

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель Министра

_____ Д.Л. Пиневиц

« » _____ 20__ г.

Регистрационный № 116-1114

МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В
инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ:

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»

АВТОРЫ:

к.м.н., доцент Данилов Д.Е., д.м.н., профессор Карпов И.А., Литвинчук Д.В., Козаченко М.Г., асс. Грибок И.А.

Минск, 2014

Настоящая инструкция по применению (далее - инструкция) рассматривает терапию хронического вирусного гепатита В, с детализацией лечения в некоторых группах пациентов, например, с компенсированным и декомпенсированным циррозом печени, беременных, пациентов с ко-инфекцией ВГС, ВГД, ВИЧ-инфекцией. Инструкция содержит показания к проведению терапии, различные терапевтические схемы и эффективность терапии при этих схемах.

Настоящая инструкция предназначена для врачей-инфекционистов, врачей-терапевтов, оказывающих медицинскую помощь пациентам с хроническим вирусным гепатитом В.

Показания к применению: хронический вирусный гепатит В.

Противопоказания к применению: нет.

Описание технологии:

На сегодняшний день около трети населения планеты имеет серологические маркеры HBV инфекции, и около 350-400 миллионов людей являются носителями поверхностного антигена (HBsAg). Варианты клинических проявлений и течения хронической HBV инфекции весьма разнообразны: она может протекать как в виде неактивного носительства, так и в виде прогрессирующего хронического гепатита В, способствующему развитию цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Декомпенсация HBV-ассоциированных заболеваний печени, а также ГЦК, являются причиной более 1 миллионов смертей в год и 5-10% случаев трансплантации печени. В зависимости от наличия антигена "е", хронический вирусный гепатит В (ХВГВ) принято подразделять на HBeAg-позитивный ХВГВ и HBeAg-негативный ХВГВ. Превалирование HBeAg-негативных форм данного инфекционного заболевания в течение последнего десятилетия является, скорее всего, результатом увеличения среднего возраста HBV-инфицированных и увеличением числа мутаций резистентности. Имеются достоверные данные в пользу того, что частота осложнений и смертность при ХВГВ напрямую связана с уровнем вирусной нагрузки (например, исследование REVEAL). Так, вероятность формирования цирроза в течение 5 лет без этиотропного лечения у пациентов с ХВГВ составляет от 8% до 20%. У пациентов без лечения риск последующей декомпенсации по прошествии 5 лет после формирования цирроза составляет 20%. Пятилетняя выживаемость пациентов с прогрессирующим HBV-ассоциированным циррозом без этиотропной терапии составляет всего 14-35%. По данным ВОЗ имеется четкая прямая корреляция между инфицированностью населения определенного региона ВГВ и частотой встречаемости ГЦК. Ассоциация с ВГВ настолько сильна, что случаи гепатоцеллюлярной карциномы

описаны даже у тех пациентов, у которых достигнута элиминация HBs антигена, даже при отсутствии цирроза.

Задачами терапии при ХВГВ являются улучшение качества жизни пациента и уменьшение смертности путем предотвращения прогрессирования заболевания в цирроз, декомпенсации уже имеющегося цирроза, а также снижения риска развития ГЦК. Необходимо постоянно удерживать репликацию HBV на максимально низком уровне, что ведет к снижению гистологической активности ХВГВ, уменьшает риск формирования цирроза и ГЦК, особенно у пациентов без цирроза. Однако полная эрадикация хронической HBV инфекции невозможна вследствие сохранения вируса в ядрах пораженных гепатоцитов в виде ковалентно закрытой кольцевидной ДНК (cccDNA). Следует отметить, что этот факт может объяснить механизмы реактивации HBV. Более того, интеграция генома HBV в геном хозяина может благоприятствовать онкогенезу, в частности, формированию ГЦК.

Терапия должна обеспечивать такой уровень вирусологической супрессии, который приведет к биохимической ремиссии, гистологическому улучшению и предотвращению осложнений. В идеале терапия должна привести к клиренсу HBsAg, что, однако, не всегда достижимо на современном этапе. Более прагматичным является достижение стойкого вирусологического ответа, т.е. авиремии. Возможны следующие виды ответа на этиотропную терапию:

- биохимический;
- серологический;
- вирусологический;
- морфологический.

Все варианты ответа могут быть оценены несколько раз, как на протяжении терапии, так и после её завершения. Следует отметить, что критерии вирусологического ответа варьируют от того, когда они определяются (во время или после лечения), а также от того, какие лекарственные средства используются.

Биохимическая эффективность

Критерием биохимического ответа является нормализация уровня АЛТ. В связи с тем, что активность АЛТ часто колеблется, для подтверждения стойкого биохимического ответа требуется наблюдение не менее 1 года после окончания терапии с определением активности АЛТ каждые 3 мес. Следует помнить, что иногда оценка биохимического ответа затруднена ввиду того, что у некоторых пациентов с ХВГВ могут возникать транзиторные (продолжительностью менее 3 месяцев) подъемы уровня АЛТ в течение первого года после завершения лечения. В этом

случае является целесообразным дополнительно наблюдать таких пациентов в течение 2 лет для подтверждения стойкой биохимической ремиссии.

Серологическая эффективность

Понятие серологического ответа по HBeAg применимо только для пациентов с HBeAg-позитивным ХВГВ, и характеризуется клиренсом HBeAg и сероконверсией в анти-HBe.

Серологический ответ по HBsAg возможен у всех пациентов с ХВГВ и характеризуется клиренсом HBsAg и образованием анти-HBs.

Вирусологическая эффективность

Критерии вирусологического ответа зависят от выбранной схемы этиотропной терапии.

Вирусологический ответ на терапию интерфероном (ИФН)/ пегилированным интерфероном (ПегИФН):

- Первичная резистентность к ИФН/ПегИФН не описана.
- Под вирусологическим ответом понимают концентрацию ДНК HBV меньше 2000 МЕ/мл. Обычно оценку проводят на 6 месяце и в конце терапии, а также на 6 и 12 месяце после завершения терапии.
- Критерием устойчивого вирусологического ответа является уровень ДНК HBV менее 2000 МЕ/мл на протяжении как минимум 12 месяцев после завершения курса лечения.

Вирусологический ответ на терапию нуклеоз(-т)идными аналогами (НА):

- Под первичной резистентностью к НА понимают снижение концентрации ДНК HBV менее $1 \log_{10}$ МЕ/мл от исходной после 3 месяцев терапии.
- Критерием вирусологического ответа является отсутствие ДНК HBV по результатам ПЦР исследования. Необходимо использовать высокочувствительную ПЦР, результат оценивается каждые 3-6 мес. во время лечения.
- Частичным вирусологическим ответом считают ситуацию, когда концентрация ДНК HBV у пациентов с высокой приверженностью к лечению снижается более чем $1 \log_{10}$ МЕ/мл, но по прошествии 6 месяцев терапии всё ещё определяется.
- Вирусологический прорыв (рецидив – после окончания курса терапии) – понятие, характеризующее увеличение концентрации ДНК HBV более чем на $1 \log_{10}$ МЕ/мл по сравнению с самой низкой концентрацией ДНК на протяжении всей терапии; часто может предшествовать биохимическому прорыву – повышению уровня АЛТ.

На сегодняшний день считается, что аналоги нуклеоз(-т)идов в большинстве случаев следует принимать неопределенно долго, потенциально пожизненно. Однако они могут быть отменены в некоторых случаях. Например, при достижении устойчивого вирусологического ответа, сохраняющегося после завершения курса терапии (определяется точно так же, как и для терапии ИФН - снижение ДНК HBV меньше 2000 МЕ/мл на протяжении, как минимум, 12 месяцев после завершения курса терапии).

Морфологическая эффективность:

Определяется как снижение активности воспалительно-некротического процесса (на 2 балла по шкале НАI или Ishak) без усиления выраженности фиброза по сравнению с исходными данными.

В настоящее время все больше доказательств в пользу того, что ***длительная терапия НА не только препятствует прогрессии заболевания, но и обладает положительным морфологическим эффектом, приводя к регрессии фиброза и цирроза.*** В отчете исследований 3 фазы сравнения тенофовира с адефовиром, включившем 348 пациентов, которым была выполнена биопсия перед началом терапии, а также после 5 лет лечения, показано, что у 51% пациентов наблюдалось уменьшение степени фиброза на 1 степень или более, а у 71 из 96 (74%) пациентов с циррозом доказана регрессия цирроза.

Полный ответ:

Стойкий вирусологический ответ после окончания лечения в сочетании с исчезновением HBsAg.

Показания к лечению.

В общих чертах показания к лечению как пациентов с HBeAg-положительным ХВГВ, так и пациентов с HBeAg-негативным ХВГВ примерно одинаковы. Они базируются на комбинации следующих трех критериев: концентрация ДНК HBV, уровень АЛТ, степень активности процесса в печени.

Считается, что лечение следует начинать, если: концентрация ДНК HBV выше 2000 МЕ/мл; АЛТ больше верхней границы нормы; тяжесть поражения печени характеризуется активным воспалением средней или высокой степени (A2-A3), или проявлениями фиброза умеренной выраженности (F2 и выше по METAVIR). При наличии вирусологических и гистологических критериев лечение должно быть начато даже при нормальной активности АЛТ.

У пациентов с ДНК HBV > 20000 МЕ/мл и повышенными АЛТ более, чем в 2 раза от нормальных значений биопсия печени является

необязательной, таким пациентам необходимо инициировать терапию.

В случаях, когда ДНК HBV < 20000 МЕ/мл, но > 2000 МЕ/мл, а также незначительном повышении АЛТ, для принятия решения необходима биопсия печени, особенно у пациентов старше 40 лет. У пациентов, отказывающихся от биопсии печени, возможно использование неинвазивных методик.

Немедленная биопсия печени и противовирусная терапия не требуются у *HBeAg негативных пациентов со стойко нормальной активностью АЛТ* (определение каждые 3 мес., как минимум, на протяжении года) и уровнем ДНК более 2000 МЕ/мл, но менее 20000 МЕ/мл без признаков поражения печени. В таких случаях обязательно наблюдение в течение не менее 3 лет с определением активности АЛТ каждые 3 мес. и уровня ДНК HBV каждые 6-12 мес. После 3 лет наблюдение должно проводиться пожизненно, как и у всех лиц с неактивным HBV. Может быть полезно использование неинвазивных оценок выраженности фиброза.

Пациенты *с активным ХВГВ*. Лечение можно начинать без биопсии печени у HBeAg позитивных и HBeAg негативных пациентов с уровнем АЛТ более 2 верхних границ нормы и ДНК HBV более 20000 МЕ/мл. В случае начала лечения без биопсии настоятельно рекомендуется неинвазивное обследование для оценки степени фиброза (для подтверждения или исключения цирроза печени).

Пациентам *с компенсированным циррозом печени* и наличием ДНК HBV в сыворотке показана терапия даже при нормальной активности АЛТ.

У пациентов *с декомпенсированным циррозом печени* и наличием ДНК HBV в сыворотке показано немедленное начало терапии аналогами нуклеоз(т)идов. В случаях с развитием тяжелой печеночной недостаточности параллельно с этиотропной терапией необходимо рассматривать трансплантацию печени.

Терапевтические стратегии.

Разработано две стратегии лечения как HBeAg-позитивных, так и HBeAg-негативных пациентов с HBV-инфекцией:

- 1) курсовое лечение ИФН/ПегИФН;
- 2) длительное, зачастую пожизненное, лечение нуклеоз(т)идными аналогами.

Терапевтические стратегии различаются по направленности.

Применение *лекарственных средств интерферона-α (ИФН-α)*, направлено в первую очередь на стимуляцию иммунитета пациента, эти

лекарственные средства обладают иммуномодулирующей и противовирусной активностью. В странах Европы, также как и в Беларуси, для лечения ХВГВ зарегистрирован только ПегИФН- $\alpha 2a$.

ПегИФН может быть настоятельно рекомендован молодым пациентам, особенно тем, кто воздерживается от лечения большой продолжительности, а также молодым женщинам, которые планируют семью в ближайшие 2-3 года.

Назначение **нуклеозидных/нуклеотидных аналогов** (НА) ставит перед собой цель прямого воздействия на вирус гепатита В: L-нуклеозидов (ламивудин, телбивудин); ациклических нуклеозидных фосфонатов (тенофовир).

Вместе с тем, имеются отдельные лекарственные средства (деоксигуанозиновый аналог – энтекавир, ациклический нуклеозидный фосфонат - адефовир), которые в настоящее время не имеют в Республике Беларусь регистрации для применения. По завершении процедуры регистрации данные лекарственные средства могут быть использованы в соответствии с инструкцией по применению.

Эффективность современных схем терапии.

НВеАg-позитивные пациенты.

Частота ответа через 6 месяцев после 12-месячной терапии ПегИФН и через 12 месяцев терапии НА представлена в таблице 1.

Таблица 1. Результаты основных исследований терапии НВеАg-позитивного хронического гепатита В через 6 месяцев после окончания 12-месячного лечения ПегИФН-альфа и через 12 месяцев лечения аналогами нуклеоз(-т)идов

	ПегИФН	Аналоги нуклеозидов		Аналоги нуклеотидов
	ПегИФН-2a	Ламивудин	Телбивудин	Тенофовир
Доза ^a	180 мкг	100 мг	600 мг	245 мг
Анти-НВе-сероконверсия, %	32	16-18	22	21
Уровень ДНК НВV < 60-80 МЕ/мл, %	14	36-44	60	76
Нормализация активности АЛТ, ^b %	41	41-72	77	68
Исчезновение НВsAg, %	3	0-1	0,5	3

^a ПегИФН вводили подкожно 1 раз в неделю, а аналоги нуклеоз(-т)идов назначали внутрь по 1 таблетке ежедневно.

^b В разных исследованиях использовали неодинаковые критерии нормы АЛТ (снижение активности АЛТ $\leq 1,25$ ВГН (верхняя граница нормы) в исследованиях энтекавира и до $\leq 1,3$ ВГН в исследовании телбивудина).

НВеAg-негативные пациенты.

Частота ответа через 6 месяцев после 12-месячного лечения ПегИФН и через 12 месяцев после лечения НА представлена в таблице 2.

Таблица 2. Результаты основных исследований терапии НВеAg-негативного хронического гепатита В через 6 месяцев после окончания 12-месячного лечения ПегИФН-альфа и через 12 месяцев лечения аналогами нуклеоз(-т)идов

	Пег ИФН	Аналоги нуклеозидов		Аналоги нуклеотидов
	ПегИФН-2а	Ламивудин	Телбивудин	Тенофовир
Доза ^а	180 мкг	100 мг	600 мг	245 мг
Уровень ДНК HBV < 60-80 МЕ/мл, %	19	72-73	88	93
Нормализация активности АЛТ, ^б %	59	71-79	74	76
Исчезновение HBsAg, %	4	0	0	0

^аПегИФН вводили подкожно 1 раз в неделю, а аналоги нуклеоз(-т)идов назначали внутрь по 1 таблетке ежедневно.

^бВ разных исследованиях использовали неодинаковые критерии нормы АЛТ (снижение активности АЛТ $\leq 1,25$ ВГН (верхняя граница нормы) в исследованиях энтекавира и до $\leq 1,3$ ВГН в исследовании телбивудина).

Доказано, что вероятность анти-НВе сероконверсии после лечения ПегИФН была выше в случае пациентов с генотипами HBV А и В, чем у пациентов с генотипами HBV С и D.

Азиатско-Тихоокеанская Ассоциация Изучения Заболеваний Печени (APASL) в целях избежания печеночной декомпенсации за счет вторичного подъема уровня АЛТ после начала интерферонотерапии, не рекомендует инициировать терапию интерфероном у пациентов с начальными уровнями АЛТ более чем в 5 раз выше нормальных значений, в таких случаях нужно рассмотреть терапию АН.

Терапия ИФН/ПегИФН. Факторы, которые следует учитывать во время лечения:

У **НВеAg-позитивных** пациентов уровень НВеAg и anti-НВе в сыворотке следует определять через 6 и 12 месяцев после начала лечения и через 6 и 12 месяцев после его окончания. Желаемый результат – стойкая НВе-сероконверсия в сочетании с нормализацией активности АЛТ и уровнем ДНК HBV в сыворотке ниже 2000 МЕ/мл. Оптимальный результат – неопределяемый методом ПЦР уровень ДНК HBV в сыворотке в период последующего наблюдения: при этом высока вероятность исчезновения HBsAg. Оценку уровня HBsAg следует проводить через 12 месяцев после НВе-сероконверсии, если ДНК HBV не определяется, поскольку частота исчезновения HBsAg после окончания

курса лечения возрастает с течением времени. После исчезновения HBsAg следует определить anti-HBs. В случае быстрого снижения уровня ДНК HBV или HBsAg через 3 или 6 месяцев лечения ПегИФН вероятность ответа на терапию выше.

У HBeAg-положительных пациентов, если в течение 12 недель концентрация ДНК HBV снижается до <20000 МЕ/мл, вероятность анти-HBe сероконверсии составит 50%; *иммунологически спровоцированный подъем АЛТ* после снижения уровня ДНК HBV также ассоциирован с высокой вероятностью анти-HBe сероконверсии.

Результаты последних исследований показывают, что снижение концентрации HBsAg до 1500 МЕ/мл и менее в течение первых 12 недель лечения является достоверным предиктором анти-HBe сероконверсии, в то время как концентрация HBsAg более 20000 МЕ/мл ассоциирована с очень низкой вероятностью последующей анти-HBe сероконверсии. По концентрации HBeAg на 24 неделе лечения также можно судить о вероятности анти-HBe сероконверсии.

Снижение ДНК HBV до <20000 МЕ/мл к 12 неделе лечения у *HBeAg-негативных* пациентов сопряжено с последующим устойчивым ответом в 50% случаев.

Сочетание отсутствия снижения концентрации HBsAg и снижения $<2 \log_{10}$ МЕ/мл ДНК HBV считается предиктором отсутствия ответа среди европейской группы HBeAg-негативных пациентов с HBV генотипом D.

Курсовое лечение ПегИФН предпочтительнее лечения стандартным ИФН ввиду удобства первого (одна инъекция в неделю), а также более высокой эффективности за счет постоянной концентрации действующего вещества. 48-недельный курс терапии ПегИФН в первую очередь следует рекомендовать HBeAg-положительным пациентам, так как такой курс обеспечивает наиболее высокую вероятность последующей анти-HBe сероконверсии.

Во время терапии ПегИФН необходимо контролировать общий и биохимический анализы крови с периодичностью не реже 1 раза в 4 недели, тиреотропный гормон каждые 12 недель, ДНК HBV каждые 12 недель. Кроме того, необходимо количественное определение HBsAg на 12 неделе. Для HBeAg-положительных контроль HBeAg и anti-HBe каждые 12 недель или 24 недели.

После завершения курса ПегИФН необходимо контролировать общий и биохимический анализы крови, HBeAg и anti-HBe (для HBeAg-положительных) каждые 12 недель в первые 24 недели после лечения. APASL рекомендует контроль АЛТ и ДНК HBV ежемесячно в первые 3 месяца

после окончания терапии, а затем каждые 3 месяца на протяжении первого года. Необходимо определять HBsAg каждые 6-12 месяцев у пациентов с HBeAg-сероконверсией и неопределяемым уровнем ДНК HBV.

Применение сочетания ПегИФН с ламивудином не имеет преимуществ перед монотерапией ПегИФН.

Комбинированное применение ПегИФН и телбивудина обладает выраженным противовирусным эффектом, но такое сочетание запрещено ввиду высокой вероятности развития тяжелой полинейропатии. Исходя из вышеизложенного, применять ПегИФН в сочетании с ламивудином или телбивудином не рекомендуется. Перспективные исследования сочетанной терапии с другими НА ведутся, в первую очередь рассматривают сочетания ПегИФН с тенофовиром.

Критерии неэффективности ПегИФН во время лечения:

Если на фоне лечения ПегИФН через 3 месяца у ***HBeAg-положительных пациентов*** не удастся достичь уровня HBsAg < 20000 МЕ/мл или какого-либо уменьшения уровня HBsAg, вероятность HBe-сероконверсии мала. В таких случаях следует рассмотреть отмену терапии ПегИФН.

Если у ***HBeAg-негативных пациентов***, особенно с генотипом D, на фоне терапии ПегИФН через 3 месяца не достигнуто любое снижение уровня HBsAg в сыворотке и снижение ДНК HBV $\leq 2 \log_{10}$ МЕ/мл, вероятность ответа очень низка. В таких случаях следует рассмотреть отмену терапии ПегИФН.

Терапия аналогами нуклеоз(т)идов.

Генотип возбудителя не влияет на вирусологический ответ при лечении любым аналогом нуклеоз(т)идов.

Факторы, которые следует учитывать во время лечения:

Наличие вирусологического ответа (неопределяемый уровень ДНК HBV) на 24 неделе лечения ламивудином или телбивудином и на 48 неделе лечения адефовиром сочетается с низким риском развития резистентности в последующем. Снижение уровня HBsAg в ходе терапии НА у HBeAg-положительных пациентов часто ассоциировано с последующим клиренсом HBeAg или HBsAg.

Курсовое лечение НА. Тенофовир обладает выраженным супрессивным действием на HBV и характеризуются низкой частотой формирования резистентности, поэтому он с уверенностью может использоваться для монотерапии первой линии. Остальные НА (ламивудин, телбивудин) следует использовать для лечения HBV-инфекции только в тех случаях, когда описанные выше более эффективные лекарственные средства недоступны.

При монотерапии ламивудином в течение длительного времени с большой вероятностью развивается резистентность.

Телбивудин обладает высокой способностью к супрессии HBV, однако, из-за низкого барьера формирования резистентности, зачастую не является средством выбора для длительной терапии, особенно у пациентов с исходно высоким уровнем ДНК HBV, а также у тех пациентов, у которых сохраняется вирусемия после 6 месяцев лечения. Частота развития резистентности к телбивудину относительно низка в случае небольшой исходной вирусной нагрузки ($<2 \times 10^8$ МЕ/мл для HBeAg-положительных и $<2 \times 10^6$ МЕ/мл для HBeAg-отрицательных), а также в случае снижения ДНК HBV ниже уровня чувствительности после 6 месяцев лечения.

Ограниченная по времени терапия аналогами нуклеоз(т)идов.

Цель ограниченной по времени терапии НА – стойкая HBe-сероконверсия после завершения терапии с уровнем ДНК HBV < 2000 МЕ/мл и нормальной активностью АЛТ либо даже исчезновение HBsAg. HBeAg и anti-HBe следует определять каждые 6 месяцев. Для оценки уровня ДНК HBV необходимо использовать ПЦР каждые 3-6 месяцев во время терапии. Однако установить длительность курса до начала лечения в большинстве случаев не представляется возможным, так как она зависит от скорости анти-HBe сероконверсии в процессе лечения. Анти-HBe сероконверсия может сохраняться некоторое, зачастую непродолжительное, время после завершения курса лечения, особенно в случае применения менее эффективных НА. При курсовом лечении хронической HBV-инфекции с помощью НА крайне желательно применять только самые эффективные лекарственные средства с высоким барьером формирования резистентности (тенофовир). Главной целью является как можно скорейшее подавление репликации HBV, уменьшение уровня вирусемии до подпороговых концентраций и предотвращение вирусологических прорывов из-за формирования резистентности. ***После HBeAg сероконверсии лечение должно быть продолжено еще как минимум в течение 12 месяцев (консолидирующий курс);*** такой подход позволяет закрепить устойчивый ответ после завершения лечения (длительная анти-HBe сероконверсия) у 40-80% пациентов. Следовательно, лечение НА может быть продолжено до исчезновения HBsAg с появлением антител к нему или без них, особенно у пациентов с выраженным фиброзом или циррозом печени. HBsAg следует определять каждые 12 месяцев после HBe-сероконверсии.

Длительное лечение аналогами нуклеоз(т)идов. Такая стратегия лечения необходима у пациентов, у которых не ожидается или уже не

удалось достигнуть стойкого вирусологического эффекта, например у HBeAg-негативных пациентов, а также в случае отсутствия анти-HBe сероконверсии. Такая схема также рекомендуется пациентам с цирротическим поражением печени вне зависимости от серологического статуса по HBeAg или наличия/отсутствия анти-HBe сероконверсии. В идеале желательно достичь неопределяемого (ниже порога детекции 10-15 МЕ/мл) уровня ДНК HBV, чтобы не возникало резистентности. Уровень ДНК HBV следует определить через 3 месяца, чтобы подтвердить вирусологический ответ, а затем – каждые 3-6 месяцев для своевременного выявления неудачи лечения. Длительная супрессия вируса улучшает морфологию печени, приводя к реверсу фиброза и цирроза.

Тенофовир обладает наиболее выраженным противовирусным эффектом и в то же время оптимальным барьером формирования резистентности, поэтому его можно рекомендовать в качестве выбора для первичной монотерапии. Вне зависимости от выбранного лекарственного средства, основной целью терапии является достижение, и длительное поддержание концентрации ДНК HBV на подпороговом уровне по результатам ПЦР теста в режиме реального времени. На настоящий момент нет достоверных данных в пользу назначения дополнительного лекарственного средства из группы аналогов нуклеоз(т)идов пациентам, которые уже лечатся тенофовиром, для более быстрого достижения вирусологического ответа.

Критерии неэффективности при лечении НА:

Первичное отсутствие ответа.

При лечении тенофовиром, телбивудином или ламивудином первичное отсутствие ответа – редкость. При соблюдении пациентом всех рекомендаций врача необходимо исключить появление мутаций вируса.

Частичный ответ.

Частичный вирусологический ответ может наблюдаться при лечении любым нуклеоз(т)идным аналогом. В первую очередь следует оценить приверженность пациента к лечению. В случаях частичного вирусологического ответа у пациентов, получающих ламивудин или телбивудин (через 24 недели терапии), необходима замена на тенофовир. В случае частичного вирусологического ответа (через 48 недель терапии) на тенофовир, ***необходимо учитывать изменения уровня ДНК HBV.*** При снижении уровня ДНК HBV в сыворотке можно продолжить лечение тем же лекарственным средством, с учетом увеличения частоты вирусологического ответа со временем и крайне низкую вероятность развития резистентности при длительной монотерапии тенофовиром.

Некоторые эксперты предлагают добавлять другое лекарственное средство, особенно в редких случаях, когда уровень ДНК HBV не снижается, несмотря на соблюдение пациентом всех указаний врача.

Вирусологический рецидив.

Вирусологический рецидив у пациентов, соблюдающих режим лечения, связан с развитием резистентности HBV к противовирусному лекарственному средству. При терапии ламивудином или телбивудином, уровень резистентности при длительной монотерапии достаточно высок, в то время как частота для тенофовира приобретенной резистентности не отмечено. Следовательно, вирусологический рецидив у пациентов, ранее не лечившихся аналогами нуклеоз(т)идов, получающих тенофовир, обычно связан с несоблюдением назначенного режима терапии.

По мнению большинства экспертов, при развитии резистентности к **ламивудину**, его замена на тенофовир так же эффективна, как добавление тенофовира к ламивудину.

В случае резистентности к **телбивудину** предпочтительна его замена на тенофовир или добавление к телбивудину тенофовира.

До настоящего времени резистентность к **тенофовиру** не описана. При выявлении такой резистентности целесообразны генотипирование и фенотипирование вируса в специализированной лаборатории для оценки профиля перекрестной резистентности. В случае подтвержденной резистентности к тенофовиру рекомендуется комбинация с другими аналогами нуклеозидов (телбивудин, ламивудин).

При резистентности ко **многим лекарственным средствам** целесообразны генотипирование вируса и применение комбинации аналогов нуклеозидов и нуклеотидов (предпочтительно тенофовира).

Лечение отдельных групп пациентов.

Пациенты с циррозом печени.

ПегИФН может повышать риск бактериальных инфекций и печеночной недостаточности у пациентов с тяжелым циррозом печени. Однако при компенсированном циррозе печени ПегИФН может назначаться так же, как и при ХВГВ. Из НА предпочтителен тенофовир в виде монотерапии, в связи с его выраженной противовирусной активностью и минимальным риском резистентности. Использование ламивудина у таких пациентов не рекомендуется. Необходимо контролировать снижение ДНК HBV каждые 3 месяца до неопределяемого уровня, поскольку при реактивации HBV будет необходима срочная коррекция терапии.

Длительное адекватное подавление репликации ДНК HBV приводит к стабилизации поражения печени и предотвращает прогрессирование

печеночной недостаточности. **Описаны случаи обратного развития фиброза и даже цирроза печени при длительном подавлении репликации вируса.** При этом даже при достижении вирусологической ремиссии на фоне терапии НА сохраняется риск развития ГЦК, такие пациенты нуждаются в постоянном скрининге.

Терапия НА при циррозе печени должна проводиться неопределенно долго. После 12-месячного консолидирующего курса терапия может быть прекращена у HBe-положительных пациентов, если достигнута подтвержденная HBe-сероконверсия или имеет место исчезновение HBsAg вместе с HBe-сероконверсией, а у HBeAg-негативных пациентов – подтверждены исчезновение HBsAg и HBe-сероконверсия.

Пациенты с декомпенсированным циррозом печени.

Этой категории пациентов показана пожизненная противовирусная терапия независимо от уровня ДНК HBV для предотвращения реактивации вируса. Применение ПегИФН противопоказано. Рекомендуются использовать тенофовир. Несмотря на эффективное лечение НА у некоторых пациентов, риск ГЦК остается высоким. У части пациентов с высокими индексами Чайлд-Пью или MELD отмечается непрерывное прогрессирование печеночной недостаточности, им показана трансплантация печени, при этом терапия НА с подавлением репликации ДНК HBV снижает риск рецидива HBV-инфекции в трансплантате.

Предотвращение рецидива ХВГВ после трансплантации печени.

Терапия наиболее эффективными НА с высоким порогом резистентности рекомендуется у всех HBsAg-положительных пациентов до трансплантации печени при HBV-ассоциированной терминальной почечной недостаточности или ГЦК для достижения наиболее низкого уровня ДНК HBV. Ламивудин в комбинации с иммуноглобулином против гепатита В (HBV Ig) снижают риск инфекции в трансплантате до уровня менее 10%. Недавние публикации свидетельствуют, что имеются данные об эффективности и безопасности тенофовира в сочетании с HBV Ig или без него. При планировании трансплантации печени всегда следует учитывать нефротоксичность лекарственных средств, и тщательно оценивать функцию почек, поскольку эти пациенты, как правило, получают ингибиторы кальциневрина.

Пациенты с коинфекцией ВИЧ.

Лечение ВИЧ-инфекции может приводить к обострению гепатита в связи с восстановлением иммунного ответа, однако, риск цирроза печени у пациентов с коинфекцией HBV и ВИЧ при длительной терапии тенофовиром в комбинации с эмтрицитабином или ламивудином

небольшой. В соответствии с опубликованными рекомендациями по лечению ВИЧ-инфекции большинство пациентов с коинфекцией ВИЧ и HBV должны получать лечение обеих инфекций одновременно. Рекомендуется назначать тенофовир в комбинации с эмтрицитабином или ламивудином в сочетании с третьим лекарственным средством, активным в отношении ВИЧ. Обоснование ранней терапии обеих инфекций упростило выбор лечения: тенофовир в комбинации с эмтрицитабином или ламивудином независимо от иммунологических, вирусологических и гистологических характеристик.

У небольшой части пациентов с числом клеток CD4 > 500/мкл лечение HBV-инфекции может проводиться до начала терапии ВИЧ. В таких случаях предпочтительны ПегИФН и телбивудин, не обладающие активностью против ВИЧ. Однако, если при использовании НА с низким порогом резистентности в течение 12 месяцев не достигается неопределяемый уровень ДНК HBV, необходимо решение о начале терапии ВИЧ-инфекции.

Пациенты с коинфекцией HDV.

При коинфекции HBV и HDV чаще развиваются тяжелые и фульминантные формы гепатита, чем при моноинфекции, хронизация HDV после острого гепатита не частое явление, а вот при суперинфекции хронический вирусный гепатит D (ХВГD) развивается у 70-90% пациентов. Активная HDV-инфекция подтверждается наличием РНК HDV, антигена HDV при оценке иммуногистохимическим методом или определения anti- HDV IgM. Длительная репликация HDV приводит к развитию цирроза печени и ГЦК с частотой 4 и 2,8% в год соответственно, что свидетельствует о необходимости противовирусной терапии. ***ПегИФН – единственное эффективное лекарственное средство для лечения HDV-инфекции.*** Эффективность терапии ПегИФН можно оценить через 3-6 месяцев по уровню РНК HDV. Может потребоваться лечение более 1 года, поскольку получены данные об эффективности длительной терапии, однако до настоящего времени однозначная продолжительность терапии не определена. Примерно у 25-40% получавших лечение пациентов наблюдался устойчивый вирусологический ответ с неопределяемым уровнем РНК HDV после окончания терапии в сочетании с улучшением гистологической картины, а у некоторых пациентов даже отмечалось исчезновение HBsAg. Вместе с тем неизвестно, насколько долго должна не определяться РНК HDV после окончания лечения, чтобы констатировать устойчивый вирусологический ответ. НА не влияют на репликацию HDV и состояния, связанные с этим вирусом, однако могут использоваться у некоторых пациентов с активной

репликацией HBV и стойким или меняющимся уровнем ДНК HBV в сыворотке крови свыше 2000 МЕ/мл.

Пациенты с коинфекцией HCV.

Инфицирование вирусом гепатита С пациентов с HBV-инфекцией ускоряет прогрессирование патологического процесса в печени и повышает риск ГЦК. В одном и том же гепатоците может происходить репликация HBV и HCV без какого-либо взаимного влияния. Тем не менее, уровень ДНК HBV часто низкий или даже неопределяемый, а HCV играет главную роль в активности хронического гепатита у большинства пациентов. В таких случаях рекомендуется проводить лечение HCV-инфекции. Сопутствующая HBV-инфекция не оказывает значительного влияния на частоту устойчивого вирусологического ответа при лечении HCV-инфекции. При этом существует риск реактивации HBV во время лечения HCV-инфекции или после исчезновения HCV. Необходим мониторинг уровня ДНК HBV: в случае реактивации необходимо лечение НА.

Острый гепатит.

Более чем у 95-99% взрослых с острой HBV-инфекцией наступают выздоровление и сероконверсия с появлением anti-HBs без этиотропной терапии. Некоторым пациентам с фульминантным течением или тяжелой формой острого гепатита В может быть показана трансплантация печени. У таких пациентов могут быть эффективны НА, причем в основном в литературе представлен опыт применения ламивудина. При хронизации HBV-инфекции рекомендуется назначать тенофовир. Оптимальная длительность терапии не установлена, однако ***целесообразно продолжать лечение не менее 3 месяцев после HBs-сероконверсии или не менее 12 месяцев после HBe-сероконверсии без исчезновения HBsAg.***

Беременность.

Перинатальная трансмиссия HBV по данным разных авторов колеблется в пределах от 9% до 39% новорожденных у матерей с высоким уровнем вирусемии ($>7-8 \log_{10}$ МЕ/мл).

ПегИФН противопоказан при беременности. ***Ламивудин по влиянию на беременность отнесен FDA к категории С, а телбивудин и тенофовир – к категории В.*** Эта классификация основана на данных о тератогенности, полученных в доклинических исследованиях. В регистре применения антиретровирусных лекарственных средств у беременных (Antiretroviral Pregnancy Registry) имеется обширная информация по безопасности тенофовира и/или ламивудина, которые применялись у ВИЧ-позитивных беременных. Из этих лекарственных средств следует отдавать предпочтение тенофовиру в связи с лучшим профилем

резистентности и большим объемом данных по безопасности у беременных ВИЧ-инфицированных женщин.

- У женщин детородного возраста без выраженного фиброза печени, планирующих беременность в ближайшем будущем, возможна отсрочка терапии до рождения ребенка.
- *У женщин детородного возраста с выраженным фиброзом или циррозом печени, которые согласны отложить запланированную беременность, можно провести курсовое лечение ПегИФН. Необходима эффективная контрацепция во время терапии ПегИФН.*
- *В случае невозможности или неэффективности терапии ПегИФН следует начать терапию НА, которую рекомендуется продолжать даже во время наступившей беременности. У таких женщин наиболее рациональным выбором является тенофовир.*

В случае неожиданного наступления беременности во время терапии HBV-инфекции, либо у женщин, у которых во время беременности впервые выявлена HBV-инфекция, показания к лечению должны быть пересмотрены. У пациенток с выраженным фиброзом или циррозом печени терапия должна быть продолжена, но, возможно, другим лекарственным средством. ПегИФН необходимо отменить, а лечение продолжить НА из категории В по классификации FDA (предпочтителен тенофовир в связи с его большей эффективностью, высоким порогом резистентности и доступной информацией по безопасности у беременных женщин).

Профилактика перинатального заражения HBV, которое, происходит в основном при родах, основана на сочетании пассивной и активной иммунизации HBV и введении HBV-вакцины. При этом такая стратегия недостаточно эффективна у части новорожденных в случае высокой вирусемии у матерей (уровень ДНК HBV в сыворотке более 1 000 000-10 000 000 МЕ/мл), в основном с HBe-положительным статусом. У таких новорожденных риск вертикальной передачи более 10% даже при использовании HBV и вакцинации. Матерей с такой высокой концентрацией ДНК HBV следует информировать о том, что добавление НА к HBV и вакцинации для уменьшения вирусной нагрузки может повысить эффективность профилактики инфицирования ребенка.

Телбивудин, ламивудин и тенофовир можно использовать для профилактики перинатальной и внутриутробной передачи вируса в последнем триместре (после 30 недели) беременности у HBs-положительных женщин с высоким уровнем вирусемии (уровень ДНК HBV в сыворотке более 1 000 000-10 000 000 МЕ/мл). Если НА назначены только для профилактики перинатального заражения, их можно отменить

через 3 месяца после родоразрешения в связи с высоким риском обострения гепатита после родов. Безопасность терапии НА в период лактации не изучена.

Пациенты на гемодиализе и реципиенты почки.

Несмотря на меньшую эффективность применения вакцины у этой категории пациентов, серонегативным лицам требуется вакцинация против HBV. ПегИФН и НА можно использовать для лечения ХВГВ у пациентов с почечной недостаточностью. При почечной недостаточности необходима коррекция доз всех лекарственных средств, особенно НА. В соответствии с утвержденной инструкцией по применению тенофовира не существует рекомендованной дозы этого лекарственного средства у пациентов с клиренсом креатинина менее 10 мл/мин, не получающих гемодиализ.

У пациентов, перенесших трансплантацию почки, следует избегать применения ПегИФН в связи с риском отторжения трансплантата. У каждого HBsAg-положительного пациента, перенесшего трансплантацию почки и получающего иммуносупрессивную терапию, должна проводиться профилактика реактивации HBV-инфекции НА.

Профилактическая терапия, проводимая перед назначением химио- или иммуносупрессивной терапии.

У HBsAg-положительных пациентов, получающих химио- или иммуносупрессивную терапию, включая биологические лекарственные средства, повышен риск реактивации вируса, особенно при монотерапии ритуксимабом или его применении в комбинации с глюкокортикостероидами. В связи с этим до начала химио- или иммуносупрессивной терапии необходимо проводить скрининг на HBsAg и anti-HBcore. У серонегативных пациентов рекомендуется вакцинация против HBV-инфекции. У пациентов с иммунодефицитом для появления anti-HBs может потребоваться введение вакцины в более высоких дозах.

У HBsAg-положительных пациентов, которым планируется химио- или иммуносупрессивная терапия, должен быть определен уровень ДНК HBV. Всем, независимо от уровня ДНК HBV, показано профилактическое назначение НА на протяжении курса иммуносупрессивной терапии, а также в течение 12 месяцев после его окончания. Чаще всего применялся ламивудин, который может быть эффективным у пациентов с низким (<2000 МЕ/мл) уровнем ДНК HBV при проведении короткого курса. Подобное назначение ламивудина уменьшает риск реактивации HBV и связанных с ней осложнений. Однако пациентам с исходно высоким уровнем ДНК HBV, которым планируются длительные и повторные

циклы иммуносупрессивной терапии, рекомендуется назначение тенофовира.

У HBsAg-негативных пациентов с наличием anti-HBcore следует определить ДНК HBV. В случае выявления ДНК HBV в сыворотке рекомендуется проводить лечение, как у HBsAg-позитивных пациентов. За HBsAg-негативными пациентами с наличием anti-HBcore и неопределяемым уровнем ДНК HBV (независимо от статуса anti-HBs), получающими химио- и/или иммуносупрессивную терапию, должно проводиться наблюдение с определением уровня АЛТ и ДНК HBV. Такой пациент должен также получать лечение НА до подтверждения реактивации HBV перед повышением активности АЛТ. Рекомендуемая частота обследования – 1-3 месяца в зависимости от типа иммуносупрессивной терапии и сопутствующих заболеваний.

Некоторые эксперты рекомендуют профилактическое назначение ламивудина всем HBsAg-негативным пациентам с anti-HBcore, получающим ритуксимаб и/или комбинацию лекарственных средств для терапии гематологических злокачественных опухолей, если у них не определяются anti-HBs и/или невозможно обеспечить регулярное определение ДНК HBV. Профилактическое назначение НА рекомендуется также пациентам с anti-HBcore при трансплантации костного мозга или стволовых клеток. Оптимальная продолжительность такой профилактики уточняется.

В качестве лекарственных средств первой линии (выбора) для лечения HBV-инфекции необходимо рассматривать тенофовир (нуклеотидный аналог с высоким порогом развития резистентности; наибольшая эффективность с точки зрения достижения авиремии как у HBe-позитивных, так и HBe-негативных пациентов; наличие в Беларуси определенного количества пациентов, имеющих резистентность к ламивудину и телбивудину в анамнезе) ***и ПегИФН альфа2а*** (четко ограниченный по времени курс этиотропной терапии; отсутствие вероятности развития резистентности; потенцирование иммунного контроля над HBV-инфекцией; возможность поддерживать длительный вирусологический ответ после завершения курса терапии; наибольшая вероятность наступления у таких пациентов сероконверсии HBsAg).