



О.О. Попович, Л.В. Мороз,  
Ф.А. Чабанов, С.М. Куляс

Вінницький національний медичний  
університет імені М.І. Пирогова

## Огляд та обговорення рекомендацій Європейської асоціації з вивчення хвороб печінки щодо лікування хворих на хронічний гепатит В (2012)

### Ключові слова

Перебіг HBV-інфекції, особливості моніторингу HBV-інфекції, противірусна терапія хронічного гепатиту В, предиктори успішності терапії.

Інфекція, спричинена вірусом гепатиту В (HBV), досі залишається актуальною проблемою. Після широкого впровадження специфічної профілактики суттєве зниження захворюваності на гепатит В спостерігається в більшості країн світу. Проте, незважаючи на високу ефективність превентивних заходів, 50 млн жителів планети щорічно інфікуються вірусом гепатиту В і близько 1 млн помирають від наслідків хронічної HBV-інфекції, цирозу або гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) [2–4, 7]. Останніми роками в Україні багато уваги приділяється проблемам хронічного гепатиту С, ВІЛ/СНІДу, на тлі яких хронічний гепатит В (ХГ-В) виглядає менш значущим і більш легко контрольованим. Особливості існування HBV в організмі людини, його надзвичайна стійкість до чинників довкілля і вкрай мала інфікувальна доза зумовлюють важкість моніторингу і лікування хворих, уражених цим вірусом. Занепокоєння медичної спільноти викликає також перспектива зростання захворюваності на гепатит, спричинений S-мутантом вірусу гепатиту В, проти якого сучасна вакцина безсила [1, 5, 8]. Більшість лікарів переважно займаються лікуванням вірусного гепатиту С, а не В і D, останній здебільшого має поганий прогноз і важко піддається терапії. Незважаючи на те, що наші знання щодо особливостей існування вірусу в організмі людини постійно розширюються, ефективних методів боротьби з цією недугою досі немає.

У 2009 р. Європейська асоціація з вивчення хвороб печінки (EASL) прийняла консенсус, який містить підходи до моніторингу та лікування хворих на хронічний вірусний гепатит В. Нову версію цих рекомендацій прийнято на 47-му Міжнародному конгресі EASL, який відбувся в 2012 р. Нижче наведено адаптований переклад основних положень цієї версії. Ми також проаналізували проблеми і можливі шляхи їх вирішення. Не відхиляючись від змісту, ми дещо змінили структуру і звели до єдиної форми окремі розділи і підпункти.

### Природний перебіг HBV-інфекції

У розвитку HBV-інфекції виділяють п'ять фаз, які необов'язково є послідовними:

1. *Фаза «імунної толерантності»* частіше і довше триває в осіб, інфікованих перинатально або в перші роки життя. В зв'язку з високим рівнем віремії характеризується високою контагіозністю. Лабораторна діагностика: HBeAg+, високе вірусне навантаження, АЛТ і АСТ — в нормі або незначно збільшені, відсутні або є мінімальними некротично-запальні зміни печінки без/з мінімальним фіброзом.

2. *«Імунна реактивна HBeAg-позитивна» фаза* зазвичай виникає через кілька років після фази «імунної толерантності», частіше і швидше — в осіб, інфікованих у дорослому віці. Тривалість становить від кількох тижнів до кількох років. Завершується сероконверсією в анти-

HBeAg. Лабораторна діагностика: HBeAg+, нижче вірусне навантаження порівняно з фазою «імунної толерантності», АЛТ, АСТ — збільшені не постійно, помірні або виражені некротично-запальні зміни печінки з більш вираженим фіброзом порівняно з попередньою фазою.

3. «Неактивне HBV-носіїство». Лабораторна діагностика впродовж як мінімум одного року кожних 3–4 міс: HBV DNA в полімеразній ланцюговій реакції (ПЛР) не визначається або < 2000 МО/мл, інколи < 20 000 МО/мл, АЛТ і АСТ — норма, анти-HBe+, HBeAg-.

4. «HBeAg-негативний ХГ-В» відповідає пізній стадії імунної реактивної фази, може розвиватися після сероконверсії HBeAg в анти-HBeAg упродовж фази «імунної реактивності» або за фазою «неактивного HBV-носіїства» через роки чи десятиріччя. Лабораторна діагностика впродовж як мінімум одного року кожних 3–4 міс: HBeAg-, анти-HBe+ або анти-HBe-, HBV DNA і трансамінази «флюктуючі».

5. «HBsAg-негативна» фаза асоціюється зі зменшенням ризику розвитку цирозу, декомпенсації та ГЦК. Імуносупресія може спровокувати HBV-реактивацію. Лабораторна діагностика: HBsAg-, анти-HBsAg+, анти-HBsAg+ або анти-HBsAg-, HBV DNA в крові не визначається, HBV DNA в печінці наявна.

### Мета терапевтичного лікування хворих на ХГ-В

Повна ерадикація вірусу у хворих на ХГ-В утруднена в зв'язку з персистенцією в ядрі інфікованого гепатоциту ковалентної кільцевої ДНК (cccDNA). Інтеграція HBV у геном клітини-хазяїна призводить до онкогенезу і розвитку ГЦК. У зв'язку з цим мета терапії хронічної HBV-інфекції обмежена і передбачає поліпшення якості життя і виживаності шляхом гальмування прогресування захворювання та його наслідків.

### Кінцеві пункти терапевтичного лікування

Кінцевими результатами противірусного терапевтичного лікування хворих на ХГ-В є підтримання вірусологічної супресії, досягнення біохімічної ремісії, гістологічне поліпшення та профілактика ускладнень. Зникнення HBsAg і поява анти-HBsAg — це ідеальна кінцева точка терапії, яка, на жаль, досягається рідко. На практиці кінцевим пунктом лікування здебільшого є індукція і підтримання вірусологічної ремісії.

З метою правильної інтерпретації досягнутих успіхів терапії доцільно використовувати загальноприйнятні визначення відповіді на противірусну терапію.

- **Біохімічна відповідь** (стійка біохімічна ремісія):
  - нормалізація і збереження нормальної АЛТ упродовж не менше 1 року після завершення терапії з обов'язковим контролем її рівня як мінімум кожних 3 міс;
  - нормалізація АЛТ. З огляду на дані рандомізованих досліджень становить  $\leq 1,3$  верхньої межі норми.
- **Серологічна відповідь для HBeAg-позитивного ХГ-В** — зникнення HBeAg і сероконверсія в анти-HBeAg.
- **Серологічна відповідь для HBsAg-позитивного ХГ-В** — зникнення HBsAg і сероконверсія в анти-HBsAg.
- **Вірусологічна відповідь на інтерферон/pegильований інтерферон (IFN/PEG-IFN):**
  - первинна відсутність відповіді — не оцінюється;
  - вірусологічна відповідь — HBV DNA < 2000 МО/мл через 6 міс після початку терапії, наприкінці терапії, через 6 та 12 міс після її завершення;
  - стійка вірусологічна відповідь — HBV DNA < 2000 МО/мл упродовж не менше 12 міс після завершення терапії.
- **Вірусологічна відповідь на нуклеоз(т)идні аналоги (NA<sub>(s)</sub>):**
  - первинна відсутність відповіді — зниження вмісту HBV DNA менше ніж у 10 разів порівняно з початковим рівнем;
  - вірусологічна відповідь — вміст HBV DNA у ПЛР не визначається через 3–6 міс після початку терапії;
  - часткова вірусологічна відповідь — вміст HBV DNA в ПЛР знижується більше ніж у 10 разів порівняно з початковим рівнем і зберігається на цьому рівні впродовж не менше ніж 6 міс терапії;
  - вірусологічний прорив — вміст HBV DNA в ПЛР збільшується більше ніж у 10 разів порівняно з найнижчим рівнем HBV DNA на тлі проведення терапії. Вірусологічному прориву може передувати біохімічний з підвищенням вмісту АЛТ. Головні причини цього явища пов'язані з поганою прихильністю до терапії або з формуванням резистентних до нуклеоз(т)идних аналогів варіантів HBV;
  - HBV-резистентність до NA<sub>(s)</sub> характеризується селекцією варіантів HBV зі зниженою чутливістю до NA<sub>(s)</sub>. Резистентність може призвести до відсутності первинної відповіді або до вірусологічного прориву;
  - припинення NA<sub>(s)</sub>-терапії не є загальноприйнятним, але може мати місце у деяких пацієнтів;
  - стійка вірусологічна відповідь — HBV DNA < 2000 МО/мл упродовж не менше ніж 12 міс після завершення терапії.

- **Гістологічна відповідь** — зменшення некротично-запальної активності (на 2 або більше пунктів за системою Knodell або Ishak) без погіршення фібротичних змін порівняно з періодом до початку протівірусної терапії.
- **Повна відповідь** — сукупність критеріїв стійкої вірусологічної відповіді та зникнення HBsAg.

### Показання для протівірусної терапії

Показання для проведення протівірусної терапії у пацієнтів з HBeAg-позитивним і HBeAg-негативним ХГ-В однакові і ґрунтуються на комбінованій оцінці трьох критеріїв:

- рівень HBV DNA > 2000 МО/мл;
- рівень АЛТ > верхньої межі норми;
- тяжкість ураження печінки відповідає середньому або тяжкому некротично-запальному процесу із середнім або більше вираженим фіброзом печінки, визначеними за результатами гістологічного дослідження або неінвазивними методами, валідними у пацієнтів з HBV-інфекцією.

У хворих з відповідними вірусологічними і гістологічними показниками терапія може бути розпочата навіть при нормальних рівнях АЛТ.

Сьогодні для протівірусного лікування хронічної HBV-інфекції використовують IFN, PEG-IFN та шість NA<sub>(s)</sub> (нуклеозидні аналоги — ламівудин (LAM), телбівудин (LdT), емтрицитабін (FTC), ентекавір (ETV); нуклеотидні аналоги — адефовір (ADV), тенофовір (TDF)). Ефективність терапії, за даними рандомізованих клінічних досліджень, відрізняється у пацієнтів з HBeAg-позитивним і HBeAg-негативним ХГ-В. Нижче наведено результати найбільш значущих рандомізованих клінічних випробувань, завдяки яким можна оцінити ефективність того чи іншого препарату при лікуванні пацієнтів з певним серологічним і вірусологічним статусом.

**У HBeAg-позитивних пацієнтів** після 12-місячного курсу лікування PEG-IFN або NA<sub>(s)</sub> рівень анти-HBeAg-сероконверсії становив близько 30 і 20 % відповідно, при цьому показник сероконверсії при продовженні терапії NA<sub>(s)</sub> зростає. Анти-HBeAg-сероконверсія після відміни NA<sub>(s)</sub> порівняно з PEG-IFN була менш стійкою. Пацієнти, які приймали ентекавір або тенофовір упродовж ≥ 3 років досягали > 90 % рівня вірусологічної відповіді. Зникнення HBsAg спостерігали у 3—7 % пацієнтів, яких лікували PEG-IFN, у 1 % — у разі лікування ламівудином, у 0 % — адефовіром, у 2 % — при ентекавіром, у 0,5 % — телбівудином і у 3 % — у разі лікування тенофовіром. Пролонгація лікування NA<sub>(s)</sub> і стійка вірусологічна відповідь у осіб, яких лікували PEG-IFN, сприяли підвищенню частоти виявлення HBsAg.

**У HBeAg-негативних** пацієнтів після 12-місячного курсу лікування PEG-IFN або NA<sub>(s)</sub> рівень стійкої вірусологічної відповіді сягав близько 20 і < 5 % відповідно. Пацієнти, які приймали ентекавір або тенофовір упродовж ≥ 3—5 років, досягали > 95 % рівня вірусологічної ремісії. Зникнення HBsAg спостерігали у 3 % пацієнтів, які отримували терапію PEG-IFN, у 0 % — у разі лікування ламівудином, адефовіром, ентекавіром, телбівудином і тенофовіром. Частота зникнення HBsAg збільшувалася до 9 % на 3-й рік і до 12 % — на 5-й рік після терапії PEG-IFN.

Таким чином, сучасний арсенал медичних засобів боротьби з хронічною HBV-інфекцією досить різноманітний, але не додає впевненості щодо успіху лікування. Перевагами PEG-IFN є визначена тривалість терапії, відсутність формування резистентності до нього, вищі порівняно з NA<sub>(s)</sub> анти-HBeAg- та анти-HBsAg рівні сероконверсій. До недоліків можна зарахувати помірний антивірусний ефект, низьку толерантність до лікування, високий ризик розвитку побічних явищ, підшкірне введення препарату може спричинити певні складнощі. Переваги NA<sub>(s)</sub> полягають у наявності потужної антивірусної дії, задовільній толерантності і можливості перорального застосування препарату, але невизначеність тривалості лікування і ризик розвитку резистентності знижують ефективність цієї групи препаратів.

У прогнозуванні результатів лікування, окрім вибору препарату, важливу роль відведено предикторам «успішності» або «неуспішності» протівірусної терапії.

1. Предиктори ефективною відповіді на IFN/PEG-IFN-терапію в передлікувальний період при HBeAg-позитивному ХГ-В:

- низьке вірусне навантаження (HBV DNA < 2 · 10<sup>8</sup> МО/мл);
- рівень АЛТ перевищує в 2—5 разів верхню межу норми;
- А- та В-генотипи HBV;
- висока гістологічно підтверджена активність (≥ А<sub>2</sub>).

Щодо HBeAg-негативного ХГ-В предиктори не визначені.

2. Предиктори ефективною відповіді на IFN/PEG-IFN-терапію в лікувальний період при HBeAg-позитивному ХГ-В асоціюються з більшою частотою анти-HBeAg сероконверсії:

- зниження вмісту HBV DNA < 20 000 МО/мл на 12-й тиждень;
- імунологічно індуковане підвищення рівня АЛТ на 12-й тиждень.

Якщо в 2009 р. важливість кількісного визначення поверхневого антигену в прогнозуванні

перебігу ХГ-В лише припускалася, то нині вже є багато повідомлень про необхідність і значущість моніторингу HBsAg. Згідно з даними наукових досліджень останніх років, зниження концентрації HBsAg < 1500 МО/мл на 12-й тиждень терапії є предиктором анти-HBeAg-сероконверсії, тоді як рівень HBsAg > 20 000 МО/мл асоціюється з низькою вірогідністю її виникнення. Наведені твердження за системою градації якості, сили встановлених закономірностей і виправданості рекомендацій (GRADE system) відповідають слабкому ступеню (C2).

3. Предиктори ефективної відповіді на IFN/PEG-IFN-терапію в лікувальний період при HBeAg-негативному ХГ-В:

- зниження вмісту HBV DNA < 20 000 МО/мл на 12-й тиждень.

Поєднання відсутності зниження рівня HBsAg, зменшення вмісту HBV DNA менше ніж у 100 разів і D-генотип вірусу для європейських пацієнтів вважається поганим прогностичним фактором щодо відповіді на противірусну терапію.

4. Предиктори ефективної відповіді на NA<sub>(s)</sub>-терапію в передлікувальний період при HBeAg-позитивному ХГ-В:

асоціюються з більшою частотою анти-HBeAg-сероконверсії:

- низьке вірусне навантаження (HBV DNA < 2 · 10<sup>8</sup> МО/мл);
- рівень АЛТ перевищує в 2–5 разів верхню межу норми;
- висока гістологічно підтверджена активність (≥ A<sub>2</sub>).

5. Предиктори ефективної відповіді на NA<sub>(s)</sub>-терапію в лікувальний період при HBeAg-позитивному та HBeAg-негативному ХГ-В:

- невиявлення HBV DNA в ПЛР на 24-й тиждень для ламівудину, телбівудину або на 48-й тиждень для адефовіру;
- зниження HBsAg у HBeAg-позитивних пацієнтів (C2 за GRADE system).

На жаль, серед наведених предикторів відсутні генетичні маркери, які могли б визначати певний прогноз перебігу ХГ-В і ефективності противірусної терапії.

Щодо переліку препаратів для противірусної терапії ХГ-В, то суттєвих змін порівняно з 2009 р. не відбулося. Препаратами вибору залишаються PEG-IFN, ентекавір і тенофовір. Схвалений для застосування, але в більшості країн Європи досі не ліцензований PEG-IFN-α2b показав високу частоту зникнення HBsAg (до 7 %) і анти-HBeAg-сероконверсії (до 29 %). Ентекавір і тенофовір порівняно з іншими представниками NA<sub>(s)</sub> мають

найвищий бар'єр резистентності. Ламівудин, телбівудин і адефовір можуть бути рекомендовані, якщо ентекавір і тенофовір з певних причин недоступні чи мають погану толерантність. Резистентність до телбівудину може бути відносно низькою у пацієнтів, які досягають рівня негативного HBV DNA в ПЛР на 6-й місяць терапії і мають базове вірусне навантаження < 2 · 10<sup>8</sup> МО/мл при HBeAg-позитивному ХГ-В або < 2 · 10<sup>6</sup> МО/мл при HBeAg-негативному.

Ураховуючи переваги і недоліки інтерферонів та нуклеоз(т)идних аналогів, думка пацієнта також є важливою при визначенні тактики лікування. Рекомендована тривалість інтерферонотерапії становить 48 тиж, при цьому перевагу надають пегільованим формам. Для HBeAg-негативних пацієнтів застосування PEG-IFN — це практично єдиний шанс для отримання стійкої вірусологічної відповіді. Комбінації PEG-IFN з NA<sub>(s)</sub> поки що не виявили суттєвих переваг порівняно з монотерапією. P. Marsellin та співавт. показали, що комбінація PEG-IFN з телбівудином має потужну противірусну дію, але через високий ризик розвитку у пацієнтів тяжкої полінейропатії, цей напрям досліджень був припинений.

Таким чином, сучасні рекомендації не передбачають призначення комбінацій інтерферонів та нуклеоз(т)идних аналогів.

### Моніторинг лікування

Моніторинг побічних явищ, маркерів серологічної та вірусологічної відповіді під час проведення противірусної терапії є необхідною складовою контролю статусу хворого і прогнозування ефективності лікування. Залежно від типу терапії ведення пацієнта має певні особливості, але щомісячний контроль показників загального аналізу крові, АЛТ і кожних 3 міс — визначення рівня тиреотропного гормону є обов'язковим для всіх.

### Критерії моніторингу

#### IFN/PEG-IFN терапія

- При HBeAg-позитивному ХГ-В:
  - HBeAg, анти-HBeAg, HBV DNA — на 6-й, 12-й місяць під час і після завершення терапії;
  - HBsAg кожних 12 міс після анти-HBeAg-сероконверсії;
  - анти-HBsAg після зникнення HBsAg.
- Бажаний результат: нормалізація АЛТ, анти-HBeAg-сероконверсія, HBV DNA < 2000 МО/мл.
- Оптимальний результат: невиявлення HBV DNA в період спостереження після завершення терапії.
- При HBeAg-негативному ХГ-В:
  - HBV DNA — на 6-й, 12-й місяць під час і після завершення терапії;



- HBsAg кожних 12 міс після зникнення HBV DNA;
- анти-HBsAg після зникнення HBsAg.

Бажаний результат: стійка вірусологічна відповідь з HBV DNA < 2000 МО/мл.

Оптимальний результат: стійка вірусологічна відповідь з невиявленням HBV DNA.

#### Терапія NA<sub>(s)</sub>

- При HBeAg-позитивному ХГ-В:
- HBeAg, анти-HBeAg кожних 6 міс;
- HBV DNA кожних 3–6 міс;
- HBsAg кожних 12 міс після анти-HBeAg-сероконверсії.

Оскільки в рекомендаціях EASL для пацієнтів, які перебувають на терапії NA<sub>(s)</sub> і мають HBeAg-негативний ХГ-В-маркери для контролю ефективності лікування окремо не наведено, можна припустити, що вони подібні до таких для пацієнтів з HBeAg-негативним ХГ-В, які перебувають на інтерферонотерапії.

У всіх пацієнтів, які розпочинають прийом NA<sub>(s)</sub>, до початку лікування необхідно визначити рівень креатиніну, кліренс креатиніну та оцінити базовий «нирковий ризик». Високий ризик розвитку ниркової недостатності пов'язаний з наявністю у хворого декомпенсованого цирозу, кліренсу креатиніну < 60 мл/хв, погано контрольованої гіпертензії, протеїнурії, декомпенсованого діабету, активного гломерулонефриту, супутньої нефротоксичної терапії, трансплантованого органа. Більш виражений нефротоксичний ефект спричиняють нуклеотидні аналоги, особливо адефовір, тому дози відповідних препаратів повинні бути зменшені, якщо кліренс креатиніну < 50 мл/хв.

Тривалість лікування NA<sub>(s)</sub> у HBeAg-позитивних пацієнтів залежить від правильності вибору препарату, швидкості зниження вірусного навантаження та від тривалості анти-HBeAg-сероконверсії. Після діагностування появи анти-HBeAg курс терапії рекомендується продовжити ще на 12 міс. У такому випадку очікувану стійку відповідь з персистенцією анти-HBeAg спостерігають у 40–80 % хворих.

Тривале лікування NA<sub>(s)</sub> рекомендується хворим, у яких не вдається або не очікується отримати стійку вірусологічну відповідь (HBeAg-позитивні без отримання сероконверсії на тлі проведення терапії або HBeAg-негативні пацієнти), а також хворим із цирозом печінки незалежно від HBeAg-статусу. Призначення тенофовіру або ентекавіру впродовж більше ніж 3 років сприяло досягненню вірусологічної ремісії у більшості пацієнтів. Питання про остаточну ефективність, безпечність і толерантність тривалого лікування

залишається відкритим. Переваги застосування комбінацій нуклеоз(т)идних аналогів для лікування «найвних» хворих поки що не визначені.

Прогнозування відповіді на лікування ХГ-В залишається невирішеною проблемою, пов'язаною насамперед зі значною кількістю випадків не-ефективності терапії. При цьому вважається важливим диференціювати первинну відсутність відповіді, часткову вірусологічну відповідь і вірусологічний прорив. Залежно від причини, яка зумовила невдачу терапії, лікар має скоригувати лікування згідно із сучасними рекомендаціями.

#### Первинна відсутність відповіді:

- причини: погана прихильність до лікування, формування резистентного типу HBV (найчастіше пов'язана з адефовіром — у 10–20 % випадків);
- рекомендовано: уточнити прихильність, визначити резистентний тип HBV, змінити NA на тенофовір або ентекавір.

#### Часткова вірусологічна відповідь:

- причини: застосування будь-якого NA<sub>(s)</sub>, погана прихильність до лікування, формування резистентного типу HBV;
- рекомендовано: уточнити прихильність, визначити резистентний тип HBV, змінити NA на тенофовір або ентекавір (пацієнтам, які приймали тенофовір або ентекавір і в яких знижене вірусне навантаження, — продовжувати попередній режим. Деякі експерти рекомендують додати інший NA, навіть у тих випадках, коли зниження рівня HBV DNA не відбулося).

#### Вірусологічний прорив:

- причини: застосування будь-якого NA<sub>(s)</sub>, погана прихильність до лікування, формування резистентного типу HBV;
- рекомендовано: уточнити прихильність, визначити резистентний тип HBV, змінити препарат при:
  - ламівудин-резистентності — на тенофовір (або додати адефовір, якщо тенофовір недоступний);
  - адефовір-резистентності — для «найвних» — на тенофовір або ентекавір; якщо до адефовір-резистентності визначалася ламівудин-резистентність — на тенофовір + нуклеозидний аналог;
  - телбівудин- та ентекавір-резистентності — на тенофовір або телбівудин + тенофовір (або додати адефовір, якщо тенофовір недоступний);
  - тенофовір-резистентності — теоретично можлива заміна на ентекавір або додати ентекавір, телбівудин, ламівудин, емтрицитабін. Тенофовір-резистентність досі не визначено [6].

Проаналізувавши наведені вище рекомендації, можна зробити висновок про недостатність важе-

лів керування «провалами» протівірусної терапії. Важливість диференціювання первинної відсутності відповіді, часткової вірусологічної відповіді і вірусологічного прориву, на нашу думку, має більш теоретичне значення, тому що з практичної точки зору для кожного з цих явищ існують дві основні причини, на які ми можемо впливати: погана прихильність до терапії і виникнення HBV-резистентних типів. Найбільш потужними протівірусними засобами залишаються ентекавір, тенофовір або їхні комбінації з іншими НА.

Таким чином, тактика лікування пацієнтів з так званим класичним перебігом ХГ-В у осіб без суттєвої супутньої патології чітко визначена сучасними рекомендаціями. Проте практичні лікарі часто стикаються зі складними клінічними випадками, коли залежно від ситуації стандартні підходи можуть бути не придатними для використання або набувають певних модифікацій. Це зумовило появу наукових робіт і відповідних доповнень, спрямованих удосконалити ефективність моніторингу і лікування хворих з певними особливостями перебігу ХГ-В і тих, хто належить до окремих груп (з HIV-коінфекцією, HDV-коінфекцією, HCV-коінфекцією, гострим гепатитом, діти, медичні працівники, вагітні, пацієнти на превентивній терапії перед імуносупресивною або хіміотерапією, пацієнти на діалізі або з трансплантованою ниркою, з позапечінковими виявами).

#### **Особливості моніторингу і лікування хронічної HBV-інфекції в різних групах**

*Пацієнти з компенсованим цирозом печінки:*

- препарати вибору — PEG-IFN, тенофовір або ентекавір;
- ламівудин не показаний для використання;
- контроль рівня HBV DNA кожних 3 міс.

Регресію фіброзу і навіть цирозу виявлено у пацієнтів із пролонгованим пригніченням реплікації вірусу на тлі тривалого лікування ентекавіром.

*Пацієнти з декомпенсованим цирозом печінки:*

- як потенційні кандидати для трансплантації печінки повинні лікуватись у спеціалізованих гепатологічних центрах;
- протівірусне лікування призначають незалежно від кількості HBV DNA;
- PEG-IFN протипоказаний;
- препарати вибору — тенофовір або ентекавір;
- доза ентекавіру — 1 мг/добу (на відміну від звичайної дози — 0,5 мг/добу);
- тривалість лікування — бажано пожиттєво.
- контроль маркерів ГЦК 1 раз на 3–6 міс (УЗД печінки,  $\alpha$ -фетопротейн) пожиттєво, оскільки навіть ефективне лікування НА не зменшує ризик розвитку ГЦК;

*Пацієнти, які підлягають трансплантації печінки (профілактика реактивації гепатиту):*

- претрансплантат-терапія для всіх HBsAg-позитивних пацієнтів тенофовіром або ентекавіром;
- ламівудин і/або адефовір у комбінації з HBVg зменшують ризик інфікування трансплантата до 10 %.

*Пацієнти з HIV-коінфекцією:*

- показання до протівірусного лікування — загальноприйняті;
- тривала терапія тенофовіром у комбінації з емтрицитабіном або ламівудином суттєво знижує ризик розвитку цирозу печінки;
- згідно з рекомендаціями EACS призначають тенофовір у комбінації з емтрицитабіном або ламівудином та третій протівірусний препарат для лікування HIV-інфекції. Призначення лише одного із зазначених препаратів протипоказане в зв'язку з ризиком розвитку HIV, резистентних до терапії. Усі HBsAg-позитивні особи перед початком терапії мають бути обстежені на маркери HIV-інфекції;
- якщо CD4 > 500 од./мл, то можливе лікування лише HBV-інфекції з використанням PEG-IFN, адефовіру або телбівудину, ефективність яких проти HIV не доведена. У разі відсутності в ПЛР HBV DNA через 12 міс лікування розглянути питання про призначення анти-HIV-терапії.

*Пацієнти з HDV-коінфекцією:*

- препарат вибору — PEG-IFN (частота стійкої вірусологічної відповіді з невиявленням HDV RNA в ПЛР становить близько 25–40 %);
- HDV RNA-контроль кожних 3–6 міс;
- оптимальна тривалість терапії не визначена (приблизно 1 рік);
- ефективність нуклеоз(т)идних аналогів не доведено, але можливість їх використання в деяких випадках розглядається.

*Пацієнти з HCV-коінфекцією*

*(наведені твердження за GRADE system відповідають середньому ступеню зі слабкою виправданістю рекомендацій (B2)):*

- лікування HCV-інфекції з обов'язковим моніторингом активності обох вірусів;
- якщо після успішного завершення терапії ХГ-С визначаються маркери реактивації HBV-інфекції, то розпочати лікування NA<sub>(s)</sub>.

*Пацієнти з гострим гепатитом:*

- при фульмінантному або тяжкому гепатиті розглянути можливості щодо трансплантації печінки;
- при фульмінантному або тяжкому гепатиті можуть бути ефективними NA<sub>(s)</sub>: ламівудин, ентекавір або тенофовір (C1 за GRADE system);

- тривалість терапії не визначено, але розглядається перевага схем з продовженням тривалості лікування як мінімум ще на 3 міс у разі анти-HBsAg-сероконверсії і як мінімум ще на 12 міс у разі анти-HBeAg-сероконверсії (C2 за GRADE system);
- при важкій реактивації ХГ-В препаратами вибору є  $NA_{(s)}$ .

*Пацієнти — діти:*

- препарати вибору — IFN, ламівудин або адефовір.

*Пацієнти — медичні працівники:*

- у більшості країн терапія показана всім з HBsAg і HBV DNA  $\geq 2000$  МО/мл;
- відновлення професійної активності після зменшення рівня HBV DNA до невизначеної кількості або  $< 2000$  МО/мл.

*Пацієнти — вагітні:*

- обов'язкове інформування жінки дітородного віку про можливий вплив і наслідки протівірусної терапії на перебіг вагітності;
- у жінок, які планують вагітність у найближчому майбутньому і не мають прогресуючого фіброзу, терапію можна відкласти;
- у жінок, які планують вагітність, мають ознаки прогресуючого фіброзу або цирозу і згодні відкласти вагітність на майбутнє, можна розпочати протівірусну терапію, надавши перевагу PEG-IFN як препарату з визначеною тривалістю лікування;
- необхідно наголошувати на обов'язковому дотриманні правил ефективної контрацепції під час проведення терапії PEG-IFN;
- у разі неможливості застосування або неефективності PEG-IFN розпочати лікування NA з можливим його продовженням навіть на тлі настання вагітності;
- PEG-IFN протипоказаний під час вагітності;
- у вагітних можливе застосування тенофовіру (категорія B за FDA), ламівудину (категорія C за FDA) або емтрицитабіну (категорія C за FDA) з наданням переваги тенофовіру;
- якщо жінка непередбачено завагітніла під час протівірусної терапії, зупинити введення PEG-IFN і повторно оцінити показання до лікування. Пацієнткам з прогресуючим фіброзом або цирозом бажано продовжити терапію, надаючи перевагу тенофовіру;
- для HBsAg-позитивних з HBV DNA  $> 10^6$ – $10^7$  МО/мл з метою зниження ризику внутрішньоматкової і перинатальної трансмісії HBV в останній триместр вагітності додатково до пасивної та активної профілактики можуть бути рекомендовані телбівудин, ламівудин або тенофовір. Стосовно тенофовіру контрольовані клінічні випробування не проведено;

- якщо терапію NA проводили лише для профілактики вертикальної передачі, то її можна припинити впродовж перших трьох місяців після пологів;
- якщо з будь-яких причин вагітна не отримує протівірусної терапії або припиняє її під час вагітності, або одразу після пологів, суворий моніторинг за гепатологічним статусом необхідний у зв'язку з ризиком розвитку печінкової недостатності, особливо в ранній період після пологів;
- рівень безпечності застосування NA під час лактації не з'ясовано. Концентрації тенофовіру в молоці дуже малі;
- годування груддю для HBsAg-позитивних матерів не протипоказане.

Наведені рекомендації відповідають C1 за GRADE. Результати майбутніх наукових досліджень, імовірно, зможуть змінити погляди на цю проблему. Рекомендації щодо профілактики вертикальної трансмісії є більш обґрунтованими і відповідають категорії B1 [6].

При порівнянні обсягу інформації, наведеної у рекомендаціях 2009 і 2012 р., виникає відчуття деякої ейфорії, оскільки є очевидним прогрес у підходах до лікування вагітної і запобігання трансмісії вірусу гепатиту В до дитини. На практиці в ситуаціях, коли ризик інфікування новонародженого високий, а можливості лікування матері обмежені застосуванням симптоматичних засобів, найчастіше тактика лікаря обмежується спостереженням. Драматичним є факт відсутності на території України HBIG, що унеможливує повноцінну профілактику HBV-інфекції не лише для новонароджених, а й інших людей, які можуть потребувати екстреної профілактики гепатиту В.

*Пацієнти перед імуносупресивною терапією або хіміотерапією (превентивна терапія):*

- усі кандидати на проведення імуносупресивної або хіміотерапії повинні бути обстежені на HBsAg, анти-HBc;
- HBV-негативним пацієнтам наполегливо рекомендувати вакцинацію проти гепатиту В, можливо, вищими, ніж звичайно, дозами вакцини;
- усі HBsAg-позитивні пацієнти повинні лікуватися NA впродовж імуносупресивної або хіміотерапії та ще 12 міс після її закінчення;
- ламівудин для HBsAg-позитивних пацієнтів з HBV DNA  $< 2000$  МО/мл з нетривалим і визначеним курсом імуносупресивної або хіміотерапії;
- ентекавір або тенофовір для HBsAg-позитивних пацієнтів з високим вірусним навантаженням, тривалим і повторюваним курсом імуносупресивної або хіміотерапії;

- для HBsAg-негативних, анти-НВс-позитивних, HBV DNA-позитивних пацієнтів тактика лікування подібна до такої при HBsAg-позитивній HBV-інфекції;
- обов'язковий контроль АЛТ, HBV DNA кожних 1–3 міс (залежно від виду супресивної терапії і супутніх захворювань) у HBsAg-негативних, анти-НВс-позитивних, HBV DNA-негативних пацієнтів;
- для хворих на гематологічні злоякісні хвороби HBsAg-позитивний статус, незалежно від наявності інших маркерів HBV-інфекції, може бути розцінений як показання до проведення превентивної терапії ламівудином, особливо в тих випадках, коли кількісний контроль HBV DNA утруднений;
- для анти-НВс-позитивних реципієнтів кісткового мозку або стовбурових клітин рекомендовані NA. Термін проведення превентивної терапії для таких хворих остаточно не з'ясовано;
- для HBsAg-негативних реципієнтів трансплантату печінки від анти-НВс-позитивних донорів рекомендована терапія ламівудином. Термін проведення превентивної терапії для таких хворих остаточно не з'ясовано.

#### Пацієнти на діалізі

##### та з нирковим трансплантатом:

- HBV-негативні пацієнти з хронічними нирковими захворюваннями повинні бути вакциновані проти гепатиту В;
- PEG-IFN або NA<sub>(s)</sub> можна застосовувати у HBV-позитивних пацієнтів з ренальною дисфункцією;
- дози противірусних препаратів мають бути зменшені залежно від ренального статусу;
- тенофовір не рекомендують для негемодіалізованих хворих з кліренсом креатиніну < 10 мл/хв;
- PEG-IFN не рекомендований для використання у пацієнтів з нирковим трансплантатом у зв'язку із загрозою його відторгнення;
- для HBsAg-позитивних реципієнтів ниркового трансплантату, які отримують імуносупресивну терапію, рекомендована терапія NA<sub>(s)</sub>.

#### Пацієнти з позапечінковими виявами:

- найчастіше застосовують ламівудин;
- очікується ширше використання ентекавіру та тенофовіру;
- в окремих випадках упродовж ініціальної фази лікування плазмаферез та кортикостероїди можуть бути призначені в комбінації з NA.

#### Висновки

Проаналізувавши положення рекомендацій EASL, ми дійшли висновку, що необхідно:

- Поглибити вивчення природного перебігу HBV-інфекції і показання для призначення противірусної терапії, особливо під час фази «імуноної толерантності».
- Поширити практичне застосування кількісного визначення HBsAg для оцінки перебігу HBV-інфекції і прогнозування ефективності противірусного лікування.
- Визначити і дослідити генетичні маркери людини для прогнозування перебігу HBV-інфекції та ефективності противірусного лікування.
- Оцінити роль ранньої діагностики і ранньої лікувальної інтервенції для HBV-інфекції.
- Оцінити безпечність і резистентність NA<sub>(s)</sub> першої лінії — ентекавіру і тенофовіру при тривалому лікуванні.
- Визначити предиктори успішної відміни NA.
- Оцінити безпечність та ефективність комбінації PEG-IFN з найбільш ефективними NA<sub>(s)</sub> (ентекавіром або тенофовіром).
- Удосконалити існуючі та оцінити нові препарати і терапевтичні підходи для контролю HBV-інфекції.
- Оцінити тривалий вплив противірусної терапії на запобігання розвитку цирозу печінки або ГЦК.
- Удосконалити стратегії і визначити групи для ефективної профілактики HBV після трансплантації печінки, пов'язаної з HBV-інфекцією.
- Удосконалити лікувальну тактику для HDV-коінфікованих пацієнтів.

#### Список літератури

1. Бойченко М.В., Вороб'єв А.А., Донин М.В. и др. Пути и способы совершенствования вакцины против гепатита В // ЖМЭИ.— 2006.— № 7.— С. 103–108.
2. Ивашкин В.Т., Герман Е.Н., Маевская М.В. Скрытая инфекция вирусом гепатита В // РЖГТК.— 2008.— № 2.— С. 4–11.
3. Львов Д.К. Вирусные гепатиты от А до G и далее // ЖМЭИ.— 1997.— № 1.— С. 70–71.
4. Маевская М.В. Лечение хронических вирусных гепатитов // Леч. врач.— 2005.— № 2.— С. 31–37.
5. Сакарев А., Теохаров П. Мутации в генома на гепатитный В-вирус и их значение // Мед. прегл. / Мед. ун-т.— 2004.— 40.— № 1.— С. 22–32.
6. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection // J. Hepatol.— 2012.— Vol. 57.— P. 1–19.
7. Francis A. Hepatitis B epidemiology in Asia, the Middle East and Africa // Vaccine.— 2000.— N 18.— P. S20–S22.
8. Weber B. Diagnostic impact of the genetic variability of the hepatitis B virus surface antigen gene // J. Med. Virol.— 2006.— Vol. 78.— P. 59–65.



А.А. Попович, Л.В. Мороз, Ф.А. Чабанов, С.Н. Куляс

## Обзор и обсуждение руководства Европейской ассоциации по изучению болезней печени по лечению больных хроническим гепатитом В (2012)

Представлен адаптированный перевод основных положений обновленной версии руководства Европейской ассоциации по изучению болезней печени по лечению больных хроническим гепатитом В. Проведен анализ новых по сравнению с 2009 г. данных клинических испытаний и рекомендаций. Унифицирована система подачи информации отдельных разделов и подпунктов.

O.O. Popovich, L.V. Moroz, F.A. Chabanov, S.M. Kulias

## Review and discussion of the Guidelines of the European Association for the Study of the Liver for the management of chronic hepatitis B (2012)

This article presents an adapted translation of the main statements of the revised version of EASL Clinical Practice Guidelines according to Management of Chronic Hepatitis B. The analysis of new clinical trial data and recommendations, that were introduced since year 2009, has been conducted. The system of presentation of separate sections and paragraphs has been unified.

---

### Контактна інформація

Попович Олександра Олександрівна, к. мед. н., доцент кафедри  
21021, м. Вінниця, Хмельницьке шосе, 96. МКІ № 1, гепатологічний центр  
Тел. (432) 43-58-13. E-mail: popovich.sasha@gmail.com

*Стаття надійшла до редакції 4 червня 2012 р.*