Myrcludex-B), ^(241 242) но есть другие препараты, которые выступают в роли претендентов для лечения в данной ситуации, среди них: ингибиторы высвобождения HBSAg (полимеры нуклеиновых кислот), ⁽²⁴³⁾ и ингибиторы пренилирования главного антигена HDV. ^(244,240) По мере возможности регистрации, новых в клинических испытаниях будет рассматриваться лечение PegIFNa как неудачное лечение или улучшит показатель успеха лечения PegIFNa пациентов ранее получавших терапии.

Нерешенные проблемы и дальнейшие задачи

- Когда начинать противовирусную терапию у пациентов с HBeAg-позитивной хронической инфекцией ВГВ
- Правила отмены лечения HBeAg-негативных пациентов, получавших NA.
- Критерии повторного лечения после отмены NA.
- Как ускорить снижение HBSAg при длительном лечении пациентов с помощью NA?
- Улучшение исходных показателей или предикторов лечения на постоянной основе во время длительного лечения у пациентов, получавших PegIFNa.
- Определение риска ГЦК у пациентов во время длительной терапии NA и особенности наблюдения таких пациентов.
- Новые методы лечения с определением возможности отмены терапии с высоким степенем «излечения».
- Как определить «излечение» от инфекции ВГВ? Определение новых целей.
- Биомаркеры для лечения инфекции и для излечения болезни печени.

