

УДК: 616.36-002:577.212:616-08:615

Хронический гепатит В: положения консенсуса

И.Л. Кляритская, И.А. Иськова

Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, кафедра терапии и семейной медицины ФПО

Ключевые слова: хронический гепатит В, диагностика, противовирусная терапия

Абстракт

Этот документ представляет собой протокол консенсуса по вопросам ведения вирусных гепатитов, принятого в январе 2007 года под патронатом Канадской Ассоциации Исследований Печени и Канадской Ассоциации Медицинской микробиологии и Инфекционных заболеваний. С момента опубликования первого консенсуса в 2004 году появилось несколько новых факторов, и стала доступна новая информация, которая поможет оценить риск неблагоприятных исходов и определить тех, кому необходимо лечение. Дополнительно, участники встречи определили структурные барьеры, которые существуют непосредственно в Канаде и мешают врачам должным образом наблюдать и вести пациентов. На конференции обсуждались выбор пациентов для лечения и лекарства, которые могут быть использованы для лечения этих пациентов, а также лечение гепатита В в особой популяции.

Вирусный гепатит В является существенной медицинской проблемой как в Канаде так и во всем мире. Таких больных по всему миру насчитывается свыше 350 млн. Вирус вызывает заболевание печени, которые обычно протекают бессимптомно, и требуется много лет, прежде чем появятся симптомы, но, к сожалению, уже одновременно с опасными для жизни состояниями – циррозом и раком печени, печеночной недостаточностью. На настоящий момент существуют дан-

ные, которые говорят о возросшем количестве таких случаев в Канаде. Более того, демографические показатели (например, возраст и источник) инфицированных в Канаде, позволяют предположить, что случаи этих грозных последствий будут встречаться все чаще на протяжении следующих 20 лет, хотя широко распространено эффективное лечение. В настоящее время эффективное лечение доступно как для гепатита В (HBV) так и для гепатита С, и это должно сократить количество осложнений. Но, так или иначе, курс лечения является сложным и, все еще, находится в стадии разработки. Это и является барьером к назначению лечения, так как неопытные врачи неохотно назначают такие сложные режимы. В Канаде также существуют структурные барьеры при проведении противовирусной терапии, связанные с ограничением проведения лабораторных исследований и лекарственной терапии, что не позволяет назначить оптимальное лечение тем, кто в этом нуждается.

Более чем 10 лет назад, Канадская Ассоциация по Исследованиям Печени возглавила разработку практических рекомендаций по ведению хронических вирусных гепатитов в помощь практикующим врачам. Практические рекомендации разрабатывались совместно с партнерскими организациями как медицинскими, так и правительственными. Добившись значительных результатов при противовирусной терапии за последние три-четыре года, Канадская Ассоциация по

Исследованиям Печени совместно с Канадской Ассоциацией Медицинской микробиологии и Инфекционных заболеваний, организовала еще одну конференцию по вопросам контроля вирусных гепатитов. Этот доклад и является протоколом конференции, которая была проведена в Торонто, Онтарио 4-5 января 2007г.

Рекомендация 1. Федеральные и/или местные отделы Министерства здравоохранения должны согласиться оказывать финансовую поддержку Конференциям по обсуждению консенсусов, касающихся тактики ведения и лечения государственно-важных заболеваний.

Основа рекомендаций и основа доказательности, поддерживающей эти рекомендации, прилагается (см. табл.1). Подготовка настоящего документа основывалась на принципе того, что рекомендации должны основываться на наилучшей медицинской практике и определять оптимальную терапию для пациента. Во внимание также принималась стоимость лечения. Также ясно отражался тот факт, что соображения стоимости диктуют лечение, которое хуже оптимального, а также давались рекомендации относительно оптимальной терапии. К примеру, ламивудин остается препаратом, рекомендуемым для лечения вирусного гепатита «В». К примеру, если цена не является определяющим фактором, то ламивудин не будет в дальнейшем рекомендоваться в качестве терапии первой линии гепатита «В».

Структурные барьеры при осуществлении эффективного ведения вирусных гепатитов

Табл. 1

Уровни доказательности в соответствии с дизайном исследования American Gastroenterological Association Medical Position Statement

Градация	Определение
I	Рандомизированные, контролируемые исследования
II-1	Контролируемые исследования без рандомизации
II-2	Групповые исследования с контролем отдельных случаев
II-3	Множественные исследования; серьезные неконтролируемые исследования
III	Мнение влиятельных ученых; описательная эпидемиология

На протяжении многих лет, в течение которых стоимость лечения вирусного гепатита возросла, местные фармацевтические формуляры накладывали ограничения на использование противовирусной терапии. В связи с тем, что уровень зна-

Табл. 2

Фаза	HBs Ag	HBеА g	Анти-НВе	Уровень АЛТ	Уровень НВV DNA
Иммунотолерантность	+	+	-	N	От 2×10^4 до 2×10^8
Иммунный клиренс	+	+	-	N или повышен	От 2×10^4 до 2×10^8
Неактивное заболевание	+	-	+	N	Меньше 200 МЕ/мл
НВеАg-негативный хронический гепатит В	+	-	+	N или повышен	От неопределяемой до $> 2 \times 10^5$
Разрешенная НВV-инфекц.	-	-	+	N	Не определяется

ний возрос, многие из этих ограничений устарели и жестко ограничивают возможности врачей в оказании адекватной помощи пациентам, особенно с медленно прогрессирующим заболеванием. Необходимо рассматривать заболевания печени как хронические болезни с отдаленными тяжелыми исходами, которые можно предотвратить, своевременно начав лечение. Если данный факт рассматривать в таком аспекте, то терапия вирусных гепатитов не отличается от лечения гипертензии и гиперлипидемии. Финансирование лечения других хронических заболеваний доступно задолго до проявления острых осложнений. Также и финансирование лечения вирусных гепатитов должно осуществляться до того, как будет обнаружено прогрессирующее заболевание. Другие структурные барьеры включают в себя долгий процесс адаптации к новому медикаментозному лечению (проблема, относящаяся не только к гепатиту), и большое количество инстанций, через которые нужно пройти для получения разрешения на внедрение данного лекарства. Можно встретить большое количество примеров откладывания на продолжительный срок эффективного лечения вирусного гепатита из-за выше перечисленных причин.

Рекомендация 2. Заболевания печени должны быть определены как хронические с серьезными отсроченными исходами, которые могут быть предотвращены благодаря своевременно и правильно назначенному лечению.

Другим структурным барьером является то, что большинство вирусологических анализов крови производятся в обычных медицинских лабораториях, что ограничивает частоту и виды анализов, которые они в состоянии сделать. Результатом является то, что, зачастую, важные, порой необходимые анализы, как, например, резистентность генотипа гепатита В, недоступны. И, наконец, эффективное ведение вирусного гепатита требует взаимодействия различных специалистов, включая врачей, медсестер, наркологов, социальных работников. Все это может быть предоставлено только на базе клиники. В настоящее время, очень мало государственных клиник соответствует этим требованиям.

Во многих случаях вряд ли будут получены данные повышения выживаемости из рандомизированных контролируемых исследований. Остин Брэдфорд Хилл,

один из основателей рандомизированных контролируемых исследований, сказал: «Вся научная работа уязвима – будь она личностная или экспериментальная, т.к. любую научную работу можно дискредитировать новыми знаниями. Это не дает нам право игнорировать знания, уже приобретенные, или откладывать действия по мере его поступления до того, пока не будут получены новые знания». Это говорит о том, что отсутствие доказательности высшего уровня не является причиной бездействия при наличии соответствующих современных знаний.

В рамках консенсуса говорилось о том, что ограничения применения лекарственных препаратов и лабораторных анализов слишком жесткие, ситуация осложняется также трудностями своевременного оказания квалифицированной помощи, особенно пациентам с гепатитом В, и, менее остро, пациентам с гепатитом С.

Рекомендация 3: ограничения на применение лекарств и определение вирусной нагрузки должны отражать современный, наиболее удачный опыт, согласно рекомендациям экспертов по ведению пациентов с гепатитами В и С.

Медсестринский уход при ведении пациентов с хроническим вирусным гепатитом.

Квалифицированный медсестринский уход играет значительную роль в ведении пациентов с вирусным гепатитом. Не будет преувеличением утверждение о том, что без медсестринского ухода лечение вирусного гепатита, особенно С, будет невозможно. Не все врачи располагают временем, необходимым для обучения пациента и наблюдения за ним. Медсестры ухаживают пациентов самостоятельно, делают инъекции и контролируют прием лекарственных средств. Но, на самом деле, они делают намного больше. Они предоставляют то внимание пациентам, которое им не может уделить врач, вследствие своей крайней занятости. Справедливо будет заметить, что медсестры, удовлетворяя различные потребности больных, поддерживают как пациента, так и врача.

Рекомендация 4. В каждой части страны должны существовать медсестринские службы, финансируемые социальными службами для принятия экстренных мер в случае необходимости.

Нормальный уровень АЛТ и вирусный гепатит В.

Традиционно маркером повреждения

печени и в качестве начального обследования при вирусном гепатите, была аланин-аминотрансфераза (АЛТ). Предшествующие рекомендации профессионалов, включая CASL, выделяли то, что уровень АЛТ должен быть повышенным (различные уровни характерны для различных заболеваний), до лечения. Последние данные, тем не менее, бросают тень сомнения на использование АЛТ в качестве маркера тяжести повреждения печени, предиктора исхода заболевания и как основание для назначения противовирусной терапии.

Существуют различия в методах, используемых в различных лабораториях, для измерения АЛТ, что приводит к различию и в определении уровня нормы. Большинство лабораторий не определяют различия для женщин и мужчин, и устанавливают верхнюю границу нормы на уровне 35 – 40 МЕ/мл. Более поздние данные показали, что реальная верхняя граница нормы АЛТ составляет 30 МЕ/мл для мужчин и 19 МЕ/мл для женщин.

Исследования, проведенные в очень большой популяции, показали, что общая смертность и смертность, связанная с заболеваниями печени, у пациентов и у, так называемого, здорового населения, начинают расти, когда уровень АЛТ в 0,5 раз превышает верхнюю границу нормы и увеличивается с подъемом АЛТ. Эта закономерность наблюдалась в больших выборочных группах и у пациентов с хроническим гепатитом В. Следует добавить, что существует много исследований среди пациентов с гепатитом В и/или С, показывающих, что нормальный уровень АЛТ может ассоциироваться со значительными поражениями печени, включая цирроз. Более того, у пациентов с гепатитом С и нормальным уровнем АЛТ, которые проходили противовирусную терапию и достигли стойкого вирусологического ответа, происходит значительное снижение уровня АЛТ, тем самым, показывая, что их начальный уровень АЛТ не являлся истинно нормальным. Из-за того, что высок уровень несовпадений при лабораторном определении нормы, предпочтительно рассчитывать реальную норму, эти результаты должны быть отражены в процентном выражении как верхняя граница относительно соответственной лабораторной нормы. И, наконец, уровень АЛТ не отражает наличие фиброза, скорее воспаление. Тем не менее, именно фиброз, а не воспаление, является гистологическим основанием для определения степени заболевания и возможных исходов.

Рекомендация 5. Активный вирусный гепатит должен быть установлен у мужчин, уровень АЛТ у которых в 0,75 раз превышает верхнюю границу нормы, установленную в лаборатории, и у женщин при превышении верхней границы нормы АЛТ в 0,5 раз.

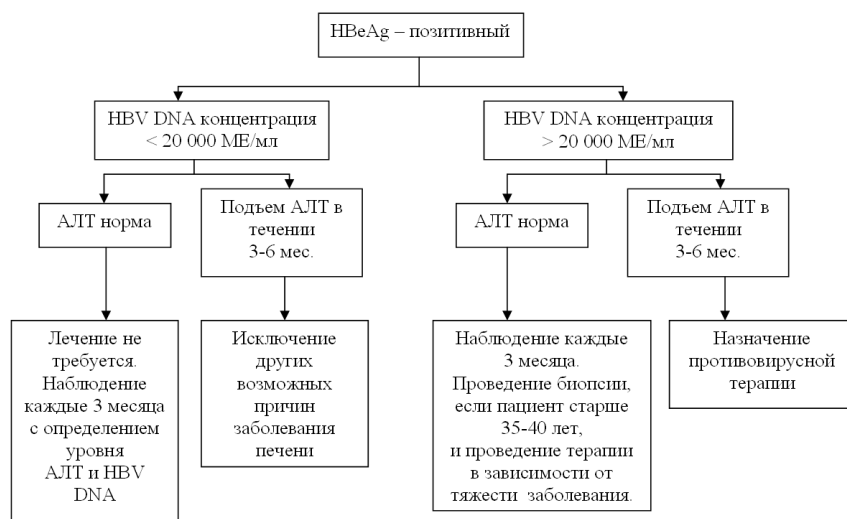


Рис. 1: Алгоритм отбора НВeAg - позитивных пациентов для противовирусной терапии.

Рекомендация 6. Нормальный уровень АЛТ не исключает тяжелые заболевания печени и не коррелирует с конечным результатом. Пациентам нельзя отменять лечение на основании нормального уровня АЛТ.

Гепатит В

Эпидемиология гепатита В в Канаде

Данные о распространении хронического гепатита «В» не фиксируются местными и федеральными органами здравоохранения. Хотя все положительные тесты на НВsAg вируса гепатита В доводятся до сведения местных органов здравоохранения, фиксируются только результаты анализов, связанных с острой инфекцией. Положительные анализы, которые говорят о хроническом гепатите, не учитываются и не докладываются. В результате чего большинство случаев хронического гепатита в Канаде неизвестно. Еще не было проведено крупномасштабных репрезентативных исследований для оценки групп риска, чтобы оценить общую картину. В Канаде гепатит В, чаще всего, является болезнью иммигрантов, которые привозят с собой гепатит В, широко распространенный в острой форме на их родине. В связи с тем, что иммигранты предпочитают жить в больших урбанизированных районах Канады, любое серопревалирующее исследование должно принимать во внимание, что гепатит В неоднородно распространяется по территории страны.

Были попытки оценить хотя бы примерное количество больных гепатитом В в Канаде. Статистика Канады пыталась установить количество больных гепатитом В, предполагая, что инфицированы 6% иммигрантов, 1% - канадцы, 4% - из аборигенов. Такая калькуляция дала следующий результат: по очень приблизительным данным в Канаде больны гепа-

титом В около 600000 людей. Важно знать распространение хронического гепатита В, так как высок уровень летальных исходов при этом заболевании (от 20% до 25%) при отсутствии лечения, и заболевание требует комплексных мер контроля. Во-первых, не зная, приблизительное количество больных гепатитом В, невозможно спланировать расположение и количество необходимых ресурсов. Во-вторых, существует источник инфицированных пациентов в Канаде и, как и при любом инфекционном заболевании, необходимо оценить риск заболевания основного населения или той группы, для которой гепатит является эндемическим.

Иммиграция продолжает увеличивать количество больных гепатитом В в Канаде. Наличие гепатита у иммигрантов, которые прибыли недавно, неизвестно. Последние данные из США свидетельствуют о том, что около 15% иммигрантов из Китая и Кореи инфицировано гепатитом В. Это может быть реальностью и для Канады. Поэтому, можно наблюдать скорее увеличение больных в результате иммиграции, чем их уменьшение вследствие вакцинации.

Рекомендация 7. Необходимо фиксировать все случаи заболевания гепатитом В, с соответствующими записями и регистрацией информации относительно факторов риска.

Рекомендация 8. Федеральное и местные органы здравоохранения должны проводить исследования для учета больных гепатитом В в Канаде в целом и в каждом ее регионе.

Вакцинация при гепатите В

Идеальной политикой относительно вакцинации при гепатите В является всеобщая неонатальная вакцинация с последующей вакцинацией подростков, кото-

рые не подвергались вакцинации. Такую политику рекомендовал Канадский консенсус по тактике ведения пациентов с хроническими вирусными гепатитами, но Национальный Комитет по Иммунизации не принял такие рекомендации. Многие провинции Канады до сих пор полагаются на скрининг матерей для определения детей, подверженных риску, которых нужно прививать, а не на всеобщую вакцинацию населения. Это игнорирует тот факт, что большинство больных – иммигранты, не все из которых являются легко определяемым меньшинством, и не берет во внимание тот факт, что инфицированы, могут быть отцы или другие родственники, а не только матери. Современная стратегия вакцинации сопровождалась уменьшением случаев острых гепатитов во всех возрастных группах (включая взрослых людей, которые по возрасту не могут быть включены в группы вакцинации). Но снижение случаев заболеваемости произошло не только благодаря вакцинации. Данные из Квебека показывают, что еще имеет место возникновение острых гепатитов В у детей в возрастной группе младше 10 лет. Примерно 25% случаев заболеваний можно было избежать при всеобщей вакцинации.

Современные программы вакцинации, предусмотренные для младенцев, у которых матери или близкие родственники являются носителями инфекции, необходимы и должны проводиться постоянно.

Рекомендация 9. Идеальной политикой относительно вакцинации в Канаде является всеобщая вакцинация младенцев и дополнительная вакцинация тех, кто не был привит в подростковом возрасте.

Рекомендация 10. Области должны согласовать свои программы вакцинации и также должны ввести всеобщую вакцинацию младенцев и тех, кто не был привит, в подростковом возрасте.

Вакцинация против гепатита «В» также рекомендована тем, кто страдает от хронических заболеваний печени, не связанных с гепатитом В, так как пациенты с болезнями печени могут не выдержать еще одно ее повреждение. Но эффективность от вакцинации такой группы очень низка. Только примерно у 14% людей с циррозами образуются защитные уровни антител. Но эта рекомендация остается в силе. Кроме того рекомендуют прививать от гепатита В всех пациентов, которых необходимо лечить гепатотоксическими препаратами, но это положение научно не обосновано, так как все препараты потенциально гепатотоксические. Но, тем не менее, эта рекомендация будет применяться фактически ко всем на определенной стадии. Значительная часть реакций на гепатотоксические препараты является острой и самокупирующейся по своей природе. И поэтому сложно представить

как вакцинация против гепатита «В» может изменить исход этой реакции. Наличие заболеваний печени не является противопоказанием к назначению многих потенциально гепатотоксичных препаратов, так как большинство таких реакций является идиосинкразией и не являются более характерными для пациентов с ранее существовавшими заболеваниями печени. Эта рекомендация должна быть пересмотрена NACI. Решение данной конференции состоит в том, что данная рекомендация должна быть оспорена и отклонена.

Конференция поддержала рекомендацию относительно вакцинации потенциальных «претендентов» на трансплантацию органов.

Рекомендация 11. Пациентам, которые подвергаются лечению потенциально гепатотоксичными препаратами, не требуется вакцинация против гепатита В.

Лабораторная диагностика гепатита В

Исследование вирусной нагрузки HBV DNA: определение HBV DNA подверглось существенным преобразованиям за последние несколько лет. В прошлом пробам не доставало чувствительности, и они были недостаточно стандартизированы, плохо воспроизводимы, и показатели записывались в разных единицах. Это усложняло интерпретацию и сравнение между разными исследованиями. Недавно была введена международная единица измерения HBV DNA (МЕ/мл), что привело к улучшению сравнения различных результатов коммерческих исследований. Новейшие тесты основаны на ПЦР, с более широким динамическим рангом (уровень концентрации, выше линейной кривой доза-ответ), что дает возможность более четко определить вирусную нагрузку у большинства пациентов. Определение HBV DNA сейчас является решающим при оценке пациентов с гепатитом В. Кроме того, невозможно должным образом вести больных с гепатитом В без этого исследования. Более того, так как стало необходимо идентифицировать пациентов с плохо определяемой HBV DNA в сыворотке, необходимо использовать наиболее чувствительные методы анализа. В настоящее время, самый низкий предел чувствительности 6 МЕ/мл и динамический ранг у ПЦР Taqman (Roche Molecular Systems Inc, USA), которая отражает все значительные клинические вариации вирусной нагрузки. Измерения вирусной нагрузки обычно необходимо повторять с промежутками от 3 до 6 месяцев, а иногда и чаще, чтобы зафиксировать вирусную устойчивость. Поэтому не должно быть ограничений относительно частоты повторения анализов.

Рекомендация 12. Клиницисты, веду-

щие пациентов с гепатитом В, должны иметь открытый доступ к тестам на HBV DNA для всех пациентов. Сообщения о результатах должны быть своевременными (в течение двух недель), и должны включать уровень динамики. Результаты исследования должны быть отражены МЕ/мл для корреляции между лабораториями и опубликованными исследованиями. Должны использоваться наиболее чувствительные тесты, которые только доступны.

В данном документе упоминаются «высокие» и «низкие» вирусные нагрузки гепатита В. Концентрация HBV DNA согласно такому разделению еще не достаточно четко определена и варьируется в зависимости от обстоятельств. В связи с этим, когда используются такие параметры, внедряется такой уровень концентрации HBV DNA, который одобряется большинством. Так или иначе, эти параметры не являются различными условиями, и «высокие» переходят в «низкие» уровни концентрации.

Генотипирование HBV: в настоящее время существует восемь известных генотипов (от А до Н), основанных на последовательности различных вариаций генома HBV. Для Европы, Северной Америки и Африки характерен генотип А, на дальнем востоке доминируют генотипы «В» и «С», генотип «D» встречается везде, «Е» характерен для Африки, «F» – для Южной Америки и Аляски, генотип «G» наблюдался также в Северной Америке, «H» - в Центральной Америке.

Генотип «В» связан с менее острыми заболеваниями печени, более низкими уровнями HBeAg, более высокой внезапной HBeAg-сероконверсией, чем генотип «С». Генотип «D» может быть связан с повышенным риском возникновения ГЦК и с более высоким уровнем посттрансплантационных рецидивов и более высокой смертностью, чем генотип «А». Генотип «С» и «D» связаны с более низкой реакцией на интерферон, чем генотипы «А» и «В». В настоящий момент доступны различные методы тестирования на определение генотипа с чувствительностью и специфичностью от 95% до 99%. Хотя, клиническая ценность определения генотипа у отдельных пациентов все еще должна быть установлена, информация о типе генотипа может помочь при выборе противовирусной терапии.

Рекомендация 13. У врачей должен быть доступ к анализам на определение генотипа HBV, что может помочь при выборе противовирусной терапии и прогнозировании ответа на ИФН-терапию.

История возникновения инфекции хронического HBV

Хронический гепатит В протекает безболезненно, практически не вызывая симптомов до возникновения таких

осложнений, как цирроз и рак печени. Так или иначе, инфекция HBV связана с повышенной смертностью, в основном от гепатоцеллюлярной карциномы, а также от циррозов и их осложнений. Уровень смертности может достичь 458 человек на каждые 100000 человек в год.

История возникновения болезни, указанная в Табл. 2, предположительно, проходит четыре стадии.

Не все пациенты проходят через каждую стадию. В пренатальной (до рождения) или детской инфекции стадия иммунной толерантности может длиться менее 10 лет или более 20 лет. Если говорить конкретно, то определение стадии иммунной толерантности включает в себя биопсию печени при отсутствии воспаления или с его минимальным уровнем. На практике биопсия редко используется для диагностирования этой стадии, так как больше рассчитывают на уровень АЛТ. Когда пациент становится старше, увеличивается вероятность повреждения печени, несмотря на относительно нормальный уровень АЛТ. Это происходит потому, что воспаление может быть слабым и интермиттирующим. Усложняет диагностику фазы иммунной толерантности то, что уровень АЛТ может быть периодически нормальным во время фазы иммунного клиренса. Т.о., когда пациент соответствует критериям, при которых ставится исходная стадия фазы иммунной толерантности, необходимо сразу же определить, будет ли повышаться уровень АЛТ, что позволит установить, начинается ли фаза иммунного клиренса или она присутствовала все это время.

Фаза иммунного клиренса может продолжаться разное количество времени, варьируя от периода менее 5 лет и до периода, превышающего 25 лет, и ограничивается сероконверсией от HBeA-позитивных до анти-HBe-позитивных. Предпосылками сероконверсии являются высокий уровень АЛТ и низкий уровень HBV DNA, возраст до 40 лет и отсутствие цирроза печени. Эти факторы также идентифицируют пациентов, которые наиболее склонны к сероконверсии при прохождении противовирусной терапии.

Сероконверсия, внезапная или спровоцированная лекарствами, практически постоянно связывается с первоначальной ремиссией заболевания и нормализацией АЛТ. У некоторых пациентов такая дезактивация является постоянной, и такие пациенты становятся постоянными пассивными носителями. Хотя, вначале, пациентов, которые дали сероконверсию, считают хорошим результатом и сравнивают с пациентами, которые не дали сероконверсию. Так или иначе, по истечении более длительного срока существует риск возвращения состояния HBeAg-негативного хронического гепатита В.

Пассивный носитель характеризуется отсутствием HBeAg, наличием анти-HBe,

Уровень HBeAg-сероконверсии при противовирусной терапии гепатита В.

	Длительность терапии	Уровень HBeAg-сероконверсии
Стандартный интерферон	16 - 24 недели	33%
Пегилированный интерферон	24-48 недель	29% - 32%
Ламивудин	Один год	17% - 20%
Адефовир	Три года	40%
Энтекавир	Один год	12%
Телбивудин	Три года	43%
	Один год	21%
	Три года	39%
	Один год	22%
	Два года	33%

стабильно нормальным уровнем АЛТ и низким (менее 200 IU/ml) или неопределяемым уровнем HBV DNA. Состояние пассивного носительства не уменьшает серьезности заболевания, включая цирроз печени. Наличие или отсутствие цирроза печени зависит от величины (объема, площади) воспаления, которое имело место до сероконверсии. Так или иначе, в состоянии пассивного носительства воспаление или отсутствует полностью или присутствует в незначительном количестве, и фиброз не прогрессирует. Пациенты, у которых произошла сероконверсия до появления фиброза, вероятно, подвержены минимальному риску возникновения ГЦК. Тем не менее, пациенты, у которых цирроз развился до сероконверсии, по-прежнему подвержены высокому риску возникновения ГЦК. Важно осознавать, что циррозы могут регрессировать со временем; хотя, биопсия, проведенная через год после спонтанной или вызванной лекарствами инактивации, может показать минимальную степень фиброза. Тщательное гистологическое исследование может привести примеры регрессирующих циррозов. У таких пациентов остается риск развития ГЦК. Может произойти возвращение к позитивному HBeAg, что обычно связано с реактивацией гепатита.

Некоторые пациенты с позитивным анти-HBe могут по-прежнему иметь уровень HBV DNA, который может ассоциироваться с болезнью. У некоторых пациентов заболевание может существовать в неактивном состоянии на протяжении нескольких временных промежутков (до нескольких лет), с последующим внезапным прогрессированием, несмотря на то, что они являются позитивными анти-HBe. Это классифицируется как негативный-HBe хронический гепатит. Хотя отдельно взятый показатель нормального уровня АЛТ и HBV DNA менее 200 МЕ/мл не доказывает наличие состояния пассивного носительства. Только последующее развитие и устойчивость этих маркеров в состоянии неактивности могут гарантировать точный диагноз состояния пассивного носительства.

HBeAg-негативный хронический гепатит В обычно наблюдается у пациентов после разного по продолжительности пассивного носительства. Некоторые пациенты могут сразу перейти от позитивного к HBeAg-негативному хроническому гепатиту В.. Это говорит о том, что необходимо продолжать наблюдение даже за теми пациентами, которые на протяжении многих лет являлись пассивными носителями.

Риск развития цирроза и ГЦК является многофакторным, но связан со степенью и сложностью хронического воспаления, с возрастом, более характерен для лиц мужского пола, сопровождается случаями повреждения печени (совместная инфекция с HCV или наличие алкогольных по-

вреждений) и уровнями HBV DNA. Хронические гепатиты прогрессируют в циррозы с частотой от 2%-10% в год. Последующий переход циррозов в ГЦК происходит от 5% до 10% в год, процент смертности у таких пациентов 20%-50% в год. Спонтанный естественный клиренс HBeAg происходит лишь у 0,5% - 0,8% хронических носителей в год.

Обследование HBV - инфицированных пациентов

Первоначальное обследование всех пациентов с HBV начинается с детального изучения истории болезни, включая историю болезней членов семьи на наличие гепатита и ГЦК, факторы риска возникновения гепатита В, злоупотребление алкоголем. Физикальное обследование должно проводиться для выявления признаков хронического заболевания печени и печеночной недостаточности. Лабораторные анализы должны включать определение АЛТ или АСТ сыворотки, билирубина, ЩФ, альбумина, креатинина, общего анализа крови. Специфические анализы на наличие HBV должны включать определение HBsAg, HBeAg, анти-HBe и количественный анализ HBV DNA. Все эти анализы должны проводиться пациенту при первом обследовании. Если есть возможность, то необходимо определить генотип. Резистентность генотипа также должна быть исследована у пациентов, которые ранее подвергались лечению аналогами нуклеозидов и, которые в настоящее время не проходят лечение. Обследование на сочетанную патологию должно включать определение анти-HCV и анти-HIV. Маркеры на вирус гепатита D должны определяться у тех, кто в прошлом использовал внутривенные наркотические вещества, имел половую связь с внутривенным наркоманом (бывшим или реальным), или прибыл из стран с распространенностью к вирусу гепатита D. Маркеры на вирус гепатита D также должны определяться у пациентов с хроническим гепатитом В, с повышенным уровнем АЛТ и с низкой или неопределяемой концентрацией HBV DNA. Точное определение для низкой концентрации HBV DNA не было дано, но в этом случае оно составляет 2000 МЕ/мл. Стандартное УЗИ исследование брюшной полости должно проводиться для выявления очевидных признаков цирроза или порталь-

ной гипертензии, и наличия ГЦК.

Биопсия печени. Биопсия печени в настоящее время является единственным методом определения степени фиброза, формирования цирроза и выявления сопутствующих заболеваний печени. В прошлом биопсия печени обычно рекомендовалась пациентам с активной вирусной репликацией и растущим уровнем АЛТ. Сейчас считается, что нормальный уровень сывороточной АЛТ и АСТ, который предлагается большинством лабораторий, слишком высок, и значительные гистологические повреждения могут присутствовать у 13%-43% пациентов при «нормальном» уровне трансаминаз. Биопсия печени может помочь при назначении пациенту противовирусной терапии. Алгоритм отбора пациентов, предложенный на рисунке 2, показывает, что иногда необходимо проводить биопсию у пациентов с нормальным уровнем АЛТ. Кроме того, для некоторых пациентов биопсия печени может являться единственным способом обнаружения заболевания. Биопсия не нужна, если существуют клинические, лабораторные или радиологические признаки цирроза печени. Последние разработки неинвазивного тестирования на фиброз такие, как ФиброТест или ФиброСкан, могут снизить потребность в биопсии в определенных случаях, но эти тесты не могут оценить воспаление и определить наличие сопутствующих заболеваний.

Тесты на ВИЧ. У гепатита В и ВИЧ одни и те же пути заражения. В большинстве регионов с высоким процентом заражения HBV, также высок уровень заражения и ВИЧ, который в основном передается при гетеросексуальном контакте. Большинство нуклеозидных аналогов, используемых при лечении гепатита В также актуальны и при терапии HIV. Наличие влияния монотерапии на резистентность ВИЧ, означает, что все пациенты с гепатитом В должны быть также обследованы на наличие ВИЧ.

Рекомендация 14. Все пациенты с гепатитом В должны быть обследованы на наличие ВИЧ, с соответствующей пред- и пост - консультацией.

Отбор пациентов для лечения. Целью лечения хронического гепатита В является предотвращение развития цирроза печени и его последствий, таких как печеночная недостаточность и ГЦК. Так или иначе, но не все пациенты, больные HBV,

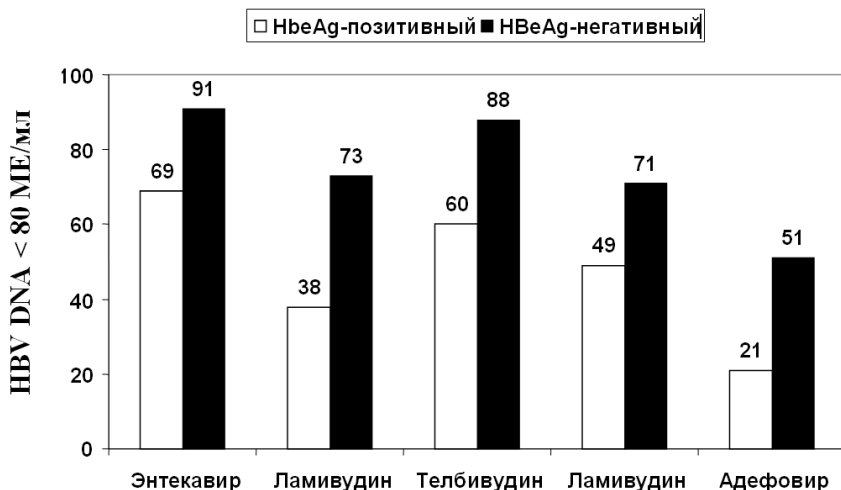


Рис. 2: Относительный потенциал различных противовирусных препаратов от 48 нед. до 52 нед. лечения

склонны к развитию таких осложнений. Задачей врача является выявить тех, у кого присутствуют факторы риска и назначить им лечение. Факторы, определяющие риск возникновения серьезных исходов включают концентрацию HBV DNA, возраст, фиброз согласно гистологическим данным и уровень АЛТ. Из всех этих факторов наиболее изучена концентрация HBV DNA. В настоящее время идет несколько крупномасштабных долгосрочных исследований, в которых обнаружили зависимость исхода заболевания от уровня концентрации HBV DNA в начале. В итоге все эти исследования пришли к выводу: риск развития цирроза и ГЦК, а также риск летального исхода возрастает при высокой концентрации HBV DNA при наборе пациентов и при ее персистенции. Так или иначе, при рассмотрении роли концентрации HBV DNA в качестве прогностического маркера, необходимо хорошо изучить популяционный состав группы, набранной для исследования. В исследование не включались лица моложе 25 лет, и количество лиц младше 30 было незначительно мало. Процентное содержание пациентов анти-НВе-позитивных колебалось, примерно, от 50% до 80%. Т.о., у пациентов старше 30 лет и, в особенности, у тех, кто является анти-НВе-позитивными, концентрация HBV DNA является прогностическим фактором возникновения серьезных исходов. Это также относится к риску возникновения негативных последствий у анти-НВе-позитивных пациентов от 30 до 40 лет, хотя и не касается лиц юного возраста. Исследования также показали зависимость между уровнем АЛТ и исходом патологического процесса, но зависимость не была настолько сильной как в случае с концентрацией HBV DNA. Если быть точными, то пациенты с уровнем АЛТ в пределах лабораторной «нормы» также подвергались риску развития циррозов и ГЦК, но в том случае если концентрация

была выше, чем 10^4 копий/мл, что примерно составляет 2000 МЕ/мл. Это подтверждает теорию о том, что прекращение лечения пациентов с нормальным уровнем АЛТ больше не является оправданным. Для того чтобы устранить вероятность лечения пациентов, у которых серьезная патология печени может не развиваться, при высокой концентрации HBV DNA и нормальном уровне АЛТ, необходимо определить другие маркеры развития заболеваний печени до начала терапии. Это могут быть данные ультразвукового обследования или данные биопсии, которые отражают фиброз средней степени тяжести или воспаление. Транзитное повышение уровня АЛТ, особенно легкое, не должно ассоциироваться с серьезностью заболевания, а длительное повышение уровня АЛТ наиболее характерно для серьезного поражения печени. Т.о. вопреки предыдущей практике, пациентам с нормальным уровнем АЛТ необходимо проведение биопсии, для определения серьезности патологии печени и для принятия решения относительно лечения.

В итоге для принятия решения о назначении терапии необходимо оценить следующие факторы: возраст пациента, уровень репликации вируса, состояния НВеАг, доказательства серьезности заболевания печени в виде длительного повышения уровня АЛТ, наличия фиброза или воспаления на биопсии или ультразвуковых признаков цирроза. Терапия должна быть назначена НВеАг-позитивным пациентам в случае, если уровень концентрации HBV DNA выше 20000 МЕ/мл. НВеАг-позитивные пациенты с более низким уровнем концентрации HBV DNA могут быть в процессе сероконверсии. Для НВеАг-негативных пациентов терапия должна рассматриваться в том случае, если уровень концентрации HBV DNA выше 2000 МЕ/мл, так как исследования показали, что тяжелые исходы заболевания неизвестны при концен-

трации HBV DNA ниже этого уровня. Хотя, поражение печени при концентрации HBV DNA ниже 2000 МЕ/мл нехарактерно, у некоторых пациентов могут возникнуть так называемые HBV-ассоциированные заболевания печени при низкой вирусной нагрузке. Биопсия необходима для исключения альтернативного диагноза и для подтверждения картины вирусного поражения печени. Более того уровень концентрации HBV DNA может колебаться и тогда будет необходимо повторить обследования. Показатель HBV DNA большее 2000 МЕ/мл является диагностическим для НВеАг-негативного хронического гепатита В и предполагает, что пациент будет нуждаться в терапии, т.к. НВеАг-негативный хронический гепатит В протекает более сложно и агрессивно. У некоторых пациентов тяжесть заболевания может быть непредсказуема и, поэтому, биопсия может быть крайне необходима.

НВеАг-позитивная молодежь до 21 года обычно имеет достаточно высокую вирусную нагрузку (более, чем 10^7 МЕ/мл) с вариabельным уровнем АЛТ. Наиболее часто у таких пациентов при биопсии наблюдаются либо минимальные изменения, либо они не наблюдаются вообще. Немедленное назначение терапии может не требоваться даже при повышенных уровнях АЛТ. И невозможно предугадать, подвергнутся ли эти больные сероконверсии с последующей ремиссией заболевания до того, как будет серьезно поражена печень. У таких пациентов высокая вирусная нагрузка не несет таких серьезных последствий, как для пожилых пациентов. В этом случае терапия может быть отложена в ожидании сероконверсии. Но этих пациентов необходимо постоянно и тщательно наблюдать, так как в любое время заболевание может начать прогрессировать. Хотя не каждый НВеАг-позитивный пациент нуждается в лечении.

Рекомендация 15. НВеАг-позитивным пациентам с концентрацией HBV DNA более 20000 МЕ/мл и подъемом АЛТ требуется назначение противовирусной терапии. Пациенты со значительным воспалением или фиброзом, выявленными на биопсии, также должны быть подвергнуты терапии, даже если концентрация HBV DNA будет ниже 20000 МЕ/мл или показатель АЛТ в норме.

Рекомендация 16. НВеАг-негативные пациенты с концентрацией HBV DNA более чем 2000 МЕ/мл и подъемом АЛТ должны быть подвергнуты противовирусной терапии. Пациенты со значительным воспалением или фиброзом, выявленными на биопсии также должны пройти курс терапии, даже если концентрация HBV DNA ниже 2000 МЕ/мл или уровень АЛТ в норме.

Препараты для лечения гепатита «В» и их применение. (Табл. 3)

IFN's. Интерфероны обладают как противовирусным так и иммуномодулирующими свойствами, что делает их эффективными при индуцировании HBeAg сероконверсии. Потенциальным преимуществом IFN's над нуклеозидными аналогами является отсутствие резистентных мутаций и более короткая фиксированная длительность терапии. Существенным недостатком, однако, являются многочисленные побочные эффекты и путь введения (подкожная инъекция).

HBeAg- позитивный хронический гепатит В: HBeAg-сероконверсия встречается среди 25 - 40% леченых пациентов. IFN's, обычно, менее эффективны в индуцировании сероконверсии у пациентов с высокой вирусной нагрузкой. Исследования, которые продемонстрировали этот эффект, использовали анализы с ограниченной чувствительностью, и было сложно трансформировать результаты в МЕ/мл. Так или иначе, IFN менее эффективен у пациентов с концентрацией HBV DNA

более $2 \cdot 10^7$ МЕ/мл. Уровень сероконверсии также понижается вместе с уровнем АЛТ (снижение более двух уровней АЛТ), и поэтому IFN не рекомендованы для лечения пациентов с высокой вирусной нагрузкой или низким уровнем АЛТ. Другие предикторы плохого ответа - возраст более 40 лет, мужской пол, наличие цирроза. IFN противопоказан при декомпенсированном циррозе, но используется в случае полной его компенсации (нормальные уровни альбумина, билирубина, отсутствие портальной гипертензии). Процент ответ при циррозе очень низок. Поэтому IFN-терапию пациентам с декомпенсированным циррозом назначают только при определенных обстоятельствах (множественная лекарственная устойчивость) и только в специализированных медицинских учреждениях. Стандартная доза IFN равна 10 млн. международных единиц (MIU) три раза в неделю, или 5 MIU ежедневно на протяжении 16-24 недель. IFN-индуцированная стойкая HBeAg сероконверсия имеет место у 70-80% пациентов и сроком почти до 8 лет. Устранение HBeAg чаще происходит у пациентов, леченых IFN, чем у нелеченых пациентов из контрольной группы.

Пегилированный интерферон (PEG IFN)-alpha 2a (180 мг подкожно один раз в неделю) утвержден в качестве терапии вирусного гепатита В. PEG IFN-alpha 2b был представлен на рассмотрение для возможного использования для идентификации гепатита В. Были проведены два исследования, в которых оценивалась эффективность терапии PEG IFN-alpha 2a при хроническом гепатите В. В первом исследовании сравнивалась эффективность терапии PEG IFN-alpha 2a с терапией стандартным интерфероном в течение 24 недель. Доза стандартного IFN, ис-

пользуемая в этом исследовании, посчиталась бы неадекватной в Северной Америке. Это исследование показало, что PEG IFN-alpha 2a вызывает HBeAg сероконверсию у 28% пациентов в сравнении с 12% при использовании стандартной терапии IFN. Во втором исследовании оценивалась эффективность терапии PEG IFN в сочетании с ламивудином или без него в течение 48 недель. Уровень HBeAg сероконверсии в этом исследовании был такой же, как и при 24-х недельном исследовании, а именно 32%. Было проведено дополнительное исследование с подобным дизайном, которое оценивало эффективность терапии PEG IFN-alpha 2b с ламивудином или без него в течение 48 недель и определило, что уровень HBeAg сероконверсии составил 28%. Т.о. еще нет четкой уверенности в том что же все-таки эффективнее 48 или 24 недели использования PEG IFN. Также еще окончательно не установлено эффективнее ли терапия PEG IFN продолжительностью в 24 или 48 недель, чем терапия в 16 или 24 недели стандартным IFN.

Добавление ламивудина к стандартной терапии IFN не дало никаких преимуществ. Роль других нуклеозидных аналогов в комбинации с IFN требует дальнейшего изучения.

IFN-индуцированная HBeAg сероконверсия привела к повышению общей выживаемости, а также к увеличению выживаемости без осложнений. Существуют спорные данные относительно влияния IFN терапии на возникновение ГЦК, но большинство данных говорят о том, что возникновение ГЦК существенно снижается. Аналогичные доказательства относительно пациентов, пролеченных нуклеозидными аналогами, еще не получены.

HBeAg-негативный хронический гепатит В: Ответ HBeAg- негативных пациентов на стандартную терапию IFN хуже и менее продолжителен по сравнению с HBeAg- позитивными пациентами. Методы, использованные для получения ответа на стандартную терапию IFN, были менее чувствительные по сравнению с методами, доступными в настоящее время. И до сих пор неясно, являлись ли бы пациенты HBV DNA-негативными, или они рассматривались бы в качестве имеющих рецидив заболевания, согласно современным методам исследования. Но, так или иначе, невозможно сравнить те результаты с современными данными, полученными при использовании PEG IFN.

PEG IFN-alpha 2a, назначенный на 48 недель, является эффективной терапией для HBeAg-негативных пациентов. Ответ менее стойкий по сравнению с ответом, полученным у HBeAg-позитивных пациентов. PEG IFN-alpha 2a назначается по 180 мг подкожно раз в неделю в течение 48 недель, приводя к супрессии концентрации HBV DNA менее 20,000 копий в мл (примерно 4000 МЕ/мл) у 43% паци-

ентов. Так или иначе, у 19% после прекращения 24 недельного курса терапии концентрация HBV DNA не определяется. Терапия PEG IFN и стандартным IFN не сравнивались у HBeAg-негативных пациентов. Так или иначе, при эквивалентной цене одна инъекция в неделю предпочтительнее трех инъекций/нед.

Ламивудин

Ламивудин – это пиримидиновый аналог нуклеозидов, который ингибирует присоединение нуклеозидов к HBV полимеразе. Стандартная доза составляет 100 мг/сутки. Ламивудин первый оральный препарат, который был одобрен для лечения HBV в Канаде, и до 2006 года являлся единственным доступным препаратом. Т.о. значительное число пациентов с HBV в настоящее время получают ламивудин или получали его в прошлом. В большинстве случаев ламивудин эффективно снижает HBV вирусную нагрузку, а опыт, приобретенный на протяжении многих лет его использования при лечении гепатита В и ВИЧ, доказал его безопасность. Относительная эффективность препарата сравнивалась с другими противовирусными препаратами (схема 3). Однако HBV становится устойчивым к ламивудину и резистентность к ламивудину может составить через четыре года приблизительно 70%. Более того, формирование резистентности к ламивудину повышает вероятность развития резистентности и к другим противовирусным препаратам и может скомпрометировать ответ на такие препараты как адефовир, энтекавир, телбивудин. Поэтому, ламивудин более не является препаратом выбора номер один для лечения вирусного гепатита В, хотя все еще есть пациенты и такие ситуации, в которых прием препарата допускается. Было принято решение, что ламивудин продолжает рекомендоваться как препарат первой линии при лечении гепатита В из-за его ценовых преимуществ. Так или иначе, он должен использоваться при таких обстоятельствах, которые ограничивают развитие резистентности.

Применение ламивудина улучшает исход гепатита В у пациентов с циррозами. В настоящее время существует много свидетельств тому, что ламивудин повышает выживаемость. Так или иначе, видимо такие данные никогда не будут получены из высококачественных исследований, так как сейчас считается неэтично и непрактично рандомизированных пациентов оставлять без лечения. Доказательства эффективности ламивудина были получены из менее строгих исследований. У пациентов с циррозами, которых лечили ламивудином, наблюдалось более медленное прогрессирование заболевания, чем у нелеченных пациентов. Это преимущество теряется, если формируется резистентность к ламивудину. Пациен-

ты с циррозами, устойчивые к ламивудину, показывают меньшую выживаемость, чем те, которые продолжают оставаться чувствительными к нему, еще раз доказывая, что улучшение исходов происходит посредством супрессии вируса. Есть данные подтверждающие, что улучшение гистологической картины после противовирусной терапии больше коррелирует со степенью вирусной супрессии, чем с приемом какого-либо специфического препарата. Хотя, большая часть таких улучшений связана с приемом ламивудина, любой препарат, вызывающий вирусную супрессию, может иметь такой же эффект.

Из-за того, что последствия устойчивости к ламивудину могут быть ужасными, ламивудин должен использоваться в таких условиях, когда можно будет свести к минимуму вероятность возникновения резистентности. Факторы, которые являются предикторами развития общей противовирусной резистентности и в частности к ламивудину, включают в себя высокую базовую вирусную нагрузку (68,69) и неполную супрессию вирусной репликации через 6 месяцев терапии. Поэтому ламивудин не должен использоваться у пациентов с высокой

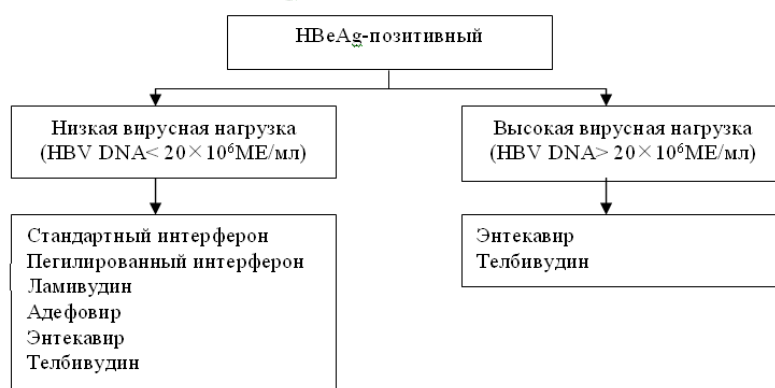
вирусной нагрузкой (более чем 2×10^6). Более того, исследования показали, что неудачное подавление вируса (менее 60 МЕ/мл за 24 недели), ассоциировано с высоким уровнем резистентности за все время.

НBeAg-положительный хронический гепатит В: НBeAg сероконверсия может ожидаться приблизительно у 20% пациентов через год и возрастет почти до 40% через 3 года. Продолжительность сероконверсии, вызванной ламивудином не так велика, как сероконверсия, вызванная IFN (примерно 50-70%). Эти результаты могут быть улучшены за время консолидирующей терапии в течение 6-12 месяцев вне сероконверсии. Этот подход вероятно необходим для всех нуклеозидных аналогов.

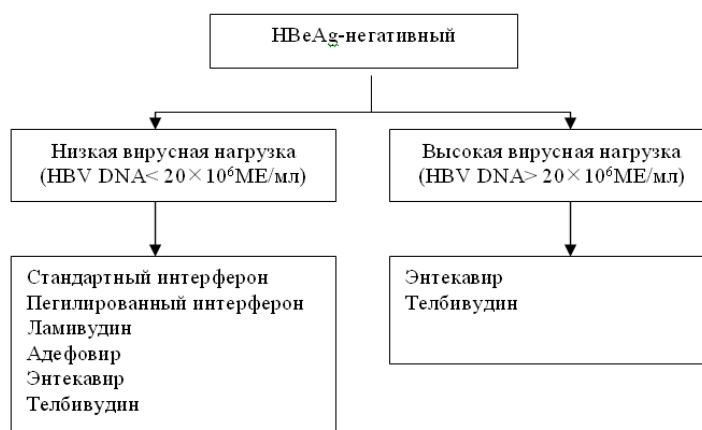
НBeAg-негативный хронический гепатит В: Пациентам с таким гепатитом необходимо долгосрочное лечение. Ламивудин не подходит для долгосрочного лечения, из-за высокого риска возникновения резистентности. Однако, ламивудин может использоваться у пациентов с базальной низкой вирусной нагрузкой (в

промежутке от 2×10^4 до 2×10^5) до появления ответа в течение 6 лет. Если HBV DNA все еще определяется, то препарат должен быть заменен на более эффективные нуклеозидные аналоги. Обязательно должны быть проведены тесты на резистентность с целью выбора будущей противовирусной терапии. Пациентам, которые в настоящий момент находятся на терапии ламивудином, стабильны и имеют неопределяемый вирус, нет необходимости менять лечение.

Алгоритм выбора препарата для лечения НBeAg-положительных пациентов с гепатитом В.



Алгоритм выбора препарата для лечения НBeAg-негативных пациентов с гепатитом «В».



Адефовир

Адефовир дипивоксил является аналогом пуриновых нуклеотидов. Стандартная доза 10 мг/сут. Адефовир не является более эффективным препаратом и не достигает полной вирусной супрессии у большинства пациентов в течение 1-го года, но он имеет относительно высокий генетический барьер для возникновения резистентности. Как и для ламивудина, факторами риска для возникновения резистентности к адефовиру, являются высокая базальная вирусная нагрузка и неадекватная противовирусная терапия. Поэтому его нельзя назначать пациентам с высоким уровнем виремии. В дополнение, при наличии неадекватного ответа в виде концентрации HBV DNA более чем 200 МЕ/мл после 48 недель лечения, необходимо изменить режим терапии. Неудачная попытка сохранить этот уровень под контролем повлечет за собой огромный рост вирусной резистентности. Обязательно требуется проведение тестов на определение резистентности с целью выбора дальнейшей терапии. Учитывая отсутствие резистентности к адефовиру, любой препарат может быть заменен им. Адефовир является препаратом выбора у пациентов с ламивудиновой резистент-

ностью, при условии приема адефовира сразу же после выявления формирования резистентности.

При использовании адефовира наблюдается обычная лекарственная токсичность. Возможно возникновение гипофосфатемии, но без каких-либо клинических последствий в виде метаболических заболеваний костной ткани. Есть данные о нефротоксичности адефовира в виде повышенного уровня креатинина. Поэтому функция почек (скорость клубочковой фильтрации) должна контролироваться в начале и каждые три месяца на протяжении терапии. Потенциально нефротоксичные лекарства (НПВП) должны быть, по возможности, исключены, т.к. могут спровоцировать усиление нефротоксичности. Также может встречаться синдром Фанкони. Все эти синдромы могут быть устранены, на ранних стадиях, но могут и остаться непоправимыми, в случае, если препарат не будет вовремя отменен.

НBeAg-положительный хронический гепатит В: Уровень НBeAg сероконверсии в первый год может составлять 12%, но во время дальнейшего прохождения терапии уровень НBeAg сероконверсии может увеличиться до 40%. Длительность сероконверсии почти в 90% случаев достаточ-

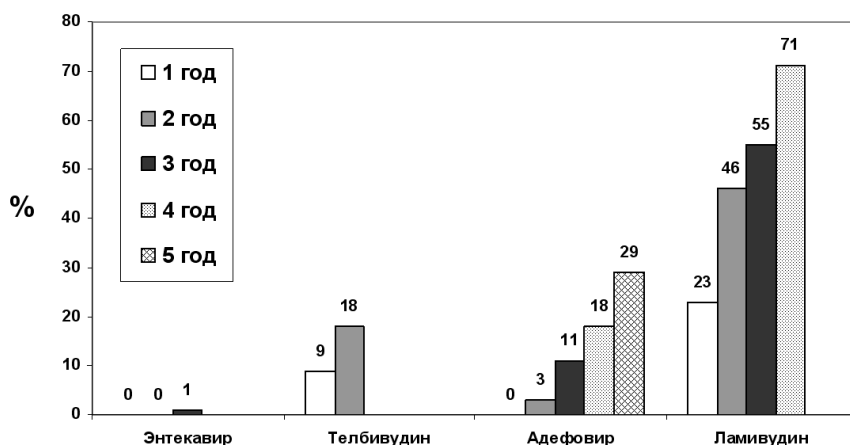


Рис. 3: Уровень резистентности к противовирусным препаратам во время противовирусной терапии

но высокая. Уровень резистентности у HBeAg-позитивных пациентов, которые в большинстве своем имеют более высокие уровни вирусной нагрузки, чем HBeAg-негативные, не были еще описаны, но они также должны быть выше чем у HBeAg-негативных пациентов.

HBeAg-негативный хронический гепатит В: Несмотря на отсутствие мощности, после проведения исследований с адефовиром HBeAg-негативных пациентов, полученные 5-летние данные показали, что полное подавление вируса и восстановление АЛТ происходит у 50-60% пациентов. Данные показывают, что вирусная нагрузка уменьшается с нарастающей скоростью, такие же улучшения наблюдаются и в гистологии. Устойчивость к адефовиру, обусловленная генотипом, образуется, примерно, у 29% пациентов через 5 лет лечения. Ввиду своего профиля резистентности, адефовир подходит для долгосрочной терапии, в том случае, если начальная реакция на препарат была адекватной.

Энтекавир

Энтекавир это селективный гуанозин-аналог и наиболее мощный ингибитор репликации HBV DNA, доступный в настоящее время. Он показал более эффективное супрессию вирусной репликации по сравнению с ламивудином у наивных как HBeAg-позитивных так и HBeAg-негативных пациентов, энтекавир может стать эффективной терапией для пациентов, с резистентностью к ламивудину. Энтекавир хорошо переносим, и имеет подобные ламивудину побочные эффекты. Однако долгосрочная безопасность еще негарантирована. Среди нелеченных пациентов только у 1% исследуемых развилась резистентность к энтекавиру после трех лет терапии. Тем не менее, это не препарат выбора для пациентов с предшествующей резистентностью к ламивудину. Для образования устойчивости к энтекавиру необходимо наличие мутаций YMDD, которые подтверждают

резистентность к ламивудину, также же лательно наличие 2-3 дополнительных мутаций. Эти дополнительные мутации, в случае их существования без мутаций YMDD, не подтверждают резистентность к энтекавиру. Кроме того, устойчивость к ламивудину предполагает возникновение резистентности к энтекавиру. Энтекавир должен использоваться для лечения ламивудин-резистентных инфекций, только в том случае, если отсутствует альтернатива данному лечению.

Стандартная доза энтекавира 0,5 мг/сут. Доза для пациентов, резистентных к ламивудину, составляет 1мг/сут. Тем не менее, таблетки в 1мг не были одобрены в Канаде. Неудача при устранении неопределяемого вируса в первый год не повлечет за собой смену курса лечения. К концу 3-его года около 80% пациентов будут HBV DNA-негативны и селекция устойчивых мутантов окажется ненужной. Опубликованная смета расходов на применение энтекавира, показала, что он является более выгодным, особенно для пациентов с циррозами.

HBeAg-позитивный хронический гепатит В: Данные относительно ожидаемой HBeAg сероконверсии в один и тот же год подобны данным нуклеозидных аналогов, и составляют около 21% на первом году, и 39% после 3-его года. HBeAg сероконверсия персистирует, примерно, у 80% пациентов по истечении 24 недель после прекращения лечения. Так или иначе, упорное подавление вируса после окончания терапии на неопределяемых уровнях происходит только в 75% случаях.

HBeAg-негативный хронический гепатит В: Энтекавир – хороший выбор для таких пациентов, в связи с благоприятным профилем резистентности. При отказе от лечения у большинства пациентов возникает рецидив, требующий назначения долгосрочной терапии.

Телбивудин

Телбивудин это пиримидиновый ну-

клеозидный аналог с мощной антивирусной эффективностью против HBV. Телбивудин подавляет HBV с большей эффективностью чем, например, ламивудин у HBeAg-позитивных и HBeAg-негативных пациентов с хроническим гепатитом «В». Стандартная доза телбивудина - 600 мг ежедневно. Уровень генотипической резистентности колеблется от 5% до 11% после одного - двух лет терапии телбивудином соответственно. Телбивудин обладает хорошей переносимостью. Асимптотическое повышение креатинкиназы наблюдалось приблизительно у 12% пациентов. Также имели место симптоматические миозиты. Телбивудин более мощный препарат, чем ламивудин и может использоваться у пациентов с высокой вирусной нагрузкой. Однако также как и с ламивудином неадекватная вирусная супрессия приведет к высокому уровню развития резистентности. Поэтому, если после 6 месяцев лечения уровень концентрации HBV DNA все еще выше 60 МЕ/мл, необходимо изменить терапию для устранения риска развития резистентности. Обязательно нужно проводить пробы на резистентность для определения будущей противовирусной терапии.

HBeAg-позитивный хронический гепатит В. Сероконверсия приблизительно происходит у 22% за первый год, и возрастает приблизительно до 33% во время второго года лечения. Эффективность необходимо проверять через 6 месяцев, и, если уровень вирусной нагрузки остается выше 60 МЕ/мл, терапия требует внесения изменений. HBeAg-негативный хронический гепатит В. Телбивудин подходит для больных с HBeAg-негативным хроническим гепатитом «В», так как имеет хороший профиль резистентности. В случае, если после 6 месяцев лечения вирусная нагрузка выше 60 МЕ/мл, терапия требует внесения изменений.

Тенофовир

Тенофовир аналог пурина, который был зарегистрирован для лечения ВИЧ, а не гепатита В. Но, тем не менее, он обладает мощным противовирусным действием при гепатите В. Эффективность препарата была продемонстрирована в небольших исследованиях на пациентах, которые были резистентны к адефовиру или продемонстрировали изначально плохой ответ на ламивудин. Эти исследования показали, что вирусная супрессия была быстрой и мощной. Сегодня вероятность возникновения резистентности не выявлена, но чувствуется недостаток исследований по этой теме. Т.к. тенофовир не разрешен для лечения гепатита В, то не может быть и речи о том, чтобы использовать его в качестве терапии первой линии против гепатита В. Тем не менее, для пациентов с неадекватным ответом на адефовир, или резистентностью и к

Причины резистентности к противовирусной терапии.

Первичная терапевтическая неудача	Уменьшение вирусной нагрузки менее чем $2 \log^{10}$ МЕ/мл за 6 месяцев лечения. Это можно рассматривать не как резистентность к противовирусной терапии, а как плохую приверженность лечению.
Генотипическая резистентность	Как известно, мутации вирусной ДНК уменьшают эффективность противовирусных препаратов.
Фенотипическая резистентность	В условиях <i>in vitro</i> наблюдается уменьшение вирусологического ответа в присутствии определенной мутации в гене ДНК.
Вирусологический прорыв	Увеличение вирусной нагрузки более чем на $1 \log^{10}$ МЕ/мл в течение одного месяца после первых трех месяцев терапии.
Клинический или биохимический прорыв	Повышение АЛТ с увеличением вирусной нагрузки более чем на $1 \log^{10}$ МЕ/мл в течение одного месяца после первых трех месяцев терапии.

адефовиру и к ламивудину, тенофовир является эффективным противовирусным препаратом. Тенофовир также является препаратом «выбора» при коинфекции ВИЧ-HBV, как компонент высокоактивной антиретровирусной терапии (HAART).

Эмтрицитабин

Эмтрицитабин совсем недавно был зарегистрирован в Канаде для лечения HIV в комбинации с тенофовиrom. Он использовался во время исследований для лечения гепатита В, но не разрешен для этих целей. Эмтрицитабин - нуклеозидный аналог пиримидина со спектром активности и резистентности, который подобен таковому у ламивудина. Эмтрицитабин не может использоваться в качестве монотерапии.

Новая комбинированная терапия

Хотя комбинированная терапия может оказаться удачной, нет никаких научных доказательств этому. В единственном исследовании сравнивалась эффективность комбинации адефовира и ламивудина с одним ламивудином. Не было зарегистрировано никаких различий в супрессии HBV DNA, HBeAg сероконверсии или нормализации уровня АЛТ. Резистентность к ламивудину не была полностью предотвращена. Комбинация телбивудина и ламивудина была менее эффективна, чем одного телбивудина по всем показателям. У пациентов с циррозом печени, особенно с незначительной печеночной недостаточностью, развитие резистентности к препаратам может быть связано с потенциально фатальной активностью заболевания. Поэтому, при таком положении вещей может применяться комбинация препаратов. Рекомендованными комбинациями являются: ламивудин и адефовир, тенофовир и ламивудин или эмтрицитабин, или энтекавир и адефовир или тенофовир. Также может применяться монотерапия энтекавиром.

Рекомендация 17. Стандартный ИФН-альфа в дозе от 30 до 35 ММЕ в неделю (5 ММЕ/сутки или 10 ММЕ 3 раза/неделю) в течение 16-24 недель может использоваться в качестве терапии для пациентов с HBeAg-положительным хроническим вирусным гепатитом В.

Рекомендация 18. ПЕГ-ИФН альфа-2а в дозе 180 мг подкожно 1 раз в неделю на протяжении 24 или 48 недель может быть использован для лечения HBeAg-положительного хронического гепатита В.

ПЕГ-ИФН альфа-2а на протяжении 1 года может использоваться в качестве терапии для пациентов с HBeAg-отрицательным хроническим вирусным гепатитом В.

Рекомендация 19. Ламивудин должен быть резервным препаратом для пациентов с низкой вирусной нагрузкой (точно не определена, но менее, чем 2×10^6 МЕ/мл) (в большинстве случаев HBeAg-отрицательных). Если концентрация HBV DNA в сыворотке выше, чем 60 МЕ/мл, после 6 месяцев терапии, терапевтический режим должен быть изменен. Альтернативой является перевод на энтекавир или добавление адефовира. Роль телбивудина при данных обстоятельствах пока не выяснена.

Рекомендация 20. Адефовир в качестве монотерапии должен быть резервом для пациентов с низкой вирусной нагрузкой (менее 2×10^6 МЕ/мл) (в большинстве случаев HBeAg-отрицательных). Если же вирусная нагрузка не снизилась ниже 200 МЕ/мл в конце первого года лечения, тактика лечения должна быть пересмотрена. Все аналоги пиримидина и тенофовир подходят в качестве альтернативного лечения.

Рекомендация 21. Энтекавир является эффективной терапией первой линии независимо от вирусной нагрузки, поскольку он является наиболее мощным агентом и к нему реже всего развивается резистентность.

Рекомендация 22. Телбивудин является эффективной терапией первой линии для всех пациентов, включая пациентов с высокой вирусной нагрузкой (более 200000 МЕ/мл). Однако из-за риска возникновения резистентности, эффективность терапии должна быть переоценена через 6 месяцев. Если концентрация HBV DNA в сыворотке выше, чем 60 МЕ/мл, через 6 месяцев терапии, необходимо изменить тактику лечения.

Рекомендация 23. Терапия аналогами нуклеозидов, с последующей HBeAg-сероконверсией на протяжении последующих 6 или 12 месяцев (терапия консолидации) потребует, чтобы максимизиро-

вать длительность ответа.

Мониторинг во время терапии

Терапия ИФН: Пациенты, которые находятся на лечении ИФН, должны тщательно наблюдаться. АЛТ, АСТ, билирубин, ЩФ, альбумин, креатинин и общий анализ крови необходимо определять 1 раз в месяц. ТТГ определяется 1 раз в 3 месяца. При использовании ПЕГ-ИФНа для лечения HBeAg-положительных пациентов, обязательно определяется концентрация HBV DNA и HBeAg/anti-HBe через 6 месяцев и в конце терапии для оценки ответа на противовирусную терапию. Эти же тесты обязательно повторяются каждые 6 месяцев на протяжении 12-18 месяцев после окончания лечения. Успешным считается такой результат: анти-HBe-положительный при нормальном уровне АЛТ на протяжении более 6 месяцев и концентрацией HBV DNA менее 20000 МЕ/мл. В идеале, концентрация HBV DNA вообще не должна определяться, т.к. наличие определяемого вируса предполагает риск развития рецидива заболевания. Пациенты с HBe-негативным вирусным гепатитом В, получающие лечение ИФН, должны наблюдаться так же, как и HBe-положительные, за исключением тех случаев, когда не нужно проводить повторное определение HBeAg и анти-HBe. После окончания лечения концентрацию HBV DNA и АЛТ необходимо проверять каждые 3 мес.

Аналоги нуклеозидов: Пациентам, получающим лечение аналогами нуклеозидов, необходимо определять концентрацию HBV DNA и АЛТ первоначально через 3 или 6 месяцев после начала лечения. Это необходимо для определения снижения вирусной нагрузки в случае приема телбивудина и ламивудина, для определения целесообразности продолжения назначенного лечения и необходимости добавления или отмены какого-либо препарата. После этого пациенты, получающие лечение аналогами нуклеозидов, должны исследоваться каждые 3 месяца, для определения самой низкой концентрации HBV DNA и определения вирусного прорыва, приводящего к развитию резистентности. Пациентам, получающим адефовир, необходимо контролировать сывороточный уровень фосфатов и функцию почек каждые 3 месяца. Пациентам, получающим лечение телбивудином, требуется контроль креатинина.

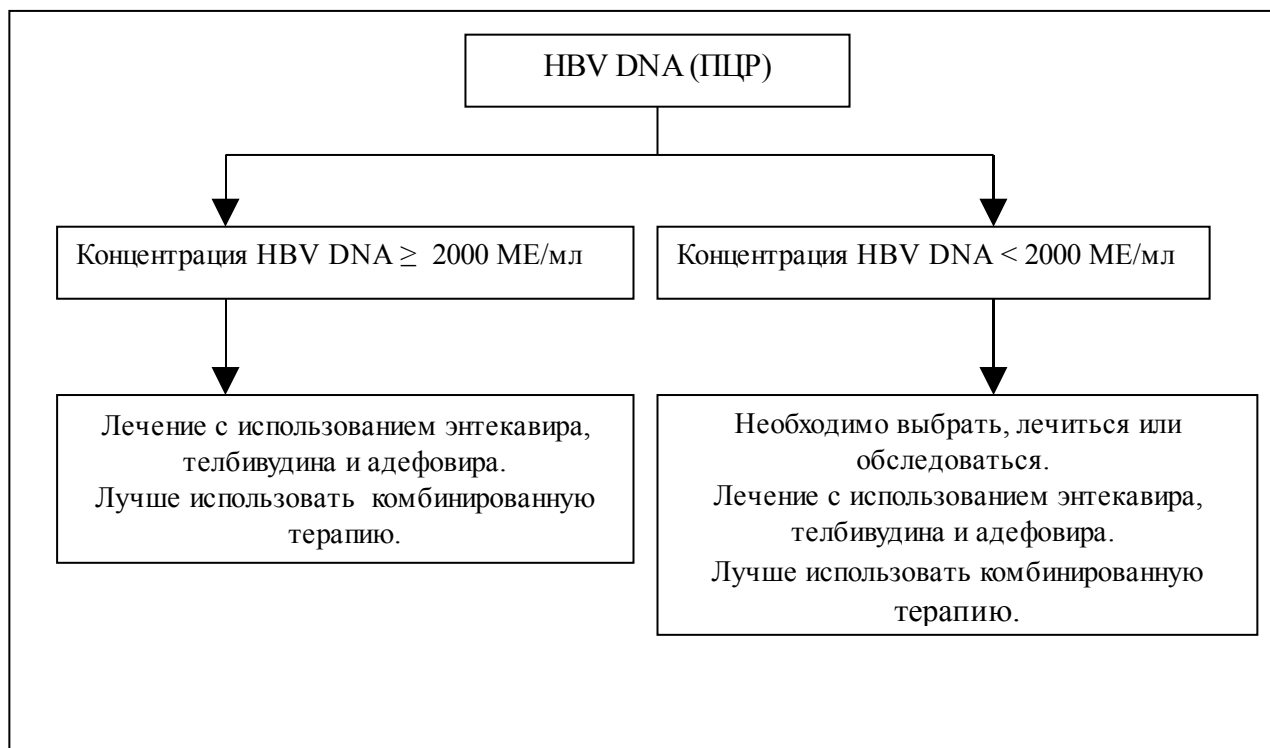


Схема 1: Алгоритм ведения больных с вирусным циррозом печени (ВГВ).

Рекомендация 24. При противовирусной терапии целью является отсутствие обнаружения вируса (концентрации HBV DNA). Это должно проверяться с помощью наиболее чувствительного доступного теста (исследование Tagman). Не рекомендуется использовать исследования с более низкой чувствительностью.

Резистентность к противовирусной терапии

Исследование резистентности HBV к противовирусной терапии: мутации, которые обуславливают резистентность, возникают спонтанно и не связаны с противовирусным агентом. Наиболее резистентные мутанты уменьшают степень репликации и не выживают. Однако при наличии селективного давления, которое подавляет рост диких типов вируса, пролиферация некоторых видов мутантных вирусов происходит до тех пор, пока они не становятся доминантными. В зависимости от степени репликации мутанты могут реплицироваться до высоких уровней. На противовирусной терапии, можно ожидать развития резистентности, когда серийное исследование HBV DNA показывает увеличение вирусной нагрузки более, чем в 10-кратном размере ($1 \log_{10}$ МЕ/мл). Таким образом, мониторингирование противовирусной резистентности требует регулярной оценки концентрации HBV DNA. Когда развивается резистентность, в частности, резистентность к ламивудину, могут произойти мутации и это может привести к снижению восприимчивости к другим противовирусным препаратам. Генотипически резистент-

ный вирус можно определить различными методами: прямым генотипическим оцениванием, обратной гибридизацией, ограничительным фрагментным методом и другими. Эти исследования предполагают, что мутантный вирус составляет, по меньшей мере, 20-25% из вирусной совокупности. Обратная гибридизация способна определить смешанную инфекцию с меньшей частотой. Так как резистентность к ламивудину связана с дополнительными мутациями, отличающимися от YMDD-мутаций, знание генетических мутаций, отвечающих за резистентность, у каждого пациента необходимо для определения наиболее подходящего лечения пациентов с ламивудин-устойчивым вирусом.

Рекомендация 25. Клиницисты должны проводить генетическое тестирование на наличие мутантного вируса. Это используется для дифференциации невосприимчивости и появления резистентного вируса. Вирусный прорыв (определяемый позднее) должен оцениваться при исследовании резистентности перед назначением каких-либо новых средств.

Развитие резистентности при противовирусной терапии не является доброкачественным. Доказано, что при этом преимущества вирусной супрессии теряются. Могут возникнуть острые вспышки гепатита, которые могут угрожать жизни пациентам с циррозом печени. Кроме того, развитие резистентности к противовирусным препаратам является показанием к изменению лечения. Это не касается пациентов с резистентностью к ламивудину, например, монотерапию ламивуди-

ном продолжают при наличии эффективных альтернатив.

Определение неответчиков: все нуклеозидные аналоги связаны с развитием вирусной резистентности (табл.4). Уровень, при котором развивается противовирусная резистентность к отдельным нуклеозидным аналогам, пока еще точно не определен, так как долгосрочные исследования, которые занимались этой проблемой, не оценивали резистентность количественно. Кроме того, резистентность оценивалась в подгруппах пациентов, которые были значительно меньше, чем группы, первоначально вовлеченные в исследования. Тем не менее, эти исследования немного разъяснили ситуацию, представив сравнительные данные, по которым каждый агент – это субъект для развития резистентности (рис.5).

Частота резистентности к противовирусной терапии увеличивается с увеличением основной вирусной нагрузки, снижением адекватной супрессии вируса и связана с вирусными генетическими факторами. Таким образом, чем выше вирусная нагрузка до начала лечения, тем более вероятно развитие резистентности. Чем медленнее снижается вирусная нагрузка во время лечения, и чем выше самое низкое значение вирусной нагрузки, тем больше вероятность развития резистентности.

Очень важно выявить резистентность на ранних этапах, до повышения АЛТ. Лечение более вероятно будет эффективным, если новое лекарственное средство назначить при низкой вирусной нагрузке. Для того, чтобы удостовериться, что вирусный прорыв определен на ранних ста-

Табл. 5

Мутации, вызывающие резистентность к аналогам нуклеозидов.

Агент	Домен А	Домен В	Домен С	Домен D
Ламивудин	L 80V/I	V173L, L180M	M204V/I/S	
Адефовир		A181V/T		N236T
Энтекавир		I169T, T184G	S202I	M250V
Телбивудин			M204I	

дях, необходимо каждые 3 месяца проверять концентрацию HBV DNA. Необходимо проводить вирусологическое исследование для того, чтобы удостовериться, что вирусологический прорыв обусловлен резистентностью, а не низкой восприимчивостью. Лечение необходимо менять, как только выявлена резистентность, потому что, ее легче лечить при низкой вирусной нагрузке.

Рекомендация 26. Концентрация HBV DNA должна контролироваться каждые 3 месяца для раннего выявления резистентности вируса на стадии, когда вирусная нагрузка еще низкая.

Рекомендация 27. Генотипирование резистентности необходимо проводить у всех пациентов, у которых выявлен вирусный рикошет для выяснения того, что обусловило это состояние: резистентность или плохая восприимчивость (Табл.5,6.).

Ведение первичных неответчиков: первичных неответчиков необходимо исследовать путем генотипирования вируса. Если резистентные мутации не выявляются, то, скорее всего, объяснением отсутствия ответа является плохая восприимчивость. Иногда могут быть проблемы с абсорбцией лекарственного вещества или другие фармакологические причины отсутствия ответа, но они очень плохо определяются.

Ведение пациентов с резистентностью к определенным противовирусным препаратам

Ламивудин: недавние исследования показали, что добавление адефовира после вирусного прорыва, но до клинического прорыва (т.е., когда вирусная нагрузка еще низкая), является терапией выбора. Благодаря этим обстоятельствам контроль над вирусной репликацией неизменно эффективен, а уровень резистентности к адефовиру очень низкий. Переход на адефовир связан с высоким риском развития резистентности к нему и поэтому не рекомендуется. Энтекавир не

является предпочтительным при резистентности к ламивудину, так как ответ на энтекавир уменьшается. Кроме того, резистентность к энтекавиру развивается только в случае развития мутаций резистентности к ламивудину и составляет 32% после 3 лет терапии. Вирус, резистентный к ламивудину, скорее всего, будет резистентен и к телбивудину. Тенофовир эффективен при супрессии ламивудин-резистентного гепатита «В», но необходимо ли заменить ламивудин тенофовиром или добавить его к ламивудину, не изучено.

Рекомендация 28. Терапией выбора при резистентности к ламивудину является адефовир.

Резистентность к монотерапии адефовиром: генетическая резистентность к монотерапии адефовиром составляет примерно 29% у пациентов после 5 лет заболевания. Клинический прорыв наблюдается примерно в 11% случаев. Можно использовать ламивудин, тенофовир, телбивудин или энтекавир. Пока еще нет масштабных исследований, подтверждающих эффективность этих агентов, но данные исследований in vitro подтверждают эти данные.

Резистентность (или неадекватный ответ) к комбинации адефовир/ламивудин у ламивудин-резистентных пациентов: Были получены данные, свидетельствующие о том, что в данном случае будет эффективен тенофовир. Необходимо ли заменить адефовир тенофовиром или просто перейти на тенофовир, не указывалось.

Энтекавир: резистентность к энтекавиру предполагает наличие предшествующих YMDD-мутаций. Наличие YMDD-мутаций уменьшает эффекты энтекавира, но не настолько, чтобы вызвать резистентность. Однако при наличии определенных мутаций (M204V, L180M), одной или двух дополнительных мутаций подтверждают наличие резистентности. Хотя при отсутствии M204V или L180M-мутаций, эти дополнительные мутации не связаны с уменьшением потенцирования. В регистрационных исследованиях энтека-

вира у ламивудин-резистентных пациентов у части этих пациентов определялись энтекавир-резистентные мутации перед началом лечения энтекавиром. В результате, генотипическая резистентность определялась у 7% пациентов и вирусный прорыв у 1,6% пациентов в конце первого года лечения. Эти данные увеличились до 30% к концу 3 года лечения. Для сравнения, у пациентов, которые не лечились нуклеозидами, этот уровень резистентности к энтекавиру составил менее 1% к концу 3 года.

Резистентность к энтекавиру необходимо лечить с помощью адефовира или тенофовира (данные получены in vitro).

Телбивудин: почти нет данных относительно лечения резистентности к телбивудину, которая развивается у 18% пациентов к концу 2 года лечения. Резистентность обусловлена M204I мутацией и реже другими мутациями. Однако возможно ожидать перекрестную резистентность с ламивудином и эмтрицитабином. Кроме того, теоретически адефовир и тенофовир можно использовать в этом случае. Нет данных относительно применения энтекавира.

Другие агенты: тенофовир является эффективным противовирусным средством при гепатите В. Хотя он не используется в качестве терапии первой линии, рекомендуется его использование при неадекватном ответе на адефовир или резистентности к адефовиру у пациентов при первичной резистентностью к ламивудину. Резистентность к тенофовиру у пациентов с ХГВ описывается редко, проведено мало исследований, поэтому пока неизвестен истинный уровень резистентности.

Мониторинг после лечения

Пациентам, которым не было предложено лечение, необходимо наблюдение независимо от их статуса. Пациенты с активной вирусной репликацией находятся в группе риска по развитию обострения гепатита в любое время. Поскольку период повышения уровня АЛТ может быть коротким, необходимо более частое обследование. Пациенты из групп риска по развитию обострений должны обследоваться не реже, чем 1 раз в 3 мес. Мониторинг должен включать определение HBV DNA, АЛТ, АСТ, ЩФ, альбумина, креатинина, и развернутого анализа крови. У НВе-негативных пациентов с низким уровнем вирусной репликации

Табл. 6

Резистентные мутации

	LAM резистентность L180M + M204V M204I	ADV резистентность N236T	ADV резистентность A181V
	Энтекавир Телбивудин	Тенофовир	Ламивудин
Мутации, уменьшают чувствительность к следующим препаратам	Энтекавир Телбивудин	Тенофовир	Ламивудин
Препараты, остающиеся активными	Адефовир Тенофовир	Ламивудин Энтекавир Телбивудин	Тенофовир Энтекавир

(меньше 2×10^3 МЕ/мл) и стабильным состоянием наблюдение можно проводить реже: 1 раз в 6 мес., а впоследствии - 1 раз в год. Однако оно также должно включать определение HBV DNA, АЛТ, АСТ, ЩФ, альбумина, креатинина.

Скрининг ГЦК: Частота распространения ГЦК среди HBV-инфицированных без цирроза печени составляет от 0,4% до 0,6% в год среди азиатов, 0,2% - среди жителей Аляски и примерно 0,3% среди европейцев. Недостаточно данных относительно частоты распространения ГЦК среди африканцев и чернокожих жителей Северной Америки. При наличии цирроза печени частота распространения более 2% в год, с кумулятивной частотой распространения через 5 лет от 15% до 20%.

Состояние пациента необходимо контролировать каждые 6 месяцев с проведением УЗИ органов брюшной полости у пациентов с высоким риском развития гепатомы. Исследование альфа-фетопротеина не является эффективным скрининговым методом. Пациенты, которые должны подвергаться скринингу на ГЦК, представлены в Табл. №7.

Ведение пациентов с циррозом на фоне ВГС

Все пациенты с компенсированным циррозом печени должны получать лечение, если концентрация HBV DNA более 2000 МЕ/мл, независимо от того, являются ли они HBeAg-положительными или HBeAg-негативными. На схеме 1 представлен алгоритм ведения пациентов с циррозом печени.

Если концентрация HBV DNA составляет менее 200 МЕ/мл, необходимо провести тщательное обследование больного с определением концентрации HBV DNA и АЛТ каждые 3-6 месяцев либо можно начать проводить терапию. Стандартные ПЕГ-ИФН должны использоваться с осторожностью, предпочтительнее использовать аналоги нуклеозидов. Лечение аналогами нуклеозидов у пациентов с циррозом будет продолжаться неопределенное время, даже если у пациентов будет наблюдаться HBeAg-сероконверсия.

Декомпенсация гепатита В

Все пациенты с декомпенсацией печени, обусловленной вирусом гепатита В, должны лечиться с использованием аналогов нуклеозидов, независимо от концентрации HBV DNA, либо с целью супрессии репликации вируса, либо с целью предупреждения обострений заболевания. Этим пациентам показана трансплантация печени, и выбор противовирусной терапии должен быть сделан с учетом местной программы по трансплантации органов. Ламивудин и энтекавир улучшают функцию печени у этих пациентов и могут даже помочь избежать необходимости трансплантации печени.

Однако, т.к. развитие резистентных мутаций может быть связано с обострением заболевания или декомпенсацией гепатита, предпочтительнее использовать лекарственные средства (адефовир или тенофовир) с наименьшим риском развития резистентности. Комбинация адефовира и ламивудина остается оптимальной. Альтернативой является комбинация тенофовира и эмтрицитабина, которые доступны в виде 1 таблетки в день. Необходимо тщательно контролировать функцию почек при использовании тенофовира и адефовира у пациентов с циррозом печени, т.к. у них есть склонность к развитию нарушений функции почек. Энтекавир еще недостаточно исследован для использования в данной ситуации, но, учитывая отсутствие токсичности, может быть эффективен в лечении.

Лечение пациентов с HBV-ВИЧ-коинфекцией

Распространенность HBV-коинфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов составляет примерно 10%. ВИЧ-коинфекция имеет тенденцию к усугублению естественного течения ВГВ, наличие более серьезной патологии при гистологическом исследовании и более высокому риску смертности от заболеваний печени. Все ВИЧ-положительные пациенты должны подвергаться скринингу на HBeAg и анти-HBs, и в случае отрицательного результата, они должны быть вакцинированы (3 двойные дозы для иммуносупрессивных пациентов). Лечение коинфицированных пациентов является комплексным, и, в идеале, эти пациенты должны пройти полноценное обследование у различных специалистов с пониманием и инфекционного заболевания, и заболевания печени. Необходимо понимание активности различных аналогов нуклеозидов против обоих вирусов, а также потенциальной гепатотоксичности некоторых препаратов, используемых для лечения ВИЧ-инфекции.

ИФН активны только в течение одной недели против ВИЧ-инфекции. Адефовир в дозе 10 мг имеет ограниченную активность против ВИЧ-инфекции. Использование адефовира способствует эффективной HBV-супрессии у ламивудин-резистентных коинфицированных пациентов.

In vitro наблюдается перекрестная резистентность адефовира и тенофовира для ВИЧ-ДНК-полимеразы. Энтекавир не эффективен в отношении ВИЧ. Однако недавние данные свидетельствуют о том, что использование энтекавира приводит к селекции ВИЧ-полимеразных мутантов, резистентных к ламивудину и эмтрицитабину (неопубликованные данные). В плацебо-контролируемых исследованиях, использование энтекавира на протяжении 24 недель привело к снижению HBV DNA на $3,66 \log$ у коинфицированных пациентов. До тех пор пока перекрестная резистентность ВИЧ и HBV будет выясняться, предпочтительнее не использовать энтекавир и адефовир в качестве монотерапии у этих пациентов.

Ламивудин, тенофовир и эмтрицитабин обладают активностью и против ВИЧ, и HBV. Ламивудин связан с более высоким уровнем развития резистентности у коинфицированных пациентов (90% через 4 года) и никогда не должен использоваться в качестве монотерапии HBV-инфекции у нелеченных ВИЧ-инфицированных пациентов, т.к. это может привести к резистентности ВИЧ-инфекции к дальнейшей терапии, включая эмтрицитабин. Тенофовир является возможным супрессором HBV DNA концентрации у HBeAg-положительных или HBeAg-негативных коинфицированных пациентов. В небольшом исследовании у ВИЧ-инфицированных пациентов с ламивудин-резистентным HBV тенофовир превзошел адефовир по достижению негативной HBV DNA (100% против 44% после 48 недель терапии). Кроме того, большинство пациентов с ламивудин-резистентным HBV, которые не достигли вирусной супрессии с использованием адефовира, могут добиться достижения негативной HBV DNA при использовании тенофовира.

HAART-режимы, включающие тенофовир и ламивудин или эмтрицитабин в комбинации с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы или ингибиторами протеазы являются идеальными, т.к. эти режимы обладают вирусологической активностью и против ВИЧ-инфекции, и против HBV, а также очень редко приводят к гепатотоксичности. Лечение можно не проводить пациентам с ВИЧ-инфекцией на ранних стадиях заболевания. Если необходима терапия про-

Табл. 7

Носители HBV, которые должны проходить регулярный скрининг на гепатоцеллюлярную карциному

- ✓ Все пациенты с циррозом
- ✓ Другие пациенты, инфицированные HBV:
 - ✓ Африканцы старше 20 лет
- ✓ Азиаты старше 30-35 лет (если были ранее инфицированы)
 - ✓ Мужчины-азиаты старше 40 лет
 - ✓ Женщины-азиаты старше 50 лет
- ✓ Пациенты с отягощенной наследственностью по ГЦК
- ✓ Пациенты с активным воспалением при биопсии печени
- ✓ Пациенты, готовящиеся к трансплантации печени

тив обоих вирусов, комбинация тенофовира и ламивудина или эмтрицитабина является рекомендуемой для предупреждения развития резистентности. Тенофовир является препаратом выбора в случае резистентности к ламивудину.

Рекомендация 29. Необходимость лечения вирусного гепатита В у ВИЧ-позитивных пациентов остается показанием к использованию HAART.

Рекомендация 30. Ламивудин не должен использоваться в качестве монотерапии гепатита В у ВИЧ-позитивных пациентов.

Рекомендация 31. Не рекомендуется использовать противовирусные препараты для лечения HBV в качестве монотерапии гепатита В у ВИЧ-позитивных пациентов.

Тактика ведения HBV-HCV-коинфекции.

Если пациенты инфицированы и HBV, и HCV, только одно из двух заболеваний обычно активно. Этим пациентам необходимо провести определение HBV DNA и HCV RNA. Пациенты с высокими концентрациями HBV DNA, но негативной HCV RNA должны лечиться как HBV-инфицированные пациенты. Если концентрация HBV DNA низкая (менее 20 000 МЕ/мл) и HCV RNA-положительная, пациенты должны лечиться как все HCV-инфицированные пациенты. Исследования предполагают, что их ответ на ИФН и ламивудин не отличается от неинфицированных пациентов. Пациенты, получающие лечение против HCV, должны постоянно проверять HBV DNA-концентрацию во время терапии. Если HBV DNA-концентрация больше 200 МЕ/мл и не уменьшается при использовании ПЕ-ГИФН и рибавирина, необходимо добавлять аналоги нуклеозидов (энтекавир, адефовир, ламивудин).

Гепатит В и планирование беременности.

Решение вопроса использования противовирусной терапии у молодых девушек должно приниматься с учетом желания создать семью. При желании иметь семью необходимо использовать препараты, которые безопасны во время беременности. Ламивудин, адефовир и энтекавир относятся к категории «С» (т.е. мутагенные в исследованиях *in vitro*), а тенофовир и телбивудин - к категории «В» (не обладают мутагенностью). Хотя ламивудин относится к категории «С», он является рекордсменом по безопасности во время беременности. Использование тенофовира во время беременности также считается безопасным, но еще нет достаточно полных данных по данному препара-

ту по сравнению с ламивудином. Так же как и другие молодые пациенты, не все пациенты с высокой вирусной нагрузкой и повышением уровня АЛТ - не все они нуждаются в лечении, и бывает рационально на некоторое время отложить лечение. Если решается вопрос об отсрочке терапии, рекомендуется проведение биопсии для подтверждения умеренного развития патологического процесса. В случае если во время беременности пациентка не получает лечение необходимо обеспечить строжайшее наблюдение за состоянием функции печени.

Хотя телбивудин относится к категории «В», опыта по его использованию во время беременности на настоящий момент нет.

Гепатит В и беременность

Все беременные должны обследоваться на HBsAg, и в случае получения положительного результата необходимо определить концентрацию HBV DNA, т.к. женщины с высокими концентрациями HBV DNA обладают высоким риском передачи вируса ребенку. Дети, рожденные от HBsAg-положительных матерей, должны получить пассивную и активную иммунизацию после рождения. В целом, эта стратегия более чем в 95% оказывается эффективной. В Американском исследовании, проведенном между 1992 и 1997 гг. было обследовано около 800 детей, рожденных от HBsAg-положительных матерей, 97% детей имели анти-HBs - 10 ММЕ/мл и выше, и только 2% стали HBsAg-позитивными.

В неконтролируемом исследовании, проведенном в Нидерландах, было обнаружено, что беременные женщины с высокими концентрациями HBV DNA (более 10^9 МЕ/мл) имели уровень вертикальной передачи инфекции 28%, несмотря на неонатальную вакцинацию. Этот показатель был снижен до 13% у 8 беременных женщин, получающих терапию ламивудином в дозе 150 мг в день в третьем триместре беременности. В Китае было проведено рандомизированное контролируемое исследование, в котором сравнивался ламивудин в дозе 100 мг с плацебо. Препараты назначались на 32 ± 2 неделе гестации и продолжали приниматься после родов в течение 1 месяца, в результате чего было отмечено снижение процента неудач пассивной и активной вакцинации в группе принимавших ламивудин (18% в сравнении с 39% HBsAg-позитивными детьми через год). Наименьший риск вертикальной передачи гепатита В при неонатальной вакцинации не поддерживает рутинного использования аналогов нуклеозидов в третьем триместре беременности для снижения риска вертикальной передачи. Однако, беременные женщины с высокими концентрациями HBV DNA должны быть направлены к специалистам для решения вопроса о на-

значении терапии.

Гепатит В и почечная недостаточность.

HBV инфекция связана с высоким риском развития патологии почек, включая мембранозную нефропатию и гломеруло-нефрит, а также другие иммунокомплексные заболевания, например, узелковый полиартериит. Супрессия HBV DNA может улучшить функцию почек у этих пациентов. Доказано, что пациенты с HBV-ассоциированными заболеваниями почек имеют повышенные уровни ответа на ИФН-терапию. Существуют данные относительно улучшения функции почек при использовании ламивудина у пациентов с HBV-ассоциированными заболеваниями почек. Адефовир следует использовать с осторожностью, т.к. он сам может привести к нарушению функции почек. Нет пока данных относительно использования энтекавира. Все противовирусные препараты выводятся почками, и требуется регулирование дозы в случае развития почечной недостаточности.

Химиотерапия и иммуносупрессия у HBV-инфицированных пациентов

Все пациенты, подвергающиеся химиотерапии, пересадке костного мозга или других органов или применяющие препараты моноклональных антител (например, инфликсимаб, ритуксимаб), должны подвергаться скринингу на маркеры ВГВ до начала лечения. Примерно у 30-50% HBV-негативных пациентов может появиться реактивация вирусной репликации с повышением уровня АЛТ при иммуносупрессии. Единственный агент, использование которого во время иммуносупрессии было изучено, это ламивудин. Однако, скорее всего любые противовирусные препараты будут эффективны в случае первоначальной низкой вирусной нагрузки. У пациентов с высокой вирусной нагрузкой необходимо использовать более мощные противовирусные средства для того, чтобы избежать развития резистентности. Ламивудин (или другие противовирусные средства, в случае необходимости) у HBsAg-положительных пациентов нужно назначать за несколько дней до начала химиотерапии или иммуносупрессивной терапии. Пока нет данных относительно длительности приема этих препаратов у пациентов, однако целесообразно было бы продолжить лечение на 3-6 месяцев после прекращения химиотерапии или иммуносупрессивной терапии. Резистентность в данном случае развивается реже, т.к. лечение продолжается небольшой период времени; кроме того, ламивудин считается терапией первой линии (кроме случаев, когда первоначальная вирусная нагрузка очень высокая).

Ответ на вопрос: «Стоит ли лечить

профилактически пациентов с маркерами HBV-инфекции в прошлом (HBsAg-негативные, но анти-HBcAg-положительные)?» - пока неизвестен. Хотя риск реактивации низкий (менее 5%) у этих пациентов, рецидив заболевания может быть очень тяжелым и даже смертельным. Если пациенты анти-HBs-негативные, усилия должны быть направлены на улучшение иммунитета с использованием высокой дозы HBV-вакцины. Поскольку аналоги нуклеозидов не используются в качестве профилактики у анти-HBc-позитивных пациентов, поэтому эти пациенты должны регулярно проверять АЛТ и HBsAg каждый месяц или 3 месяца, и противовирусная терапия должна быть начата сразу при появлении первых признаков реактивации HBV-инфекции, не дожидаясь повышения уровня АЛТ.

Все пациенты, готовые к пересадке органов, должны быть вакцинированы против HBV-инфекции, несмотря на то, что вероятность эффективного ответа антител очень низкая. Риск трансмиссии HBV выше у реципиентов печени, и ниже в случае трансплантации других органов. Реципиенты органов (не печени) от анти-HBc-положительных, но HBsAg-отрицательных доноров должны получать профилактику ламивудином по крайней мере в течение 1 года после трансплантации, когда уровень иммуносупрессии наивысший. Пациенты с документированной сероконверсией после вакцинации ВГВ и персистирующим защитным уровнем анти-HBs (больше 10 МЕ/мл) не требуют применения противовирусной профилактики. Профилактика против реактивации гепатита В у пациентов, проходящих трансплантацию печени, не обсуждается в данном документе, т.к. это высокоспециализированный раздел и доступен только небольшому числу специалистов в стране.

Рекомендация 32. Все пациенты, получающие химиотерапию (включая, химиоэмболизацию), проходящие пересадку костного мозга или других органов, лечение с использованием иммуносупрессивных моноклональных антител, должны подвергаться скринингу на маркеры гепатита В. HBsAg-положительные пациенты должны получать противовирусную профилактику до начала лечения, и должны наблюдаться во время и после лечения.

Гепатит В в детском возрасте

В высоко эндемических районах раннее инфицирование детей (вертикальное или горизонтальное) остается доминирующей моделью передачи. В Канаде у иммигрантов и подростков, выросших в эндемических регионах, наиболее часто наблюдается инфицирование HBV.

Возраст приобретения вируса оказывает влияние на течение заболевания. У новорожденных, младенцев и маленьких

детей в 90% случаев развивается хроническое заболевание. У детей от 1 до 5 лет эти цифры составляют 50%, в более старшей возрастной группе - от 6 до 10%, у подростков - уровень меньше 5%. Цирроз и ГЦК редко встречаются у детей, а если и наблюдаются, то только у подростков. Спонтанная сероконверсия HBeAg у детей высока, но, тем не менее, лечение не требуется.

HBeAg-положительные подростки с повышенными уровнями АЛТ должны наблюдаться по меньшей мере в течение 6-12 месяцев для определения возможности возникновения спонтанной HBeAg-сероконверсии. Тем пациентам, у кого наблюдаются высокие концентрации HBV DNA и не удается добиться спонтанной сероконверсии, рекомендовано проведение терапии, особенно если при биопсии печени выявляется значительное воспаление или фиброз.

Дети с высоким уровнем АЛТ и наличием активного заболевания при биопсии являются кандидатами на противовирусную терапию. Однако существуют данные, согласно которым вызванная противовирусной терапией сероконверсия приведет к спонтанной сероконверсии только через несколько лет. Это не является целью лечения. Влияние долгосрочной ИФН-терапии у детей неизвестно. У детей приемлемо использование только стандартного ИФНа и ламивудина. ИФН-альфа назначается в дозе 6 ММЕ/мл п/к (максимально 10 ММЕ/мл) 3 раза в неделю на протяжении 24 недель для лечения HBeAg-позитивных детей. Эти данные базируются на исследовании, согласно которому произошло значительное снижение HBeAg и HBV DNA стала отрицательной у детей, находящихся на ИФН-терапии по сравнению с контрольной группой (26% против 11%, $P < 0,05$). В дополнение к обычным побочным эффектам ИФН может вызывать нарушение роста у детей, но этот эффект транзиторен. ИФН не следует использовать у детей младше 3 лет из-за высокого риска нейротоксичности. Рекомендуется использовать ламивудин в дозе 3 мг/кг/сутки (максимум 100 мг) на протяжении одного года. Однако, как и у взрослых, резистентность к ламивудину развивается в 19% случаев к концу 1 года. Длительность вирусологического ответа остается на уровне 89% через 2 года после окончания терапии. Однако дополнительное применение ламивудина на протяжении 2 лет увеличивает уровень вирусологического ответа, а уровень развития YMDD-мутаций составляет 64% после 3 лет терапии. Таким образом, ламивудин не подходит для терапии у маленьких детей. Поскольку это группа с высокой вирусной нагрузкой, и многим из них необходимо будет продолжать лечение на протяжении многих лет или после того, как заболевание станет неактивным, после чего наличие резистентности к ламивудину

будет серьезно ограничивать возможности лечения.

Независимо от вида терапии, все дети должны подвергаться обследованию 1 раз в 1-2 года для определения стойкости ответа.

Медицинские работники, инфицированные HBV

Многие юрисдикции создавали документы, которые ограничивали практику терапевтов, стоматологов и других медицинских работников в случае HBV-инфицирования. Авторы не планировали рассмотреть эти ограничения по отношению к пациентам. Кроме того, HBV-инфицированные медицинские работники могли пройти курс лечения для снижения вирусной нагрузки и тем самым спасти свою карьеру. Нет данных, согласно которым определяется наименьшая концентрация HBV DNA, при которой произойдет развитие заболевания, однако наименьшая вирусная концентрация, связанная с документально подтвержденной передачей, составила 4000 копий в мл (примерно 800 МЕ/мл). В Европе, согласно консенсусу, при HBV DNA ниже 2000 МЕ/мл, риск передачи очень низкий. В Великобритании при концентрации HBV DNA меньше 200 МЕ/мл, хирурги могут оперировать. Чем ниже концентрация, тем лучше, однако оптимальным является ее отсутствие при проведении ПЦР.

Хронический гепатит D

HDV – это дефектный РНК-вирус, которому необходим HBsAg для проникновения в гепатоцит и выхода из него. Кроме того, HDV может развиваться как коинфекция с HBV или как суперинфекция у носителей HBV. HDV-инфекция чаще вызывает тяжелый гепатит и связана с более высоким риском развития цирроза, чем HBV. Хотя нет данных, считается, что распространение HDV-инфекции в Канаде ниже. В группу высокого риска развития HDV-инфекции входят носители HBsAg, которые заразились при приеме инъекционных форм лекарственных препаратов, и иммигранты из стран, которые являются эндемическими по HDV (Италия, Россия, Румыния, Испания, Турция и Египет). Пациенты с этими факторами риска, в частности с высоким уровнем АЛТ и неопределяемой HBV DNA, должны тестироваться на наличие анти-HDV. Если антитела положительные, в идеале активная инфекция должна быть подтверждена с помощью определения HDV DNA, и лечение проводится в случае активного заболевания. К сожалению, исследование HDV DNA коммерчески невыгодно, и эти исследования не стандартизированы. Пациенты с активным гепатитом D должны лечиться в специализированных центрах.

К сожалению, данных по лечению

HDV очень мало. Рибавирин и ламивудин не играют никакой роли в этом случае. Несколько небольших исследований предположили, что использование стандартных интерферонов и ПЕГ ИФН способствуют развитию устойчивого вирусологического ответа (17-43%) с наибольшим ответом у пациентов, получающих ПЕГ ИФН длительно. По возможности, ответ на лечение должен контролироваться определением HDV DNA на 6 месяце, и тем пациентам, у кого не наблюдалось снижение на 3 log, лечение необходимо прекратить. В крайнем случае, супрессию вируса можно оценивать по снижению уровня АЛТ.

Рекомендация 33. В качестве терапии для вирусного гепатита «D» должна использоваться монотерапия ПЕГ ИФН в стандартной дозе, как минимум, в течение 12 месяцев.

Литература

1. Remis R (personal communication). Estimating the Number of Persons Infected with Hepatitis C in Canada. Submitted to Health Canada, 2005.
2. Sherman M, Bain V, Villeneuve JP, et al. The management of chronic viral hepatitis: A Canadian consensus conference 2004. *Can J Gastroenterol* 2004;18:715-28.
3. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-39.
4. de Franchis R, Hadengue A, Lau G, et al; EASL Jury. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13-14 September, 2002, Geneva, Switzerland. Consensus statement (long version). *J Hepatol* 2003;39(Suppl 1):S3-25.
5. Liaw YF, Leung N, Guan R, et al; Asian-Pacific consensus update working party on chronic hepatitis B. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: A 2005 update. *Liver Int* 2005;25:472-89.
6. Prati D, Taioli E, Zanella A, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2002;137:1-10.
7. Kim HC, Nam CM, Jee SH, Han KH, Oh DK, Suh I. Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: Prospective cohort study. *BMJ* 2004;328:983.
8. Yuen MF, Yuan HJ, Wong DK, et al. Prognostic determinants for chronic hepatitis B in Asians: Therapeutic implications. *Gut* 2005;54:1610-4.
9. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, et al; Taiwan Community-Based Cancer Screening Project Group. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002;347:168-74.
10. Lai M, Hyatt B, Afshar N. Role of liver biopsy in patients with normal ALT and high HBV DNA. *Hepatology* 2005;42:720A. (Abst)
11. Zeuzem S, Diago M, Gane E, et al; PEG-ASYS Study NR16071 Investigator Group. Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2004;127:1724-32.
12. Decision Analysis on Screening for HBV in Immigrants. Statistics and Risk Assessment Section of the Blood Safety Surveillance and Health Care Acquired Infection Division, Population and Public Health Branch Health Canada, 2000.
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Screening for chronic hepatitis B among Asian/Pacific Islander populations - New York City, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006;55:505-9. - Gilca V, Duval B, Boulianne N, Dion R, De Serres G. Impact of the Quebec school-based hepatitis B immunization program and potential benefit of the addition of an infant immunization program. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:372-4.
14. Canadian Immunization Guide, 7th Edn. Ottawa: Public Health Agency of Canada, 2006:189-204.
15. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, et al; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: Immunization of adults. *MMWR Recomm Rep* 2006;55:1-33.
16. Villeneuve E, Vincelle J, Villeneuve JP. Ineffectiveness of hepatitis B vaccination in cirrhotic patients waiting for liver transplantation. *Can J Gastroenterol* 2000;14(Suppl B):59B-62B.
17. Saldanha J, Gerlich W, Lelie N, Dawson P, Heermann K, Heath A; WHO Collaborative Study Group. An international collaborative study to establish a World Health Organization international standard for hepatitis B virus DNA nucleic acid amplification techniques. *Vox Sang* 2001;80:63-71.
18. Laperche S, Thibault V, Bouchard F, et al. Expertise of laboratories in viral load quantification, genotyping, and precore mutant determination for hepatitis B virus in a multicenter study. *J Clin Microbiol* 2006;44:3600-7.
19. Ronsin C, Pillet A, Bali C, Denoyel GA. Evaluation of the COBAS AmpliPrep-total nucleic acid isolation-COBAS TaqMan hepatitis B virus (HBV) quantitative test and comparison to the VERSANT HBV DNA 3.0 assay. *J Clin Microbiol* 2006;44:1390-9.
20. Pawlotsky JM, Bastie A, Hezode C, et al. Routine detection and quantification of hepatitis B virus DNA in clinical laboratories: Performance of three commercial assays. *J Virol Methods* 2000;85:11-21.
21. Norder H, Courouce AM, Coursaget P, et al. Genetic diversity of hepatitis B virus strains derived worldwide: Genotypes, subgenotypes, and HBsAg subtypes. *Intervirology* 2004;47:289-309.
22. Miyakawa Y, Mizokami M. Classifying hepatitis B virus genotypes. *Intervirology* 2003;46:329-38.
23. - Liu CJ, Kao JH, Chen DS. Therapeutic implications of hepatitis B virus genotypes. *Liver Int* 2005;25:1097-107.
24. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: A randomized trial. *Lancet* 2005;365:123-9.
25. Beasley RO, Hwang LJ. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. In: Vyas GN, Dienstag JL, Hoofnagle JN, eds. *Viral Hepatitis and Liver Disease*. New York: Grune and Stratton, 1984:209-23.
26. Lee W. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997;337:1733-45.
27. Liaw YF, Chu CM, Huang MJ, Sheen IS, Yang CY, Lin DY. Determinants for hepatitis B e antigen clearance in chronic type B hepatitis. *Liver* 1984;4:301-6.
28. American Gastroenterological Association Medical Position Statement. *Gastroenterology* 1995; 108: 1280-1