

## Хронический HBeAg-негативный гепатит В

Хронический гепатит, вызванный мутантным вариантом HBV, характеризуется наличием в крови anti-HBe, отсутствием HBeAg и более низкой концентрацией HBV по сравнению с HBeAg-положительным ХГВ. Хронический HBeAg-негативный ВГВ — наиболее частая форма в Южной Европе и Азии, в Северной Европе и США он встречается у 10–40% лиц с хронической HBV-инфекцией. Течение HBeAg-негативного ХГВ характеризуется или стойко повышенной активностью АСТ и АЛТ (3- или 4-кратным превышением нормы), что наблюдают у 3–40% пациентов, или флюктуирующей активностью АСТ и АЛТ (45–65%) и редко встречающимися длительными спонтанными ремиссиями (6–15% случаев). Переход HBeAg-негативного ХГВ в неактивную фазу вирусоносительства или самопроизвольное выздоровление почти не встречается.

Наиболее частые варианты сочетания маркеров HBV-инфекции при различных формах ХГВ и в разные фазы хронической инфекции представлены в табл. 2.

**Таблица 2.** Результаты лабораторных исследований при различных вариантах хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита В

Маркер	ОГВ	Перенесенный ВГВ	Иммунитет после вакцинации	Фаза иммунной толерантности или HBeAg-положительная хроническая HBV-инфекция	ХГВ, HBeAg-положительный	ХГВ, HBeAg-негативный	«Носительство HBV» <sup>1</sup> или HBeAg-негативная хроническая HBV-инфекция	Латентная HBV-инфекция
HBsAg	+	–	–	+	+	+	+	–
Anti-HBs	–	+	+	–	–	–	–	–
Anti-HBc-IgG	–/+	+	–	+	+	+	+	+/-
Anti-HBc-IgM	+	–	–	–	–	–	–	–
HBeAg	+/-	–	–	+	+	–	–	–
Anti-HBe	–/+	+	–	–	–	+	+	–
ДНК HBV	+	–	–	+++	++	+	+/-	+/-

Скрининговое обследование для обнаружения HBV рекомендует-ся лицам, имеющим повышенный риск заражения парентеральными вирусными гепатитами (группы риска); лицам, которые могут стать источником инфекции для других (в силу выполнения ими своих профессиональных обязанностей или нахождения в условиях, способ-

ствующих передаче инфекции); лицам, относящимся к категориям, включенным в государственные скрининговые программы. Основным скрининговым маркером ВГВ является HBsAg, для обнаружения которого следует использовать высокочувствительные диагностические тест-системы (с рекомендуемой аналитической чувствительностью 0,01–0,1 МЕ/мл). Перечисленные выше группы лиц регламентируются санитарно-эпидемиологическими правилами и другими документами по профилактике и эпидемиологическому надзору за гепатитами В и С и представлены в Приложении 4.

### **Молекулярно-биологические методы, используемые при уточнении диагноза и значимые для выработки лечебной тактики больных хроническим гепатитом В**

**Определение ДНК HBV** (качественное исследование) позволяет выявлять хроническую форму HBV-инфекции, скрытые (латентные) формы ВГВ и мутантные по HBsAg штаммы вируса. Кроме того, качественное и количественное исследование на ДНК HBV проводят для оценки вирусологического ответа при лечении аналогами нуклеозидов/нуклеотидов. Для мониторинга противовирусной терапии необходимо использовать высокочувствительные (ультрачувствительные) тесты, аналитическая чувствительность которых составляет не менее 20 МЕ/мл.

Качественное исследование на ДНК HBV проводят:

- контактным лицам в очаге ВГВ;
- донорам крови, органов и тканей;
- больным с признаками хронического гепатита неуточненной этиологии;
- больным с подозрением на латентную форму ХГВ;
- лицам, у которых выявляются anti-HBc при отсутствии HBsAg, перед проведением и в процессе иммуносупрессивной терапии (каждые 1–3 мес);
- больным ХГВ во время лечения аналогами нуклеозидов/нуклеотидов.

**Количественное определение ДНК HBV** — уровень вирусной нагрузки измеряют в международных единицах на 1 мл (МЕ/мл). Соотношение между ранее используемыми единицами (копиями) и МЕ в тест-системах разных производителей может быть различным — от 1,5 до 8 (при отсутствии данных о коэффициенте принято использовать усредненное значение 5, т.е. 1 МЕ = 5 копиям). Большинство современных

тестов для количественного определения ДНК HBV основано на ПЦР в реальном времени и имеет широкий линейный диапазон измерений — от 5–200 МЕ/мл до  $10^8$ – $10^9$  МЕ/мл. Количественное определение ДНК HBV является принципиально важным условием обследования всех больных ХГВ. Этот анализ используется для уточнения фазы течения заболевания (ХГВ, неактивное носительство HBV), а также для мониторинга эффективности противовирусного лечения.

**Определение генотипа HBV.** Не только клиническое течение и исход ХГВ могут зависеть от генотипа HBV, генотип HBV является также фактором, от которого может зависеть эффективность противовирусного лечения. При лечении пегилированными (Пег)ИФН HBeAg-позитивного ХГВ наблюдается более высокая частота сероконверсии по HBeAg у пациентов с генотипом А, чем у пациентов с генотипами С и D. У HBeAg-негативных пациентов с генотипом D снижение концентрации ДНК HBV менее чем в 100 раз при отсутствии какого-либо снижения концентрации HBsAg на 12-й неделе лечения Пег-ИФН свидетельствует о низкой вероятности ответа на лечение. Выявлено, что генотип HBV не влияет на вирусологический ответ при лечении аналогами нуклеозидов/нуклеотидов.

Определение генотипа HBV пока не вошло в рутинную практику, однако становится все более доступным. В настоящее время в РФ уже имеются зарегистрированные диагностические тест-системы для генотипирования HBV на основе ПЦР в реальном времени. Учитывая имеющиеся данные, определение генотипа HBV может быть рекомендовано при планировании противовирусного лечения препаратами Пег-ИФН.

## **Определение мутаций устойчивости вируса гепатита В к противовирусным препаратам**

Лекарственная устойчивость (резистентность) — природная или приобретенная способность возбудителя болезни сохранять жизнедеятельность при воздействии на него лекарственных средств. Аналоги нуклеозидов/нуклеотидов ингибируют РНК-зависимую ДНК-полимеразу (обратную транскриптазу) HBV, встраиваясь в вирусный геном в процессе обратной транскрипции, и таким образом подавляют вирусную репликацию. При возникновении некоторых точечных мутаций в гене полимеразы HBV (мутаций устойчивости) аналоги нуклеозидов/нуклеотидов теряют способность встраиваться в растущую цепь ДНК вследствие конформационного изменения локуса связывания фермента. Наиболее

хорошо изученные мутации устойчивости и их влияние на чувствительность вируса к противовирусным препаратам приведены в табл. 3.

**Таблица 3.** Мутации устойчивости и чувствительность вируса гепатита В к противовирусным препаратам

Вариант мутаций в геноме HBV	Степень чувствительности к препарату			
	LAM	TBV	ETV	Тенофовир
M204I/V	R	R	I	S
N236T	S	S	S	I
A181T/V	R	R	S	I
A181T/V+N236T	R	R	S	R
L180+M204I/V ±I169T±V173L±M250V	R	R	R	S
L180M+M204I/V ±T184G±S202I/G	R	R	R	S

**Примечания:** S — вирус чувствителен к препарату; R — вирус устойчив к препарату; I — чувствительность вируса к препарату снижена, возможно возникновение устойчивости.

Мутации устойчивости обозначаются номером позиции аминокислоты в домене обратной транскриптазы, причем аминокислота дикого типа указывается слева от номера, а вариант мутации устойчивости — справа.

Риск развития резистентности значительно отличается для разных препаратов (см. раздел «Противовирусное лечение ХГВ»). Перед началом противовирусного лечения исследование на наличие мутаций резистентности рекомендуется в том случае, если пациент ранее уже получал препараты из группы аналогов нуклеозидов/нуклеотидов и лечение оказалось неэффективным или было прервано по другим причинам. В ходе противовирусного лечения данное исследование рекомендуется, если наблюдаются признаки первичной резистентности или вирусологического прорыва.

## **Инструментальные методы, используемые при уточнении диагноза и значимые для выработки лечебной тактики у больных хроническим гепатитом В**

### **Морфологическая диагностика поражения печени при хроническом гепатите В**

Морфологическая оценка степени активности и стадии ХГВ проводится по результатам пункционной биопсии печени (ПБП). Являясь широкодоступным и в целом безопасным методом оценки морфоло-

гических изменений печени, ПБП позволяет оценить локализацию и распространенность фибротического процесса и некрвоспалительных изменений органа. Результаты ПБП легко интерпретируются и поддаются полуколичественной оценке. ПБП может выполняться в динамике болезни для определения прогрессирования поражения печени, кроме того, позволяет оценить вклад сопутствующих заболеваний (стеатогепатита, гемохроматоза, аутоиммунного гепатита и т.д.) в патологический процесс и их влияние на течение болезни и эффективность лечения.

Необходимо помнить, что у ПБП есть ряд ограничений, в частности имеют значение опыт врача, проводящего пункцию, и морфолога, оценивающего морфологические изменения; малый объем полученных образцов ткани печени снижает качество диагностики. Необходимо учитывать инвазивность процедуры и дискомфорт для пациентов, риск развития определенных осложнений.

Для интерпретации результатов ПБП используют полуколичественные шкалы определения активности патологического процесса в печени и фиброза (*Knodell, Ishak, METAVIR*) (см. Приложения 5 и 6).

Показания к ПБП при хроническом вирусном гепатите: необходимость определения стадии заболевания и прогноза при отсутствии противовирусной терапии, решение вопроса о наличии строгих показаний к назначению противовирусной терапии.

ПБП как «золотой стандарт» диагностики хронических гепатитов требует строгого выполнения ее правил в условиях специализированных отделений и наличия квалифицированных морфологов (см. Приложение 7).

В последние годы внедрены в клиническую практику неинвазивные методы оценки фиброза, прежде всего, эластометрия.

На основании результатов исследований, проведенных за рубежом и в России, доказана диагностическая точность эластометрии (эластографии) и лабораторных тестов крови — ФиброТеста и ФиброМетра V — в неинвазивной оценке стадий фиброза печени. Комбинация эластометрии и лабораторных тестов повышает точность оценки стадии фиброза.

Эластометрия — исследование, которое проводится на аппарате *FibroScan* и позволяет судить об изменении эластических свойств печени на основании отраженных вибрационных импульсов и последующего их компьютерного анализа. Применение эластометрии возможно на всех стадиях фиброза печени (F0—F4) у больных ХГВ.

Необходимо помнить, что при избыточной массе тела (индекс массы тела —  $>35 \text{ кг/м}^2$ ), выраженном стеатозе печени и высокой биохимической активности (АЛТ/АСТ выше верхнего лимита нормы в 3 раза и более) интерпретация результатов должна проводиться с учетом того, что показатели измерений, на основании которых диагностируется стадия фиброза печени, могут быть завышены.

ФиброТест (компонент диагностической панели ФиброАктиТеста и ФиброМакса) включает 5 не коррелирующих между собой биохимических показателей:  $\alpha_2$ -макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А1,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазу и общий билирубин, которые позволяют оценивать выраженность фиброза с помощью дискриминантной функции.

ФиброТест позволяет дифференцировать фиброз (F1–F3) от ЦП (F4) у пациентов с ХГВ.

ФиброМетр (компонент диагностической панели ФиброМетра V) включает пять показателей биохимического и клинического анализов крови:  $\alpha_2$ -макроглобулин,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазу, мочевины, протромбиновый индекс (%), тромбоциты, которые позволяют оценивать выраженность фиброза с помощью дискриминантной функции. ФиброМетр позволяет дифференцировать умеренный фиброз (F1–F2) от выраженного фиброза (F3) и ЦП (F4) у пациентов с ХГВ.

Идеальной целью противовирусной терапии как для HBeAg-позитивных, так и для HBeAg-негативных больных ХГВ служит клиренс HBsAg с сероконверсией в anti-HBs (что сопровождается полной ремиссией ХГВ и улучшением долгосрочного прогноза) или без нее, однако это редко достижимая конечная точка терапии ХГВ. Современные методы противовирусной терапии больных ХГВ, к сожалению, редко позволяют достигнуть полной элиминации HBsAg из организма человека с сероконверсией в anti-HBs или без нее, что обусловлено особенностями репликации HBV. Однако профилактика развития основных неблагоприятных исходов ХГВ, обусловленных прогрессированием заболевания, возможна. Продолжительная вирусологическая ремиссия, характеризующаяся стойким подавлением вирусной репликации (неопределяемая чувствительной тест-системой ДНК HBV в крови) в результате противовирусной терапии больных ХГВ, и следующие за авиремией биохимическая ремиссия и гистологическое улучшение многократно уменьшают риск развития неблагоприятных исходов ХГВ — ЦП и ГЦК. Таким образом, именно достижение авиремии на фоне длительной противовирусной терапии как у HBeAg-

позитивных пациентов, не достигших anti-HBe-сероконверсии, так и у HBeAg-негативных пациентов является в настоящее время наиболее достижимой целью противовирусной терапии ХГВ, улучшающей прогноз заболевания. Маркерами эффективности противовирусной терапии являются также клиренс или сероконверсия HBeAg (для HBeAg-позитивных больных), нормализация АЛТ и АСТ, улучшение гистологической картины в ткани печени.

### **Обследование больного хроническим гепатитом В перед началом противовирусной терапии**

Перед началом противовирусного лечения у пациента обязательно определяют тяжесть поражения печени, что оказывает принципиальное влияние на решение о необходимости противовирусной терапии. Для определения степени некровоспалительной активности и стадии фиброза пациентам рекомендуется биопсия печени, ее альтернативой могут служить неинвазивные методы определения фиброза. Качественное и количественное определение ДНК HBV необходимо для установления диагноза ХГВ, принятия решения о назначении лечения и его последующего мониторинга.

Обследование пациента в целях определения тяжести повреждения печени должно также включать исследование клинического анализа крови с обязательным подсчетом тромбоцитов и лейкоцитарной формулы, биохимические тесты (АЛТ, АСТ,  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза, билирубин и его фракции, уровень альбумина), протромбиновое время или международное нормализованное отношение, уровень АФП, УЗИ брюшной полости.

Перед началом противовирусной терапии необходимо исключить другие причины хронического повреждения печени: исследовать маркеры HCV, HDV, ВИЧ; исключить алкогольное, аутоиммунное повреждение печени, метаболические заболевания (стеатоз, стеатогепатит) и т.д. Целесообразно исследовать антитела к HAV и в случае их отсутствия провести вакцинацию против ВГА.

### **Показания к противовирусной терапии больных хроническим гепатитом В**

Показания к противовирусному лечению для HBeAg-позитивных и HBeAg-негативных больных ХГВ одинаковы и основываются на анализе результатов определения уровня вирусной нагрузки, активности АЛТ и тяжести поражения печени, оцениваемой при морфологическом исследовании.

Лечение рекомендуется при повышении активности АЛТ, уровне виремии более 2000 МЕ/мл и индексе гистологической активности или фиброза печени более 1 балла по шкале METAVIR. Если пациент соответствует критериям необходимости назначения лечения по уровню вирусной нагрузки и гистологической активности гепатита, противовирусная терапия может быть начата и при нормальном уровне активности АЛТ. На принятие решения о назначении противовирусной терапии также могут влиять такие факторы, как возраст пациента и его общее состояние, наследственность по ГЦК, внепеченочные проявления ХГВ.

У больных ЦП противовирусная терапия необходима при любом определяемом уровне виремии независимо от активности АЛТ. У больных с уровнем виремии менее 2000 МЕ/мл и активностью печеночного процесса необходимо исключать другую возможную причину поражения печени. Пациенты с декомпенсированным циррозом и определяемым уровнем ДНК HBV требуют незамедлительного начала лечения аналогами нуклеозидов/нуклеотидов. Стойкое подавление репликации ДНК HBV у этой категории больных, как правило, ассоциируется со значительным улучшением клинического течения заболевания.

Выполнение биопсии печени и назначение противовирусной терапии необходимо отдельно рассматривать в следующих клинических ситуациях. Пациенты в иммунотолерантной фазе заболевания (HBeAg-позитивные пациенты в возрасте до 30 лет с постоянно нормальным уровнем АЛТ и высокой вирусной нагрузкой, без признаков заболевания печени, отягощенной наследственности по ЦП или ГЦК) не требуют немедленного выполнения биопсии печени или противовирусной терапии. Они нуждаются в динамическом наблюдении с повторным обследованием каждые 3–6 мес. Если возраст таких пациентов более 30 лет и/или они имеют отягощенный анамнез по ЦП или ГЦК, необходимо рассмотреть вопрос о биопсии печени и возможном назначении лечения.

HBeAg-негативные пациенты с постоянно нормальным значением АЛТ (контроль за АЛТ выполняется в среднем 1 раз в 3 мес в течение не менее 1 года), уровнем ДНК HBV выше 2000 МЕ/мл, но ниже 20 000 МЕ/мл, без очевидных признаков заболевания печени не нуждаются в незамедлительном проведении биопсии печени или лечении. Этим пациентам необходимо тщательное динамическое наблюдение с определением активности АЛТ каждые 3 мес и уровня ДНК HBV каждые 6–12 мес в течение не менее 3 лет. Затем к таким пациентам могут

быть применены те же принципы наблюдения, что и ко всем неактивным носителям HBV-инфекции.

Согласно рекомендациям EASL 2017 г., пациентам с уровнями ДНК ВГВ  $>2000$  МЕ/мл и по крайней мере умеренно выраженным фиброзом лечение можно начинать даже при выявлении нормальных значений АЛТ. Для пациентов, которым невозможно выполнение биопсии печени или которые отказываются от этой процедуры, определение неинвазивных маркеров фиброза печени может помочь в принятии решения, касающегося показаний к терапии.

Пациенты с активным течением ХГВ (HBeAg-позитивные и HBeAg-негативные пациенты с АЛТ выше нормы в 2 раза и уровнем ДНК HBV выше 20 000 МЕ/мл) могут начинать противовирусное лечение без проведения биопсии печени, поскольку, как правило, ее результат не влияет на решение о лечении.

## **Лекарственные препараты, используемые для лечения больных хроническим гепатитом В**

Для лечения ХГВ применяют препараты ИФН и аналоги нуклеозидов/нуклеотидов.

**Интерферон альфа (ИФН- $\alpha$ )** представляет собой семейство различных низкомолекулярных белков, которые синтезируются фибробластами, эпителиальными клетками, гепатоцитами, дендритными клетками, В-лимфоцитами, моноцитами в ответ на вирусную и антигенную стимуляцию. ИФН- $\alpha$  связывается со специфическими мембранными рецепторами на поверхности клеток и индуцирует продукцию большого числа белков (фермента 2'5'-олигоаденилатсинтетазы, протеинкиназы, белка Mx и некоторых других), оказывающих непосредственное ингибирующее влияние на репликацию вирусов. Препарат вводят подкожно. ИФН- $\alpha$  характеризуется широким спектром нежелательных явлений (НЯ), которые встречаются с различной частотой и, как правило, обратимы после прекращения лечения. ИФН- $\alpha$  противопоказан при декомпенсированном ЦП (альбумин — менее 35 г/дл, билирубин — более 35 мкмоль/л, протромбиновый индекс — менее 70%), выраженных психических нарушениях, тяжелых заболеваниях сердца, неконтролируемой артериальной гипертензии, беременности.

Стандартный ИФН- $\alpha$  применяют в дозе 5 млн ЕД ежедневно или 10 млн ЕД 3 раза в неделю.

Рекомендуемая продолжительность лечения при HBeAg-позитивном ХГВ составляет 16–24 нед, при HBeAg-негативном ХГВ — не менее 48 нед.

Пэгинтерферон альфа-2а (Пег-ИФН- $\alpha$ 2а) применяется в дозе 180 мкг, цепэгинтерферон альфа-2b (Пегилированный интерферон альфа-2b<sup>ср</sup>) дозируется по массе тела пациента — 1,5 мг/кг; инъекции выполняют 1 раз в неделю в течение 48 нед. Основные предикторы ответа на терапию ИФН- $\alpha$  — исходно высокая активность АЛТ, низкий уровень виремии, генотип вируса А или В, отсутствие цирроза.

### **Аналоги нуклеозидов/нуклеотидов**

Группа данных препаратов, зарегистрированных в РФ для лечения ХГВ, включает LAM, ETV, TBV и TDF.

Механизм действия этих препаратов основан главным образом на их структурном сходстве с естественными нуклеозидами/нуклеотидами (ложные медиаторы), что позволяет им встраиваться в синтезируемую вирусом при своем размножении цепь РНК или ДНК и блокировать дальнейшее построение молекулы вируса. Препараты применяют внутрь по 1 таблетке 1 раз в сутки.

**LAM** (аналог цитидина) применяют в дозе 100 мг/сут. Для реализации противовирусного эффекта требуется внутриклеточное фосфорилирование неактивной формы LAM в трифосфат. Препарат быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта (максимальная сывороточная концентрация достигается через 0,5–1,5 ч) и обладает хорошей биодоступностью (>80%). Более 70% препарата выводится в неизменном виде с мочой в течение суток после приема внутрь, поэтому больным с нарушением функций почек необходима коррекция с учетом показателей клиренса креатинина согласно инструкции производителя лекарственного препарата.

**ETV** (аналог гуанозина) применяют в дозах 0,5 мг/сут (для первичных больных) и 1 мг/сут (для больных с резистентностью к LAM и пациентов с декомпенсированным ЦП). Рекомендуют принимать препарат натощак, особенно больным с исходной резистентностью к LAM. Препарат выводится из организма преимущественно почками, поэтому у больных с почечной недостаточностью необходима коррекция дозы в зависимости от скорости клубочковой фильтрации, оцениваемой по клиренсу креатинина.

**TBV** (аналог тимидина) применяют в дозе 600 мг/сут. У больных с нарушением функций почек необходима коррекция дозы согласно инструкции производителя лекарственного препарата.

**Тенофовир** (аналог аденина) применяют в дозе 300 мг/сут. У больных с нарушением функций почек необходима коррекция дозы. У всех

больных до начала терапии и, если имеются клинические показания, во время лечения тенофовиром рекомендуется рассчитывать клиренс креатинина. У больных с риском развития нарушений функций почек следует проводить регулярный мониторинг расчетного клиренса креатинина и концентрации фосфора в сыворотке крови. Тенофовир не следует использовать одновременно с нефротоксическими лекарственными средствами или в случае недавнего использования таких препаратов. Безопасность и эффективность применения тенофовира у больных с клиренсом креатинина от 30 до 49 мл/мин не определены, поэтому следует оценивать соотношение потенциальной пользы от терапии тенофовиром и возможного риска токсического воздействия на почки. Если все же есть необходимость использования тенофовира, требуется коррекция интервалов между приемами препарата. У таких больных следует вести тщательное наблюдение за функциями почек.

### **Критерии эффективности противовирусного лечения больных хроническим гепатитом В**

Эффективность противовирусной терапии больных ХГВ оценивают по наличию биохимического, серологического, вирусологического и гистологического ответов. Эти позиции анализируются в определенных временных промежутках как во время лечения, так и после его окончания. Само определение вирусологического ответа отличается в зависимости от этапа противовирусного лечения и используемых препаратов (ИФН или аналогов нуклеозидов/нуклеотидов).

### **Варианты ответов на противовирусную терапию больных хроническим гепатитом В**

**Биохимический ответ** — нормализация активности АЛТ. Оценивается каждые 3 мес в процессе лечения и по его окончании. Устойчивый биохимический ответ — нормальная активность АЛТ в течение не менее 1 года после окончания лечения при исследовании не реже 1 раза в 3 мес.

**Серологический ответ по HBeAg** (применяется только для HBeAg-позитивного ХГВ) — элиминация HBeAg с сероконверсией в anti-HBeAg.

Устойчивый серологический ответ по HBeAg — отсутствие HBeAg с сероконверсией в anti-HBe в течение не менее 1 года после окончания лечения.

**Серологический ответ по HBsAg** (применим ко всем категориям больных ХГВ) — клиренс HBsAg с формированием anti-HBs.

**Вирусологический ответ при лечении препаратами ИФН/Пег-ИФН.** Вирусологический ответ — концентрация ДНК HBV ниже 2000 МЕ/мл. Оценивается на 6-м месяце лечения, по окончании лечения, через 6 и 12 мес после окончания лечения.

Устойчивый вирусологический ответ (УВО) — концентрация ДНК HBV ниже 2000 МЕ/мл в течение не менее 1 года после окончания лечения.

Вирусологический рецидив — возрастание концентрации ДНК HBV выше 2000 МЕ/мл после окончания лечения (если в процессе лечения был достигнут вирусологический ответ).

### **Вирусологический ответ при лечении аналогами нуклеозидов/нуклеотидов**

*Первичная резистентность* — снижение концентрации ДНК HBV менее чем в 10 раз (на 1 lg) от начального уровня на 3-м месяце лечения. *Вирусологический ответ* — неопределяемый уровень ДНК HBV при исследовании тестом с высокой чувствительностью (не ниже 20 МЕ/мл). Оценивается каждые 3–6 мес в зависимости от тяжести поражения печени и используемого препарата. При лечении препаратами с высоким генетическим барьером (ETV, тенофовиром) исследование проводится 1 раз в 6 мес, при лечении препаратами с низким генетическим барьером (LAM, TBV) — 1 раз в 3 мес. Пациентам на стадии ЦП исследование проводится каждые 3 мес вне зависимости от используемого препарата.

*Частичный вирусологический ответ* — определяемая ДНК HBV на 6-м месяце лечения при условии, что ее концентрация снизилась более чем в 10 раз (на 1 lg) от начального уровня.

*Вирусологический прорыв* — подтвержденное возрастание концентрации ДНК HBV более чем в 10 раз (на 1 lg) от минимального уровня, достигнутого в процессе лечения.

*Генотипическая резистентность* — устойчивость HBV к противовирусным препаратам, подтвержденная выявлением мутаций в геноме вируса. Необходимо указать, какая именно из мутаций устойчивости выявлена. Показания к назначению исследования — см. в разделе «Определение мутаций устойчивости HBV к противовирусным препаратам».

*Гистологический ответ* — снижение индекса гистологической активности не менее чем на 2 единицы и отсутствие признаков усугубления фиброза.

*Полный ответ на лечение* — элиминация HBsAg при наличии биохимического и вирусологического ответов. Устойчивый полный ответ — отсутствие HBsAg при сохранении биохимического и вирусологического ответов в течение не менее 1 года после окончания лечения.

### **Предикторы успешного лечения больных хроническим гепатитом В (до начала противовирусной терапии)**

- Для пациентов, лечение которым проводится ИФН/Пег-ИФН, при HBeAg-положительном ХГВ предикторами сероконверсии в anti-HBeAg считаются исходно низкая вирусная нагрузка (ДНК HBV ниже  $2 \times 10^8$  МЕ/мл), высокий уровень АЛТ [в 2–5 раз выше верхней границы нормы (ВГН)]; генотипы А и В ассоциируются с большей частотой сероконверсии в anti-HBe и потерей HBsAg в сравнении с генотипами D и С. При HBeAg-негативном ХГВ четкие прогностические факторы успешного лечения до его инициации отсутствуют.
- Для пациентов, лечение которым проводится аналогами нуклеозидов/нуклеотидов, при HBeAg-положительном ХГВ предикторами сероконверсии в anti-HBeAg служат низкая вирусная нагрузка (ДНК HBV ниже  $2 \times 10^8$  МЕ/мл), высокий уровень АЛТ, высокая активность по данным биопсии печени. Генотип ВГВ не оказывает значимого влияния на вирусологический ответ.

### **Стратегии лечения хронического гепатита В, выбор противовирусного препарата в соответствии с клинико-лабораторной картиной заболевания**

Для лечения ХГВ применяются два класса препаратов: ИФН (стандартный или Пег-ИФН) и аналоги нуклеозидов/нуклеотидов.

Преимуществом ИФН- $\alpha$  является отсутствие генотипической резистентности к лечению, недостатком — широкий спектр противопоказаний к лечению (в том числе декомпенсированный ЦП) и НЯ.

Преимуществами аналогов нуклеозидов/нуклеотидов являются выраженное противовирусное действие (авиремия наблюдается в течение года в 65–80% случаев), удобный режим дозирования и низкая частота НЯ. К недостаткам этой группы препаратов относят быстрый рецидив после отмены лечения, возможность развития резистентности к лече-

нию. Однако ETV и тенофовир, мощные ингибиторы HBV с высоким барьером резистентности, могут с уверенностью использоваться как препараты первой линии терапии. Остальные аналоги нуклеозидов/нуклеотидов применяются в тех случаях, когда ETV и тенофовир недоступны либо в особых группах пациентов. LAM из-за высокой частоты развития резистентных штаммов вируса при длительном применении не относится к препаратам выбора в лечении ХГВ. TBV, мощный ингибитор HBV, демонстрирует низкую частоту развития резистентности в тех случаях, когда исходная вирусная нагрузка менее  $2 \times 10^8$  МЕ/мл для HBeAg-положительных больных и менее  $2 \times 10^6$  МЕ/мл для HBeAg-негативных больных при условии наступления авирусемии через 6 мес терапии.

**Лечение с определенной продолжительностью** проводят Пег-ИФН, который в связи с повышением своей доступности заменил стандартный ИФН, поскольку его применение более удобно (вводят 1 раз в неделю). Курс лечения Пег-ИФН в течение 48 нед в основном рекомендуется HBeAg-положительным пациентам с высокой вероятностью anti-HBe-сероконверсии. Эта форма терапии также может быть назначена HBeAg-негативным пациентам с факторами прогноза успешного лечения и достижения УВО (см. выше).

Комбинация Пег-ИФН с LAM не рекомендуется, так как не дает преимуществ в достижении УВО. Комбинация Пег-ИФН с TBV потенцирует противовирусный эффект, но не рекомендуется в клиническую практику из-за высокого риска развития тяжелой полинейропатии. Информация об эффективности и безопасности комбинации Пег-ИФН с другими аналогами нуклеозидов/нуклеотидов ограничена, и в настоящее время данная комбинация не рекомендуется.

**Лечение с определенной продолжительностью** может быть рекомендовано при назначении аналогов нуклеозидов/нуклеотидов HBeAg-положительным пациентам при условии сероконверсии в anti-HBe, которая у них должна наступить в процессе терапии. Именно этот факт не позволяет планировать длительность противовирусного лечения на его старте, поскольку время наступления сероконверсии в anti-HBe предсказать невозможно.

Если при лечении аналогами нуклеозидов/нуклеотидов HBeAg-положительных больных наступает сероконверсия в anti-HBe, необходимо проведение консолидирующей терапии продолжительностью 12 мес, и в этом случае УВО достигается в 40–80% случаев.

**Долгосрочная терапия аналогами нуклеозидов/нуклеотидов.** Такая стратегия применяется к пациентам с отсутствием прогностических

факторов достижения УВО как до, так и во время терапии, например для HBeAg-положительных больных без сероконверсии в anti-HBe на фоне лечения, а также для HBeAg-негативных больных. Эта же стратегия рекомендуется больным с ЦП независимо от их HBeAg-статуса или достижения сероконверсии в anti-HBe на фоне лечения. Этим группам пациентов в качестве терапии первой линии рекомендуют ETV или тенофовир, при этом целью лечения служит достижение стойкой и продолжительной авиремии. У подавляющего большинства пациентов на фоне приема ETV или тенофовира в течение 3 лет и более поддерживается вирусологическая ремиссия.

### **Оценка эффективности противовирусной терапии аналогами нуклеозидов/нуклеотидов при лечении больных хроническим гепатитом В**

Оценка эффективности противовирусной терапии требует четкого понимания, что означают определения «первичное отсутствие ответа (первичная резистентность)», «частичный вирусологический ответ» и «вирусологический прорыв».

Первичное отсутствие ответа (первичная резистентность) крайне редко встречается при использовании любых аналогов нуклеозидов/нуклеотидов. В такой ситуации в первую очередь необходимо убедиться в том, что пациент действительно следует рекомендациям врача и правильно и регулярно принимает назначенный препарат. Если феномен первичного отсутствия ответа действительно присутствует, необходимо исключить мутации вируса, которые приводят к резистентности, а затем выбрать правильную стратегию лечения.

Частичный вирусологический ответ может встречаться при лечении аналогами нуклеозидов/нуклеотидов с низким барьером резистентности (LAM или TBV). У пациентов на терапии данными препаратами при наличии частичного вирусологического ответа на 24-й неделе необходимо провести смену препарата и назначить ETV или тенофовир. В настоящее время LAM не рассматривается в качестве препарата первой линии из-за его способности вызывать мутации резистентности вируса к данному препарату с дальнейшим снижением эффективности лечения и необходимости перевода больного на другой препарат. Оптимальная лечебная тактика при частичном вирусологическом ответе на ETV или тенофовир в настоящее время четко не определена и обсуждается. Если у таких пациентов наблюдается снижение уровня

ДНК HBV, лечение этими препаратами, имеющими высокий барьер резистентности, можно продолжить и далее после 24 нед, но контроль уровня ДНК HBV должен осуществляться чаще. Наличие резистентности должно быть подтверждено количественным методом выявления ДНК HBV. Вирусологический прорыв при назначении ETV и тенофовира встречается крайне редко и, как правило, связан с нарушением врачебных рекомендаций.

В случае развития резистентности необходимо назначение наиболее эффективного противовирусного препарата, не обладающего перекрестной резистентностью с используемым ранее, чтобы минимизировать риск развития множественной резистентности.

В случае развития резистентности к LAM, TBV или ETV (встречается крайне редко при лечении ETV у не леченных ранее больных) следует либо заменить эти препараты тенофовиром, либо добавить к ним тенофовир.

Резистентность к тенофовиру не описана, но если она появляется и подтверждается (как правило, в этих ситуациях речь идет о мультирезистентности), к лечению добавляют еще один НА (ETV, TBV, LAM) либо выполняют замену тенофовира ETV при условии отсутствия ранее приобретенной резистентности к LAM.

Для пациентов с резистентностью к LAM в прошлом и развитием резистентности к тенофовиру предпочтительно добавление к лечению ETV, а не замена его данным препаратом.

### **Контроль лабораторных показателей при противовирусной терапии**

На фоне лечения ИФН/Пег-ИФН общеклинический анализ крови и уровень активности сывороточной АЛТ должны исследоваться каждый месяц, уровень тиреотропного гормона — каждые 3 мес.

При HBeAg-позитивном ХГВ кровь на наличие HBeAg, anti-HBeAg, ДНК HBV должна быть исследована на 6-м и 12-м месяцах лечения, а также через 6 и 12 мес после его окончания. Лечение можно считать успешным, если по его окончании сохраняются устойчивая сероконверсия HBeAg в anti-HBe, нормальный уровень активности АЛТ и уровень ДНК HBV ниже 2000 МЕ/мл. Тем не менее пациенты с сероконверсией в anti-HBe требуют длительного наблюдения из-за вероятности обратной сероконверсии в HBeAg или развития HBeAg-негативного ХГВ. Через 12 мес после anti-HBe-сероконверсии у пациентов с неопределяемым уровнем ДНК HBV необходимо исследовать HBsAg, поскольку у таких пациентов наблюдается отсроченное исчезновение HBsAg. Если

пациент становится HBsAg-негативным, необходимо исследование на anti-HBs. Если у пациентов на фоне 3–6 мес лечения Пег-ИФН наблюдается быстрое снижение концентрации ДНК HBV и/или HBsAg, вероятность успешного результата повышается.

Напротив, если у HBeAg-позитивных пациентов, получающих Пег-ИФН, уровень HBsAg не снижается до уровня менее 20 000 МЕ/мл или вообще не происходит какой-либо динамики его уровня к 3-му месяцу лечения, вероятность достижения anti-HBe-сероконверсии можно считать очень низкой, что дает основание рассматривать вопрос о прекращении лечения Пег-ИФН. Однако в отличие от доказанного предсказательного значения темпов снижения уровня ДНК HBV на фоне лечения изучение роли динамики уровня HBsAg в мониторинге эффективности противовирусной терапии требует дальнейших исследований.

При HBeAg-негативном ХГВ уровень ДНК HBV в крови необходимо исследовать на 6-м и 12-м месяцах лечения, а также через 6 и 12 мес после его окончания. УВО с уровнем ДНК HBV менее 2000 МЕ/мл обычно ассоциируется с ремиссией заболевания. Достижение неопределяемого уровня ДНК HBV можно рассматривать как идеальный вариант УВО с высокой вероятностью последующего клиренса HBsAg, определение которого необходимо выполнить через 12 мес после окончания терапии, и в случае отсутствия HBsAg в крови проводится тестирование на наличие anti-HBs.

Пациенты с УВО после терапии Пег-ИФН (неопределяемым уровнем ДНК HBV через 12 мес после ее окончания) должны наблюдаться длительно, поскольку сохраняется риск реактивации заболевания, хотя с каждым последующим годом этот риск уменьшается. Частота клиренса HBsAg имеет тенденцию к увеличению после отмены терапии Пег-ИФН при условии сохранения УВО.

### **Правила прекращения терапии аналогами нуклеозидов/нуклеотидов у HBeAg-позитивных пациентов**

Терапия аналогами нуклеозидов/нуклеотидов может быть прекращена у пациентов без ЦП при условии устойчивой сероконверсии HBeAg в anti-HBe в отсутствие определяемых уровней ДНК и завершивших 12-месячный курс консолидирующей терапии, либо при клиренсе HBsAg. Однако таким пациентам требуется тщательный мониторинг после отмены НА.

Исследование HBeAg и anti-HBe необходимо выполнять каждые 6 мес, уровень ДНК HBV должен исследоваться каждые 3–6 мес в период лечения в зависимости от применяемых препаратов. Исследование ДНК HBV должно выполняться через 3 мес от начала терапии аналогами нуклеозидов/нуклеотидов для оценки вирусологического ответа и далее каждые 3–6 мес. В период лечения ETV и тенофовиром интервалы измерений уровня ДНК HBV могут быть увеличены при условии эффективности терапии и высокой комплаентности. Подавление репликации ДНК HBV до неопределяемого уровня с последующей сероконверсией HBeAg в anti-HBe ассоциируется с биохимическим и гистологическим ответом. В большинстве международных рекомендаций по лечению ХГВ отмечается, что лечение аналогами нуклеозидов/нуклеотидов может быть закончено через 12 мес после сероконверсии HBeAg в anti-HBe, однако у части пациентов возникает необходимость в возобновлении противовирусной терапии из-за рецидива виремии и/или обратной сероконверсии anti-HBe в HBeAg.

**Длительная терапия ХГВ аналогами нуклеозидов/нуклеотидов.** Для того чтобы избежать резистентности к лечению, ДНК HBV не должна выявляться в крови пациента (неопределяемый уровень — менее 10–15 МЕ/мл), следовательно, мониторинг этого показателя — необходимое условие лечения.

В целом лечение аналогами нуклеозидов/нуклеотидов может/должно продолжаться длительно (до клиренса HBsAg с или без последующей сероконверсии в anti-HBs), особенно у пациентов с наличием тяжелого фиброза или ЦП. Так же как и при лечении ИФН, при лечении аналогами нуклеозидов/нуклеотидов необходимо контролировать HBsAg с 12-месячным интервалом после сероконверсии HBeAg в anti-HBe, но следует отметить, что клиренс HBsAg при данной терапии наблюдается редко во время или после ее окончания (не более чем в 5% случаев через 5 лет терапии).

**Критерии прекращения лечения аналогами нуклеозидов/нуклеотидов у HBeAg-негативных пациентов** не разработаны, лечение должно продолжаться длительно, до клиренса HBsAg с или без последующей сероконверсии в anti-HBs.

В рекомендациях EASL, 2017 отмечено, что вопрос о прекращении терапии НА у отдельных HBeAg-негативных пациентов без цирроза, которые достигли долгосрочного ( $\geq 3$  лет) подавления вируса на фоне терапии НА, можно рассматривать в том случае, если таким пациентам гарантирован тщательный мониторинг после завершения применения НА.