



Рандомизированное исследование II фазы по применению препарата GS-4774 в качестве терапевтической вакцины у больных хроническим гепатитом В, достигших вирусной супрессии

Anna S. Lok^{1,*}, Calvin Q. Pan², Steven-Huy B. Han³, Huy N. Trinh⁴, W. Jeffrey Fessel⁵, Timothy Rodell⁶, Benedetta Massetto⁷, Lanjia Lin⁷, Anuj Gaggar⁷, G. Mani Subramanian⁷, John G. McHutchison⁷, Carlo Ferrari⁸, Hannah Lee⁹, Stuart C. Gordon¹⁰, Edward J. Gane¹¹

¹ Division of Gastroenterology and Hepatology, University of Michigan Health System, Ann Arbor, MI, USA; ² Department of Medicine, New York University Langone Medical Center, New York University School of Medicine, NY, USA; ³ Department of Medicine, Ronald Reagan UCLA Medical Center, Los Angeles, CA, USA; ⁴ San Jose Gastroenterology, San Jose, CA, USA; ⁵ Department of Medicine, Kaiser Permanente, San Francisco, CA, USA; ⁶ GlobalImmune, Louisville, CO, USA; ⁷ Gilead Sciences, Inc., Foster City, CA, USA; ⁸ Department of Infectious Diseases, University of Parma, Italy; ⁹ Division of Gastroenterology and Hepatology, Tufts Medical Center, Boston, MA, USA; ¹⁰ Division of Gastroenterology, Henry Ford Hospital, Detroit, MI, USA; ¹¹ Auckland City Hospital, Auckland, New Zealand

Актуальность и цели. GS-4774 представляет собой инактивированную нагреванием дрожжевую Т-клеточную вакцину, созданную для выработки специфического Т-клеточного иммунного ответа против вируса гепатита В (HBV). Мы оценили безопасность, переносимость и эффективность препарата GS-4774 у больных хроническим гепатитом В (ХГВ).

Методы. В настоящем исследовании II фазы 178 пациентов с ХГВ, не имевших цирроза печени, с вирусной

супрессией на фоне приема пероральных противовирусных препаратов (ППП) в течение 1 года были рандомизированы на группы (1:2:2:2). Одна группа продолжила лечение только ППП, а три другие получали 2, 10 или 40 дрожжевых единиц (ДЕ) вакцины GS-4774 подкожно каждые 4 нед. вплоть до 20-й недели. Оставшуюся часть исследования пациенты продолжали получать ППП. Эффективность оценивалась на основании снижения уровня HBsAg к 24-й неделе по сравнению с исходным уровнем.

Результаты. Исходные характеристики групп были сопоставимыми (средний возраст 45–50 лет, доля мужчин 62–74 %, представители монголоидной расы 68–80 %, HBeAg-позитивные пациенты 24–26 %, средний уровень HBsAg 2,5–3,1 log₁₀ МЕ/мл). Между группами не было существенной разницы в среднем снижении уровня HBsAg к 24-й и 48-й неделям по сравнению с исходным уровнем. У 5 HBeAg-позитивных больных, получавших вакцинацию GS-4774, наступила элиминация HBeAg. В контрольной группе случаев элиминации HBeAg зарегистрировано не было. У 3 пациентов, получавших GS-4774 в дозе 40 ДЕ, снижение уровня HBsAg составило 0,5 log₁₀ МЕ/мл и более, однако ни у одного из больных не произошло элиминации HBsAg. Вирусологических прорывов зарегистрировано не было. Наиболее частыми нежелательными явлениями были реакции в месте введения препарата. Случаев преждевременного прекращения лечения не было.

Выводы. GS-4774 переносился хорошо, но не обеспечивал существенного снижения уровня HBsAg у пациентов с ХГВ, достигших вирусной супрессии. В дальнейшем пред-

Ключевые слова: вирус гепатита В, поверхностный антиген вируса гепатита В, е-антиген вируса гепатита В, GS-4774, аналоги нуклеозидов и нуклеотидов, фаза II.

Получено 21 марта 2016 г.; получено с поправками 29 апреля 2016 г.; принято в печать 11 мая 2016 г.

* Автор, ответственный за переписку. Адрес: Division of Gastroenterology and Hepatology, University of Michigan Health System, 1500 E Medical Center Dr, 3912 Taubman Center, SPC 5362, Ann Arbor, MI 48109, USA. Tel.: +1 734 936 7511; fax: +1 734 936 7392.

E-mail: aslok@med.umich.edu (A.S. Lok).

Сокращения: HBsAg — сердцевинный антиген вируса гепатита В; HBeAg — е-антиген вируса гепатита В; HBsAg — поверхностный антиген вируса гепатита В; HBV — вирус гепатита В; HBxAg — Х-антиген вируса гепатита В; анти-HBsAg — антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В; АлАТ — аланинаминотрансфераза; АсАТ — аспартатаминотрансфераза; ВГН — верхняя граница нормы; ДЕ — дрожжевая единица; МКПК — мононуклеарные клетки периферической крови; НЯ — нежелательные явления; ППП — пероральные противовирусные препараты; ХГВ — хронический гепатит В.

стоит оценить эффективность вакцины GS-4774 у пациентов, не получавших ранее лечения.

Резюме. GS-4774 представляет собой терапевтическую вакцину, созданную для повышения иммунного ответа против вируса гепатита В у больных, уже страдающих ХГВ. В настоящем исследовании вакцина GS-4774 была безопасной и хорошо переносилась больными ХГВ, получавшими ППП. Однако клинической пользы от применения этой вакцины обнаружено не было. В дальнейшем предстоит оценить терапевтический эффект этой вакцины в комбинации с другими препаратами, а также в других группах пациентов с ХГВ.

Регистрация клинического исследования: № NCT01943799.

© 2016 European Association for the Study of the Liver.

Введение

Хроническим гепатитом В (ХГВ) страдает примерно 250 млн человек [1]. Цирроз печени и гепатоцеллюлярный рак могут развиваться примерно у 25 % пациентов, инфицированных вирусом гепатита В (HBV) в детском возрасте [1, 2]. Конечная цель терапии — исчезновение определяемого уровня поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) с сероконверсией или без нее — достигается менее чем у 10 % больных, получающих аналоги нуклеозидов (нуклеотидов) [3–6]. Доказано, что некоторые факторы вируса и организма хозяина влияют на достижение ответа на существующие методы лечения, включая генотип HBV, наличие е-антигена вируса гепатита В (HBeAg), уровень ДНК HBsAg и аланинаминотрансферазы (АлАТ) [7–14]. Низкая частота элиминации HBsAg отчасти обусловлена снижением числа HBV-специфических лимфоцитов CD4 и CD8 у больных ХГВ. Снижение клеточного иммунитета вызывает появление резервуаров вируса в инфицированных гепатоцитах, способствующих его персистенции [15–17].

Вмешательства, которые могут восстановить эффективный иммунный ответ против HBV, могут привести к элиминации инфицированных гепатоцитов и HBsAg. Предыдущие попытки индуцировать В- и Т-клеточный ответ с помощью терапевтических вакцин, для создания которых использовались рекомбинантные белки и пептиды HBV с адьювантом, были в основном безуспешными.

GS-4774 разрабатывается и исследуется в качестве терапевтической вакцины для пациентов с ХГВ [24, 25]. Препарат был создан с помощью платформы Targogen (молекулярный иммуноген направленного действия) [26] с целью стимуляции HBV-специфического клеточного иммунного ответа. GS-4774 состоит из рекомбинантных дрожжевых грибов *Saccharomyces cerevisiae*, экспрессирующих HBsAg, сердцевинный антиген HBV (HbcAg) и Х-антиген HBV (HbxAg). Дрожжевой компонент способен действовать как естественный адьювант, который способствует развитию нового Т-клеточного ответа, несмотря на высокую общую антигенную нагрузку при ХГВ. В экспериментах на мышах вакцина GS-4774 может индуцировать HBV-специфический ответ Т-лимфоцитов CD4 и CD8 и нарушить иммунную толерантность к опухолевым антигенам [25]. В исследовании I фазы вакцина GS-4774 назначалась здоровым добровольцам подкожно

либо 1 раз в неделю, либо 1 раз в месяц в дозе 10, 40 или 80 дрожжевых единиц (ДЕ; 1 ДЕ эквивалентна 10^7 дрожжевых клеток). Обнаружено, что вакцина GS-4774 вызвала развитие HBV-специфического Т-клеточного иммунного ответа у 88 % (52 из 60) участников исследования, а у 2 участников появился низкий уровень ($< 8,4$ МЕ/мл) антител к поверхностному антигену вируса гепатита В (анти-HBsAg). Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) были реакции в месте инъекции (38 %, 23 из 60), которые во всех случаях были легкой или средней степени тяжести. Серьезных НЯ зарегистрировано не было [24].

Мы выполнили открытое рандомизированное исследование II фазы с целью оценить безопасность, переносимость и эффективность GS-4774 у пациентов с ХГВ, достигших вирусной супрессии на фоне приема нуклеозидных (нуклеотидных) ингибиторов полимеразы (пероральных противовирусных препаратов). Данная популяция была выбрана потому, что у пациентов, достигших вирусной супрессии, отмечаются более низкие уровни антигенов HBV и активность воспаления и фиброза в печени, что может повысить безопасность препаратов, предназначенных для стимуляции иммунного ответа на HBV [13, 14].

Пациенты и методы

Пациенты

В исследовании приняли участие взрослые больные ХГВ (18–65 лет) с индексом массы тела 18–33 кг/м², с документально подтвержденным положительным статусом HBsAg в течение более 6 мес. и достигшие вирусной супрессии на фоне приема пероральных противовирусных препаратов (ППП). Вирусной супрессией считалось наличие уровня ДНК HBV < 29 МЕ/мл на момент скрининга и соблюдение следующих условий: 1) наличие стойкого уровня ДНК HBV, не превышающего нижний порог количественного определения утвержденного метода в течение ≥ 1 года до скрининга; 2) наличие ≥ 2 показателей уровня ДНК HBV (с разницей в ≥ 3 мес.) менее нижний порог количественного определения в течение 1 года перед скринингом. Все участники исследования получали одобренные ППП (адефовира дипивоксил, энтекавир, ламивудин, телбивудин или тенофовира дизопроксила фумарат) либо в виде монотерапии, либо в составе комбинированной терапии без изменения схемы лечения в течение 3 мес. до скрининга. Пациенты с циррозом печени не включались в исследование. Наличие цирроза печени устанавливалось на основании оценки выраженности фиброза 4 и выше по данным биопсии печени в течение 5 лет перед скринингом, показателю FibroTest $> 0,48$ с индексом АсАТ (аспартатаминотрансфераза)/тромбоциты более 1 или показателю FibroScan® > 9 кПа в течение 6 мес. перед скринингом [27]. Подробно критерии включения описаны в приложении (см. разд. «Дополнительные материалы»). Всеми пациентами было подписано информированное согласие.

Дизайн исследования и лечение

В настоящем многоцентровом исследовании с параллельными группами (см. дополнительную табл. 1) пациенты были рандомизированы на группы (1:2:2), получавшие только ППП, ППП + GS-4774 в дозе 2 ДЕ, ППП + GS-4774 в дозе 10 ДЕ или ППП + GS-4774 в дозе 40 ДЕ. При рандомизации использовал-

ся блочный метод с размером блока, равным 14 пациентам. Список рандомизации был создан с помощью программы SAS и хранился во внешней независимой организации вплоть до демаскирования исследования. Распределение по группам в ходе рандомизации выполнялось с помощью интерактивной системы веб-ответа: пациенты стратифицировались по уровню HBsAg (≤ 1000 или > 1000 МЕ/мл) и HBeAg-статусу (положительный или отрицательный). GS-4774 назначался подкожно каждые 4 нед. вплоть до 20-й недели. Все пациенты продолжили получать ППП до окончания исследования на 48-й неделе по схеме, по которой они получали лечение на момент скрининга. Протокол исследования соответствовал этическим требованиям Хельсинкской декларации 1975 г.

Оцениваемые показатели

Результаты обследования, выполнявшегося во время каждого визита, представлены в дополнительной табл. 2. Основным оцениваемым показателем было среднее изменение уровня HBsAg (в \log_{10} МЕ/мл) к 24-й неделе по сравнению с исходным уровнем. Уровень HBsAg определялся с помощью системы ARCHITECT® HBsAg Assay (Abbott Laboratories). Вторым основным оцениваемым показателем была безопасность. Всем НЯ присваивались коды в соответствии с медицинским словарем для регуляторной деятельности (MedRa) версии 17.1. Контролировалось также возникновение патологических изменений лабораторных показателей функции печени и токсического поражения печени. Наличие патологических изменений лабораторных показателей функции печени определялось как уровень АлАТ или АсАТ, превышающий верхнюю границу нормы (ВГН) более чем в 3 раза ($> 3 \times$ ВГН), или уровень общего билирубина более $2 \times$ ВГН. Токсическим поражением печени считалось наличие уровня АлАТ $\geq 10 \times$ ВГН; подтвержденное повышение уровня АлАТ (изменение степени тяжести или повышение более чем в 2 раза по сравнению с предыдущим значением) с признаками ухудшения функции печени (например, повышение уровня общего билирубина более чем на 2 мг/дл по сравнению с исходным уровнем, значение международного нормализованного отношения минимум 1,7 или его повышение более чем на 0,5 по сравнению с исходным значением, снижение уровня альбумина в сыворотке более чем на 1 г/дл по сравнению с исходным значением); уровень АлАТ от ≥ 3 до $< 10 \times$ ВГН и более чем вдвое выше нормы. Дополнительными оцениваемыми показателями были среднее изменение уровня HBsAg (в \log_{10} МЕ/мл) к 12-й и 48-й неделям по сравнению с исходным уровнем, доли пациентов с элиминацией и сероконверсией HBsAg на 24-й и 48-й неделях и доли пациентов с элиминацией и сероконверсией HBeAg на 24-й и 48-й неделях. Элиминация и сероконверсия HBsAg устанавливались на основании результатов количественного определения HBsAg (Abbott Architect) и анти-HBsAg (Siemens ADVIA Centaur XP) с порогом обнаружения 0,05 МЕ/мл и 5 мМЕ/мл соответственно. Элиминация и сероконверсия HBeAg устанавливались на основании результатов качественного определения HBeAg и антител к нему (Diasorin Plus).

В разведочном анализе, выполненном с помощью метода ELISpot, оценивалось влияние вакцины GS-4774 на число циркулирующих HBV-специфических Т-лимфоцитов. Мононуклеарные клетки периферической крови (МКПК) получали из образцов крови, которые доставлялись накануне вечером и замораживались в жидком азоте до проведения анализа ELISpot. Однако большинство образцов, собранных в начале исследования, на 12-й и 24-й неделях, хранились некорректно в течение 9 мес., что привело к потере жизнеспособности и функции клеток. После обнаружения ошибки процесс обращения с образцами крови был пересмотрен, и свежие образцы крови доставлялись непосредственно из мест проведения исследования в специализированную лабораторию, в которой немедленно выделялись МКПК и проводился анализ

ELISpot. Поскольку эта поправка была внесена только в начале 48-й недели, в отчете приводятся только результаты анализа ELISpot, полученные на 48-й неделе. Оценивалось содержание следующих белков: рекомбинантный HBsAg (ProSpec, Израиль), HBeAg (Fitzgerald Industries International, США), HBxAg (ProSpec), а также 15-мерных пептидов, перекрывающихся в 9 аминокислотах (Mimotopes, Австралия), охватывающих участки HBc, HBs и HBxAg в GS-4774. Для каждого теста использовалось 4×10^5 клеток в трех экземплярах. В качестве положительных контролей применялись пептиды цитомегаловируса, вируса Эпштейна—Барр или вируса гриппа и фитогемагглютинин. Число «пятен» (продуцирующих клеток) для каждого изучаемого белка рассчитывалось как разница между средним числом «пятен» в трех исследуемых экземплярах и числом «пятен» в контрольных образцах, содержащих только среду. Ответ считался положительным при его соответствии всем следующим критериям: 1) число «пятен» выше среднего числа «пятен» в контрольных образцах, содержащих только среду, плюс три стандартных отклонения; 2) число «пятен» более $10/10^6$ клеток; 3) число «пятен» более чем в 2 раза выше среднего числа «пятен» в контрольных образцах, содержащих только среду.

Статистический анализ

Расчет размера выборки был ориентирован на анализ основного оцениваемого показателя. Было установлено, что включение 25 пациентов в группу терапии только ППП и по 50 пациентов в группы терапии ППП + GS-4774 обеспечит мощность минимум 80 % для выявления разницы в уровне HBsAg, равной $0,15 \log_{10}$ МЕ/мл, между контрольной группой и каждой из групп ППП + GS-4774. При расчете размера выборки предполагалось, что изменение уровня HBsAg в группе, получавшей только ППП, составит $-0,12 \log_{10}$ МЕ/мл со стандартным отклонением $0,179 \log_{10}$ МЕ/мл и уровнем альфа 0,016 (с поправкой на три исследуемые группы). Эти предположения были основаны на данных 2 рандомизированных исследований III фазы по применению тенофовира дизопроксила фумарата [4].

В анализе эффективности и безопасности были включены все пациенты, явившиеся для обследования в 1-й день исследования (группа, получавшая только ППП) или получившие не менее 1 дозы GS-4774 (группы ППП + GS-4774). Основным оцениваемым показателем анализировался с помощью модели со смешанными эффектами для повторных измерений. Модель включала группу лечения, исходный уровень HBsAg (≤ 1000 или > 1000 МЕ/мл), исходный HBeAg-статус (положительный или отрицательный), номер визита и взаимодействие «лечение-визит» в качестве фиксированных эффектов, а также визит в качестве повторного измерения. Использовалась неструктурированная внутрисубъектная ковариационная матрица. Средние значения, рассчитанные методом наименьших квадратов, и показатели разницы терапевтического эффекта между каждой из групп ППП + GS-4774 и группой только ППП на 24-й неделе вычислялись с 95%-ми доверительными интервалами и нескорректированными значениями *p*. В модель основного анализа были включены только данные относительно уровня HBsAg на 24-й неделе. Для пациентов, преждевременно прекративших терапию GS-4774, в модель включались данные, полученные вплоть до 24-й недели без лечения. Дополнительные оцениваемые показатели (изменение уровня HBsAg к 12-й и 48-й неделям по сравнению с исходным уровнем) анализировались с помощью этой же модели, но включались данные относительно уровня HBsAg на 12-й и 48-й неделях соответственно.

Для сравнения терапевтического эффекта между группами ППП + GS-4774 и группой только ППП использовался стратифицированный критерий Кокрана—Мантеля—Хэнзеля с исходным уровнем HBsAg (≤ 1000 или > 1000 МЕ/мл) и исходным

НВeAg-статусом (положительным или отрицательным) в качестве стратификационных переменных. Кроме того, для сравнения терапевтического эффекта между группами ППП + GS-4774 и группой только ППП применялся точный критерий Фишера. Двусторонние значения *p*, полученные в этих анализах, были нескорректированными. В разведочные анализы по изучению числа НВV-специфических Т-лимфоцитов были включены пациенты, явившиеся для обследования в 1-й день исследования (группа, получавшая только ППП) или получившие не менее 1 дозы GS-4774 (группы ППП + GS-4774), у которых имелись данные определения числа Т-лимфоцитов. Результаты анализа ELISpot оценивались с помощью методов описательной статистики.

Результаты

Пациенты

Из 213 пациентов, принявших участие в скрининге, 178 больных были включены в исследование в период с 13 сентября 2013 г. по 25 марта 2014 г. (рис. 1). Из 35 пациентов, не прошедших скрининг, 26 больных не соответствовали критериям включения, 8 — отозвали информированное согласие, 1 — выходил за пределы скринингового окна. В общей сложности 27 пациентов были распределены в группу, получавшую только ППП, 51 — в группу ППП + GS-4774 2 ДЕ, 50 — в группу ППП +

GS-4774 10 ДЕ и 50 — в группу ППП + GS-4774 40 ДЕ. 1 пациент, распределенный в группу ППП + GS-4774 2 ДЕ, на самом деле получал терапию по схеме ППП + GS-4774 10 ДЕ. Этот пациент был включен в группу ППП + GS-4774 2 ДЕ при анализе эффективности и в группу ППП + GS-4774 10 ДЕ при исходном анализе и анализе безопасности. 10 (6 %) пациентов не завершили исследование (преждевременное прекращение лечения: *n* = 7; выбывание из-под наблюдения: *n* = 2; нарушение протокола: *n* = 1) (см. рис. 1). Исходные демографические и клинические данные были сопоставимыми во всех четырех группах лечения (табл. 1). Средний возраст пациентов был равен 47 годам (диапазон 23–65 лет). Большинство участников были мужчины (69 %), представители монголоидной расы (76 %), имели НВeAg-негативный статус (75 %) и исходный уровень НВsAg > 1000 МЕ/мл (59 %). В начале исследования из ППП чаще всего применяли тенофовира дизопроксила фумарат (51 %) и энтекавир (43 %).

Эффективность

Снижение уровня НВsAg к 24-й неделе по сравнению с исходным отмечалось во всех группах. Среднее снижение уровня НВsAg к 24-й неделе в группах только ППП, ППП + GS-4774 2 ДЕ, ППП + GS-4774 10 ДЕ и ППП + GS-4774 40 ДЕ

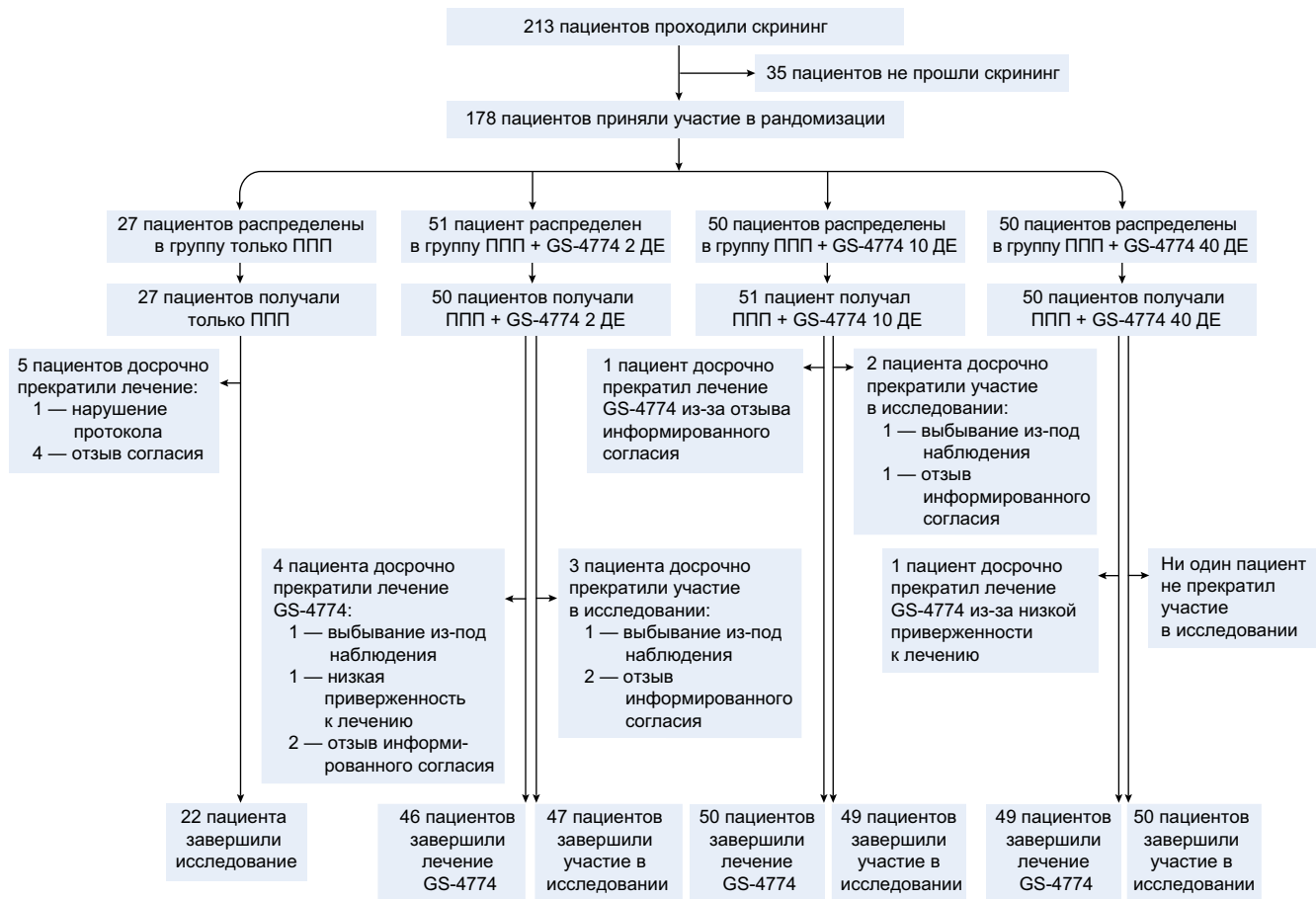


Рис. 1. Распределение пациентов

Таблица 1. Исходные демографические и клинические характеристики

	ППП (<i>n</i> = 27)	ППП + GS-4774 2 ДЕ (<i>n</i> = 50 [*])	ППП + GS-4774 10 ДЕ (<i>n</i> = 51 [*])	ППП + GS-4774 40 ДЕ (<i>n</i> = 50)	Всего (<i>n</i> = 178)
Средний возраст (медиана; диапазон), лет	45 (48; 28–65)	50 (51; 25–64)	47 (47; 25–63)	47 (48; 23–65)	47 (48; 23–65)
Мужской пол, <i>n</i> (%)	20 (74)	34 (68)	37 (73)	31 (62)	122 (69)
Раса, <i>n</i> (%)					
Монголоидная	21 (78)	40 (80)	41 (80)	34 (68)	136 (76)
Европеоидная	5 (19)	6 (12)	3 (6)	7 (14)	21 (12)
Негроидная	0 (0)	1 (2)	2 (4)	5 (10)	8 (4)
Другая	1 (4)	3 (6)	5 (10)	4 (8)	13 (7)
Средний ИМТ (медиана; диапазон), кг/м ²	24,9 (24,4; 18,6–32,9)	24,7 (24,8; 18,4–32,7)	24,2 (24,3; 18,2–33,3)	25,0 (24,2; 16,5–35,9)	24,7 (24,6; 16,5–35,9)
Средний уровень ДНК HBV (медиана; диапазон), log ₁₀ МЕ/мл	1,4 (1,4; 1,4–1,4)	1,5 (1,4; 1,4–1,6)	1,4 (1,4; 1,4–1,4)	1,5 (1,4; 1,4–2,0)	1,5 (1,4; 1,4–2,0)
Средний уровень HBsAg (медиана; диапазон), log ₁₀ МЕ/мл	2,5 (3,0; –1,4 ... +4,0)	3,1 (3,2; 1,6–4,5)	3,0 (3,2; –1,4 ... +4,3)	3,0 (3,2; 0,1–4,4)	2,9 (3,1; –1,4 ... +4,5)
Уровень HBsAg ≤ 1000 МЕ/мл, <i>n</i> (%)	13 (48)	18 (36)	21 (41)	21 (42)	73 (41)
HBeAg-позитивный статус, <i>n</i> (%)	7 (26)	13 (26)	12 (24)	12 (24)	44 (25)
Средний уровень АлАТ (медиана; диапазон), ЕД/л	29,4 (24; 15–59)	25,3 (23; 8–57)	28,0 (25; 11–86)	26,7 (22; 10–64)	27,1 (24; 8–86)
Исходный ППП, <i>n</i> (%)					
Тенофовира дизопроксила фумарат	17 (63)	27 (54)	29 (57)	17 (34)	90 (51)
Энтекавир	9 (33)	22 (44)	18 (35)	28 (56)	77 (43)
Адефовира дипивоксил	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (2)	2 (1)
Ламивудин	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Телбивудин	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Комбинированная терапия	0 (0)	1 (2)	3 (6)	4 (8)	8 (4)
Средняя продолжительность приема ППП перед рандомизацией (медиана; диапазон), мес.	77,3 (72,2; 19,5–138,5)	71,6 (66,0; 17,0–211,7)	65,8 (61,6; 15,4–176,1)	70,8 (67,6; 12,8–152,2)	70,6 (66,4; 12,8–211,7)
Применение интерферона для лечения ХГВ в анамнезе, <i>n</i> (%)	5 (19)	5 (10)	9 (18)	6 (12)	25 (14)
Средняя продолжительность наличия HBV-позитивного статуса (медиана; диапазон), годы	18 (14; 6–43)	16 (15; 2–53)	16 (11; 4–48)	14 (10; 2–65)	16 (12; 2–65)

ИМТ — индекс массы тела.

* 1 пациент, распределенный в группу ППП + GS-4774 2 ДЕ, на самом деле получал лечение по схеме ППП + GS-4774 10 ДЕ. Этот пациент был включен в группу ППП + GS-4774 2 ДЕ при анализе эффективности и в группу ППП + GS-4774 10 ДЕ при исходном анализе и анализе безопасности.

составило –0,019, –0,020, –0,026 и –0,048 log₁₀ МЕ/мл соответственно (табл. 2). Различия между группами не были статистически значимыми. Не было также обнаружено статистически значимых различий при анализе дополнительных оцениваемых показателей — средних изменений уровня HBsAg к 12-й и 48-й неделям (см. табл. 2). Наиболее выраженное среднее снижение уровня HBsAg к 12-й, 24-й и 48-й неделям отмечалось в группе ППП + GS-4774 40 ДЕ. Ни у одного из пациентов не произошло элиминации HBsAg или сероконверсии ни на 24-й, ни на 48-й неделе. К 48-й неделе у 3 пациентов, получавших лечение по схеме ППП + GS-4774 40 ДЕ, снижение уровня HBsAg в сыворотке составило минимум 0,5 log₁₀ МЕ/мл по сравнению с исходным уровнем. В остальных группах такого снижения уровня HBsAg не отмечалось. Все 3 пациента были HBeAg-негативными с неопределяемым исходным уровнем ДНК HBV. Двое из них были представители монголоидной расы, 2 — мужчины. Возраст этих больных составлял 39–43 года, а продолжительность применения ППП колебалась от 57 до 139 мес.

В общей сложности 44 пациента были HBeAg-позитивными на момент начала исследования (7 пациентов получали только ППП, 13 пациентов получали ППП + GS-4774 2 ДЕ и по 12 пациентов получали ППП + GS-4774 10 ДЕ и ППП + GS-4774 40 ДЕ). У 3 (7 %) из этих больных произошла HBeAg-сероконверсия на 24-й неделе. Все трое получали лечение по схеме ППП + GS-4774 40 ДЕ. К 48-й неделе у 5 (11 %) пациентов (1 — ППП + GS-4774 2 ДЕ; 4 — ППП + GS-4774 10 ДЕ) отмечена элиминация HBeAg, причем у 4 из них произошла сероконверсия с появлением антител к HBeAg (1 — ППП + GS-4774 2 ДЕ; 3 — ППП + GS-4774 10 ДЕ). Ни у одного из больных, распределенных в группу только ППП, не произошло элиминации HBeAg за период исследования. Все 5 пациентов, у которых отмечалась элиминация HBeAg, были представители монголоидной расы, их возраст составлял 25–61 год, 3 были мужчины, а продолжительность применения ППП колебалась от 41 до 203 мес. Ни для одного из показателей эффективности не было обнаружено статистически значимой разницы между группами, получавшими ППП + GS-4774, и группой, получав-

Таблица 2. Изменение уровня HBsAg по сравнению с исходным

HBsAg, log ₁₀ МЕ/мл (95% ДИ)	ППП (n = 27)	ППП + GS-4774 2 ДЕ (n = 51 ^a)	ППП + GS-4774 10 ДЕ (n = 50 ^a)	ППП+ GS-4774 40 ДЕ (n = 50)
12-я неделя	n = 21	n = 48	n = 49	n = 49
Среднее изменение по сравнению с исходным уровнем	-0,004 (-0,041 ... +0,033)	-0,016 (-0,041 ... +0,010)	-0,017 (-0,043 ... +0,008)	-0,028 (-0,054 ... -0,003)
Средняя разница между группами лечения ^b		-0,012 (-0,056 ... +0,033)	-0,013 (-0,058 ... +0,031)	-0,025 (-0,069 ... +0,020)
p		0,61	0,56	0,28
24-я неделя	n = 21	n = 47	n = 48	n = 49
Среднее изменение по сравнению с исходным уровнем	-0,019 (-0,070 ... +0,031)	-0,020 (-0,055 ... +0,014)	-0,026 (-0,060 ... +0,008)	-0,048 (-0,082 ... -0,014)
Средняя разница между группами лечения ^b		-0,001 (-0,061 ... +0,059)	-0,007 (-0,067 ... +0,053)	-0,029 (-0,089 ... +0,031)
p		0,98	0,83	0,34
48-я неделя	n = 20	n = 48	n = 48	n = 49
Среднее изменение по сравнению с исходным уровнем	-0,043 (-0,179 ... +0,094)	-0,055 (-0,148 ... +0,038)	-0,051 (-0,143 ... +0,041)	-0,166 (-0,269 ... -0,075)
Средняя разница между группами лечения ^b		-0,012 (-0,177 ... +0,153)	-0,008 (-0,172 ... +0,156)	-0,123 (-0,287 ... +0,041)
p		0,89	0,92	0,14

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал.

^a 1 пациент, распределенный в группу ППП + GS-4774 2 ДЕ, на самом деле получал лечение по схеме ППП + GS-4774 10 ДЕ. Этот пациент был включен в группу ППП + GS-4774 2 ДЕ при анализе эффективности и в группу ППП + GS-4774 10 ДЕ при исходном анализе и анализе безопасности.

^b Разница между группой, получавшей ППП + GS-4774, и группой, получавшей только ППП.

шей только ППП, ни в один из моментов времени. Не было также выявлено очевидной разницы в снижении уровня HBsAg по сравнению с исходным в подгруппах, в зависимости от исходного уровня HBsAg или исходного статуса по HBeAg. Наиболее выраженное снижение уровня HBsAg наблюдалось в подгруппе пациентов с HBeAg-негативным исходным статусом (рис. 2). Ни у одного из больных не было зарегистрировано вирусологического прорыва.

Безопасность

В целом у 37, 82, 94 и 92 % пациентов, получавших только ППП, ППП + GS-4774 2 ДЕ, ППП + GS-4774 10 ДЕ и ППП + GS-4774 40 ДЕ соответственно, развилось не менее 1 НЯ в ходе лечения (табл. 3). Доля НЯ, которые были расценены как связанные с GS-4774, колебалась от 58 до 80 %. Из них наиболее частыми НЯ были реакции в месте инъекций (боль [36–72 %], эритема [36–72 %], уплотнение [36–46 %], зуд [26–52 %], отек [24–50 %]). В группе терапии только ППП наиболее частым НЯ были инфекции верхних дыхательных путей (11 %). После реакций в месте инъекций наиболее частыми НЯ в группах, получавших ППП + GS-4774, были утомляемость (16–26 %), головная боль (14–18 %) и миалгия (8–26 %). НЯ III степени были зарегистрированы у 3 больных. У 1 больного, распределенного в группу только ППП, развились грипп и диарея III степени. Ни одно из этих НЯ не было сочтено связанным с получаемым лечением. Остальные 2 НЯ III степени (утомляемость и боль в месте инъекции) были зарегистрированы в группе ППП + GS-4774 10 ДЕ. Оба эти НЯ были признаны исследователем связанными с применением GS-4774. Все НЯ III степени разрешились. НЯ IV степени зарегистрировано не было. В ходе исследования развилось 2 серьезных

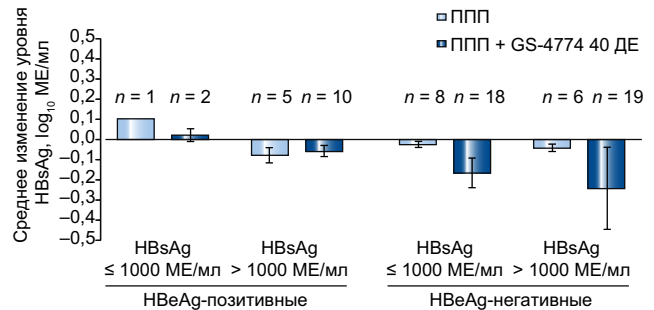


Рис. 2. Изменение уровня HBsAg (log₁₀ МЕ/мл) к 48-й неделе по сравнению с исходным в подгруппах пациентов, стратифицированных по исходному уровню HBsAg (≤ 1000 или > 1000 МЕ/мл) и исходному статусу HBeAg (положительный или отрицательный)

НЯ: попытка суицида II степени у пациента, получавшего ППП + GS-4774 2 ДЕ, и абсцесс толстой кишки II степени у больного, получавшего ППП + GS-4774 10 ДЕ. Ни одно из серьезных НЯ не было сочтено связанным с применением GS-4774 (абсцесс толстой кишки развился уже после того, как пациент прервал лечение), и оба НЯ разрешились. Ни один из пациентов не прервал, не изменил и не прекратил применение GS-4774 из-за развития НЯ, и в ходе исследования не было зарегистрировано летальных случаев. У 7 пациентов отмечались патологические изменения лабораторных показателей III степени (см. дополнительную табл. 3). Ни одно из этих изменений не было сочтено клинически значимым. Нарушений лабораторных показателей IV степени зарегистрировано не было.

2 пациента соответствовали критериям патологических изменений биохимических показателей функции

Таблица 3. Частота и тяжесть нежелательных явлений, возникших на фоне лечения

Пациенты, n (%)	ППП (n = 27)	ППП +	ППП +	ППП +
		GS-4774 2 ДЕ (n = 50 ^a)	GS-4774 10 ДЕ (n = 51 ^a)	GS-4774 40 ДЕ (n = 50)
Любые НЯ, возникшие на фоне лечения	10 (37)	41 (82)	48 (94)	46 (92)
НЯ, связанные с применением GS-4774	НП	29 (58)	41 (80)	38 (76)
НЯ любой степени, зарегистрированные у ≥ 10 % пациентов в любой группе				
Боль в месте инъекции	0 (0)	19 (38)	34 (67)	39 (78)
Эритема в месте инъекции	0 (0)	18 (36)	29 (57)	36 (72)
Уплотнение в месте инъекции	0 (0)	18 (36)	21 (41)	23 (46)
Зуд в месте инъекции	0 (0)	13 (26)	16 (31)	26 (52)
Отек в месте инъекции	0 (0)	12 (24)	17 (33)	25 (50)
Утомляемость	0 (0)	8 (16)	13 (25)	13 (26)
Головная боль	1 (4)	9 (18)	7 (14)	8 (16)
Боль в мышцах	0 (0)	4 (8)	7 (14)	13 (26)
Озноб	0 (0)	2 (4)	5 (10)	7 (14)
Кашель	0 (0)	5 (10)	6 (12)	3 (6)
Назофарингит	0 (0)	5 (10)	8 (16)	1 (2)
Тошнота	0 (0)	3 (6)	4 (8)	6 (12)
Инфекция верхних дыхательных путей	3 (11)	2 (4)	2 (4)	3 (6)
НЯ III или IV степени ^b	1 (4)	0 (0)	2 (4)	0 (0)
Серьезные НЯ	0 (0)	1 (2)	1 (2)	0 (0)
НЯ, которые привели к длительному прерыванию, изменению или прекращению применения GS-4774	НП	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Смерть	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

НП — неприменимо.

^a 1 пациент, распределенный в группу ППП + GS-4774 2 ДЕ, на самом деле получал лечение по схеме ППП + GS-4774 10 ДЕ. Этот пациент был включен в группу ППП + GS-4774 2 ДЕ при анализе эффективности и в группу ППП + GS-4774 10 ДЕ при исходном анализе и анализе безопасности.

^b У 3 пациентов были зарегистрированы НЯ III степени (грипп, диарея, утомляемость, боль в месте инъекции). НЯ IV степени зарегистрировано не было.

печени (т. е. повышение АлАТ > 3 × ВГН) и токсического поражения печени (т. е. повышение АлАТ от ≥ 3 до < 10 × ВГН и более чем в 2 раза выше надира). Первый пациент получал лечение по схеме ППП + GS-4774 2 ДЕ. У него отмечалось повышение уровня АлАТ II степени на 6-й и 8-й неделях с одновременным повышением уровня АсАТ. Максимальные значения АлАТ и АсАТ составили 213 и 117 ЕД/л соответственно. К следующему внеплановому визиту эти показатели снизились до нормальных значений и оставались в пределах нормы всю оставшуюся часть исследования. У второго пациента, получавшего лечение по схеме ППП + GS-4774 10 ДЕ, отмечалось повышение уровня АлАТ II степени на 20-й неделе. Это повышение было подтверждено во время следующего внепланового визита, во время которого было также зарегистриро-

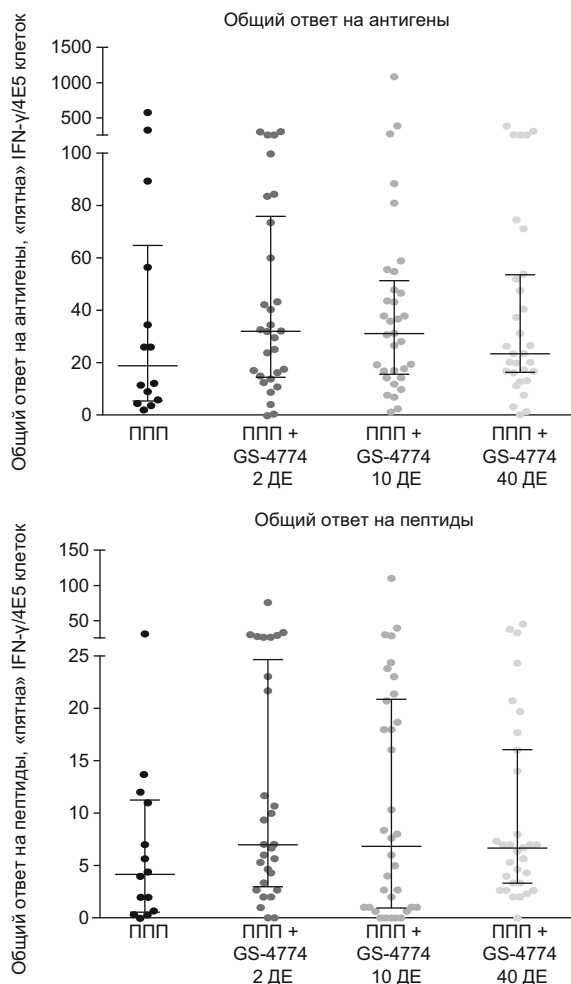


Рис. 3. Ответы в анализе ELISpot на антигены и пептиды HBV на 48-й неделе. Данные представлены в виде медианы числа «пятен» ± межквартильный интервал. IFN-γ — интерферон-γ.

вано повышение уровня АсАТ II степени. Максимальные значения АлАТ и АсАТ составили 166 и 105 ЕД/л соответственно. К следующему визиту эти показатели снизились до I степени. Повышение уровней АлАТ и АсАТ I степени отмечалось у данного больного и во время скрининга. Ни у одного из пациентов не было зарегистрировано резкого повышения уровня АлАТ (т. е. повышения более чем в 2 раза от исходного или более 5 × ВГН).

HBV-специфический T-клеточный ответ

Согласно результатам анализа ELISpot, у пациентов, получавших GS-4774, ответы на HBcAg, HBsAg и HBxAg были более выраженными, чем у больных, получавших только ППП. Показатели медианы числа «пятен», образовавшихся в ответ на все антигены HBV, в группах только ППП, ППП + GS-4774 2 ДЕ, ППП + GS-4774 10 ДЕ и ППП + GS-4774 40 ДЕ составили 19,2, 32,2, 31,3 и 23,7 соответственно (рис. 3). Более высокое число «пятен» в группах, получавших GS-4774, было обусловлено главным образом ответом на HBcAg (медиана числа «пятен» в группах ППП + GS-

4774 — 10,3–13,7; в группе только ППП — 6,2) и HВxAg (медиана числа «пятен» в группах ППП + GS-4774 — 7,7–12,2; в группе только ППП — 5,3). Доли пациентов, у которых был получен ответ на HВsAg, составили 36 % в группе только ППП и 52, 59 и 58 % в группах ППП + GS-4744 2, 10 и 40 ДЕ соответственно (табл. 4). Ответы на HВsAg у HВeAg-негативных участников были более выраженными, чем у HВeAg-позитивных пациентов (см. табл. 4). При этом в группе HВeAg-негативных пациентов число «пятен» у больных, получавших GS-4744, было статистически значимо выше, чем у пациентов, принимавших только ППП ($p < 0,05$). Статистически значимой разницы в величине ответа на HВsAg между группами только ППП и ППП + GS-4774 обнаружено не было. По сравнению с числом «пятен», образовавшихся в ответ на антигены HBV, число «пятен» в ответ на пептиды HBV было, как правило, ниже (только ППП — 4,2; ППП + GS-4774 2 ДЕ — 7; ППП + GS-4774 10 ДЕ — 6; ППП + GS-4774 40 ДЕ — 6,8) (см. рис. 3). Как и в случае с HВsAg, в группах ППП + GS-4774 наблюдалась тенденция к образованию большего числа «пятен» в ответ на пептиды HВsAg по сравнению с группой только ППП (медиана числа «пятен» в группах ППП + GS-4774 — 2,7–5,0; в группе только ППП — 1,7). Доля пациентов, у которых был получен ответ на пептиды HВsAg, составила 7 % в группе только ППП и 28, 24 и 16 % в группах ППП + GS-4744 2, 10 и 40 ДЕ соответственно. Точно так же, как и в случае с HВsAg, ответы на пептиды HВsAg у HВeAg-негативных пациентов были выше, чем у HВeAg-позитивных больных (см. табл. 4). Разницы в ответах на пептиды HВsAg и HВxAg между группами только ППП и ППП + GS-4774 выявлено не было.

Обсуждение

В настоящем исследовании впервые изучалась эффективность и безопасность GS-4774 у больных ХГВ. При оценке основного показателя эффективности (снижения уровня HВsAg к 24-й неделе по сравнению с исходным) не было выявлено клинически или статистически значимых различий между пациентами, получавшими только ППП, и больными, получавшими GS-4774, и ни у одного из участников не произошло элиминации HВsAg к 48-й неделе. Доказано, что снижение уровня HВsAg $\geq 0,5 \log_{10}$ МЕ/мл служит предиктором достижения устойчивого вирусологического ответа на терапию интерфероном [28, 29]. В настоящем исследовании у 3 пациентов (все из группы GS-4774 40 ДЕ) произошло снижение HВsAg $\geq 0,5 \log_{10}$ МЕ/мл к 48-й неделе по сравнению с исходным уровнем. Среди демографических показателей у этих пациентов отсутствовали четкие предикторы ответа, а имея только 3 пациентов с существенным снижением уровня HВsAg, невозможно подтвердить связь этого снижения с применением GS-4774. Только у пациентов, получавших терапию по схемам ППП + GS-4774, отмечалась элиминация HВeAg к 48-й неделе (11 %). Из 5 больных, получавших GS-4774, у которых отмечалась элиминация HВeAg к 48-й неделе, у 4 произошла сероконверсия. Однако при сравнении частоты элиминации HВeAg в каждой из групп ППП + GS-4774 с группой только ППП статистически значимой разницы выявлено не было. Терапия ППП с введением GS-4774 2, 10 или 40 ДЕ

Таблица 4. Статус ответа в анализе ELISpot*

Пациенты, n/N (%)	ППП	ППП +	ППП +	ППП +
		GS-4774	GS-4774	GS-4774
		2 ДЕ	10 ДЕ	40 ДЕ
Все пациенты				
HВsAg	5/14 (36)	15/29 (52)	20/34 (59)	18/31 (58)
Пептиды HВsAg	1/14 (7)	8/29 (28)	8/34 (24)	5/31 (16)
HВeAg-негативные пациенты				
HВsAg	3/9 (33)	13/22 (59)	17/25 (68)	15/24 (63)
Пептиды HВsAg	1/9 (11)	8/22 (36)	6/25 (24)	5/24 (21)
HВeAg-позитивные пациенты				
HВsAg	2/5 (40)	2/7 (29)	3/9 (33)	3/7 (43)
Пептиды HВsAg	0/5 (0)	0/7 (0)	2/9 (22)	0/7 (0)

* Положительный ответ определялся при числе «пятен» (+ 3 стандартных отклонения) выше среднего числа в лунках, содержащих только среду, числе «пятен» $> 10/10^6$ клеток и числе «пятен» в 2 раза больше среднего числа в контрольных образцах, содержащих только среду.

каждые 4 нед. в течение 20 нед. у больных ХГВ, достигших вирусной супрессии, переносилась хорошо: ни один из пациентов не прекратил применения GS-4774 из-за развития НЯ, и серьезных НЯ, связанных с применением GS-4774, зарегистрировано не было. В большинстве случаев в ходе лечения отмечались НЯ I–II степени, и только у 3 пациентов было зарегистрировано в общей сложности 4 НЯ III степени. Как и ожидалось с учетом подкожного введения препарата, наиболее частыми НЯ в группах, получавших GS-4774, были реакции в месте инъекций. Во всех, кроме одного, случаях это были НЯ I–II степени. Частота возникновения реакций в месте инъекций, очевидно, зависела от дозы препарата: в группе, получавшей GS-4774 в дозе 40 ДЕ, доля пациентов с местными реакциями была выше, чем в группе, получавшей GS-4774 в дозе 2 ДЕ. У 7 пациентов отмечались транзиторные патологические изменения лабораторных показателей. Транзиторное появление примеси крови в моче было единственным лабораторным патологическим изменением III степени, которое было зарегистрировано более чем у 1 пациента ($n = 3$, по 1 женщине в каждой из групп ППП + GS-4774). Ни у одного из участников не было зарегистрировано повышения уровня АлАТ III–IV степени, однако у 2 больных отмечалось транзиторное повышение уровня АлАТ II степени. Значение этих эпизодов повышения АлАТ неизвестно, поскольку они не сопровождалась появлением клинических симптомов, повышением уровня билирубина, снижением уровня HВsAg или элиминацией HВeAg и не были связаны с дозой GS-4774. В целом профиль безопасности GS-4774 у больных ХГВ соответствовал таковому, наблюдавшемуся в исследовании I фазы, выполненном у здоровых добровольцев [24].

Результаты разведочного анализа ELISpot, проведенного на 48-й неделе, показали, что HBV-специфический Т-клеточный ответ был получен у всех пациентов независимо от схемы лечения. Тем не менее у больных, получавших вакцину GS-4774, отмечалась тенденция к более высоким показателям медианы числа «пятен» на 48-й неделе, чем у пациентов, получавших только ППП. Результаты дальнейших анализов свидетельствуют о

Исследовательская статья

том, что эти ответы были направлены преимущественно против HBsAg и HBxAg. Причины более слабого ответа на HBsAg неизвестны. Одна из возможных причин состоит в том, что высокий уровень HBsAg у этих больных присутствовал в течение многих лет или десятилетий. Учитывая слабый HBV-специфический иммунный ответ у пациентов, применявших GS-4774, возможно, что для его восстановления у пациентов с ХГВ требуется более мощная стимуляция иммунного ответа и/или активация сигнальных путей, способная компенсировать истощение Т-лимфоцитов. У наших пациентов медиана продолжительности приема ППП до начала исследования составляла 70,6 мес., а максимальная продолжительность была равна 211,7 мес. Хроническая HBV-инфекция представляет собой иммунологически сложное заболевание, и еще предстоит выяснить, можно ли с помощью GS-4774 достичь более выраженного иммунного ответа в других популяциях пациентов, таких как больные, не получавшие ранее лечения, или пациенты с иммунотолерантной фазой инфекции. Эти задачи решаются в проводимых в настоящее время исследованиях. Неизвестно также, можно ли добиться более мощного иммунного ответа у больных с более короткой продолжительностью применения ППП. Несмотря на то что результаты настоящего исследования не оправдали ожиданий, в дальнейшем необходимо изучить эффективность других методов стимуляции иммунного ответа на HBV в сочетании с новыми противовирусными препаратами, воздействующими на другие этапы жизненного цикла HBV.

В заключение отметим, что в настоящем рандомизированном исследовании II фазы терапия с применением ППП + GS-4774 у больных ХГВ, не имевших цирроза печени и достигших вирусной супрессии, переносилась хорошо, однако характеризовалась ограниченной эффективностью. Эффективность и безопасность GS-4774 у пациентов с ХГВ, не получавших ранее лечения, изучается в проводимом в настоящее время исследовании II фазы (NCT02174276).

Спонсоры

Настоящее исследование полностью финансировалось компанией Gilead Sciences, Inc.

Конфликты интересов

AS Lok — гранты на исследование от Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences и Merck; консультант в Gilead Sciences, GlaxoSmithKline и Merck. CQ Pan — гранты или финансовая поддержка на исследование от Gilead Sciences и Merck; консультант в Gilead Sciences, Bristol-Myers Squibb и Johnson & Johnson; спикер в Gilead Sciences, Bristol-Myers Squibb и AbbVie. S-HB Han — гранты на исследование от Gilead Sciences; спикер в Gilead Sciences. HN Trinh — финансирование от компаний Gilead Sciences, AbbVie и Intercept; консультант в Gilead Sciences; спикер в Gilead Sciences; держатель акций Gilead Sciences. WJ Fessel — конфликтов интересов нет. T Rodell — изобретатель GS-4774; сотрудник и держатель акций компании GlobalImmune, заинтересованной в произ-

водстве GS-4774. B Massetto, L Lin, A Gaggar, GM Subramanian и JG McHutchison — сотрудники и держатели акций компании Gilead Sciences. C Ferrari — гранты на исследование от Gilead Sciences, Roche и Janssen; консультант в Gilead Sciences, Merck, AbbVie, Bristol-Myers Squibb и Arrowhead. H Lee — конфликтов интересов нет. SC Gordon — гранты и финансовая поддержка от AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Exalenz, Gilead Sciences, Intercept и Merck; консультант в AbbVie, Achillion, Bristol-Myers Squibb, CVS Caremark, Gilead Sciences и Merck; член комитета по мониторингу данных в Tibotec/Janssen. EJ Gane — член научно-консультативного совета в Gilead Sciences, Merck, AbbVie, Alnylam, Novira и Janssen; спикер в Gilead Sciences, Merck и AbbVie.

Вклад авторов

Разработка концепции и дизайна: AS Lok, A Gaggar, GM Subramanian, B Massetto, JG McHutchison; сбор данных: AS Lok, CQ Pan, S-HB Han, HN Trinh, WJ Fessel, C Ferrari, H Lee, SC Gordon, EJ Gane; анализ и интерпретация данных: AS Lok, A Gaggar, L Lin; написание и обзор рукописи: все авторы.

Благодарности

Помощь в написании статьи была оказана Tiffany DeSimone, PhD (BlueMomentum, Ashfield в составе UDG Healthcare PLC) при финансовой поддержке компании Gilead Sciences, Inc.

Дополнительные материалы

Дополнительные материалы к статье опубликованы в англоязычном приложении на сайте <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.05.016>.

Литература

- [1] Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet* 2015;386:1546–1555.
- [2] Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004;11:97–107.
- [3] Marcellin P, Lau GK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, et al. Peginterferon Alfa-2a HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B Study Group. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004;351:1206–1217.
- [4] Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008;359:2442–2455.
- [5] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167–185.
- [6] Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016;63:261–283.

- [7] Hou J, Schilling R, Janssen HL, Hansen BE, Heijntink R, Sablon E, et al. Genetic characteristics of hepatitis B virus genotypes as a factor for interferon-induced HBeAg clearance. *J Med Virol* 2007;79:1055–1063.
- [8] Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005;365:123–129.
- [9] Perrillo RP, Lai CL, Liaw YF, Dienstag JL, Schiff ER, Schalm SW, et al. Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002;36:186–194.
- [10] Kwon JH, Jang JW, Lee S, Lee J, Chung KW, Lee YS, et al. Pretreatment HBeAg level and an early decrease in HBeAg level predict virologic response to entecavir treatment for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2012;19:e41–e47.
- [11] Tangkijvanich P, Komolmit P, Mahachai V, Sanguanmoo P, Theamboonlers A, Poovorawan Y. Low pretreatment serum HBsAg level and viral mutations as predictors of response to PEG-interferon alpha-2b therapy in chronic hepatitis B. *Clin Virol* 2009;46:117–123.
- [12] Lee MH, Lee da M, Kim SS, Cheong JY, Cho SW. Correlation of serum hepatitis B surface antigen level with response to entecavir in naive patients with chronic hepatitis B. *J Med Virol* 2011;83:1178–1186.
- [13] Takkenberg RB, Jansen L, de Niet A, Zaaijer HL, Weegink CJ, Terpstra V, et al. Baseline hepatitis B surface antigen (HBsAg) as predictor of sustained HBsAg loss in chronic hepatitis B patients treated with pegylated interferon- α 2a and adefovir. *Antivir Ther* 2013;18:895–904.
- [14] Manesis EK, Hadziyannis ES, Angelopoulou OP, Hadziyannis SJ. Prediction of treatment-related HBsAg loss in HBeAg-negative chronic hepatitis B: a clue from serum HBsAg levels. *Antivir Ther* 2007;12:73–82.
- [15] Bertoletti A, Gehring AJ. The immune response during hepatitis B virus infection. *J Gen Virol* 2006;87:1439–1449.
- [16] Bertoletti A, Ferrari C. Innate and adaptive immune responses in chronic hepatitis B virus infections: towards restoration of immune control of viral infection. *Gut* 2012;61:1754–1764.
- [17] Webster GJ, Reignat S, Maini MK, Whalley SA, Ogg GS, King A, et al. Incubation phase of acute hepatitis B in man: dynamic of cellular immune mechanisms. *Hepatology* 2000;32:1117–1124.
- [18] Vandepapeliere P, Lau GK, Leroux-Roels G, et al. Therapeutic vaccination of chronic hepatitis B patients with virus suppression by antiviral therapy: a randomized, controlled study of co-administration of HBsAg/AS02 candidate vaccine and lamivudine. *Vaccine* 2007;25:8585–8597.
- [19] Hoa PT, Huy NT, Thu le T, et al. Randomized controlled study investigating viral suppression and serological response following pre-S1/pre-S2/S vaccine therapy combined with lamivudine treatment in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:5134–5140.
- [20] Xu D-Z, Zhao K, Guo L-M, Chen X-Y, Wang H-F, Zhang J-M, et al. A randomized controlled phase IIb trial of antigen-antibody immunogenic complex therapeutic vaccine in chronic hepatitis B patients. *PLoS One* 2008;3:e2565.
- [21] Martin P, Dubois C, Jacquier E, Dion S, Mancini-Bourgine M, Godon O, et al. TG1050, an immunotherapeutic to treat chronic hepatitis B, induces robust T cells and exerts an antiviral effect in HBV-persistent mice. *Gut* 2015;64:1961–1971.
- [22] Kosinska A, Zhang E, Johrden L, Liu J, Seiz P, Zhang X, et al. Combination of DNA prime – Adenovirus boost immunization with entecavir elicits sustained control of chronic hepatitis B in the woodchuck model. *PLoS Pathog* 2013;9:e1003391.
- [23] Heathcote J, McHutchison J, Lee S, et al. A pilot study of the CY-1899 T-cell vaccine in subjects chronically infected with hepatitis B virus. *Hepatology* 1999;30:531–536.
- [24] Gaggar A, Coeshott C, Apelian D, Rodell T, Armstrong BR, Shen G, et al. Safety, tolerability and immunogenicity of GS-4774, a hepatitis B virus-specific therapeutic vaccine, in healthy subjects: a randomized study. *Vaccine* 2014;32:4925–4931.
- [25] King TH, Kemmler CB, Guo Z, Mann D, Lu Y, Coeshott C, et al. A whole recombinant yeast-based therapeutic vaccine elicits HBV X, S and Core core specific T cells in mice and activates human T cells recognizing epitopes linked to viral clearance. *PLoS One* 2014;9:e101904.
- [26] Stubbs AC, Martin KS, Coeshott C, Skaates SV, Kuritzkes DR, Bellgrau D, et al. Whole recombinant yeast vaccine activates dendritic cells and elicits protective cell-mediated immunity. *Nat Med* 2001;7:625–629.
- [27] Chan HL, Wong GL, Choi PC, Chan AW, Chim AM, Yiu KK, et al. Alanine aminotransferase-based algorithms of liver stiffness measurement by transient elastography (Fibroscan) for liver fibrosis in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2009;16:36–44.
- [28] Moucari R, Mackiewicz V, Lada O, Ripault MP, Castelnau C, Martinot-Peignoux M, et al. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients. *Hepatology* 2009;49:1151–1157.
- [29] Sonneveld MJ, Zoutendijk R, Flink HJ, Zwang L, Hansen BE, Janssen HL. Close monitoring of hepatitis B surface antigen levels helps classify flares during peginterferon therapy and predicts treatment response. *Clin Infect Dis* 2013;56:100–105.