

Данилов Д.Е.
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Danilau Dz.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Результаты отмены противовирусного лечения у пациентов с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита В

Results of Antiviral Treatment Discontinuation in Patients with
Chronic Hepatitis B Virus Infection

Резюме

Введение. Лечение пациентов с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита В (ВГВ-инфекцией), аналогами нуклеоз(т)идов проводится длительно, в течение многих лет, что требует приверженности к лечению со стороны пациентов, а также тщательного клинико-лабораторного мониторинга. Важным аспектом в терапевтической стратегии является определение критериев возможности отмены противовирусного лечения без ухудшения долгосрочного прогноза, а также обострения течения заболевания.

Цель. Оценить результаты отмены противовирусного лечения у пациентов с ВГВ-инфекцией в соответствии с критериями клинического протокола Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени 2017 года.

Материалы и методы. В соответствии с клиническими рекомендациями Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени 2017 года, пациентам без цирроза печени с HBeAg-негативной ВГВ-инфекцией при отсутствии детекции ДНК ВГВ в крови методом ПЦР в течение не менее 3 лет на фоне проводимого лечения нуклеоз(т)идными аналогами противовирусное лечение может быть остановлено.

В исследование включены 111 пациентов с хронической ВГВ-инфекцией, получавших лечение аналогами нуклеоз(т)идов (тенофовир, энтекавир) в Минском городском центре инфекционной гепатологии (УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска).

Результаты и обсуждения. У 15 из 111 (13,5%) пациентов в период с 2017 по 2020 г. была проведена отмена противовирусного лечения в соответствии с рассматриваемыми клиническими рекомендациями. Все пациенты на момент отмены противовирусного лечения получали тенофовир.

У 7/14 (50%) пациентов (у 1 пациента отсутствовало контрольное исследование АЛТ) наблюдалось повышение уровня АЛТ выше верхней границы нормы после осуществления отмены противовирусного лечения: среднее значение АЛТ составило $2,0 \pm 1,2$ верхних границ нормы, средний период до повышения АЛТ – $4,7 \pm 2,9$ месяца. У всех 15 пациентов вновь появилась вирусная репликация: первая определяемая вирусная нагрузка детектировалась через $4,9 \pm 3,3$ месяца; медиана вирусной нагрузки – 1300 (150; 2 285 000) МЕ/мл.

Заключение. Несмотря на отсутствие повышения АЛТ у половины пациентов исследуемой группы в краткосрочном периоде после отмены лечения, рецидив вирусной репликации

отмечен у всех пациентов, что позволяет утверждать, что рассматриваемый критерий отмены нуждается в пересмотре и должен использоваться с осторожностью.

Ключевые слова: хронический гепатит В, тенофовир, HBeAg-негативная ВГВ-инфекция, отмена противовирусного лечения.

Abstract

Introduction. Treatment for chronic hepatitis B infection (HBV infection) with nucleos(t)ide analogs (NAs) is carried out for a long time, for many years, which requires patient adherence to therapy, as well as careful clinical and laboratory monitoring. Important aspect of the therapeutic strategy is to determine the criteria for the discontinuation of antiviral treatment without impairing the long-term prognosis, as well as exacerbating the course of the disease.

Purpose. To evaluate the results of discontinuation of antiviral treatment in patients with HBV infection in accordance with the criteria of The European Association for the Study of the Liver 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection.

Material and methods. In accordance with the Clinical Practice Guidelines of The European Association for the Study of the Liver 2017 discontinuation of NAs in selected non-cirrhotic HBeAg-negative patients who have achieved long-term (≥ 3 years) virological suppression on NAs may be considered if close post-NA monitoring can be guaranteed.

The study included 111 patients with chronic HBV infection who received treatment with NAs (tenofovir, entecavir) at the Minsk City Center for Infectious Hepatology (City Clinical Hospital of Infectious Diseases, Minsk).

Results. In the period from 2017 to 2020, 15 of 111 (13.5%) patients discontinued the antiviral treatment in accordance with the considered clinical guidelines. All patients were receiving tenofovir at the time of discontinuation of antiviral treatment.

In 7/14 (50%) patients (1 patient did not have a control study of ALT), an increase in the ALT level above the upper limit of the norm was observed after discontinuation of treatment: average ALT value was 2.0 ± 1.2 upper limits of the norm, the average period to increase in ALT was 4.7 ± 2.9 months. A relapse of viral replication occurred in all 15 patients: the first detectable viral load was detected after 4.9 ± 3.3 months; the median viral load is 1300 (150; 2 285 000) I/ml.

Conclusion. Despite the absence of increasing in ALT in half of the patients in the short term after discontinuation of treatment, relapse of viral replication was observed in all patients. Criteria for the discontinuation of antiviral treatment should be used with caution and probably need to be revised.

Keywords: chronic hepatitis B, tenofovir, HBeAg-negative HBV infection, discontinuation of antiviral treatment.

■ ВВЕДЕНИЕ

По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2015 году 257 миллионов человек жили с хронической ВГВ-инфекцией (с выявлением поверхностного антигена гепатита В – HBsAg). В 2015 году 887 тысяч смертей в мире были обусловлены причинами, связанными с ВГВ-инфекцией (в том числе циррозом и гепатоцеллюлярной карциномой). Самая высокая распространенность инфицированного ВГВ населения выявлена в Западной части Тихого океана (6,2%) и Африканском регионе (6,1%). Распространенность ВГВ составляет 3,3% для Восточного Средиземноморья, 2,0% для Юго-Восточной Азии и 1,6% – для Европы. Самая низкая распространенность инфицированного ВГВ населения (0,7%) выявлена в Американском регионе [1].

В 2017 году государства-члены Европейского союза и Европейской экономической зоны сообщили о 26 907 случаях ВГВ-инфекции, из которых 9% были зарегистрированы как острые, 58% как хронические, 32% как «неизвестные» и 1% не могли быть классифицированы [2]. В Европейском регионе ВОЗ около 13,3 миллиона человек живут с хронической ВГВ-инфекцией (1,8% взрослого населения) [3].

Распространенность и лечение хронической ВГВ-инфекции различаются в разных странах Европы. Доступность и компенсация для пациента диагностических и лекарственных средств также могут варьировать, что определяет различные результаты лечения. Имеются косвенные данные о распространенности HBSAg: менее 1% во Франции, Венгрии, Италии, Нидерландах, Португалии, Испании и Великобритании, промежуточные результаты (1–5%) в Турции, Румынии и Сербии, высокая распространенность (более 5%) в Албании и Иране. Что касается доступности и возмещения затрат на диагностику ВГВ (определение ДНК ВГВ и жесткости печени), лекарственных средств для лечения ВГВ (интерферон, ламивудин, тенофовир и энтекавир), профилактики ВГВ и продолжительности течения HBeAg-позитивной и HBeAg-негативной ВГВ-инфекции, в большинстве своем не имеют ограничений страны с высоким и средним уровнем доходов; при этом в Албании, Иране и Сербии имелись ограничения на диагностику и лекарственные средства против ВГВ-инфекции. Распространенность хронической ВГВ-инфекции намного выше в южных и восточных странах, чем в странах Западной Европы. Несмотря на наличие общих европейских руководств, политика диагностики и лечения в европейских странах существенно различается [4].

ВОЗ рекомендует вакцинировать всех новорожденных от ВГВ-инфекции как можно скорее после рождения, желательнее в течение первых 24 часов. Плановая иммунизация новорожденных против ВГВ увеличилась во всем мире: охват третьей дозой вакцины в 2017 году составил 84%. При этом низкая распространенность хронической ВГВ-инфекции у детей в возрасте до 5 лет – 1,3% в 2015 году во многом обусловлена широким распространением вакцинации от ВГВ-инфекции [1].

Однако с учетом того, что массовая вакцинация в большинстве стран, как и в Республике Беларусь, вводилась с 1999–2000 годов, не все нынешнее взрослое население получило иммунную защиту, и, к сожалению, процент инфицированных взрослых, особенно в эндемичных регионах мира, значительно выше.

Секвенирование ВГВ выявило ряд вариантов вируса, обычно обнаруживаемых при естественном течении хронической инфекции. Появление пресоре стоп-кодона (с заменой G- на A- в положении 1896) и базального core promoter (с A- на T- и G- на A- в положениях 1762 и 1764 соответственно), которые снижают или блокируют продукцию е-антигена гепатита В (HBeAg), означает начало фазы сероконверсии от HBeAg к появлению anti-HBe. Постепенное устранение толерогенного действия HBeAg приводит к пробуждению иммунного ответа (ранее – фаза иммунного клиренса). Большинство пациентов после сероконверсии HBeAg становятся пациентами с HBeAg-негативной ВГВ-инфекцией (ранее – неактивные носители HBSAg). Однако в ходе инфекции могут возникать пресоре и/или базальные core promoter варианты, которые вследствие селекции могут приводить к HBeAg-негативному

хроническому гепатиту В с высоким уровнем виремии (ранее – фаза реактивации). Распространенность HBeAg-негативного хронического гепатита В увеличивалась за последние несколько десятилетий и стала наиболее распространенным типом ВГВ-инфекции во многих странах мира. Это, вероятно, отражает старение существующих носителей ВГВ и эффективные меры профилактики, ограничивающие новые инфицирования вирусом [5].

Значительная часть пациентов с хронической ВГВ-инфекцией инфицирована вариантной формой вируса гепатита В, которая снижает или отменяет выработку HBeAg. Распространенность HBeAg-негативного хронического гепатита В и лежащих в его основе вариантов (precore и core promoter) среди пациентов с хронической ВГВ-инфекцией составляла 33% в Средиземноморье, 15% в Азиатско-Тихоокеанском регионе и 14% в США и Северной Европе. Вариант precore стоп-кодона был обнаружен в среднем у 60% (диапазон 0–100%) HBeAg-негативных пациентов в целом, 92% в Средиземноморье, 50% в Азиатско-Тихоокеанском регионе и 24% в США и Северной Европе. Данных о распространенности вариантов core promoter за пределами Азии немного, медиана распространенности среди HBeAg-негативных пациентов составляла 77%. В связи с этим можно думать, что HBeAg-негативный хронический гепатит В встречается чаще, чем это предполагается, и что он присутствует во всем мире с заметными вариациями в распространенности ассоциированных вариантов ВГВ-инфекции в разных географических регионах [6]. При этом в одном из недавних исследований, проведенных в Испании, установлено, что большинство HBsAg-позитивных пациентов (76,6%) имеют хроническую HBeAg-негативную ВГВ-инфекцию [7].

Частые обострения, сопровождающиеся высокой репликацией вируса, повышенным уровнем АЛТ и гистологической активностью, являются общей чертой HBeAg-негативного хронического гепатита В, что может приводить к развитию цирроза печени у таких пациентов гораздо быстрее, чем у HBeAg-позитивных пациентов с хроническим гепатитом В [5].

Длительный прием энтекавира или тенофовира подавляет репликацию ВГВ у более 95% пациентов после 5 лет лечения с высокими показателями биохимической нормализации, регресса фиброза и выявления цирроза при гистологическом исследовании, а также предотвращает клиническую декомпенсацию, но не ГЦК, у пациентов с компенсированным циррозом печени, повышая выживаемость. Длительный прием данных лекарственных средств достаточно хорошо переносится, однако необходимость в долгосрочном, возможно, бессрочном лечении является основным ограничением лечения энтекавиром или тенофовиром с возможными сопутствующими затратами, уточняемой долгосрочной безопасностью и низкими показателями сероконверсии HBsAg [8].

С учетом большого количества пациентов с HBeAg-негативным гепатитом В, а также необходимости длительной супрессии аналогами нуклеоз(т)идов представляется очень важной оценка возможности остановки противовирусного лечения у данной группы пациентов. Так, несмотря на публикации, показывающие эффективность отмены длительного лечения тенофовиром у HBeAg-негативных пациентов без цирроза печени (вплоть до потери HBsAg или уменьшения вирусной

нагрузки ДНК HBV менее 2000 МЕ/мл) [9], имеются данные, показывающие низкий вирусологический ответ и высокую частоту вирусологических и биохимических рецидивов (33–47%), а также необходимость повторного противовирусного лечения [10]; по некоторым данным вероятность рецидива вирусной репликации имеется у большинства пациентов с отменой лечения аналогами нуклеоз(т)идов [11]. Новые публикации показывают, что критерии отмены противовирусного лечения можно успешно индивидуализировать с учетом ВГВ-специфического CD4+ Т-клеточного ответа [12, 13].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить результаты отмены противовирусного лечения у пациентов с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита В (ВГВ-инфекцией), в соответствии с критериями клинического протокола Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени 2017 года (EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection).

Задачи: 1. Провести клиническую оценку группы пациентов с отменой противовирусного лечения ВГВ-инфекции. 2. Проанализировать результаты отмены противовирусного лечения с установлением количества случаев рецидива вирусной репликации. 3. Оценить сроки возобновления репликации вируса гепатита В и интенсивность виремии у пациентов с рецидивом после отмены противовирусного лечения.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эффективность лечения ВГВ-инфекции рассматривалась в соответствии с клиническими рекомендациями Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени 2017 года (EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection) [14].

В соответствии с данными клиническими рекомендациями, пациентам без цирроза печени с HBeAg-негативной ВГВ-инфекцией при отсутствии детекции ДНК ВГВ в крови методом ПЦР в течение не менее 3 лет на фоне проводимого лечения нуклеоз(т)идными аналогами противовирусное лечение может быть остановлено.

В исследование включены 111 пациентов с хронической ВГВ-инфекцией, получавших лечение аналогами нуклеоз(т)идов (тенофовир, энтекавир) в Минском городском центре инфекционной гепатологии (УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска).

Критерии исключения: лечение аналогами нуклеозидов с низким барьером формирования резистентности (ламивудин, телбивудин); наличие коинфекции с вирусами иммунодефицита человека (ВИЧ), гепатита D, замедленная реконвалесценция случаев острого гепатита В.

Статистический анализ

На первоначальном этапе проводился анализ соответствия вида распределения количественных показателей закону нормального распределения, который выполнялся с использованием критерия Шапиро – Уилка. В зависимости от соответствия/несоответствия вида распределения анализируемых признаков закону нормального распределения в расчетах использованы параметрические и непараметрические методы описательной статистики.

Количественные показатели исследования представлены медианой и квартилями в виде Me [Q25; Q75], в случае нормального распределения – средним и стандартным отклонением в виде $m \pm SD$.

Качественные показатели представлены частотами и процентами в группе. Все расчеты проводились в статистическом пакете R, версия 4.1.0.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После выполнения критериев исключения анализ лечения пациентов с ВГВ-инфекцией проводился у 111 пациентов. У 15 из 111 (13,5%) пациентов в период с 2017 по 2020 г. была проведена отмена противовирусного лечения в соответствии с рассматриваемыми клиническими рекомендациями. Все пациенты на момент отмены противовирусного лечения получали тенофовир. Количество мужчин – 11/15 (73,3%). Количество женщин – 4/15 (26,7%). Средний возраст пациентов составил $40,6 \pm 9,2$ года.

У 6 из 15 (40%) пациентов в анамнезе имелось противовирусное лечение другими лекарственными средствами: 4 пациента ранее получали лечение ламивудином; один пациент ранее лечился ламивудином, а затем интерфероном альфа2b; также один пациент имел в анамнезе кратковременный курс лечения телбивудином. Ни у одного из этих 6/15 (40%) пациентов с противовирусным лечением другими лекарственными средствами до начала курса лечения тенофовиром не было диагностировано лекарственной резистентности к ламивудину/телбивудину, а переход на тенофовир в большинстве случаев осуществлялся в связи с появлением на фармацевтическом рынке тенофовира.

Средняя длительность противовирусного лечения тенофовиром до выполнения критериев отмены в соответствии с клиническими рекомендациями Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени 2017 года в исследуемой группе составила $62,5 \pm 16,7$ мес.

У 10 из 15 (66,7%) пациентов исследуемой группы проводилось генотипирование ВГВ. Выявлена следующая встречаемость генотипов ВГВ в исследуемой выборке: A2 – 3/10 (30%), D1 – 3/10 (30%), D2 – 1/10 (10%), D3 – 3/10 (30%) (рис. 1). Таким образом, у данной группы пациентов, как и среди общей популяции пациентов с ВГВ-инфекцией в Республике Беларусь, выявлено значительное преобладание D генотипа ВГВ – 7/10 (70%).

Всем пациентам исследуемой группы для установления стадии фиброза выполнялась эластография печени. У большинства пациентов – 8/15 (53,3%) констатировано отсутствие фиброза печени (F0, F0–F1). Распределение пациентов исследуемой группы в зависимости от стадии фиброза представлено на рис. 2.

У 7 из 14 (50%) пациентов (по 1 пациенту отсутствуют контрольные исследования АЛТ) наблюдалось повышение уровня АЛТ выше верхней границы нормы (ВГН) после осуществления отмены противовирусного лечения. Среднее значение АЛТ у этих пациентов (ВГН) составило $2,0 \pm 1,2$ ВГН. Средний период после отмены противовирусного лечения до повышения АЛТ выше верхней границы нормы составил $4,7 \pm 2,9$ месяца, минимум 2 месяца, максимум 9 месяцев.

У всех 15 пациентов с HBeAg-негативной ВГВ-инфекцией и отменой противовирусного лечения тенофовиром на основании отсутствия

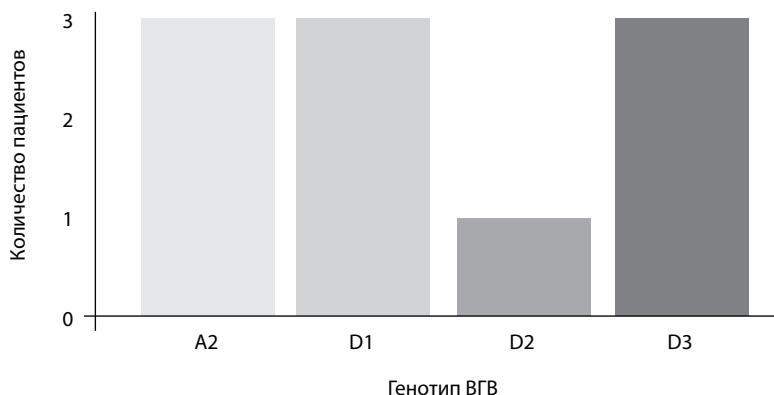


Рис. 1. Установленные генотипы у пациентов с HBeAg-негативной ВГВ-инфекцией и отменой противовирусного лечения на основании авиремии в течение 3 лет и более на фоне проводимого противовирусного лечения тенофовиром (n=10)

Fig. 1. Identified genotypes in patients with HBeAg-negative HBV infection and discontinuation of antiviral treatment based on virological suppression under tenofovir for 3 years or more (n=10)

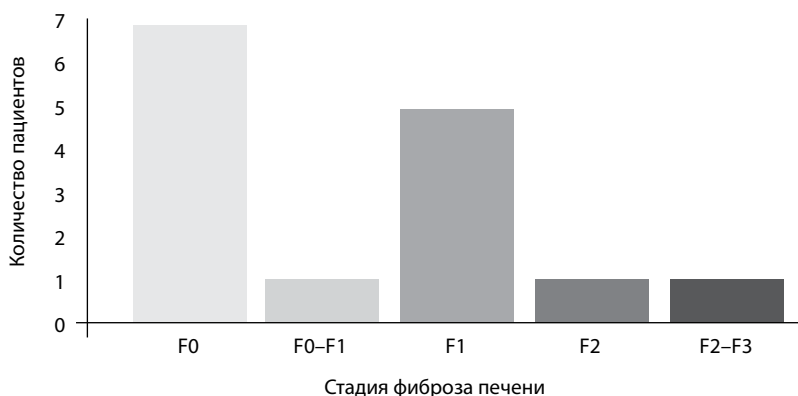


Рис. 2. Распределение пациентов исследуемой группы в зависимости от стадии фиброза (n=15)

Fig. 2. Distribution of patients in the study group depending on the stage of fibrosis (n=15)

детекции ДНК ВГВ в крови методом ПЦР в течение более 3 лет вновь констатирована вирусная нагрузка в различные сроки после отмены лечения.

Первая определяемая вирусная нагрузка детектировалась через $4,9 \pm 3,3$ месяца после отмены противовирусного лечения, минимум 1 месяц, максимум 11 месяцев.

Медиана вирусной нагрузки на момент новой детекции – 1300 (150; 2 285 000) МЕ/мл.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате анализа результатов отмены противовирусного лечения тенофовиром у 15 пациентов без цирроза печени с HBeAg-негативной ВГВ-инфекцией на основании отсутствия детекции ДНК ВГВ в крови методом ПЦР в течение не менее 3 лет установлено следующее:

- у 7/14 (50%) пациентов (у 1 пациента отсутствовало контрольное исследование АЛТ) наблюдалось повышение уровня АЛТ выше верхней границы нормы после осуществления отмены противовирусного лечения: среднее значение АЛТ составило $2,0 \pm 1,2$ верхних границ нормы, средний период до повышения АЛТ – $4,7 \pm 2,9$ месяца;
- у всех 15 пациентов вновь появилась вирусная репликация после отмены лечения: первая определяемая вирусная нагрузка детектировалась через $4,9 \pm 3,3$ месяца; медиана вирусной нагрузки – 1300 (150; 2 285 000) МЕ/мл.

Таким образом, несмотря на отсутствие повышения АЛТ у половины пациентов исследуемой группы в краткосрочном периоде после отмены лечения, рецидив вирусной репликации отмечен у всех пациентов, что позволяет утверждать, что критерий отмены у пациентов без цирроза печени с HBeAg-негативной ВГВ-инфекцией при отсутствии в крови ДНК ВГВ не менее 3 лет нуждается в пересмотре и должен использоваться с осторожностью.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hepatitis B [Elektronnyj resurs]. 2021. Rezhim dostupa: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>. Data dostupa: 27.05.2021.
2. Hepatitis B – Annual Epidemiological Report for 2017 [Elektronnyj resurs]. 2021. European Centre for Disease Prevention and Control. 2019. Rezhim dostupa: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hepatitis-b-annual-epidemiological-report-2017>. Data dostupa: 27.05.2021.
3. Data and statistics [Elektronnyj resurs] 2021. Rezhim dostupa: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/hepatitis/data-and-statistics>. Data dostupa: 27.05.2021.
4. Ozaras R. (2015) Differences in the availability of diagnostics and treatment modalities for chronic hepatitis B across Europe. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, vol. 21, no 11, pp. 1027–1032.
5. Alexopoulou A. & Karayiannis P. (2014) HBeAg negative variants and their role in the natural history of chronic hepatitis B virus infection. *World Journal of Gastroenterology*, vol. 20, no 24, pp. 7644–7652.
6. Funk M.L., Rosenberg D.M. & Lok A.S.F. (2002) World-wide epidemiology of HBeAg-negative chronic hepatitis B and associated precore and core promoter variants. *Journal of Viral Hepatitis*, vol. 9, no 1, pp. 52–61.
7. Cuadrado A. (2020) Update on epidemiology of hepatitis B in a low-endemic European country: There is still much to do. *Journal of Viral Hepatitis*, vol. 27, no 11, pp. 1261–1265.
8. Viganò M., Mangia G. & Lampertico P. (2014) HBeAg-negative chronic hepatitis B: why do I treat my patients with nucleos(t)ide analogues? *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*, vol. 34, suppl 1, pp. 120–126.
9. Berg T. (2017) Long-term response after stopping tenofovir disoproxil fumarate in non-cirrhotic HBeAg-negative patients – FINITE study. *Journal of Hepatology*, vol. 67, no 5, pp. 918–924.
10. Liem K.S. (2019) Limited sustained response after stopping nucleos(t)ide analogues in patients with chronic hepatitis B: results from a randomised controlled trial (Toronto STOP study. *Gut*, vol. 68, no 12, pp. 2206–2213.
11. van Bömmel F. & Berg T. (2018) Stopping long-term treatment with nucleos(t)ide analogues is a favourable option for selected patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*, vol. 38, suppl 1, pp. 90–96.
12. Rinker F. (2018) Hepatitis B virus-specific T cell responses after stopping nucleos(t)ide analogue therapy in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology*, vol. 69, no 3, pp. 584–593.
13. García-López M. (2021) Viral and immune factors associated with successful treatment withdrawal in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients. *Journal of Hepatology*, vol. 74, no 5, pp. 1064–1074.
14. European Association for the Study of the Liver (2017) Electronic address: [easloffice@easloffice.eu](mailto: easloffice@easloffice.eu) & European Association for the Study of the Liver EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*, vol. 67, no 2, pp. 370–398.

Подана/Submitted: 28.05.2021

Принята/Accepted: 22.06.2021

Контакты/Contacts: infections@bsmu.by