



**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Medicina

VU MF Klinikinės medicinos instituto Infekcinių ligų ir dermatovenerologijos klinika

Emilija Rožankevičiūtė, VI kursas, 14 gr.

VIENTISŪJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

**Lėtinis hepatitas B: ar galimas pasveikimas? Klinikinio atvejo pristatymas ir
literatūros apžvalga**

**Chronic Hepatitis B: is Full Recovery Possible? Clinical Case Presentation and
Literature Review**

Darbo vadovas

prof. dr. Ligita Jančorienė

Katedros arba klinikos vadovas

prof. dr. Ligita Jančorienė

Vilnius, 2025-04-27

Studento elektroninio pašto adresas: emilija.rozankeviciute@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRAUKA.....	6
SUMMARY	7
DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI.....	10
LITERATŪROS APŽVALGA	10
1. Literatūros šaltinių atrankos kriterijai.....	10
2. Esminės hepatito B viruso savybės bei natūrali infekcijos eiga.....	11
2.1. Struktūra.....	11
2.2. Plitimo keliai	11
2.3. Replikacijos ciklas	12
2.4. Sąveika su šeimininko imunine sistema	13
2.5. Poveikis kepenų funkcijai.....	14
2.6. Natūrali infekcijos eiga.....	15
3. Lėtinio hepatito B gydymo galimybės ir pasveikimo perspektyvos.....	16
3.1. Gydymo indikacijos	16
3.2. Lėtinio hepatito B gydymas: antivirusiniai vaistai.....	17
3.3. Lėtinės hepatito B viruso infekcijos baigtys ir vaistų efektyvumo vertinimas	18
3.4. Naujos lėtinio hepatito B gydymo strategijos	21
4. Realų funkcinį pasveikimą nuo lėtinės hepatito B viruso infekcijos lemiantys veiksniai.....	24
4.1. Virusų veiksniai.....	25
4.1.1. Viremijos reikšmė	25
4.1.2. Antigenų reikšmė	25
4.1.3. Genotipų reikšmė	27
4.2. Šeimininko veiksniai	28
4.2.1. Amžius	28
4.2.2. Infekcijos paūmėjimas.....	28
4.2.3. Gretutinės kepenų ligos	29
4.2.4. Genetiniai veiksniai.....	30
KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS	31
APTARIMAS	33

IŠVADOS IR REKOMENDACIJOS	37
LITERATŪROS SARAŠAS	39
PRIEDAI	46

SANTRUMPOS

3TC – lamivudinas

AASLD – angl. *American Association for the Study of Liver Disease*; liet. Amerikos kepenų ligų tyrimų asociacija

ALT – alaninaminotransferazė

APASL – angl. *Asian Pacific Association for the Study of the Liver*; liet. Azijos ir Ramiojo Vandenyno regiono kepenų ligų tyrimų asociacija

ASOs – angl. *antisense oligonucleotides*; liet. atvirkštiniai oligonukleotidai

AST – aspartataminotransferazė

CAMs – angl. *core assembly modulators*; liet. kapsidės surinkimo modulatoriai

cccDNA – angl. *covalently closed circular deoxyribonucleic acid*; liet. uždara žiedinė kovalentinė deoksiribonukleino rūgštis

DNR – deoksiribonukleino rūgštis

dsDNA – angl. *double-stranded linear deoxyribonucleic acid*; liet. dvigrandė linijinė deoksiribonukleino rūgštis

EASL – angl. *European Association for the Study of the Liver*; liet. Europos kepenų ligų tyrimų asociacija

ECDC – angl. *European Centre for Disease Prevention and Control*; liet. Europos ligų prevencijos ir kontrolės centras

ETV – entekaviras

HBV – hepatito B virusas

HBcAg – hepatito B viruso šerdinis antigenas

HBcrAg – su šerdimi susijęs hepatito B viruso antigenas

HBeAg – hepatito B viruso e antigenas

HBsAg – hepatito B viruso paviršinis antigenas

HBx – hepatito B viruso x antigenas

HCC – angl. *hepatocellular carcinoma*; liet. pirminis kepenų ląstelių vėžys

HDV – hepatito D virusas

LHB – lėtinis hepatitas B

MHC – angl. *major histocompatibility complex*; liet. pagrindinis audinių suderinamumo kompleksas

NA – nukleoz(t)idų analogai

NASKL – nealkoholinė suriebėjusių kepenų liga

NK – angl. *natural killer cell*; liet. ląstelė, natūrali žudikė

NTCP – angl. *sodium taurocholate cotransporting polypeptide*; liet. nuo natrio priklausomas taurocholato bendros pernašos polipeptidas

Peg-IFN- α – pegiliuotas interferonas alfa

pgRNA – angl. *pregenomic ribonucleic acid*; liet. pirmtakinė ribonukleino rūgštis

PSO – Pasaulio sveikatos organizacija

rcDNA – angl. *relaxed circular deoxyribonucleic acid*; liet. iš dalies dvigubai susivijusi deoksiribonukleino rūgštis

RNR – ribonukleino rūgštis

RNRi – ribonukleino rūgšties interferencija

siRNAs – angl. *short-interfering ribonucleic acids*; liet. trumpos dvigrandės ribonukleino rūgštys

SNP – angl. *single nucleotide polymorphism*; liet. vieno nukleotido polimorfizmas

TAF – tenofoviro alafenamidas

TDF – tenofoviro dizoproksilis

VNR – viršutinė normos riba

ŽLA – žmogaus leukocitų antigenai

SANTRAUKA

Lėtinė hepatito B viruso infekcija išlieka reikšminga pasauline visuomenės sveikatos problema, lemiančia didelę komplikacijų – cirozės ir pirminio kepenų ląstelių vėžio – progresavimo riziką. Nepaisant pažangos vakcinacijos ir antivirusinio gydymo srityje, visiškas (sterilus) pasveikimas išlieka sunkiai pasiekiamas dėl stabilios viruso uždaro žiedinės kovalentinės deoksiribonukleino rūgšties (cccDNR) molekulės, integruotos į šeimininko kepenų ląstelės branduolį. Realus funkcinis pasveikimas laikomas optimaliu terapiniu tikslu, nors jis klinikinėje praktikoje nustatomas retai.

Darbo tikslas. Literatūros apžvalgos pagrindu įvertinti hepatito B viruso savybes, sukeltos infekcijos polinkį į chronizaciją, galimybes pasiekti pasveikimą ir aprašyti realaus funkcinio pasveikimo diagnostinius kriterijus atitinkantį klinikinį atvejį.

Darbo metodika. Literatūros apžvalga – mokslinės literatūros paieška atlikta naudojant *Pubmed*, *Google Scholar*, *ScienceDirect*, *UptoDate* duomenų bazes. Paieškai naudoti raktiniai žodžiai ir jų deriniai. Analizuoti moksliniai tyrimai ir gairės, publikuoti ne vėliau nei prieš dešimt metų.

Rezultatai. Darbe aprašomos pagrindinės hepatito B viruso savybės, užtikrinančios infekcijos chronizaciją, įskaitant gebėjimą išvengti imuninės sistemos poveikio, bei veiksniai, lemiantys realų funkcinį pasveikimą. Pažymima, kad dabartinių gydymo strategijų terapinis poveikis nukreiptas į viruso replikacijos slopinimą, tačiau visiškai pašalinti cccDNR ar į šeimininko genomą integruotos HBV-DNR nepavyksta, tokiu būdu prisidedama prie liekamosios hepatokarcinogenezės rizikos. Nepaisant veiksmingo viruso replikacijos slopinimo ir kepenų ląstelių pažeidimo regresijos, lėtinio hepatito B gydymas turi būti tęsiamas visą gyvenimą, siekiant išlaikyti infekcijos kontrolę. Pateiktame darbe detalai aptariama terminologija, skirta lėtinio hepatito B gydymo tikslams apibūdinti. Šiuo metu terapiniu tikslu laikomas realus funkcinis pasveikimas, apibrėžiamas kaip ilgalaikis hepatito B viruso paviršinio antigeno (HBsAg) netekimas su serokonversija ar be jos ir neaptinkama HBV-DNR serume baigus gydymą. Nors terminas „visiškas pasveikimas“ teikia vilties, sterilizuojantis lėtinio hepatito B išgydymas artimiausiu metu yra nepasiekiamas. Darbe aprašomos naujos gydymo strategijos, kuriomis siekiama padidinti esamų terapinių metodų efektyvumą. Tai apima antivirusinių vaistų derinius su imunomodulatoriais ir naujus vaistus, nukreiptus į specifinius viruso replikacijos ciklo etapus.

Darbe taip pat pristatomas klinikinis atvejis, atitinkantis realaus funkcinio pasveikimo kriterijus, bei analizuojami galimi gydymo baigties priežastiniai veiksniai.

Išvados. Dėl hepatito B viruso savybių ir sąveikos su šeimininko imunine sistema ypatumų realus funkcinis pasveikimas išlieka ambicingu terapiniu tikslu. Tam tikri viruso ir šeimininko veiksniai gali prisidėti prie geresnių gydymo rezultatų, tačiau neretai jų reikšmė priklauso nuo individualių paciento savybių. Kombinuotų gydymo metodų ir naujų antivirusinių vaistų kūrimo tyrimai suteikia vilties

ateityje turėti veiksmingesnį lėtinio hepatito B gydymą, pajėgų visiškam (steriliam) pasveikimui pasiekti.

Raktažodžiai. Lėtinis hepatitas B, cccDNR, HBV-DNR, antivirusinė terapija, nukleoz(t)idų analogai, pegiliuotas interferonas alfa, HBsAg serokonversija, visiškas pasveikimas, funkcinis pasveikimas.

SUMMARY

Chronic hepatitis B remains a significant global public health concern, posing a high risk of complications such as cirrhosis and primary hepatocellular carcinoma. Despite advances in vaccination and antiviral therapy, sterilising cure remains challenging due to the persistence of covalently closed circular DNA (cccDNA) molecule integrated into the nucleus of host hepatocytes. Realistic functional cure is considered the optimal therapeutic goal, although it is rarely achieved in clinical practice.

Objective. Based on a literature review, evaluate the characteristics of the hepatitis B virus, the tendency of the infection to become chronic, the possibilities of achieving recovery, and describe a clinical case that meets the diagnostic criteria for realistic functional cure.

Methods. A literature review was conducted by searching scientific databases, including PubMed, Google Scholar, ScienceDirect, and UpToDate. Keywords and their combinations were used for the search. The analysis included scientific studies and guidelines published within the last ten years.

Results. This study describes the key characteristics of the hepatitis B virus that ensure the chronicity of infection, including its ability to evade the host immune system, as well as factors influencing realistic functional cure. It is noted that current therapeutic strategies focus on suppressing viral replication; however, the complete eradication of cccDNA or HBV-DNA integrated into the host genome remains unachievable, thereby contributing to the residual risk of hepatocarcinogenesis. Despite effective viral suppression and regression of hepatocellular damage, lifelong treatment is required to maintain infection control. The study also provides a detailed discussion of the terminology used to define the therapeutic goals of chronic hepatitis B treatment. Currently, realistic functional cure is regarded as the primary therapeutic objective and is defined as the sustained loss of hepatitis B surface antigen (HBsAg), with or without seroconversion, and undetectable HBV-DNA in serum after treatment discontinuation. Although the term "complete cure or recovery" offers hope, a sterilizing cure for chronic hepatitis B remains unattainable in the near future. Furthermore, the study explores novel treatment strategies aimed at enhancing the efficacy of existing therapeutic approaches. These include combinations of antiviral drugs with immunomodulators and novel agents

targeting specific stages of the viral replication cycle. Additionally, a clinical case meeting the criteria for realistic functional cure is presented, along with an analysis of potential factors influencing the treatment outcome.

Conclusions. Due to the characteristics of the hepatitis B virus and its interaction with the host immune system, realistic functional cure remains an ambitious therapeutic goal. Certain viral and host factors may contribute to improved treatment outcomes; however, their significance often depends on individual patient characteristics. Research on combination therapies and novel antiviral agents provides hope for the development of more effective treatments for chronic hepatitis B in the future, potentially enabling sterilising cure.

Keywords. Chronic hepatitis B, cccDNA, HBV-DNA, antiviral therapy, nucleos(t)ide analogues, pegylated interferon alpha, HBsAg seroconversion, sterilising cure, functional cure.

IVADAS

Hepatito B viruso (HBV) sukelta infekcija išlieka reikšminga globali visuomenės sveikatos problema, nepaisant efektyvių vakcinacijos strategijų taikymo ir antivirusinės terapijos prieinamumo gerinimo. Infekcija ankstyvosiose lėtinės ligos stadijose dažnai yra besimptomė, tačiau ilgai ji lemia kepenų uždegimo sukeltą progresavimą į kepenų cirozę ar pirminį kepenų ląstelių vėžį (HCC). Tai sunkios ligos komplikacijos, galinčios tapti mirties priežastimi (1). PSO duomenimis, 2022 m. pasaulyje buvo nustatyta 1,2 mln. naujų HBV infekcijos atvejų, o bendras lėtine HBV infekcija užsikrėtusiųjų asmenų skaičius siekė 254 mln. (2). 2022 m. Lietuvoje sergamumas HBV infekcija sudarė 0,7 atvejo 100 tūkst. gyventojų, o tai yra mažesnis rodiklis, palyginti su Europos Sąjungos ir Europos ekonominės erdvės (ES/EEE) šalių vidurkiu, kuris tais pačiais metais buvo 4,6 atvejo 100 tūkst. gyventojų (3). Lėtinė HBV infekcija diagnozuojama, kai viruso paviršinis antigenas (HBsAg) aptinkamas paciento kraujyje arba serume ilgiau kaip 6 mėn. (1). HBsAg koncentracija atspindi viruso genetinių struktūrų, tokių kaip uždara žiedinė kovalentinė DNR (angl. *covalently closed circular DNA*; cccDNA) ir į šeimininko genomą integruota HBV-DNR, transkripcinį aktyvumą. cccDNR yra unikali HBV struktūra, susidaranti infekuotų kepenų ląstelių branduolyje, veikiant viruso DNR polimerazei. Ši molekulė yra pagrindinis transkripcijos šablonas, reikalingas tiek infekcinių, tiek neinfekcinių viruso dalelių gamybai. Dėl išskirtinio cccDNR stabilumo viso hepatocito gyvavimo laikotarpiu molekulė atlieka esminį vaidmenį ne tik užtikrinant ilgalaikį HBV genomo išlikimą organizme (4), bet ir formuojant aplinką, slopinančią šeimininko imuninį atsaką. Šis reiškinys, vadinamas T limfocitų išsekimu, yra glaudžiai susijęs su amžiumi. Perinataliniu laikotarpiu dėl nepakankamos imuninių

molekulių raiškos HBV infekuotiems naujagimiams T limfocitų išsekimas ir lėtinės infekcijos išsivystymas yra itin dažnas – tikimybė siekia net 90 proc. Kita vertus, suaugusiųjų grupėje minėta rizika neviršija 5 proc. Amžiaus skirtumais pagrįsta imuninės sistemos reakcija paaiškina, kodėl lėtinės HBV infekcijos našta yra didžiausia tarp užkrėstų naujagimių (5). HBV imunopatogenezės kompleksiskumas išryškino poreikį apibrėžti galimas lėtinės HBV infekcijos gydymo baigtis ir įgyvendinimo galimybes. Idealiu gydymo tikslu laikomas visiškas pasveikimas (angl. *sterilising cure*), apibrėžiamas kaip visų viruso struktūrų, įskaitant cccDNR ir į šeimininko genomą integruotą HBV-DNR, pašalinimas. Visiškam pasveikimui artimas yra idealus funkcinis pasveikimas (angl. *idealistic functional cure*), kai paciento organizme cccDNR neaptinkama, tačiau išlieka į genomą integruota HBV-DNR. Tiek visiškas, tiek idealus funkcinis pasveikimas radikaliai sumažina lėtinio hepatito B (LHB) komplikacijų riziką ir socialinę stigmą. Nepaisanto to, dėl unikalių cccDNR savybių minėtos gydymo baigtys praktiškai nepasiekamos taikant šiuo metu prieinamas terapines strategijas. Dėl šios priežasties optimaliu gydymo tikslu laikomas realus funkcinis pasveikimas (angl. *realistic functional cure*). Jis apibrėžiamas kaip HBsAg neaptikimas mažiausiai 6 mėn. po gydymo užbaigimo ir HBV-DNR koncentracijos sumažėjimas iki nenustatomo lygio. Vertinant biopsijos rezultatus, tokių pacientų kepenų audinyje išlieka tiek cccDNR, tiek genominė HBV-DNR. Realus funkcinis pasveikimas taip pat siejamas su mažesne klinikinių komplikacijų (cirozės ir HCC) rizika, yra patvarus ir lengvai įvertinamas. Naujausi tyrimai parodė, kad HBsAg gamyba gali būti susijusi tiek su cccDNR, tiek su genomine HBV-DNR. Tai kelia iššūkių, sunkinančių pasiekti realų funkcinį pasveikimą. Dabartinėje LHB gydymo paradigmoje pagrindinis dėmesys skiriamas antivirusiniams preparatams – nukleoz(t)idų analogams (NA) ir pegiliuotam interferonui alfa (Peg-IFN- α). Gydymo siekiamybė yra užtikrinti terapinių tikslų įgyvendinimą, įskaitant ilgalaikį HBV replikacijos slopinimą, hepatito B viruso e antigeno (HBeAg) išnykimą ir serokonversiją, HBsAg išnykimą, ligos progresavimo prevenciją, kepenų histologinių rodiklių pagerėjimą, gyvenimo kokybės gerinimą bei transmisijos prevenciją (6). Nepaisant to, taikant esamas gydymo strategijas HBsAg išnykimas nustatomas tik apie 1 proc. lėtine HBV infekcija sergančiųjų per metus. Tai apsunkina kitų esminių gydymo tikslų siekimą. Pakankamai mažas šiuolaikinės terapijos efektyvumas skatina kurti naujus tiesioginio poveikio antivirusinius ir šeimininko imuninį atsaką moduluojančius medikamentus. Inovatyvios gydymo strategijos siekia padidinti terapinį veiksmingumą, mažinti viruso išlikimo rezervuarus ir skatinti ilgalaikį bei patvarų imuninės sistemos atsaką prieš HBV. Dėl išskylančių sunkumų, siekiant įgyvendinti realų funkcinį pasveikimą, kai kurie tyrėjai siūlo naudoti lengviau pasiekiamą tarpinį gydymo tikslą – dalinį funkcinį pasveikimą (angl. *partial functional cure*). Jis apibrėžiamas kaip HBsAg <100 TV/ml ir neaptinkamas HBV-DNR mažiausiai 6 mėn. po gydymo užbaigimo. Nors dalinis funkcinis pasveikimas taip pat siejamas su pagerėjusiomis klinikinėmis baigtimis, jis nėra patvarus gydymo nutraukimo atveju. Dėl

šios priežasties dalinis funkcinis pasveikimas laikomas tarpiniu, o realus funkcinis pasveikimas – optimaliu galutiniu gydymo tikslu (7).

Literatūroje aprašomų realaus funkcinio pasveikimo atvejų ir jų lemiančių veiksnių analizė yra vertinga ne tik numatant pacientų gydymo prognozę, bet ir kuriant pažangesnes gydymo strategijas ateityje. Atsižvelgiant į tai, šiame darbe pristatomas vienas iš retų lėtinės HBV infekcijos atvejų, kai gydymo eigoje stebimas ilgalaikis HBsAg išnykimas, ir aptariami galimi šios baigties mechanizmai bei klinikinė reikšmė.

DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

Darbo tikslas – literatūros apžvalgos pagrindu įvertinti hepatito B viruso savybes, sukeltos infekcijos polinkį į chronizaciją, galimybes pasiekti pasveikimą ir aprašyti realaus funkcinio pasveikimo diagnostinius kriterijus atitinkantį klinikinį atvejį.

Darbo uždaviniai:

1. Aprašyti HBV savybes ir veiksnius, lemiančius infekcijos chronizaciją.
2. Apžvelgti LHB antivirusinės terapijos strategijas ir gydymo baigtis.
3. Aprašyti HBV ir šeimininko veiksnius, lemiančius realaus funkcinio pasveikimo galimybę.
4. Aprašyti klinikinį atvejį kaip realaus funkcinio pasveikimo pavyzdį, iliustruojantį baigiamojo darbo temą, bei išnagrinėti galimus aprašyto paciento gydymo baigties priežastinius veiksnius.

LITERATŪROS APŽVALGA

1. Literatūros šaltinių atrankos kriterijai

Mokslinės literatūros paieška atlikta naudojant *Pubmed*, *Google Scholar*, *ScienceDirect*, *UpToDate* duomenų bases. Paieškai naudoti raktiniai žodžiai ir jų deriniai: *chronic hepatitis B*, *cccDNA*, *HBV-DNA*, *antiviral therapy*, *nucleos(t)ide analogues*, *pegylated interferon alpha*, *HBsAg seroclearance*, *sterilising cure*, *functional cure*. Antivirusinės terapijos rekomendacijos aptartos remiantis lėtinės HBV infekcijos gydymo gairėmis – Europos kepenų ligų tyrimų asociacijos (EASL), Amerikos kepenų ligų tyrimų asociacijos (AASLD) bei Azijos ir Ramiojo Vandenyno regiono kepenų ligų tyrimų asociacijos (APASL). Analizuoti moksliniai tyrimai ir gairės, publikuoti ne vėliau nei prieš 10 m.

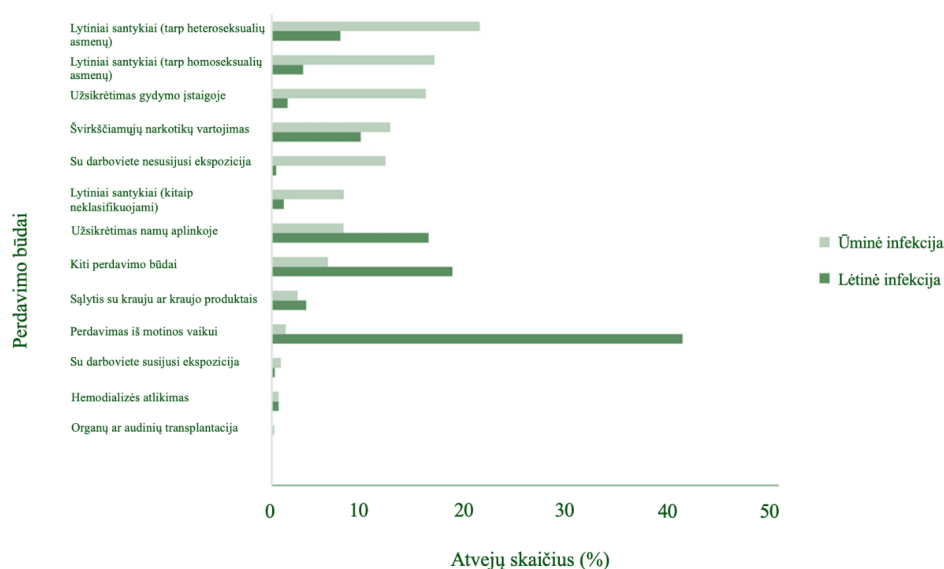
2. Esminės hepatito B viruso savybės bei natūrali infekcijos eiga

2.1. Struktūra

HBV – tai apvaskalą turintis DNR virusas, priklausantis *Hepadnaviridae* šeimai. Užsikrėtusių pacientų serume galima aptikti mažiausiai trijų tipų HBV daleles. Vienos iš jų – 42–45 nm skersmens struktūros, vadinamos infekcinėmis Danė dalelėmis. Jas sudaro lipidinis apvaskalas su trijų tipų HBsAg. Apvaskalas gaubia nukleokapsidę, sudarytą iš HBV šerdinio antigeno (HBcAg), viruso polimerazės ir iš dalies dvigubai susivijusios DNR molekulės (angl. *relaxed circular DNA*; rcDNA). Tarp apvaskalo ir nukleokapsidės aptinkamas HBeAg. Likusios HBV dalelės – tai 22–24 nm dydžio neinfekcinės siūlinės ir sferinės struktūros. Šias daleles sudaro apvaskalas su HBsAg, tačiau jų sudėtyje nėra nukleokapsidės. Svarbu tai, jog tokių siūlinių ir sferinių struktūrų paciento serume aptinkama nuo 100 iki 100 000 kartų daugiau nei infekcinių Danė dalelių (8).

2.2. Plitimo keliai

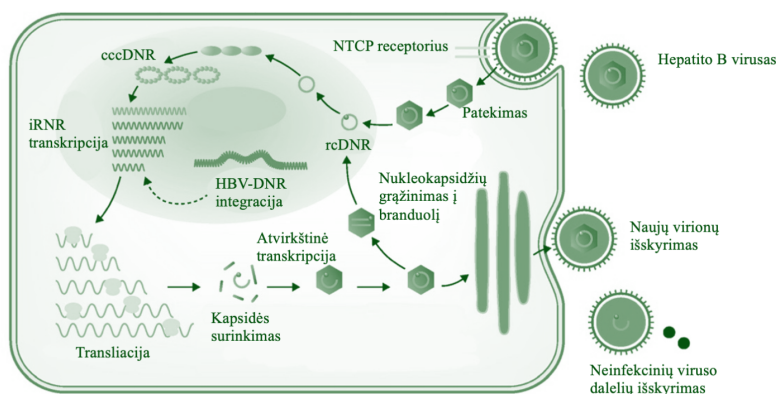
HBV perduodamas iš infekuoto asmens kitam asmeniui, neturinčiam imuniteto (anti-HBs (-)). Žinoma, kad mikroorganizmas plinta įvairiais keliais, kurių išaiškinimas ir supratimas gali būti reikšmingas numatant ligos eigą. Vyraujantys patekimo į organizmą keliai priklauso nuo geografinio regiono – virusas gali būti perduodamas iš motinos vaikui (vertikalus perdavimo būdas), taip pat galimas užsikrėtimas lytinių santykių, medicininių intervencijų metu, vartojant švirkščiamuosius narkotikus ar tiesiogiai kontaktuojant su virusu per pažeistą odą, gleivines (2). Remiantis ECDC duomenimis, 2022 m. naujų ūminės HBV infekcijos atvejų skaičius ES/EEE šalyse buvo didžiausias tarp asmenų, turėjusių nesaugių lytinių santykių. Su medicininėmis intervencijomis susiję ūminės infekcijos atvejai sudarė 15 proc. (1 pav.). Analizuojant lėtine HBV infekcija sergančiųjų užsikrėtimo kelius, išryškėja kitos tendencijos. 2022 m. nustatyta, jog dažniausia lėtinės infekcijos priežastis Europos šalyse buvo viruso perdavimas iš motinos vaikui. Tai sudarė 41 proc. atvejų (1 pav.). Tiesa, susirgimus registruojančios šalys nurodė, jog dauguma tokių atvejų buvo įvežtiniai. Taip pat beveik 20 proc. asmenų, kuriems diagnozuota lėtinė infekcija, teigė, jog buvo užkrėsti namų aplinkoje (1 pav.) (3).



1 pav. Ūminės ir lėtinės hepatito B viruso infekcijos perdavimo būdai ES/EEE šalyse, 2022 m. (3)

2.3. Replikacijos ciklas

HBV dauginasi tik šeimininko parenchiminėse kepenų ląstelėse – hepatocituose. Replikacijos ciklas prasideda nuo viruso prisijungimo prie kepenų ląstelių paviršiuje esančio receptoriaus, kuris, kaip šiuo metu žinoma, yra nuo natrio priklausomas taurocholato bendros pernašos polipeptidas (angl. *sodium taurocholate cotransporting polypeptide*; NTCP) (2 pav.). Po kontakto su hepatocitu viruso nukleokapsidė patenka į kepenų ląstelės citoplazmą, iš kurios patogeno genetinė medžiaga pernešama į ląstelės branduolį. HBV genomą sudaro rcDNR molekulė, kurią hepatocito branduolyje DNR polimerazė paverčia į visiškai dvigubai susivijusią DNR molekulę – cccDNR (9) (2 pav.). Transkripcijos produktai, tokie kaip pirmtakinė RNR (angl. *pregenomic RNA*; pgRNA) ir viruso polimerazė, šeimininko citoplazmoje supakuojami į kapsidę. Atvirkštinės transkripcijos būdu pgRNR paverčiama į rcDNR molekulę (10) (2 pav.). Taip pat proceso metu gali susidaryti ir nestandartinės struktūros genetinė medžiaga – dvigrandė linijinė DNR (angl. *double-stranded linear DNA*; dsLDNA). Naujai susidariusios nukleokapsidės gali būti panaudojamos keliais būdais. Dalis jų jungiasi su endoplazminiame tinkle susintetintais HBsAg ir išskiriamos iš hepatocito kaip virionai, cirkuliuojantys kraujyje ir užkrečiantys naujas kepenų ląsteles. Svarbu tai, kad kita dalis nukleokapsidžių grąžinama į šeimininko branduolį (2 pav.), taip užtikrinant cccDNR, pagrindinės viruso molekulės, išlikimą. Tai lemia, jog paveiktoje kepenų ląstelėje palaikoma nuolatinė naujų virionų gamyba, galinti tęstis visą hepatocito gyvavimo ciklą. Nestandartinės struktūros dsLDNA gali būti įterpta į šeimininko genomą (2 pav.). Nors šis procesas nėra svarbus patogeno replikacijai, manoma, jog į šeimininko genomą įterpta viruso genetinė medžiaga gali būti reikšminga HBsAg sintezei bei neinfekcinių viruso dalelių gamybai (9).



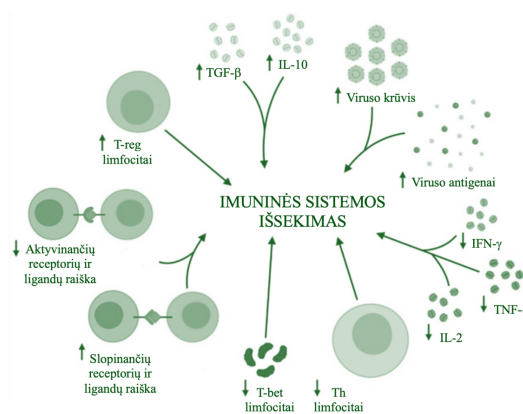
2 pav. Hepatito B viruso replikacijos ciklas (11)

NTCP – nuo natrio priklausomas taurocholato bendros pernašos polipeptidas; rcDNR – iš dalies dvigubai susivijusi DNR molekulė; cccDNR – uždara žiedinė kovalentinė DNR molekulė; iRNA – informacinė RNA molekulė.

2.4. Sąveika su šeimininko imunine sistema

Įprastomis sąlygomis patogeni patekus į organizmą pirmaisiai aktyvuojamas įgimtas šeimininko imuninis atsakas. Išskiriami uždegimą palaikantys citokinai, I tipo interferonai (pvz., IFN- α , IFN- β), aktyvuojamos NK ląstelės. Infekcijos pradžioje HBV ne tik nesukelia tikėtino įgimtos imuninės sistemos atsako, bet lemia priešingus procesus. Pavyzdžiui, mikroorganizmo poveikyje skatinama IL-10 gamyba, dėl ko aktyvinamos priešuždegiminių savybių turinčios ląstelės. Gali būti slopinama ir NK ląstelių gaminamo IFN- γ sekrecija. Kai kurie tyrimai parodė, kad HBV skatina TGF- β , taip pat pasižyminčio priešuždegiminėmis savybėmis, gamybą. Trikdoma ir dendritinių ląstelių veikla – sumažėja jų gebėjimas fagocituoti, pateikti antigenus bei sąveikauti su NK ląstelėmis. Gerai žinoma, kad adaptyviosios imuninės sistemos atsakas, kuriame dalyvauja HBV specifinės CD4⁺ ir CD8⁺ T ląstelės, atlieka lemiamą vaidmenį šalinant virusą iš šeimininko organizmo. Ūminės HBV infekcijos metu CD4⁺ T ląstelės aktyvuoja CD8⁺ T limfocitus bei skatina B limfocitus gaminti neutralizuojančius antikūnus. Lėtinės infekcijos atveju minėtos imuninės reakcijos yra sutrikusios. HBV specifinės CD4⁺ ir CD8⁺ T ląstelės tinkamai nefunkcionuoja, jų paviršiuje pastebimai didėja slopinamųjų receptorių, tokių kaip PD-1, CTLA-4, TIM-3 bei CD244, raiška. Tai lemia, jog imuninių ląstelių gebėjimas išskirti uždegimą palaikančius citokinus pastebimai mažėja. Be imunines reakcijas slopinančių receptorių raiškos HBV taip pat trikdo CD4⁺ T limfocitų diferenciaciją. Kadangi šios ląstelės geba diferencijuotis į įvairius potipius, virusas gali paskatinti jų vartimą į reguliacinius T limfocitus (Treg), sekretuojančius didelius kiekius IL-10 ir TGF- β . Kaip jau minėta anksčiau, šie citokinai pasižymi priešuždegiminėmis savybėmis ir atlieka svarbų vaidmenį palaikant imuninės tolerancijos procesus. Galiausiai, HBV skatina CD4⁺ T ląstelių diferenciaciją į Th2 potipį, dėl ko slopinama Th1 ląstelių aktyvacija ir uždegimą palaikančių citokinų sekrecija. Apibendrinant galima

teigti, jog virusas, veikdamas įvairias imunines reakcijas, stipriai slopina ląstelinį imuninį atsaką. Bendrai šis reiškinys vadinamas T limfocitų išsekimu (3 pav.) ir yra savita HBV imunopatogenezės ypatybė. Kai kurie tyrimai parodė, jog užsitęsusi T limfocitų ekspozicija su dideliu viruso antigenų kiekiu yra esminis veiksnys, lemiantis ląstelių išsekimą. Šiuo atveju svarbus vaidmuo tenka siūlinėms ir sferinėms viruso dalelėms, kurių serume aptinkama nepalyginti daugiau nei infekcinių virionų. Nors dalelių sudėtyje nėra nukleokapsidės, didelis kiekis viruso apvalkale esančio HBsAg sukelia slopinamąjį poveikį imuninei sistemai. Esant lėtinei infekcijai silpnėja ir specifinis B limfocitų atsakas. Sutrikdoma pirmtakų diferenciacija į plazmines ląsteles, todėl gaminamas nepakankamas antikūnų (anti-HBs) kiekis (12). Žinoma, kad adaptyviojo imuninio atsako slopinimas, lemiantis patogeno išlikimą organizme, neretai yra nuo amžiaus priklausomas reiškinys. Rizika susirgti lėtine infekcija didžiausia asmenims, užsikrėtusiems HBV perinataliniu laikotarpiu (90 proc.), lyginant su tais, kurie užsikrečia būdami 1–5 m. amžiaus (20–30 proc.) ar suaugę (mažiau nei 5 proc.) (5). Atliekant tyrimus su skirtingo amžiaus pelėmis pastebėta, jog nepilnavertis ląstelinis atsakas nebuvo susijęs su naivių imuninių ląstelių trūkumu. Kaip ir aptarta anksčiau, greičiausiai tai buvo nulemta nepakankamo antigenus pateikiančių ląstelių kostimuliacinių molekulių raiškos lygio, chemokinių trūkumo bei nepilnavertės CD4⁺ T limfocitų funkcijos. Reikšmės turėjo ir ankstyva imuninės sistemos sąveika su HBeAg (13). Šis radinys svarbus ir žmonių populiacijai. Anksčiau atliktų tyrimų metu nustatyta, kad maždaug 90 proc. kūdikių, gimusių HBeAg seropozityvioms motinoms, tampa HBsAg nešiotojais (14).



3 pav. Mechanizmai, lemiantys imuninės sistemos išsekimą (15)

2.5. Poveikis kepenų funkcijai

Hepatocitas, kepenų parenchiminė ląstelė, yra pagrindinis HBV taikiny. Šiuo metu manoma, jog virusas nesukelia tiesioginio citotoksinio poveikio užkrėstoms ląstelėms. Tyrimai su gyvūnais parodė, kad ūminės infekcijos pradžioje, iki susiformuojant specifiniam T limfocitų atsakui į patogeną, nėra nustatoma jokių biocheminių ar histologinių kepenų pažeidimo požymių. Tai leidžia daryti prielaidą, kad hepatocitų pažeidimą lemia ne tiesioginis viruso poveikis, o jo išprovokuotos imuninės

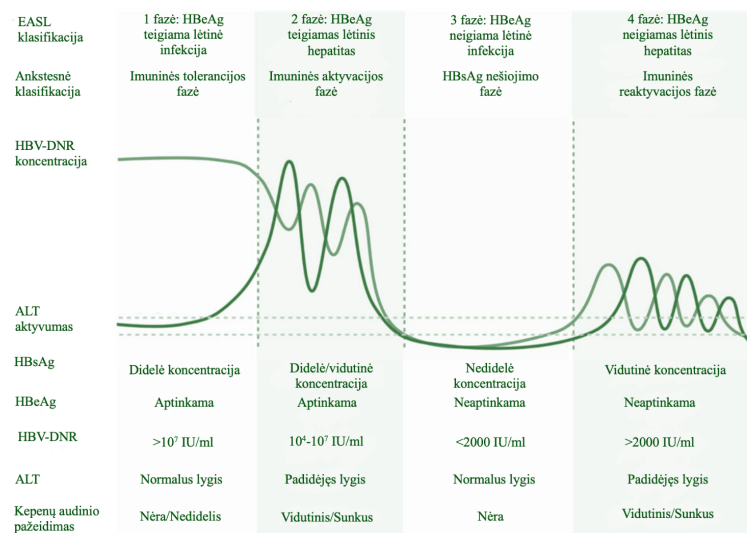
reakcijos šeimininko organizme (16). Manoma, kad pagrindinį vaidmenį šiame procese atlieka HBV specifiniai CD8⁺ T limfocitai. Nors, kaip minėta, lėtinės HBV infekcijos metu ląstelinis imuninis atsakas yra išsekęs, net ir nedidelis CD8⁺ T limfocitų aktyvumas gali sukelti uždegimines reakcijas ir infekuotų kepenų ląstelių žūtį (9). Nuolat vykstantis nedidelio aktyvumo uždegiminis procesas skatina kepenų žvaigždinių ląstelių (angl. *hepatic stellate cells*; HSCs) aktyvaciją. Tai yra pagrindinės ląstelės, atsakingos už kepenų fibrozės vystymąsi. Po aktyvacijos jos diferencijuojasi į miofibroblastus, gaminančius ekstraląstelinį matriksą. Perteklinė jo gamyba ir kaupimasis suardo normalią kepenų struktūrą, dėl ko vystosi kepenų audinio fibrozė, trikdanči normalią organo funkciją. Minėtiems procesams progresuojant, gali išsivystyti galutinė kepenų fibrozės stadija – cirozė (17). Kaip žinoma, be cirozės galima ir kita LHB komplikacija – HCC. Didžioji dalis HBV sukeltų vėžio atvejų pasireiškia pacientams, sergantiems ciroze, tačiau kartais HCC išsivysto ir jauniems pacientams, sergantiems LHB, arba neaktyviems viruso nešiotojams. Tai leidžia manyti, kad egzistuoja tiesioginis HBV sukeltas vėžio vystymosi mechanizmas, nesusijęs su lėtiniu uždegimu. Šiuo metu manoma, kad HBV x antigenas (HBx), vienas iš viruso gaminamų baltymų, prisideda prie vėžio vystymosi, aktyvuodamas transkripcijos faktorius (pvz., NF-κB), skatindamas citokinų gamybą (TNFα, IL-6) ir veikdamas ląstelių augimą bei apoptozę. HBV genetinės medžiagos įterpimas į šeimininko genomą taip pat gali lemti anomalijas, susijusias su vėžio vystymusi (18).

2.6. Natūrali infekcijos eiga

Sudėtinga viruso replikacijos ir šeimininko imuninių reakcijų sąveika lemia kintamą lėtinės HBV infekcijos eigą, kuri skirstoma į keturias fazes (1). Remiantis virusologiniais, serologiniais bei histologiniais rodikliais, išskiriamos imuninės tolerancijos, imuninės aktyvacijos, HBsAg nešiojimo bei imuninės reaktyvacijos fazės. Naujausiose EASL HBV infekcijos diagnostikos ir gydymo gairėse fazės atitinkamai pervadintos į HBeAg teigiamą lėtinę infekciją, HBeAg teigiamą lėtinį hepatitą, HBeAg neigiamą lėtinę infekciją bei HBeAg neigiamą lėtinį hepatitą (19).

Pirmajai fazei būdinga, jog užsikrėtusiojo organizme aptinkamas HBeAg ir nustatoma labai didelė HBV-DNR koncentracija. Tai aktyvios viruso replikacijos ir ypač didelio užkrečiamumo žymenys. ALT aktyvumas kraujyje išlieka normalus, o kepenų audinyje nenustatomi arba aptinkami nežymūs uždegimo požymiai. HBeAg teigiama lėtinė infekcija dažniau nustatoma perinataliniu keliu užsikrėtusiems asmenims. Svarbu tai, kad pirmosios fazės metu HBV-DNR aktyviai integruojama į šeimininko ląstelės genomą ir vyksta pažeistų hepatocitų kloninė ekspansija. Šie reiškiniai leidžia daryti prielaidą, kad piktybinis procesas kepenyse gali prasidėti jau ankstyvoje infekcijos stadijoje (20). Antrosios fazės, t. y., HBeAg teigiamo lėtinio hepatito metu, aptinkamas HBeAg, nustatoma didelė HBV-DNR koncentracija ir labai didelis ALT aktyvumas. Be šių radinių kepenų audinyje pastebima vidutinė ar sunki uždegiminė reakcija. Antrosios fazės eiga pasireiškia įvairiai. Daugumai pacientų gali

įvykti HBeAg serokonversija, reikšmingai sumažėti HBV-DNR koncentracija, ALT aktyvumas bei kepenų audinio pažeida. Tokiu atveju nustatoma HBeAg neigiama lėtinė infekcija. Šios fazės metu ligos progresavimo į cirozę ar HCC rizika yra nedidelė, o spontaninė HBsAg serokonversija gali įvykti 1–3 proc. pacientų per metus. Kitiems asmenims infekcijos suvaldyti nepavyksta ir ji progresuoja į HBeAg neigiamą lėtinį hepatitą. Jo metu aptinkami antikūnai prieš HBeAg (anti-HBe), HBV-DNR koncentracija išlieka vidutinė ar didelė, o ALT aktyvumas svyruoja arba išlieka nuolat padidėjęs. Atliekant histologinius tyrimus, kepenų audinyje aptinkamas aktyvus uždegiminis procesas, fibrozės požymiai (19). Šioje fazėje lėtinės ligos progresavimo į kepenų cirozę 5 m. rizika siekia 8–20 proc. Esant HBeAg neigiamam lėtiniam hepatitui spontaninė ligos remisijos tikimybė yra maža (1). Serologinių ir histologinių rodiklių kitimai skirtingose infekcijos fazėse apibendrinti schemoje (4 pav.).



4 pav. Natūrali hepatito B viruso infekcijos eiga (21)

3. Lėtinio hepatito B gydymo galimybės ir pasveikimo perspektyvos

3.1. Gydymo indikacijos

Klinikinėje praktikoje LHB aktyvumas vertinamas atsižvelgiant į HBeAg buvimą, HBV-DNR koncentraciją bei kepenų fermentų rodiklių vertes. Trys pagrindinės draugijos – EASL, AASLD bei APASL – yra pateikusias rekomendacijas dėl lėtinės HBV infekcijos gydymo indikacijų. Visose gairėse nurodoma, kad pacientams, kuriems nustatyta dekompensuota kepenų liga, cirozė ar aktyvi HBV infekcija, būtina skirti gydymą. Paminėtina tai, jog draugijos aprašo kiek skirtingas HBV-DNR ir ALT rodiklių vertes, kurioms esant pradedama antivirusinė terapija (1 lentelė). Be to, skirtumai pastebimi ir vertinant su pacientu susijusius veiksnius, tokius kaip amžius ar šeiminė ligos anamnezė, kurie taip pat yra svarbūs priimant sprendimus dėl gydymo skyrimo (1 lentelė) (22).

1 lentelė. Lėtinio hepatito B gydymo indikacijos pacientams, kuriems nenustatyta kepenų cirozė (22)

	AASLD	EASL	APASL
ALT VNR (IU/ml)	25 moterims, 35 vyrams	40 tiek vyrams, tiek moterims	40 tiek vyrams, tiek moterims
Gydymo indikacijos	ALT $\geq$ 2 k. VNR arba reikšmingi histologiniai kepenų audinio pakitimai + HBV-DNR $>20\ 000$ TV/ml, jei HBeAg (+), ir >2000 TV/ml, jei HBeAg (-)	HBV-DNR >2000 TV/ml + ALT $>$VNR + vidutinio sunkumo kepenų uždegimas ir (arba) vidutinio sunkumo fibrozė (arba kepenų standumas >9 kPa) ARBA HBV-DNR $>20\ 000$ TV/ml + ALT >2 k. VNR	ALT >2 k. VNR + HBV-DNR $>20\ 000$ TV/ml, jei HBeAg (+), ir >2000 TV/ml, jei HBeAg (-) ARBA ALT $>1-2$ k. VNR + HBV-DNR $>20\ 000$ TV/ml, jei HBeAg (+), ir >2000 TV/ml, jei HBeAg (-), ir biopsijos metu nustatomas vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų uždegimas arba reikšminga fibrozė
Papildomi veiksniai	Amžius >40 m. Pirminis kepenų ląstelių vėžys arba cirozė šeimoje Anksčiau skirtas gydymas Ekstrahepatinės apraiškos	HBeAg (+) su nuolat normaliu ALT lygiu ir didele HBV-DNR koncentracija bei amžius >30 m. Pirminis kepenų ląstelių vėžys arba cirozė šeimoje Ekstrahepatinės apraiškos	Amžius >35 m. arba pirminis kepenų ląstelių vėžys, arba cirozė šeimoje

AASLD – Amerikos kepenų ligų tyrimų asociacija; EASL – Europos kepenų ligų tyrimų asociacija;

APASL – Azijos ir Ramiojo Vandenyno regiono kepenų ligų tyrimų asociacija; VNR – virusinė normos riba; ALT – alaninaminotransferazė.

3.2. Lėtinio hepatito B gydymas: antivirusiniai vaistai

Šiuo metu LHB gydymui yra patvirtintos dvi vaistų klasės: NA ir Peg-IFN- α . Antivirusinė terapija pasirenkama įvertinus tyrimų rodiklius bei papildomus su pacientu susijusius veiksnius (22).

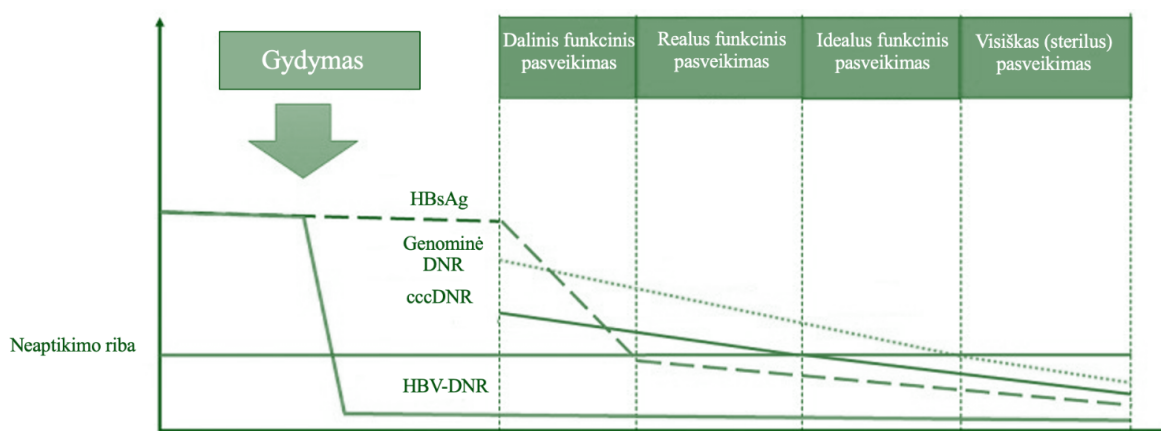
Entekaviras (ETV), tenofoviro dizoproksilis (TDF) ir tenofoviro alafenamidas (TAF) yra pirmo pasirinkimo NA, turintys aukštą HBV atsparumo slenkstį (23). Šių vaistų veikimo mechanizmo pagrindas yra viruso rcDNR molekulės sintezės slopinimas, tačiau jie neturi tiesioginio poveikio vienai svarbiausių patogeno struktūrų – cccDNR molekulei. NA vartojami peroraliniu būdu, gerai toleruojami ir pasižymi puikiu saugumo profiliu. Vaistai gali būti skiriami pacientams, sergantiems dekompensuota kepenų ciroze, taip pat nėščioms moterims. Vartojantiems NA yra nedidelė inkstų pažeidimo ir kaulų mineralinio tankio sumažėjimo rizika, ypač skiriant TDF. Svarbu paminėti tai, jog NA vartojimo trukmė yra neapibrėžta. Tai kelia tam tikrų iššūkių, susijusių su besivystančiu HBV atsparumu vaistams ar prastu pacientų gydymo režimo laikymusi. Peg-IFN- α veikimo mechanizmas nėra iki galo aiškus, tačiau manoma, jog vaistas pasižymi tiek antivirusinėmis, tiek imunomoduliacinėmis savybėmis.

Tikėtina, kad Peg-IFN- α gali turėti poveikį viruso cccDNR molekulei, tačiau jis nėra pakankamai efektyvus ją šalinant. Preparatas vartojamas tik tam tikrą laiką, t. y., gydymo kursas apima 48 sav. Svarbus Peg-IFN- α skyrimo privalumas – pakankamai dažna HBeAg serokonversija, nustatoma daugiau nei 30 proc. vaistą vartojančių HBeAg teigiamų pacientų. Nepaisant to, šis preparatas turi nemažai apribojimų. Pavyzdžiui, vaistas gali būti skiriamas tik poodinėmis injekcijomis, yra prastai toleruojamas ir sukelia nemažai reikšmingų nepageidaujamų reiškinių. Be to, Peg-IFN- α kontraindikuojamas pacientams, sergantiems dekompensuota kepenų ciroze, ir negali būti skiriamas nėščioms moterims (24).

3.3. Lėtinės hepatito B viruso infekcijos baigtys ir vaistų efektyvumo vertinimas

EASL ir AASLD jungtinėje konferencijoje, vykusioje 2019 m. kovo mėn., buvo aptartos ir apibrėžtos lėtinės HBV infekcijos baigtys, apimančios visišką (sterilų), idealų funkcinį, realų funkcinį ir dalinį funkcinį pasveikimą (6) (5 pav.). Yra žinoma, kad ribotos trukmės gydymas Peg-IFN- α arba ilgalaikis NA vartojimas gali užtikrinti tvarų biocheminį ir virusologinį atsaką, pagerinti kepenų audinio histologinius rodiklius bei reikšmingai sumažinti HCC riziką (24,25). Deja, šiuolaikinė antivirusinė terapija nepajėgi sunaikinti pagrindinių HBV išlikimą užtikrinančių struktūrų – cccDNR molekulės ir į šeimininko genomą integruotos viruso genetinės medžiagos. Dėl šios priežasties visiškas ir idealus funkcinis pasveikimas nėra galimas. Atsižvelgiant į tai, EASL ir AASLD jungtinėje konferencijoje buvo nutarta, kad realus funkcinis pasveikimas nuo LHB turėtų tapti pagrindiniu dabartinės terapijos tikslu ir prioritetu vykdant vaistų klinikinius tyrimus. Realus funkcinis pasveikimas apibrėžiamas kaip HBsAg ir HBV-DNR neaptikimas, tiriant pacientą 6 mėn. po gydymo užbaigimo. HBsAg serokonversija yra pageidautina sąlyga, bet nebūtina. Pasiekus realų funkcinį pasveikimą, kepenyse aptinkamos cccDNR ir genominė HBV-DNR, tačiau jų aktyvumas yra slopinamas šeimininko imuninės sistemos. Tai paaiškina, kodėl esant imunosupresijos būklei galimas lėtinės HBV infekcijos recidyvas (6). HBsAg netekimas yra siejamas su sumažėjusia tokių LHB komplikacijų, kaip cirozė ir HCC, išsivystymo rizika. Nors realus funkcinis pasveikimas gali būti pasiekiamas taikant šiuolaikinę antivirusinę terapiją, jis nustatomas tik nedidelei daliai lėtine infekcija sergančių asmenų. Apskaičiuota, jog metinis HBsAg netekimo dažnis siekia apie 1 proc. (7). 2022 m. EASL ir AASLD jungtinėje konferencijoje buvo diskutuojama, ar realus funkcinis pasveikimas nėra per griežta baigtis vaistų klinikiniuose tyrimuose. Kai kurie ekspertai iškėlė idėją, kad tokia gydymo baigtis gali būti pernelyg ambicinga, todėl būtų naudinga įvertinti realistiškesnių tarpinių tikslų galimybę. Vienas jų – dalinis funkcinis pasveikimas (5 pav.), kurio metu aptinkama nedidelė HBsAg koncentracija (<100 TV/ml) bei nenustatoma HBV-DNR, praėjus 6 mėn. nuo gydymo pabaigos. Konferencijoje ši idėja sulaukė pritarimo ir buvo nuspręsta, kad tarpiniai tikslai, papildantys realaus funkcinio pasveikimo siekį, gali būti naudingi. Nors ilgalaikis HBsAg netekimas išliko pagrindiniu galutiniu gydymo tikslu, buvo

pritarta, kad dalinio funkcinio pasveikimo rodikliai leistų mokslininkams vertinti vaistų veiksmingumą ir stebėti jų poveikį per trumpesnę laiką, taip skatinant naujų gydymo būdų kūrimą (26).



5 pav. Lėtinės hepatito B viruso infekcijos baigtys (4)

Dalinis funkcinis pasveikimas – HBsAg (+), serumo HBV-DNR (-), genominė HBV-DNR (+), cccDNR (+);
 Realus funkcinis pasveikimas – HBsAg (-), serumo HBV-DNR (-), genominė HBV-DNR (+), cccDNR (+);
 Idealus funkcinis pasveikimas – HBsAg (-), serumo HBV-DNR (-), genominė HBV-DNR (+), cccDNR (-);
 Visiškas (sterilus) pasveikimas – HBsAg (-), serumo HBV-DNR (-), genominė HBV-DNR (-), cccDNR (-).

Kaip jau minėta, mokslinėje literatūroje pabrėžiama, kad LHB gydymui skirti vaistai pasižymi gana nedideliu efektyvumu. Tai patvirtina keli tyrimai, atlikti su pacientais, gydytais NA (2 lentelė).

2 lentelė. Tyrimų, vertinančių nukleoz(t)idų analogų efektyvumą lėtinio hepatito B gydymui, duomenys

	Gydymas	Tiriamųjų skaičius (n)	Stebėjimo laikas (metai)	Metinis HBsAg išnykimo dažnis (proc.)	Suminis HBsAg išnykimo dažnis (proc.)
Suzuki ir kt. 2019 (27)	ETV	1094	10	0,2	3,7
Ko ir kt. 2020 (28)	ETV	1225	10	-	5,2
Hsu ir kt. 2021 (29)	ETV/TDF	4769	10	0,22	2,11

Vertinant duomenis galima teigti, jog suminis 10 m. HBsAg išnykimo dažnis išlieka gana mažas. Kaip jau buvo aptarta, tokie rezultatai siejami su NA veikimo mechanizmu. Medikamentai slopina viruso replikaciją, tačiau tiesiogiai neveikia cccDNR molekulės, užtikrinančios viruso išlikimą (24). Daugiau diskusijų dėl realaus funkcinio pasveikimo kelia gydymas Peg-IFN- α . Apžvelgus keletą

tyrimų, matyti, kad metinis HBsAg išnykimo dažnis pacientams, gydytiems Peg-IFN- α , gali būti daugiau nei 10 kartų didesnis nei tiems, kuriems skiriami NA (3 lentelė).

3 lentelė. Tyrimų, vertinančių pegiliuoto interferono efektyvumą lėtinio hepatito B gydymui, duomenys

	Gydymas	Tiriamųjų skaičius (n)	Stebėjimo laikas (metais)	Metinis HBsAg išnykimo dažnis (proc.)	Suminis HBsAg išnykimo dažnis (proc.)
Lee ir kt. 2018 (30)	Peg-IFN- α (48 sav.)	233	12	3	14,2
Choi ir kt. 2021 (31)	Peg-IFN- α (48 sav.)	267	10	5,3	31,5

Tikėtina, jog Peg-IFN- α turi poveikį viruso cccDNR molekulei, o tai gali lemti geresnes gydymo baigtis (32). Nepaisant to, tyrimai, kurių metu vertinamas šio vaisto efektyvumas, turi tam tikrų apribojimų. Gydymas Peg-IFN- α gali sukelti nemažai nepageidaujamų reiškinių ir nėra tinkamas visiems pacientams. Tai lemia, jog į klinikinius tyrimus dažniausiai įtraukiama tik nedidelė dalis asmenų, kuriems diagnozuota lėtinė HBV infekcija. Dėl ribotos imties tyrimų duomenys gali neatspindėti realios situacijos visoje ligonių populiacijoje. Kita vertus, realaus funkcinio pasveikimo dažnis pacientams, gydytiems Peg-IFN- α , vertinamas prieštaringai ir dėl pakankamai dažnos lėtinės infekcijos reaktyvacijos. Nors ligos recidyvai nustatomi ir NA vartojusiems pacientams, po 1 m. stebėjimo Peg-IFN- α gydytų asmenų grupėje jie yra dažnesni – atitinkamai 3,3 ir 25,9 proc. (33). Taigi, nors tyrimuose, vertinančiuose Peg-IFN- α reikšmę realiam funkciniam pasveikimui, aprašomi pakankamai geri rezultatai, svarbu atsižvelgti į galimus apribojimus, turinčius reikšmės duomenų patikimumui. Kol atliekami naujų preparatų, skirtų LHB gydyti, klinikiniai tyrimai, plačiai vertinamas esamų vaistų derinių poveikis realiam funkciniam pasveikimui. Šiuo metu literatūroje aprašomi trys galimi antivirusinės terapijos deriniai: dviguba (angl. *dual therapy*), papildoma (angl. *add-on therapy*) ir pereinamoji (angl. *switch therapy*) (34). Analizuojant keletą atliktų tyrimų, matyti, kad gydymo efektyvumas reikšmingai skiriasi priklausomai nuo to, ar taikomas vaistų derinys, ar monoterapija (4 lentelė).

4 lentelė. Tyrimų, vertinančių vaistų derinių efektyvumą lėtinio hepatito B gydymui, duomenys

	Gydymas	Tiriamųjų skaičius (n)	Stebėjimo laikas (metais)	Suminis HBsAg išnykimo dažnis (proc.)
Marcellin ir kt. 2016 (35)	A) TDF + Peg-IFN- α (48 sav.)	A) 186	1,38	A) 9,1
		B) 184		B) 2,8
		C) 185		C) 0,0

	B) TDF + Peg-IFN- α (16 sav.) $\rightarrow$ TDF (32 sav.) C) TDF (120 sav.); D) Peg-IFN- α (48 sav.)	D) 185		D) 2,8
Ashgar ir kt. 2017 (36)	A) TDF (>6 mėn.) $\rightarrow$ TDF + Peg-IFN- α (12 mėn.) B) TDF (>6 mėn.) + TDF (6 mėn.)	A) 23 B) 25	2	A) 4,3 b) 0,0
Huang ir kt. 2017 (37)	A) NA (>2 m.) $\rightarrow$ Peg-IFN- α (60 sav.) B) NA (>2 m.) + NA (60 sav.)	A) 43 B) 45	2,07	A) 32,6 B) 0,00

Sudėtinis gydymas NA ir Peg-IFN- α gali lemti sinergistinį antivirusinį poveikį. Pavyzdžiui, vartojant NA preparatus, yra slopinama HBV-DNR sintezė. Sumažėjus viremijai, galimas šeimininko ląstelinio imuninio atsako, nukreipto prieš patogeną, sustiprėjimas, kurį palaiko papildomai paskirtas Peg-IFN- α . Taigi, skirtingų vaistų veikimo mechanizmų derinimas gali būti svarbus siekiant užtikrinti geresnį gydymo efektyvumą (36). Nors pateiktų tyrimų duomenys rodo reikšmingą sudėtinės terapijos pranašumą, yra keletas svarbių apribojimų, galinčių paveikti rezultatus. Visų pirma – mažos tiriamųjų imtys. Kaip jau minėta, tai gali būti susiję su Peg-IFN- α šalutiniu poveikiu bei kontraindikacijomis. Kitas svarbus apribojimas – pakankamai trumpa gydymo NA trukmė. Šiuo metu yra žinoma, jog ilgesnis NA preparatų vartojimas lemia geresnius gydymo rezultatus (38), todėl ilgai tyrimuose pateikiami sudėtinio gydymo ir monoterapijos efektyvumo skirtumai gali būti ne tokie ryškūs.

Nors realus funkcinis pasveikimas, taikant antivirusinę terapiją, pasitaiko gana retai, pastebima, kad tam tikrais atvejais gydymo rezultatai gali skirtis. Iš pateiktų duomenų matyti, kad didžiausias terapinis veiksmingumas pasiekiamas pacientams, kurie gydomi vaistų deriniais (35–37). Vis dėlto, svarbu atsižvelgti į vaistų efektyvumą aprašančių tyrimų galimus apribojimus ir kritiškai vertinti rezultatus.

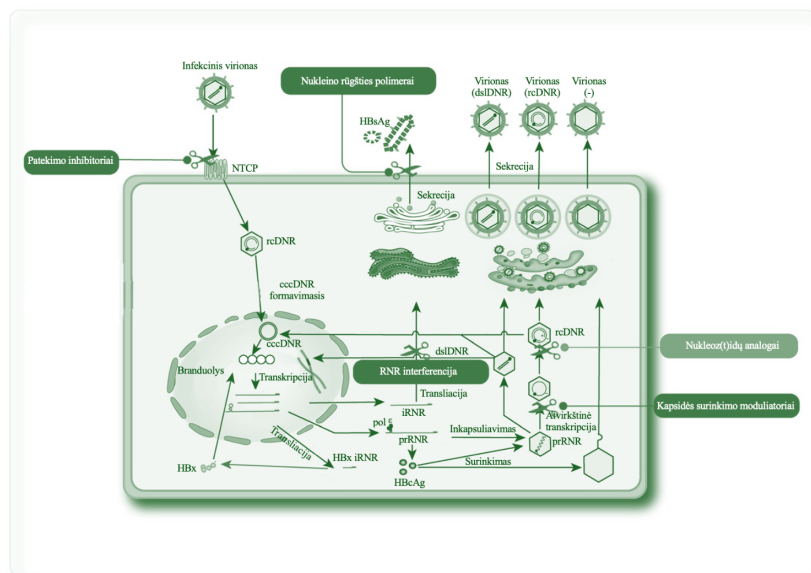
3.4. Naujos lėtinio hepatito B gydymo kryptys

Nepakankamas lėtinės HBV infekcijos gydymo efektyvumas bei geresnis HBV gyvavimo ciklo ir imunopatogenezės supratimas paskatino daugelio naujų terapinių metodų vystymąsi. Šiuo metu klinikiniai tyrimai atliekami su tiesioginio poveikio antivirusiniais bei šeimininko imuninės sistemos veiklą moduliuojančiais vaistais (39).

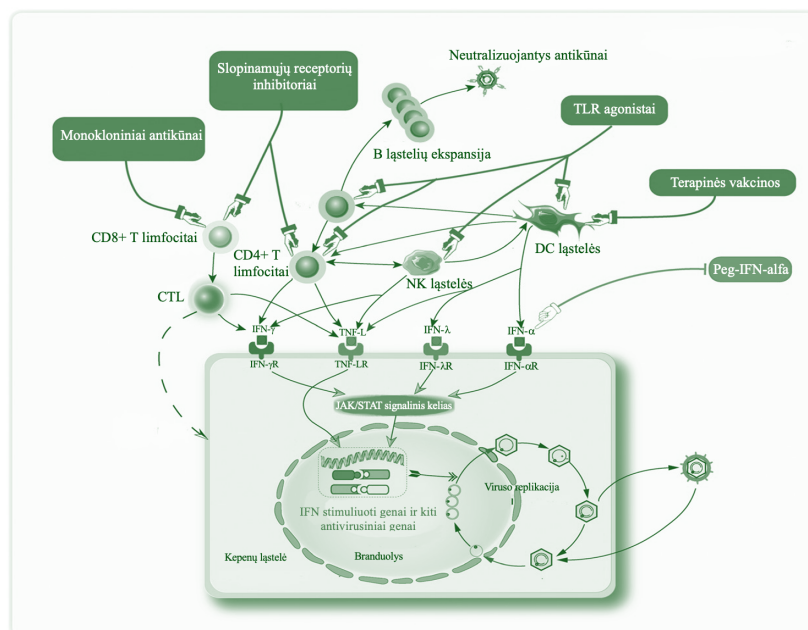
Tiesiogiai virusą veikiančių vaistų grupei priskiriami preparatai, trikdančys mikroorganizmo patekimą į šeimininko ląstelę (angl. *entry inhibitors*). Vienas iš atstovų – bulevirtidas. Jis jungiasi prie NTCP receptoriaus ir blokuoja HBV ir hepatito D viruso (HDV) patekimą į kepenų ląstelę (25) (6 pav.). Duomenų apie bulevirtido vartojimą gydant HBV sukeltą infekciją yra nedaug, tačiau tyrimai su HBV-HDV koinfekcija sergančiais pacientais parodė, kad vaisto monoterapija turėjo minimalų poveikį HBV-DNR ir HBsAg koncentracijų pokyčiams (40). Naujųjų antivirusinių vaistų gamyba gali būti paremta ir RNR interferencijos (RNRi) mechanizmu. Tai procesas, kurio metu trumpos dvigrandės RNR (angl. *short-interfering RNAs*; siRNAs) ar atvirkštiniai oligonukleotidai (angl. *antisense oligonucleotides*; ASOs) yra naudojami genų veiklos reguliavimui ir apsaugai nuo patogenų genetinės medžiagos. Pavyzdžiui, siRNR, patekusi į šeimininko ląstelės citoplazmą, sąveikauja su įvairiais fermentais. Taip susidaro tam tikras slopinamasis kompleksas (angl. *RNA induced silencing complex*; RISC), kuris jungiasi prie tikslinės informacinės RNR (iRNR) molekulės (6 pav.) Procesu metu „nutildoma“ atitinkamų genų raiška ir slopinama baltymo sintezė. Taigi, pritaikant RNRi LHB gydyme, gali būti sutrikdoma HBsAg gamyba (41). Tyrimai su įvairiais siRNR preparatais parodė, kad, nepaisant žymaus HBsAg koncentracijos sumažėjimo (1–3 log₁₀ TV/ml) po kelių vaistų skyrimo dozių, antigeno lygio mažėjimas 16–20-ą sav. stabilizuojasi, o serologinis išnykimas neįvyksta. Vieno tyrimo duomenimis, sudėtinis gydymas siRNR ir Peg-IFN- α preparatais lėmė geresnius rezultatus – HBsAg išnykimas nustatytas 6–31 proc. pacientų terapijos pabaigoje. Svarbu tai, kad antros fazės klinikinis tyrimas su atvirkštiniu oligonukleotidu bepirovirsenu parodė, kad skiriant didžiausią vaisto dozę (300 mg) 24 sav. HBsAg išnykimas ir HBV-DNR neaptikimas buvo nustatyti 28–29 proc. pacientų gydymo pabaigoje ir 9–10 proc. asmenų per 24 sav. stebėjimo laikotarpį. Tai leidžia manyti, kad bepirovirsenas gali turėti papildomą imunomoduliacinį poveikį (40). Dar viena antivirusinių vaistų grupė – kapsidės surinkimo modulatoriai (angl. *core assembly modulators*; CAMs). Jie veikia HBcAg, keisdami šio baltymo struktūrą ir taip sutrikdydami viruso kapsidės surinkimą (25) (6 pav.). Klinikiniai tyrimai parodė, kad CAMs ir NA derinys lėmė spartesnį HBV-DNR koncentracijos mažėjimą, palyginti su NA monoterapija, tačiau HBsAg pokyčiai buvo minimalūs (40). HBsAg kiekis gali būti mažinamas pasitelkiant ir šio antigeno inhibitorius. Jiems priskiriami nukleino rūgšties polimerai (angl. *nucleic acid polymers*; NAPs), galintys trikdyti HBV neinfekcinių dalelių susidarymą (6 pav.) ir tokiu būdu slopinti HBsAg sekreciją. Daugiausiai tiriama šios grupės vaistai yra REP 2139 ir REP 2165 (25). Nedidelio klinikinio tyrimo duomenys parodė, kad 35 proc. pacientų HBsAg išliko neigiamas daugiau nei 1 m. po skirto gydymo REP 2139/2165 kartu su TAF ir Peg-IFN- α . Vis dėlto, mažėjant HBsAg kiekiui, pastebėtas ALT aktyvumo didėjimas. Dėl šios priežasties reikalingi tolesni tyrimai vaistų saugumui vertinti (40).

Be tiesiogiai veikiančių antivirusinių preparatų, kuriami ir nauji imunomoduliaciniai vaistai, skirti modifikuoti mažo aktyvumo ar disfunkciniam HBV specifiniam T ir B limfocitų imuniniam atsakui. Vaistai gali aktyvuoti ir įgimtą imuninę sistemą bei skatinti viruso užkrėstų hepatocitų šalinimą. Tokį poveikį turi selektyvūs į Toll panašių receptorių (angl. *Toll-like receptors*; TLRs) agonistai (7 pav.). Deja, perspektyvūs rezultatai, gauti tiriant gyvūnų modelius, iki šiol nepatvirtinti klinikiniais tyrimais su žmonėmis (42). Esant lėtinei HBV infekcijai kepenų ląstelėse daugėja slopinamųjų receptorių, kurie lemia sutrikusią uždegimui palankių citokinų gamybą. Siekiant paveikti šią imunopatogenetinę grandį, kuriami vaistai, blokuojantys tokių receptorių veiklą (angl. *checkpoint inhibitors*) (7 pav.). ASC22 (KN035) preparatas gali pagerinti T limfocitų funkciją blokuodamas PD-1/PD-L1 kelią. Šiuo metu gaunamas pakankamai geras ASC22 ir NA derinio efektas (25). Kita imunomoduliuojančių vaistų klasė – terapinės vakcinos (7 pav.). Jos kuriamos naudojant viruso struktūrinės dalis – baltymus, genetinę medžiagą ir kt. Žinoma, jog didelis viruso ir jo antigenų kiekis yra vienas pagrindinių veiksnių, lemiančių adaptyviosios imuninės sistemos išsekimą. Atliekant tyrimus nustatyta, jog terapinių vakcinų skyrimas po to, kai reikšmingai sumažinamas HBV-DNR ir HBsAg kiekis, gali padėti aktyvuoti šeiminiko imuninę sistemą ir sumažinti toleranciją HBV. NASVAC – terapinė vakcina, kurios sudėtyje yra HBsAg ir HBcAg. Naujausi klinikiniai tyrimai parodė, jog NASVAC imunomoduliacinis poveikis yra stipresnis nei Peg-IFN- α (25). Pastaraisiais metais buvo sukurta ir keletas monokloninių antikūnų preparatų (angl. *hepatitis B virus surface monoclonal antibody*), nukreiptų prieš HBV. Jie gali sumažinti cirkuliuojančių antigenų kiekį (7 pav.) ir veikti kaip viruso patekimo į ląstelę inhibitoriai. Pavyzdžiui, skiriant vaistą VIR-3434, daugumai tiriamų pacientų HBsAg kiekis sumažėjo daugiau nei 10 kartų per 1–3 d. nuo preparato vartojimo pradžios. Virusų HBsAg mažėjimas pastebėtas taikant ir VIR-3434 bei siRNR derinį (25).

Naujų antivirusinių ir imunomoduliacinių preparatų derinių efektyvumas gali skirtis priklausomai nuo lėtinės HBV infekcijos fazės, tad tikslinga atlikti tolimesnius klinikinius tyrimus ir vertinti kombinuotos terapijos poveikį realiam funkciniam pasveikimui (42).



6 pav. Tiesioginio poveikio antivirusinių vaistų taikiniai (43)



7 pav. Imuninės sistemos veiklą moduluojančių vaistų taikiniai (43)

4. Realų funkcinį pasveikimą nuo lėtinės hepatito B viruso infekcijos lemiantys veiksniai

Žinoma, jog realus funkcinis pasveikimas nustatomas tik nedidelei daliai lėtine HBV infekcija sergančių asmenų. Per pastarąjį dešimtmetį daugėja tyrimų, siekiančių išaiškinti priežastis, lemiančias ilgalaikį ir tvarų HBsAg netekimą pavieniams gydymą gaunantiems pacientams. Šiuo metu išskiriami viruso ir šeimininko veiksniai, kurių nustatymas susijęs su geresnėmis antivirusinės terapijos baigtimis.

4.1. Viruso veiksniai

4.1.1. Viremijos reikšmė

HBV-DNR yra patikimas viruso replikacijos žymuo, naudojamas vertinant užkrečiamumą bei priimant sprendimus dėl gydymo taikymo (44). Tam tikrais atvejais rodiklis yra svarbus ir prognozuojant realaus funkcinio pasveikimo tikimybę. Metaanalizėje, kurioje buvo vertinami lėtine HBV infekcija sergantys pacientai, nurodoma, jog maža viremija diagnozės nustatymo metu siejama su dažnesniu HBsAg netekimu (45). Svarbu paminėti tai, jog apžvalgoje pateikti rezultatai statistiškai reikšmingai nesiskyrė tarp vaistus vartojančių ir negydytų pacientų. Nepaisant to, mokslinėje literatūroje pranešama, jog maža pradinė HBV-DNR koncentracija yra susijusi su didesniu HBsAg netekimo dažniu ir palankesne prognoze pacientams, gydomiems Peg-IFN- α (46). Manoma, jog, esant mažai viremijai, vaistas efektyviau veikia šeimininko imuninę sistemą, dėl to virusas pašalinamas greičiau (47). Kita vertus, lieka neaišku, ar maža HBV-DNR koncentracija yra susijusi su didesne realaus funkcinio pasveikimo tikimybe pacientams, vartojantiems NA (46). Vaistai veikia slopindami DNR polimerazę, todėl net tiems pacientams, kuriems terapijos pradžioje nustatoma didelė viremija, gydymo metu HBV-DNR koncentracija sumažėja pakankamai greitai. Vieno tyrimo metu buvo stebimi pacientai, kuriems skirti NA. Vidutinė tiriamųjų HBV-DNR koncentracija gydymo pradžioje siekė 6,1 log₁₀ TV/ml. Po 1 m. HBV-DNR buvo neaptinkama 81 proc. pacientų. Nepaisant to, metinis HBsAg netekimo dažnis siekė 0,2 proc. (27). Taigi, nors NA efektyviai slopina HBV-DNR sintezę net ir esant aukštai viremijai, jie neturi tiesioginio poveikio cccDNR molekulei (24). Tikėtina, jog dėl šios priežasties net ir maža HBV-DNR koncentracija gydymo pradžioje nebus itin reikšminga HBsAg netekimo dažniui.

Apibendrinant galima teigti, jog maža viremija gali būti svarbus prognostinis realaus funkcinio pasveikimo veiksnys negydytiems pacientams (dėl tikėtino natūralaus imuninio atsako sustiprėjimo) (44) bei tiems, kuriems skiriama terapija Peg-IFN- α .

4.1.2. Antigenų reikšmė

HBsAg, vienas iš HBV baltymų, yra mikroorganizmo apvalkalo ir neinfekcinių struktūrų sudedamoji dalis (48). Šis antigenas laikomas vienu svarbiausių lėtinės HBV infekcijos žymenų tiek klinikinėje praktikoje, tiek moksliniuose tyrimuose. Kaip jau minėta, antigeno išnykimas yra pagrindinis realaus funkcinio pasveikimo rodiklis, o HBsAg serokonversija siejama su ilgalaikiu klinikinių rezultatų pagerėjimu (6). Daugumoje tyrimų su lėtine infekcija sergančiais pacientais nustatyta, kad mažesnė pradinė HBsAg koncentracija yra susijusi su didesne antigeno išnykimo tikimybe (27,30,49). Tokios išvados pateiktos ir metaanalizėje, kurioje nurodoma, jog sąsaja ypač ryški,

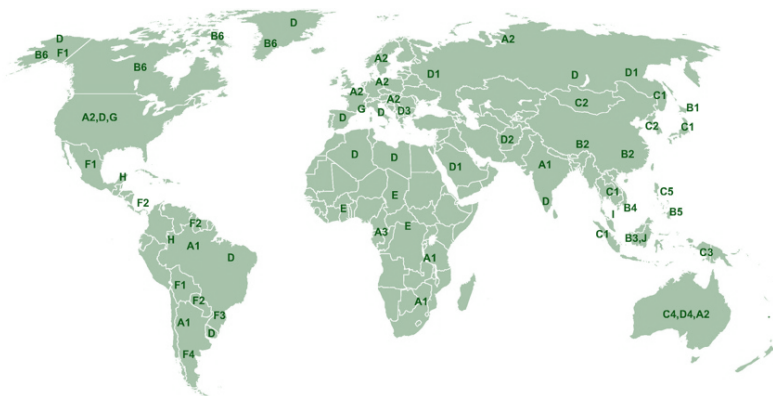
kai pradinis HBsAg kiekis yra <100 TV/ml (45). Kai kurių tyrimų autorių teigimu, realus funkcinis pasveikimas susijęs ne tiek su pradiniu HBsAg kiekiu, kiek jo pokyčiais gydymo metu. Pavyzdžiui, Ko ir kt. nurodė, jog pacientams, gydytiems ETV, HBsAg kiekio sumažėjimas daugiau nei 67 proc. per 3 m. laikotarpį buvo susijęs su didesne HBsAg išnykimo tikimybe (28). Marcellin ir kt., vertindami sudėtinės LHB terapijos efektyvumą, padarė išvadą, kad HBsAg koncentracijos sumažėjimas >1000 TV/ml per pirmąsias 12 gydymo savaitių buvo reikšmingesnis prognozinis pasveikimo rodiklis nei pradinis baltymo kiekis (35). Šių tyrimų duomenys gali būti itin svarbūs prognozuojant realaus funkcinio pasveikimo tikimybę pacientams, kurių pradinė HBsAg koncentracija yra aukšta, tačiau gydymo metu sparčiai mažėja. Didelis HBsAg kiekis, kaip ir didelė viremija, lemia šeimininko antivirusinio ląstelinio atsako išsekimą (12). Kai HBsAg kiekis yra mažas arba reikšmingai sumažėja gydymo metu, imuninės sistemos slopinimas silpnėja, todėl realaus funkcinio pasveikimo tikimybė išlieka didesnė (24). HBeAg – kitas viruso gaminamas baltymas, laisvai cirkuliuojantis kraujyje. Lėtine infekcija sergantiems pacientams HBeAg gali būti aptinkamas nuo kelerių iki dešimtmečių metų. Šio baltymo nustatymas rodo intensyvią viruso replikaciją bei didelį užkrečiamumą (44). Metaanalizėje, kurioje vertinami veiksniai, susiję su realiu funkciniu pasveikimu, nurodoma, jog metinis HBsAg išnykimo dažnis yra tris kartus didesnis tarp pacientų, kuriems HBeAg nenustatytas (45). Kitų tyrimų autoriai taip pat praneša apie spartesnę HBsAg išnykimą HBeAg neigiamiems asmenims (36,37). Vis dėlto, kai kuriais atvejais šis ryšys vertinamas prieštaringai (35). Svarbu paminėti, kad lėtine HBV infekcija sergantiems asmenims, kuriems, kol buvo gydomi, įvyko HBeAg serokonversija, galimos dvi ligos baigtys. Viena jų – infekcijos progresavimas į HBeAg neigiamą lėtinį hepatitą, kuriam būdinga didelė HBV-DNR ir HBsAg koncentracija. Kitu atveju liga gali būti sėkmingai suvaldoma ir pacientui nustatoma HBeAg neigiamą lėtinę infekciją, kurios metu aptinkama maža viremija, o HBsAg išnykimo tikimybė yra didesnė (19). Taigi, galima daryti išvadą, jog HBeAg nėra nepriklausomas realų funkcinį pasveikimą leimiantis veiksnys ir turi būti vertinamas kartu su HBV-DNR ir HBsAg rodikliais, norint išvengti prieštaringų rezultatų. Siekiant tiksliau numatyti pacientų prognozę ir pasveikimo nuo lėtinės HBV infekcijos tikimybę ateityje, atliekami tyrimai su HBV žymenimis, kurie šiuo metu nėra įtraukti į rutininį diagnostinį procesą. Kaip žinoma, klinikinėje praktikoje HBV replikacija vertinama tiriant serumo HBV-DNR, ALT ir HBsAg rodiklius. Nepaisant to, tiksliausias viruso aktyvumo vertinimo metodas yra kepenų biopsinės medžiagos tyrimas, kurio metu nustatomi intrahepatinės HBV-DNR ir cccDNR kiekiai. Nors toks viruso replikacijos vertinimas laikomas auksiniu standartu, jį riboja invazyvumas, mėginių kokybė ir standartizuoto metodo trūkumas. Dėl šios priežasties tiriami nauji neinvaziniai serologiniai žymenys, kurie galėtų būti naudojami kaip pakaitiniai rodikliai intrahepatinio viruso replikacinio aktyvumo nustatymui. Vienas jų – su HBV šerdimi susijęs antigenas (angl. *hepatitis B core-related antigen*; HBcrAg). Tai kompleksinė viruso struktūra, sudaryta iš trijų baltymų – HBcAg, HBeAg ir p22cr. Nustatyta, jog nedidelė HBcrAg koncentracija pakankamai gerai koreliuoja su

mažesniu intrahepatinės cccDNR kiekiu. Palyginimui, koreliacija tarp HBsAg reikšmės ir cccDNR kiekio yra vidutinė, o su serumo HBV-DNR ji išvis nenustatoma. Dėl šios priežasties HBcrAg gali tapti svarbiu rodikliu ne tik realaus funkcinio, bet ir visiško pasveikimo vertinimui ateityje (50). Nepaisant daug žadančių rezultatų, HBcrAg tyrimas turi trūkumų. Svarbiausias jų – rodiklio sąsaja su HBeAg. Koreliacija tarp serumo HBcrAg koncentracijos ir cccDNR kiekio daugiausiai stebėta pacientams, kuriems nustatomas teigiamas HBeAg. Tai siejama su tuo, jog baltymas yra sudėtinė HBcrAg dalis. Taigi, šiuo metu sunku interpretuoti rodiklio reikšmę asmenims, kuriems įvykusi HBeAg serokonversija. Tolimesni tyrimai yra būtini siekiant įvertinti, ar HBcrAg gali būti patikimas rodiklis, prognozuojant gydymo rezultatus visai lėtine HBV infekcija sergančių pacientų populiacijai (44).

Apibendrinant galima teigti, kad tam tikri viruso antigenai ir jų reikšmės yra susiję su didesne realaus funkcinio pasveikimo tikimybe. Vis dėlto, kai kuriuos rodiklius būtina vertinti derinant su kitais viruso žymenimis, o tam tikrų antigenų reikšmių patikimumo užtikrinimui svarbu atlikti tolimesnius tyrimus.

4.1.3. Genotipų reikšmė

Tiriant HBV replikacijos ciklo metu vykstančius procesus, nustatyta, kad patogeno DNR polimerazė neturi klaidų taisymo funkcijos. Dėl šios priežasties, vykdant pgRNR atvirkštinę transkripciją, dažnai įvyksta mutacijos, lemiančios HBV genetinę įvairovę. Remiantis filogenetine analize, šiuo metu nustatyta apie 10 viruso genotipų (A–J) (51). Žinoma, kad jų dažnis ir paplitimas skiriasi įvairiuose pasaulio regionuose (8 pav.) (52).



8 pav. HBV genotipų paplitimas (52)

Literatūroje aprašoma, kaip viruso genetiniai skirtumai gali būti susiję su infekcijos plitimo keliais (52), rizika susirgti ciroze ar HCC. Nepaisant to, yra aprašomas ir ryšys su realiu funkciniu pasveikimu (53). Manoma, jog HBV genotipas gali turėti įtakos Peg-IFN- α veikimo efektyvumui. Pavyzdžiui, skiriant vaistą pacientams, kuriems nustatyti HBV/A ar B genotipai, HBsAg išnykimo tikimybė yra didesnė, lyginant su asmenimis, kurių genotipai yra HBV/C ar D (31,35,53). Literatūros

šaltiniuose teigiama, kad viruso genetinė įvairovė neturi didelės įtakos NA terapijos efektyvumui (53). Vis dėlto, kai kurių tyrimų autoriai praneša, jog pacientams, kuriems buvo skiriamas gydymas NA, HBV/A genotipas buvo susijęs su didesniu HBsAg netekimo dažniu (27). Šiuo metu moksliniuose tyrimuose dažniausiai vertinama HBV/A–D genotipų reikšmė gydymo baigtims. Vis dar trūksta duomenų apie HBV/E–J genotipų įtaką ligos progresavimui ir realaus funkcinio pasveikimo dažniui (52).

4.2. Šeimininko veiksniai

4.2.1. Amžius

Kai kurių tyrimų autoriai, vertindami lėtinę HBV infekciją sergančius pacientus, nurodo, kad realaus funkcinio pasveikimo tikimybė didesnė vyresnio amžiaus tiriamųjų grupėje (27,31). Manoma, jog tai gali būti susiję su HBeAg serokonversija ir ilgai stiprėjančiu šeimininko imuniniu atsaku (54). Kaip žinoma, HBeAg teigiama lėtinės infekcijos ar hepatito fazė dažniau nustatoma perinataliniu būdu užsikrėtusiems jauno amžiaus asmenims, yra susijusi su aukšta viremija, dideliu užkrečiamumu (20) ir, tikėtina, mažesne realaus funkcinio pasveikimo tikimybe. Nepaisant to, po kelerių metų ar dešimtmečių nuo lėtinės HBV infekcijos diagnozės nustatymo įvykusi HBeAg serokonversija gali lemti didesnį metinį HBsAg netekimo dažnį. Tokius duomenis pateikia Wu ir kt., nurodydami, jog metinis HBsAg netekimo dažnis padidėjo nuo 0,55 iki 0,96 proc. po to, kai tirtiems pacientams įvyko HBeAg serokonversija (55). Kai kuriais atvejais mažėjantis HBsAg kiekis arba jo neaptikimas vyresnio amžiaus pacientams gali būti susijęs su *PreS/S* genų mutacija (54). *S*, *PreS1* ir *PreS2* genai koduoja tris viruso paviršinio antigeno baltymus (S, M ir L) (9). Mutacijos šių genų regionuose gali lemti pakitusios struktūros HBsAg sintezę bei sunkesnę baltymo aptikimą šiuolaikiniais diagnostiniais metodais. Nepaisant to, *PreS/S* genų mutacijos nėra siejamos su realiu funkciniu pasveikimu (56).

Taigi, vyresnio amžiaus pacientai, kuriems dažniau nenustatomas HBeAg, turi didesnę tikimybę pasiekti realų funkcinį pasveikimą. Šis prognozinis veiksnys laikomas patikimu tada, kai kartu su neigiamu HBeAg nustatoma maža viremija ir nedidelė HBsAg koncentracija (45).

4.2.2. Infekcijos paūmėjimas

LHB paūmėjimas apibrėžiamas kaip staigus ALT lygio serume padidėjimas, penkis kartus viršijantis normos ribą. Paūmėjimų metu dažnai nustatoma padidėjusi HBV-DNR ir HBsAg koncentracija. Tai laikoma stipriu imuninės sistemos atsako į HBV rezultatu. Reikšmingi ALT lygio kitimai gali būti pastebimi tiek natūralios ligos eigos metu, tiek skiriant ar nutraukus antivirusinį gydymą (57). Kai kurių tyrimų autorių teigimu, LHB paūmėjimai, nustatyti vaistus vartojantiems pacientams, reikšmingai padidina HBsAg išnykimo dažnį (58,59). Atsižvelgiant į tai, kad lėtinės

infekcijos metu nustatoma T ir B limfocitų disfunkcija, vis dar nėra aišku, kas paūmėjimo metu lemia reikšmingus ALT pokyčius, siejamus su didesne realaus funkcinio pasveikimo tikimybe. Vis dėlto manoma, kad šiuo atveju svarbų vaidmenį atlieka įgimtos imuninės sistemos reakcijos. Jų metu gali būti išskiriami uždegimą palaikantys citokinai, lemiantys ALT pokyčius, net ir nesant efektyvaus T ir B limfocitų atsako (60). Kaip minėta, ligos paūmėjimai gali pasireikšti ne tik gydymo metu, bet ir jį nutraukus. Atsižvelgiant į tai, mokslinėje literatūroje plačiai nagrinėjamas NA vartojimo nutraukimo poveikis realiam funkciniam pasveikimui. Vertinant atliktų tyrimų duomenis, matyti, kad HBsAg išnykimo dažnis buvo reikšmingai didesnis tarp pacientų, kuriems nutarta nebeskirti NA, palyginti su gydymą tęsiančiais asmenimis (61,62). Nepaisant šių gerų rezultatų, svarbu atsižvelgti į tai, kad imuninės sistemos suaktyvėjimas gali lemti ne tik viruso replikacijos slopinimą, bet ir kepenų ligos progresavimą. Nustatyta, kad maždaug 1 proc. pacientų, nutraukusių NA vartojimą, pasireiškia kepenų funkcijos dekomensacija (63). Dėl šios priežasties vaistų nutraukimo strategija gali būti taikoma tik tam tikrus kriterijus atitinkantiems asmenims, įvertinus galimas baigtis (60).

Taigi, ligos paūmėjimai, pasireiškiantys vaistus vartojantiems ar gydymą nutraukusiems asmenims, gali būti dar vienas svarbus realaus funkcinio pasveikimo prognozinis veiksnys. Kita vertus, paūmėjimo metu sustiprėjęs imuninis atsakas siejamas ir su sunkiomis klinikinėmis pasekmėmis, įskaitant mirtį.

4.2.3. Gretutinės kepenų ligos

Atliekant tyrimus su LHB sergančiais asmenimis, pastebėta, jog tam tikros gretutinės kepenų ligos gali būti svarbios gydymo baigtims. Nealkoholinė suriebėjusių kepenų liga (NASKL) (angl. *non-alcoholic fatty liver disease*; NAFLD) – tai visuma sutrikimų, kurių metu nustatomas perteklinis riebalinio audinio kaupimasis kepenyse (steatozė), nesukeltas gausaus alkoholio vartojimo. NASKL yra itin paplitusi visame pasaulyje ir gali būti nustatoma apie trečdaliui gyventojų (13–32 proc.). Ligos sukeltų sutrikimų spektras varijuoja nuo paprastos steatozės iki nealkoholinio steatohepatito, galinčio progresuoti į cirozę ar HCC (64). Vertindami realaus funkcinio pasveikimo dažnį lėtine HBV infekcija sergantiems asmenims, tam tikrų tyrimų autoriai nurodo, jog pacientams, kuriems kartu nustatoma NASKL, HBsAg išnykimo dažnis yra didesnis (29,65). Ši sąsaja aprašoma ir metaanalizėje, nagrinėjančioje lėtinės infekcijos baigtis asmenims, kuriems kartu diagnozuota NASKL. Apžvalgoje taip pat nurodoma, jog steatohepatitas reikšmingai padidina HCC riziką. Tiesa, ši sąsaja nebuvo nustatyta tyrimuose, kuriuose stebėti gydymą gaunantys pacientai (66). Spartesnis HBsAg išnykimas asmenims, sergantiems NASKL, gali būti dėl kelių priežasčių. Visų pirma, tikėtina, kad imuninės sistemos pokyčiai, susiję su NASKL progresavimu, gali slopinti HBV replikaciją. Pavyzdžiui, pastebima, jog sergant šia metaboline kepenų liga labai padidėja citokino IL-21 koncentracija. Tai lemia stipresnį ląstelinį imuninį atsaką, aktyvesnę uždegimą palaikančių citokinų gamybą ir spartesnę viruso

naikinimą. Nepaisant to, sergantiems steatohepatitu suintensyvėja ir į Toll panašių receptorių raiška. Taigi, ligos metu gali būti aktyvinamas ne tik adaptyvusis, bet ir įgimtas imuninis atsakas (67). Kitas mechanizmas, kuris gali lemti spartesnę HBsAg netekimą LHB ir steatohepatitu sergantiems pacientams, yra perteklinė riebalų gamyba kepenų audinyje. Lipidų kaupimasis hepatocituose ir nenormalus jų metabolizmas gali keisti HBsAg pasiskirstymą citoplazmoje, taip sukeldamas kepenų ląstelių apoptozę ir sumažindamas HBsAg gamybą (68).

Apibendrinant galima teigti, jog NASKL siejama su spartesniu HBsAg išnykimo dažniu ir didesne realaus funkcinio pasveikimo tikimybe. Vis dėlto, NASKL pati savaime susijusi su didesne kepenų cirozės ir HCC rizika LHB sergantiems asmenims, ypač tiems, kuriems neskiriamas antivirusinis gydymas.

4.2.4. Genetiniai veiksniai

Siekiant įvertinti, kaip šeimininko veiksniai susiję su lėtinės HBV infekcijos baigtimis, atliekami tyrimai su žmogaus leukocitų antigenus (ŽLA) (angl. *human leukocyte antigens*; HLA) koduojančiais genais. ŽLA – tai ląstelių paviršiaus baltymų molekulės, kurias koduoja susiję 6-os chromosomos genų lokusai, vadinami pagrindiniu audinių suderinamumo kompleksu (angl. *major histocompatibility complexes*; MHC). ŽLA molekulės atlieka esminį vaidmenį imuninėje sistemoje, pateikdamos patogenų arba pažeistų ląstelių baltymų fragmentus T limfocitams. Tokiu būdu atpažįstami „svetimi“ antigenai ir skatinamas imuninis atsakas (69). Atlikus genomo asociacijos tyrimus (angl. *Genome-wide association studies*; GWAS), nustatyta, jog tam tikri ŽLA–DP lokuso vieno nukleotido polimorfizmai (VNP) (angl. *single nucleotide polymorphisms*; SNPs) gali būti susiję su padidėjusia arba sumažėjusia HBsAg netekimo tikimybe pacientams, sergantiems LHB (70). Kai kurių VNP reikšmė vertinama atliekant klinikinius tyrimus. Viena jų nustatyta, jog NA gydomiems asmenims, kuriems aptikti ŽLA–DP lokuso VNP su indentifikaciniais kodais rs3077 ir rs9277535, HBsAg išnykimo tikimybė buvo didesnė. Svarbu tai, jog sąsaja aptikta tik tada, kai minėtuose lokusuose buvo po dvi A alelio kopijas (rs3077 AA, rs9277535 AA) (71). Kadangi tyrime dalyvavo tik Japonijos pacientai, gautų rezultatų reikšmė išliko neaiški kituose regionuose gyvenantiems asmenims. Nepaisant to, metaanalizėje, nagrinėjančioje VNP reikšmę lėtine HBV infekcija sergantiems pacientams, buvo ne tik patvirtinta rs3077 AA ir rs9277535 AA VNP sąsaja su spartesniu realiu funkcinio pasveikimu, bet ir nurodyta, kad šie polimorfizmai svarbūs ne tik Azijos, o ir kitų regionų gyventojams (70). Manoma, kad tam tikri VNP, siejami su didesniu HBsAg išnykimo dažniu, įvairiose populiacijose gali būti paplitę nevienodai. Tai galėtų paaiškinti etninius skirtumus, kurie nustatomi realaus funkcinio pasveikimo veiksniais vertinančiuose tyrimuose (31,72,73). Kaip žinoma, CD4⁺ T limfocitai atlieka svarbų vaidmenį šeimininko imuniniame atsake, pateikdami HBV antigenus per ŽLA

II klasės molekulės. VNP ŽLA–DP lokuse gali pagerinti antigenų afinitetą šioms molekulėms ir lemti efektyvesnį CD4⁺ T limfocitų atsaką (70).

KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS

Paciento ligos anamnezė: 2002 m. 44 m. vyrui, atlikus rutininius laboratorinius tyrimus, nustatytas alaninaminotransferazės (ALT) ir aspartataminotransferazės (AST) aktyvumo padidėjimas bei pirmą kartą aptikti serologiniai HBV infekcijos žymenys: HBsAg (+), HBeAg (-), anti-HBcor (+), anti-HBe (+), anti-HBs (-), HBV-DNR $2,83 \times 10^7$ kop./ml.

Paciento gyvenimo ir epidemiologinė anamnezė: 1979 m. atlikta operacija dėl raktikaulio lūžio, 1990 m. diagnozuota dvylikapirštės žarnos opaligė. Švirkščiamųjų narkotikų nevartojo, alkoholiu nepiktnaudžiavo, tatuiruočių neturi, kraujo perpylimų negavo, lytiškai plintančiomis ligomis nesirgo. Šemos nariai sveiki. Gelta sirgo paciento sesuo.

Paciento objektyvios apžiūros duomenys: geltos odoje nestebėta, kepenų kraštas pračiuoptas ties dešiniuuoju šonkaulių lanku.

Diagnozė: Lėtinis HBeAg (-) virusinis hepatitas B.

Pacientui 2002 m. buvo atlikta diagnostinė punkcinė kepenų biopsija: HAI–4, F–I–II (pagal METAVIR) – patvirtintas aktyvus HBeAg (-) LHB su fibroze.

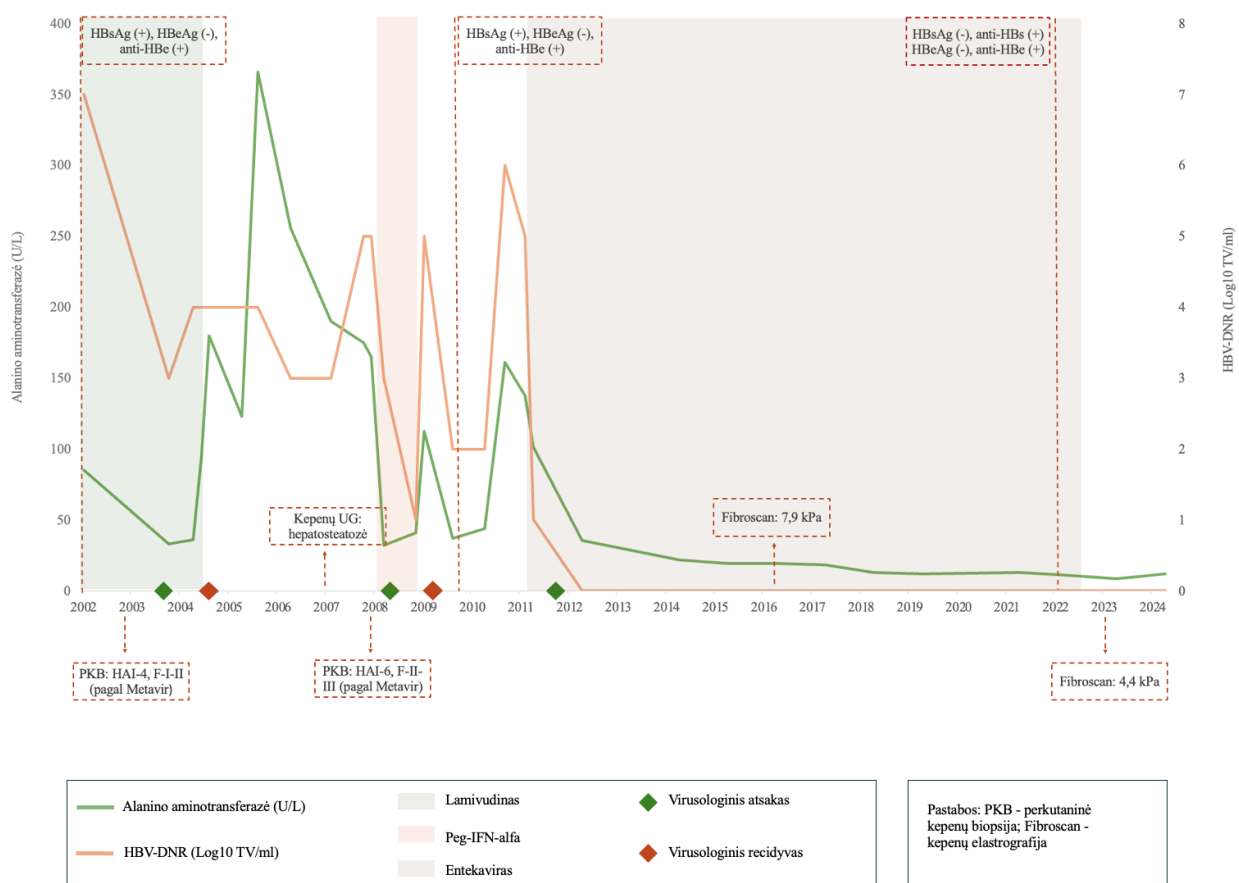
Paciento ambulatorinio stebėjimo metu nuo 2002 iki 2022 m. buvo atliekami kontroliniai HBV infekcijos aktyvumo ir kepenų uždegimo tyrimai ir skiriamas tuo metu prieinamas antivirusinis gydymas:

1. **Pirmasis gydymo kursas lamivudinu** po 100 mg/d. skirtas 2002–2004 m. Praėjus 12 mėn. nuo antivirusinės terapijos pradžios, konstatuotas dalinis virusologinis ir biocheminis atsakas – HBV-DNR $2,83 \times 10^7 \rightarrow <4,12 \times 10^3$ kop./ml, ALT 85 $\rightarrow$ 33 U/L. Gydymo eigoje, išliekant aktyviai viremijai (HBV-DNR 4×10^4 kop./ml), antivirusinė terapija lamivudinu nutraukta.
2. **Antrasis gydymo kursas pegiliuotu interferonu alfa–2a** po 180 µg/sav. skirtas 2008–2009 m. Po 12 sav. gydymo pasiektas dalinis virusologinis ir biocheminis atsakas – HBV-DNR $4,9 \times 10^5 \rightarrow 3,6 \times 10^3$ TV/ml, ALT 165,2 $\rightarrow$ 31,8 U/L, kurio požymiai išliko baigus antivirusinės terapijos kursą – HBV-DNR 35 TV/ml, ALT – 40,8 U/L. Praėjus 4 sav. nuo gydymo pabaigos, konstatuotas ligos recidyvas – HBV-DNR $2,29 \times 10^5$ TV/ml, ALT – 112,5 U/L.
3. **Trečiasis gydymo kursas entekaviru** po 1 mg/d. skirtas 2011–2022 m. Gydymą pacientas toleravo gerai, stebėtas biocheminis ir virusologinis atsakas – HBV-DNR $1,29 \times 10^6 \rightarrow 15$

TV/ml (2011–05) → HBV-DNR (-) (nuo 2012–07), ALT 136,7 → 40 U/L (nuo 2011–05), HBsAg (-) (nuo 2022–01), anti-HBs (+) (nuo 2023–01).

Gydymas entekaviru baigtas 2022–07–04, nes 2022 m. pradžioje išnyko HBsAg.

Pveikslėlyje pateikiama ilgalaikė (daugiau nei 20 m. trukmės) paciento pagrindinių laboratorinių rodiklių – ALT ir HBV-DNR – dinamika. Įtraukti duomenys apie atliktų instrumentinių tyrimų rezultatus. Paveikslėlyje pateikiama informacija apie taikytą gydymą antivirusiniais vaistais, jų skyrimo trukmę ir sąsajas su laboratorinių bei instrumentinių tyrimų duomenimis (9 pav.).



9 pav. Paciento tyrimų dinamikos ir gydymo sąsaja pagal laiką

Baigus gydymą entekaviru, pacientui atliktuose tyrimuose išliko stabilios virusologinės remisijos požymiai, prilygstantys realiam funkciniam pasveikimui nuo LHB: HBsAg (-), anti-HBs (-), HBV-DNR (-) (2022–08) → HBsAg (-), anti-HBs 10,63 mIU/ml, HBV-DNR (-) (2023–01).

2023–01–19 Atlikta kepenų elastografija (Fibroscan): 4.4 kPa (kepenų fibrozės požymių nenustatyta). 2024–05–31 HBsAg (-), anti-HBs 66,47 mIU/ml, HBV-DNR (-). Atlikta kepenų elastografija (Fibroscan): 4.5 kPa (kepenų fibrozės požymių nenustatyta). Atliktuose tyrimuose duomenų už LHB recidyvą nenustatyta.

APTARIMAS

Realus funkcinis pasveikimas, apibrėžiamas kaip HBsAg neaptikimas kraujyje (serume) praėjus bent 6 mėn. nuo gydymo pabaigos, yra retai pasiekiamas gydymo rezultatas. Tyrimai rodo, jog, skiriant NA, metinis HBsAg išnykimo dažnis išlieka mažesnis nei 1 proc. (27,29). Gydymas Peg-IFN- α pasižymi šiek tiek didesniu efektyvumu – metinė HBsAg išnykimo tikimybė siekia 3–5 proc. (30,31). Nors dabartinių vaistų efektyvumas yra pakankamai mažas, kai kuriems asmenims gydymo metu pavyksta pasiekti realų funkcinį pasveikimą. Darbe aprašytas klinikinis atvejis paciento, kuriam HBsAg išnykimas buvo pasiektas praėjus beveik 20 m. nuo LHB diagnozės nustatymo ir antivirusinio gydymo paskyrimo. Noverati ir kt. atliktame tyrime, kuriame buvo vertinami realų funkcinį pasveikimą pasiekę pacientai, aprašoma panaši vidutinė ligos trukmė – 26,2 m. (38). Po diagnozės nustatymo pacientui pradėta antivirusinė terapija lamivudinu (3TC), vienu iš NA, tačiau gydymo eigoje greitai išsivystė HBV atsparumas 3TC. Vieno tyrimo duomenimis, per dvejus gydymo metus net 26 proc. pacientų išsivystė atsparumas 3TC. Tuo tarpu po 7 m. atsparumas išsivystė daugiau nei pusei 3TC vartojusių asmenų (74). Šiuo metu pirmo pasirinkimo NA LHB gydymui yra ETV, TDF ir TAF. Nustatyta, jog skiriant šiuos vaistus, atsparumo išsivystymo tikimybė yra pakankamai maža (23). 2002 m. 3TC skirtas kaip pirmo pasirinkimo vaistas LHB gydymui, nes dabartiniai pirmojo pasirinkimo antivirusiniai preparatai, turintys aukštą HBV atsparumo slenkstį, buvo neprieinami (38). Po beveik 4 m. nuo 3TC vartojimo nutraukimo pacientui paskirtas gydymas Peg-IFN- α , kuris buvo pakankamai efektyvus. Po 12 sav. nuo antivirusinės terapijos pradžios pasiektas virusologinis atsakas, kuris išliko ir gydymo pabaigoje. Nors metinė HBsAg išnykimo tikimybė, skiriant gydymą Peg-IFN- α , išlieka maža, tyrimų autoriai praneša, jog ji yra kelis ar net dešimt kartų didesnė nei pacientų, kuriems taikoma antivirusinė terapija NA (30,31). Rezultatai dar geresni, jei skiriami vaistų deriniai (35–37). Tikėtina, jog geresnį virusologinį atsaką lemia vaisto gebėjimas stiprinti šeiminko imuninį atsaką (24). Nepaisant to, viename iš atliktų tyrimų nurodoma, jog ligos atsinaujinimo dažnis, baigus gydymo Peg-IFN- α kursą, yra reikšmingai didesnis nei po NA vartojimo nutraukimo – praėjus 1 m. atitinkamai 3,3 ir 25,9 proc. (33). Darbe aprašytam pacientui virusologinis atsakas taip pat nebuvo ilgalaikis – praėjus 4 sav. nuo Peg-IFN- α skyrimo pabaigos konstatuotas virusologinis recidyvas. Po beveik 2 m. (2011–03) paskirta antivirusinė terapija ETV pasirodė esanti veiksminga. Per kelis gydymo mėnesius HBV-DNR koncentracija sumažėjo nuo $1,29 \times 10^6$ iki 15 TV/ml. Nuo 2012 m. liepos mėn. iki gydymo pabaigos HBV-DNR buvo neaptinkama beveik visą 10 m. trukmės gydymo laikotarpį (tik kelis kartus tikrinant gydymo eigoje nustatyta nedidelė koncentracija). Apie greitą viremijos sumažėjimą, skiriant gydymą NA, pranešama ir mokslinėje literatūroje. Suzuki ir kt. atliktame tyrime nurodė, jog po 1 m. gydymo NA HBV-DNR buvo neaptinkama 81 proc. pacientų (27). Tokie rezultatai atspindi pirmo pasirinkimo NA efektyvumą slopinant viruso replikaciją. Nepaisant to, jog vaistai neturi tiesioginio poveikio cccDNR molekulei

(24), po beveik 10 m. nuo HBV-DNR išnykimo pacientui buvo nustatytas ir viruso HBsAg išnykimas. Noverati ir kt. nustatė, jog vidutinė šio laikotarpio trukmė jų atliktame tyrime siekė 8,3 m. (38). Svarbu tai, jog aprašytam pacientui HBsAg išnykimas yra ilgalaikis – ligos recidyvas nenustatytas praėjus 2 m. po vaistų vartojimo užbaigimo. Mokslinėje literatūroje nurodoma, jog pacientams, baigusiems gydymą NA po HBsAg išnykimo, recidyvai pasireiškia retai (75,76). Aprašytas klinikinis atvejis iliustruoja svarbų NA privalumą – vaistų poveikyje mažėja kepenų cirozės ir su ja susijusių komplikacijų išsivystymo rizika, užkertamas kelias fibrozės progresavimui bei skatinama jos regresija (77,78). 2007 m., atlikus kepenų biopsiją, pacientui nustatyta II–III laipsnio kepenų fibrozė (pagal METAVIR). 2023 m., po daugiau nei dešimtmetį trukusio gydymo NA, kepenų elastografijos metodu nebuvo aptikta kepenų audinio randėjimo požymių. Neabejojama, kad NA skyrimas prisideda prie kepenų funkcijos išsaugojimo ir sumažina LHB komplikacijų išsivystymo tikimybę ilgą laiką sergantiems pacientams.

Literatūroje, vertinant pacientų ligos prognozę, analizuojami viruso ir šeimininko veiksniai, galintys lemti spartesnę realų funkcinį pasveikimą (5 lentelė).

5 lentelė. Virusų ir šeimininko veiksniai, siejami su didesniu realaus funkcinio pasveikimo dažniu

Viruso veiksniai	Tyrimų autoriai
Maža HBsAg koncentracija terapijos pradžioje ir (arba) ženklus koncentracijos sumažėjimas gydymo metu	Lam ir kt. 2017 (79) Lee ir kt. 2018 (30) Suzuki ir kt. 2019 (27) Yeo ir kt. 2019 (45) Ko ir kt. 2020 (28)
HBeAg neaptikimas	Ashgar ir kt. 2017 (36) Huang ir kt. 2017 (37) Yeo ir kt. 2019 (45)
Maža HBV-DNR koncentracija terapijos pradžioje	Yeo ir kt. 2019 (45) Suzuki ir kt. 2019 (27) Hsu ir kt. 2021 (29)
A genotipas	Suzuki ir kt. 2019 (27) Choi ir kt. 2021 (31)
Šeimininko veiksniai	Tyrimų autoriai
Vyresnis amžius	Suzuki ir kt. 2019 (27) Choi ir kt. 2021 (31)
Ligos paūmėjimas	Jeng ir kt. 2018 (58) Hsu ir kt. 2021 (29) Choi ir kt. 2021 (59)
Nealkoholinė suriebėjusių kepenų liga	Hsu ir kt. 2021 (29) Yu ir kt. 2022 (65)

Ilgalaikis NA vartojimas	Noverati ir kt. 2023 (38)
--------------------------	---------------------------

Apžvelgiant lentelėje pateiktus duomenis galima matyti, jog tyrimų autoriai kaip dažniausią prognozinį veiksnį išskiria mažą HBsAg koncentraciją (įprastai <100 TV/ml) antivirusinės terapijos pradžioje arba ženklų koncentracijos sumažėjimą gydymo metu. Klinikiniame atvejuje aprašyto paciento HBsAg pokyčių interpretacija ir lyginimas su literatūroje pateiktais rezultatais nėra galimas dėl skirtingų rodiklio vertinimo metodikų. Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Laboratorinės medicinos centre HBsAg nustatymui naudojamas kokybinis metodas, tuo tarpu pateiktuose moksliniuose tyrimuose HBsAg rodiklio koncentracija ir jos kitimai vertinami kiekybiškai. HBeAg neaptikimas diagnozės nustatymo metu – kitas literatūroje minimas veiksnys, siejamas su didesniu realaus funkcinio pasveikimo dažniu. Aprašytam pacientui HBeAg nebuvo nustatytas, tačiau diagnozavus ligą patvirtintas lėtinis hepatitas, o ne lėtinė neaktyvi infekcija, todėl šio antigeno neaptikimas neturėjo reikšmės. Literatūroje taip pat aprašoma, kad spartesnį HBsAg išnykimo dažnį gali lemti ir mažesnė viremija gydymo pradžioje (pvz., HBV-DNR 2000 TV/ml). Iš klinikiniame atvejuje pateiktų laboratorinių tyrimų duomenų galima matyti, jog aprašyto paciento HBV-DNR koncentracija, kiekvieną kartą prieš paskiriant naują vaistą, buvo pakankamai didelė ir siekė $>10^5$ TV/ml. Kai kurių tyrimų autoriai taip pat vertina viruso genetinės įvairovės reikšmę realiam funkciniam pasveikimui, ypač pabrėždami HBV/A genotipo pranašumą. Šių duomenų palyginimas su klinikiniu atveju nėra galimas, nes aprašytam pacientui HBV genotipas nebuvo nustatytas. Be virusologinių priežasčių, literatūroje minimi ir su šeimininku susiję veiksniai, galintys lemti ilgalaikį HBsAg išnykimą. Klinikiniame atvejuje aprašoma, jog diagnozės nustatymo metu pacientui buvo 44 m. Kaip galima matyti iš lentelėje pateiktų duomenų, kai kuriuose moksliniuose tyrimuose nurodoma, jog vyresnis pacientų amžius (įprastai >40 m.) gali būti susijęs su didesniu HBsAg išnykimo dažniu dėl tikėtino stipresnio imuninės sistemos atsako (54). Nepaisant to, šis veiksnys dažnai vertinamas derinyje su žema HBV-DNR ir HBsAg koncentracija (54), todėl vyresnio amžiaus reikšmė aprašytam pacientui išlieka abejotina. Literatūros šaltiniuose prie prognozinio šeimininko veiksmių priskiriamos ir gretutinės kepenų ligos. Pavyzdžiui, neretai nustatoma, jog NASKL gali lemti ne tik kepenų ligos progresavimą, bet ir prisidėti prie realaus funkcinio pasveikimo. Aprašytam pacientui 2007 m. buvo diagnozuota hepatosteatozė. Kadangi asmuo neigė piktnaudžiavimą alkoholiu, tikėtina, jog jos kilmė buvo susijusi su metaboliniu sindromu. NASKL gali būti svarbi imuninių reakcijų suaktyvėjimui ir spartesniam viruso išnykimui. Vis dėlto, šio veiksnio įtaką HBsAg išnykimui įvertinti sunku. Per 20 ligos metų aprašomam pacientui buvo nustatyti keli ligos paūmėjimai. Literatūroje nurodoma, kad padidėjęs ALT aktyvumas, aptinkamas gydymo metu ar nutraukus vaistų vartojimą, gali būti svarbus veiksnys adaptyviojo imuninio atsako aktyvinimui ir viruso pašalinimui. Vis dėlto tikėtina, kad aprašytam pacientui paūmėjimai neturėjo esminės įtakos HBsAg išnykimui, nes HBsAg pirmą kartą buvo

neaptiktas tik po daugiau nei 10 m. nuo paskutinio reikšmingo ALT aktyvumo padidėjimo. Be jau minėtų veiksnių literatūroje aprašoma ir ilgalaikio NA skyrimo reikšmė realiam funkciniam pasveikimui (38). Nors šie vaistai neturi tiesioginio imunomoduliacinio poveikio, dešimtmečius trunkantis NA sukeltas viremijos slopinimas gali būti susijęs su sustiprėjusiomis šeimininko imuninėmis reakcijomis prieš HBV (80). Svarbu pabrėžti, kad tokio rezultato galima tikėtis tik laikantis griežto vaistų vartojimo režimo, vidutiniškai trunkančio ilgiau nei 15 m. (38). Apibendrinant galima teigti, jog nepavykus nustatyti HBsAg koncentracijos kitimų klinikiame atvejuje aprašytam pacientui, tikėtina, jog daugiau nei dešimtmetį trukęs gydymas ETV buvo svarbiausia priežastis, lėmusi realų funkcinį pasveikimą. Asmeniui taip pat nustatyti kiti mokslinėje literatūroje pateikiami prognoziniai pasveikimo veiksniai, apimantys vyresnį amžių, NASKL, infekcijos paūmėjimus. Vis dėlto, sunku įvertinti, ar šiuo atveju jie buvo nepriklausomai susiję su ilgalaikiu HBsAg išnykimu.

Iš pateikto klinikinio atvejo ir literatūros duomenų matyti, jog, esant tam tikroms sąlygoms, realus funkcinis pasveikimas gali būti pasiektas. Nepaisant to, šiuo metu visiškai (sterilus) pasveikimas nuo lėtinės HBV infekcijos, kai paciento organizme neaptinkama cccDNR ir į šeimininko genomą įterpta genetinė medžiaga, nėra galimas. Tai susiję su keletu priežasčių. Visų pirma, lėtinės infekcijos metu sutrinka šeimininko imuninis atsakas. Virusas skatina slopinamųjų receptorių raišką limfocitų paviršiuje, didina uždegimą palaikančių citokinų gamybą ir stabdo T limfocitų diferenciaciją. Šie procesai galiausiai lemia reiškinį, vadinamą T limfocitų išsekimu. Dėl neefektyvaus ląstelinio imuninio atsako daugėja viruso paveiktų šeimininko kepenų ląstelių, kuriose, vykstant įvairiems procesams, formuojasi nauji virionai, užtikrinantys HBV persistavimą. Kita svarbi priežastis – patogeno gebėjimas užtikrinti cccDNR, pagrindinio viruso transkripcijos šablono, išlikimą. cccDNR – tai ne vienkartinai susintetinta molekulė – jos atsargos nuolat papildomos ląstelėje vykstančio viruso replikacijos ciklo metu. cccDNR sintezė gali būti ilgą laiką palaikoma net ir neužkrečiant naujų hepatocitų, nes molekulė išlaiko savo stabilumą visą kepenų ląstelių gyvavimo laikotarpį. Virusų persistavimui gali būti svarbi ir į šeimininko genomą įterpta patogeno genetinė medžiaga. Nors integruota HBV-DNR negali užtikrinti viruso replikacijos procesų, ji svarbi tam tikrų genų produktų, ypač HBsAg, ekspresijai. HBsAg yra neinfekcinių viruso struktūrų, prisidedančių prie ląstelinio imuninio atsako išsekimo ir viruso išlikimo, sudedamoji dalis. Dar vienas svarbus veiksnys, dėl kurio visiškai pasveikimas neįmanomas, yra nepakankamas antivirusinės terapijos efektyvumas. NA, tokie kaip ETV, TDF, TAF, pakankamai veiksmingai slopina viruso replikaciją, lemia greitą viremijos mažėjimą, tačiau tiesiogiai neveikia cccDNR molekulės. Nors Peg-IFN- α pasižymi imunomoduliuojančiu veikimu ir gali turėti poveikį cccDNR, jis nėra pakankamai efektyvus. Skiriant vaistus galima atitolinti LHB komplikacijų pasireiškimą, tam tikrais atvejais net pasiekti realų funkcinį pasveikimą, tačiau dabartinė antivirusinė terapija negali užtikrinti svarbiausių viruso struktūrų pašalinimo ir visiško pasveikimo (12). Taigi, dėl

aprašytų veiksmų HBV genetinė medžiaga išlieka užkrėstuose hepatocituose, todėl, net pasiekus realų funkcinį pasveikimą, liga gali recidyvuoti, jei prarandama imuninė kontrolė.

Aprašytas atvejis, kai pacientui nustatytas ilgalaikis viruso paviršinio antigeno išnykimas, gali būti svarbus klinikinėje praktikoje. Visų pirma, analizuojant lėtine HBV infekcija sergančio paciento gydymo eigą matyti, kad tinkamos antivirusinės terapijos parinkimas gali užtrukti, o nesėkmingas gydymas ir jo nulemti ligos paūmėjimai ne visuomet siejami su bloga ligos prognoze. Tai rodo, kad klinikinėje praktikoje, nesant atsako į paskirtą antivirusinę terapiją, būtina išbandyti kitus prieinamus gydymo metodus. Antra, šis atvejis rodo, jog ilgalaikis ETV vartojimas gali ne tik atitolinti sunkių LHB komplikacijų, tokių kaip kepenų cirozė ar HCC pasireiškimą, bet taip pat lemti II–III laipsnio kepenų fibrozės regresiją ir prisidėti prie kepenų funkcijos atkūrimo. Tai rodo, kad paskyrus vaistus net tiems pacientams, kurie serga ilgą laiką, galima užtikrinti geresnę gyvenimo kokybę, o dešimtmečius trunkantis atsakingas NA (šiuo atveju ETV) vartojimas gali lemti šiuo metu optimaliausią gydymo baigtį – realų funkcinį pasveikimą. Ši informacija itin svarbi klinicistams, kurie turėtų užtikrinti ilgalaikį pacientų stebėjimą ir gydymą. Be to, žinių suteikimas apie realaus funkcinio pasveikimo galimybę, skiriant ilgalaikę antivirusinę terapiją, svarbus ir patiems pacientams. Taip prisidedama prie pacientų lūkesčių valdymo, nes suteikiama aiškesnė informaciją apie galimus gydymo rezultatus ir sergančiųjų vaidmenį juos įgyvendinant. Atsižvelgiant į tai, kad realus funkcinis pasveikimas, taikant gydymą NA, dažniau pasiekiamas praėjus dešimtmečiui ar daugiau nuo vaistų vartojimo pradžios, išlieka poreikis atlikti daugiau tyrimų su naujais, šiuo metu dar neprieinamais antivirusiniais vaistais. Svarbu įvertinti, kokie nauji preparatai ar jų deriniai galėtų užtikrinti didesnę realaus funkcinio pasveikimo dažnį per trumpesnę gydymo laiką.

IŠVADOS IR REKOMENDACIJOS

1. Hepatito B viruso replikacijos ciklo metu susidaręs uždaro žiedinės kovalentinės deoksiribonukleorūgšties (cccDNR) molekulių rezervuaras, užtikrinantis ilgalaikę virionų gamybą, kartu su viruso sukeliama specifinio šeimininko imuninio atsako slopinimu, būdingu ankstyvoje vaikystėje, sudaro pagrindą hepatito B viruso infekcijos chronizacijai.
2. Lėtinio hepatito B gydymui šiuo metu skiriamos dvi pagrindinės vaistų klasės: nukleoz(t)idų analogai, slopinantys viruso replikaciją, ir pegiliuotas interferonas alfa, pasižymintis imunomoduliacinėmis savybėmis. Antivirusinės terapijos baigtys apima visišką, idealų funkcinį, realų funkcinį ir dalinį funkcinį pasveikimą. Visiško ir idealaus funkcinio pasveikimo įgyvendinimas išlieka praktiškai neįmanomas dėl cccDNR stabilumo ir nepakankamo šiuolaikinės terapijos efektyvumo ją šalinant. Realus funkcinis pasveikimas, apibrėžiamas kaip ilgalaikis HBsAg išnykimas ir HBV-DNR

neaptikimas, yra optimaliausia gydymo baigtis, tačiau pasiekama tik 1 procentui gydymą gaunančių asmenų per metus. Dalinis funkcinis pasveikimas, kai HBsAg koncentracija kraujyje (serume) neviršija 100 tarptautinių vienetų mililitre, taip pat pagerina klinikinius rodiklius, yra lengviau pasiekiamas, bet nepatvarus. Siekiant pagerinti realaus funkcinio pasveikimo rodiklius, atliekami klinikiniai tyrimai, kuriuose analizuojamas šiuolaikinių vaistų derinių veiksmingumas ir naujų terapinių strategijų taikymo galimybės.

3. Realaus funkcinio pasveikimo tikimybę gali lemti tam tikri viruso ir šeimininko veiksniai. Iš viruso veiksnių svarbiausi yra nedidelė HBsAg koncentracija ar jos mažėjimas gydant vaistais, maža HBV-DNR koncentracija ir HBeAg serokonversija. Taip pat gali būti reikšmingi viruso A ir B genotipai. Vertinant šeimininko veiksnius, realaus funkcinio pasveikimo dažniui turi reikšmės vyresnis paciento amžius, ligos paūmėjimai, nealkoholinė suriebėjusių kepenų liga bei specifiniai žmogaus leukocitų antigenų vieno nukleotido genetiniai polimorfizmai. Pažymėtina, kad minėtų veiksnių prognozinė vertė skiriasi – tam tikri rodikliai įgauna reikšmę vertinant juos ne izoliuotai, o sąveikoje su kitais veiksniais.

4. Realus funkcinis pasveikimas aprašytame klinikiniame atvejuje tikėtina pasiektas dėl ilgalaikio entekaviro vartojimo. Tai atitinka mokslinėje literatūroje aprašomą nukleozidų analogų poveikį, pasireiškiantį po dešimtmečius truncančio vaistų skyrimo. Atsižvelgiant į tai, pacientai turėtų būti informuojami apie paskirto gydymo režimo laikymosi svarbą ir jų aktyvų vaidmenį ne tik užtikrinant efektyvią ligos kontrolę, bet ir gerinant ilgalaikius gydymo rezultatus. Aprašytame klinikiniame atvejuje šeimininko veiksniai, tokie kaip vyresnis paciento amžius, nealkoholinė suriebėjusių kepenų liga, infekcijos paūmėjimai, galėjo prisidėti prie gydymo sėkmės, nors jų nepriklausoma įtaka realiam funkciniam pasveikimui išlieka neaiški.

Baigiamojo darbo pagrindu parengti bei recenzuojamame moksliniame leidinyje „Laboratorinė medicina“ priimti publikavimui ir išspausdinti straipsniai:

1. Rožankevičiūtė, Emilija; Svetikas, Linas; Jančorienė, Ligita. Lėtinis hepatitas B: ar įmanomas visiškas pasveikimas? = Chronic hepatitis B: is complete recovery possible? // Laboratorinė medicina. Vilnius : Lietuvos laboratorinės medicinos draugija. ISSN 1392-6470. 2025, t. 27, Nr. 1(101), p. 25-36. Prieiga per internetą: <<https://zurnalas.lmd.lt/lt/straipsnis/visas/1297/2025>>. [Index Copernicus]

2. Rožankevičiūtė, Emilija; Svetikas, Linas; Jančorienė, Ligita. Naujos terapinės kryptys lėtinio hepatito B gydyme: tiesioginio poveikio antivirusiniai ir imuninės sistemos veiklą moduluojantys preparatai // Laboratorinė medicina. Vilnius : Lietuvos laboratorinės medicinos draugija. ISSN 1392-6470. 2025, [priimtas publikuoti], p. 1-2. [Index Copernicus]

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection [Internet]. [cited 2024 Nov 4]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240090903>
2. Hepatitis B [Internet]. [cited 2024 Nov 4]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
3. Hepatitis B - Annual Epidemiological Report for 2022 [Internet]. 2024 [cited 2024 Nov 4]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hepatitis-b-annual-epidemiological-report-2022>
4. Wang ZL, Zheng JR, Yang RF, Huang LX, Chen HS, Feng B. An Ideal Hallmark Closest to Complete Cure of Chronic Hepatitis B Patients: High-sensitivity Quantitative HBsAg Loss. *J Clin Transl Hepatol* [Internet]. 2023 Feb 28 [cited 2025 Jan 14];11(1):197–206. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9647097/>
5. Hong M, Bertoletti A. Tolerance and immunity to pathogens in early life: insights from HBV infection. *Semin Immunopathol* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2024 Nov 5];39(6):643–52. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0641-1>
6. Cornberg M, Lok ASF, Terrault NA, Zoulim F, 2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints Conference Faculty. Guidance for design and endpoints of clinical trials in chronic hepatitis B - Report from the 2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints Conference. *Hepatol Baltim Md*. 2019 Nov 12;
7. Gopalakrishna H, Ghany MG. Perspective on Emerging Therapies to Achieve Functional Cure of Chronic Hepatitis B. *Curr Hepatol Rep*. 2024 Jun;23(2):241–52.
8. Asandem DA, Segbefia SP, Kusi KA, Bonney JHK. Hepatitis B Virus Infection: A Mini Review. *Viruses*. 2024 May 3;16(5):724.
9. Iannacone M, Guidotti LG. Immunobiology and pathogenesis of hepatitis B virus infection. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2022 Jan [cited 2024 Nov 5];22(1):19–32. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41577-021-00549-4>
10. Zhao F, Xie X, Tan X, Yu H, Tian M, Lv H, et al. The Functions of Hepatitis B Virus Encoding Proteins: Viral Persistence and Liver Pathogenesis. *Front Immunol* [Internet]. 2021 Aug 12 [cited 2024 Nov 5];12. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2021.691766/full>
11. Seto WK, Lo YR, Pawlotsky JM, Yuen MF. Chronic hepatitis B virus infection. *The Lancet* [Internet]. 2018 Nov 24 [cited 2024 Nov 5];392(10161):2313–24. Available from: <https://www.thelancet.com/article/S0140-6736%2818%2931865-8/fulltext>
12. Elimination of the hepatitis B virus: A goal, a challenge - Pondé - 2024 - Medicinal Research Reviews - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2024 Nov 5]. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/med.22030?casa_token=MuQeA4AorXIAAAAA%3AUhRIPxQ8ugVazkdNw5Gm9GWZlw5Kc9QKwmUbHpiEkvsF2VtM2KA20-jnTVfnK5uFBMHJa7quM5aEmr8

13. Rehermann B. Toward a better understanding of chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Invest*. 2024 Oct 1;134(19):e185568.
14. Hsu HY, Chang MH. Hepatitis B Virus Infection in Children. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editors. *Liver Disease in Children* [Internet]. 5th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2021 [cited 2024 Nov 5]. p. 285–303. Available from: <https://www.cambridge.org/core/books/liver-disease-in-children/hepatitis-b-virus-infection-in-children/2BFC17D7E63B25DC6441D171E6F3BC93>
15. Costa JP, de Carvalho A, Paiva A, Borges O. Insights into Immune Exhaustion in Chronic Hepatitis B: A Review of Checkpoint Receptor Expression. *Pharm Basel Switz*. 2024 Jul 21;17(7):964.
16. Oh IS, Park SH. Immune-mediated Liver Injury in Hepatitis B Virus Infection. *Immune Netw* [Internet]. 2015 Aug 26 [cited 2024 Nov 6];15(4):191. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4553257/>
17. Li H, Ding P, Peng B, Ming YZ. Cross-talk between hepatic stellate cells and T lymphocytes in liver fibrosis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2024 Nov 6];20(3):207–14. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S149938722100076X>
18. Nishikawa H, Kim SK, Asai A. Liver Carcinogenesis Suppression in Chronic Hepatitis B in the Nucleoside Analogues Era. *Vivo Athens Greece*. 2024;38(1):40–7.
19. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017 Aug;67(2):370–98.
20. Pollicino T, Caminiti G. HBV-Integration Studies in the Clinic: Role in the Natural History of Infection. *Viruses*. 2021 Feb 26;13(3):368.
21. Hepatitis-B virus: replication cycle, targets, and antiviral approaches - ScienceDirect [Internet]. [cited 2024 Nov 6]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1879625723000603>
22. Jeng WJ, Lok AS. Should Treatment Indications for Chronic Hepatitis B Be Expanded? *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2021 Oct;19(10):2006–14.
23. Tao Y, Wu D, Zhou L, Chen E, Liu C, Tang X, et al. Present and Future Therapies for Chronic Hepatitis B. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1179:137–86.
24. Yardeni D, Chang KM, Ghany MG. Current Best Practice in Hepatitis B Management and Understanding Long-term Prospects for Cure. *Gastroenterology*. 2023 Jan;164(1):42-60.e6.
25. Li J, Liu S, Zang Q, Yang R, Zhao Y, He Y. Current trends and advances in antiviral therapy for chronic hepatitis B. *Chin Med J (Engl)*. 2024 Jun 28;
26. Ghany MG, Buti M, Lampertico P, Lee HM, 2022 AASLD-EASL HBV-HDV Treatment Endpoints Conference Faculty. Guidance on treatment endpoints and study design for clinical trials aiming to achieve cure in chronic hepatitis

- B and D: Report from the 2022 AASLD-EASL HBV-HDV Treatment Endpoints Conference. *Hepatology* Baltimore. 2023 Nov 1;78(5):1654–73.
27. Suzuki F, Hosaka T, Suzuki Y, Sezaki H, Akuta N, Fujiyama S, et al. Long-term outcome of entecavir treatment of nucleos(t)ide analogue-naïve chronic hepatitis B patients in Japan. *J Gastroenterol*. 2019 Feb;54(2):182–93.
 28. Ko KL, To WP, Mak LY, Seto WK, Ning Q, Fung J, et al. A large real-world cohort study examining the effects of long-term entecavir on hepatocellular carcinoma and HBsAg seroclearance. *J Viral Hepat*. 2020 Apr;27(4):397–406.
 29. Hsu YC, Yeh ML, Wong GLH, Chen CH, Peng CY, Buti M, et al. Incidences and Determinants of Functional Cure During Entecavir or Tenofovir Disoproxil Fumarate for Chronic Hepatitis B. *J Infect Dis*. 2021 Dec 1;224(11):1890–9.
 30. Lee IC, Yang SS, Lee CJ, Su CW, Wang YJ, Lan KH, et al. Incidence and Predictors of HBsAg Loss After Peginterferon Therapy in HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B: A Multicenter, Long-term Follow-up Study. *J Infect Dis*. 2018 Aug 24;218(7):1075–84.
 31. Choi HSJ, van Campenhout MJH, van Vuuren AJ, Krassenburg LAP, Sonneveld MJ, de Knecht RJ, et al. Ultra-Long-term Follow-up of Interferon Alfa Treatment for HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2021 Sep;19(9):1933-1940.e1.
 32. Potential capacity of interferon- α to eliminate covalently closed circular DNA (cccDNA) in hepatocytes infected with hepatitis B virus - PubMed [Internet]. [cited 2024 Nov 7]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33845868/>
 33. Shi Z, Zheng H, Han M, Hu J, Hu Y, Li X, et al. Durability of Hepatitis B surface antigen seroclearance in patients experienced nucleoside analogs or interferon monotherapy: A real-world data from Electronic Health Record. *Genes Dis*. 2023 May;10(3):1019–28.
 34. Su TH, Liu CJ. Combination Therapy for Chronic Hepatitis B: Current Updates and Perspectives. *Gut Liver* [Internet]. 2017 May 12 [cited 2024 Nov 7];11(5):590. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5593320/>
 35. Marcellin P, Ahn SH, Ma X, Caruntu FA, Tak WY, Elkashab M, et al. Combination of Tenofovir Disoproxil Fumarate and Peginterferon α -2a Increases Loss of Hepatitis B Surface Antigen in Patients With Chronic Hepatitis B. *Gastroenterology* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2024 Nov 7];150(1):134-144.e10. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508515014298>
 36. Ashgar HA, Peedikayil MC, Quaiz MA, Sohaibani FA, Fadda AA, Khan MQ, et al. Switching to PegIFN α -2b leads to HBsAg loss in patients with low HBsAg levels and HBV DNA suppressed by NAs. *Sci Rep. Saudi J Gastroenterol Off J Saudi Gastroenterol Assoc* [Internet]. 2017 Jun [cited 2024 Nov 7];23(3):190. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5470379/>
 37. Huang J, Zhang K, Chen W, Liao J, Luo X, Chen R. Switching to PegIFN α -2b leads to HBsAg loss in patients with low HBsAg levels and HBV DNA suppressed by NAs. *Sci Rep* [Internet]. 2017 Oct 17 [cited 2024 Nov 7];7(1):13383. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13383-0>

38. Noverati N, Yan V, Jun JW, Halegoua-DeMarzio D, Hann HW. The Long Game: A Functional Cure Is Possible with Nucleoside Analogues and the Tincture of Time. *Livers* [Internet]. 2023 Sep [cited 2024 Nov 7];3(3):325–30. Available from: <https://www.mdpi.com/2673-4389/3/3/24>
39. Spyrou E, Smith CI, Ghany MG. Hepatitis B: Current Status of Therapy and Future Therapies. *Gastroenterol Clin North Am* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2024 Nov 8];49(2):215–38. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889855320300030>
40. Jeng WJ, Lok AS. How to achieve a functional cure for chronic hepatitis B infection. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2024 Jun [cited 2025 Jan 16];23(1):e0134. Available from: https://journals.lww.com/cld/fulltext/2024/01010/how_to_achieve_a_functional_cure_for_chronic.43.aspx
41. Hui RWH, Mak LY, Seto WK, Yuen MF. RNA interference as a novel treatment strategy for chronic hepatitis B infection. *Clin Mol Hepatol*. 2022 Jul;28(3):408–24.
42. Dusheiko G, Agarwal K, Maini MK. New Approaches to Chronic Hepatitis B. *N Engl J Med*. 2023 Jan 5;388(1):55–69.
43. Tang Y, Liang H, Zeng G, Shen S, Sun J. Advances in new antivirals for chronic hepatitis B. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2022 Mar 5 [cited 2025 Feb 17];135(5):571–83. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8920451/>
44. Pawlotsky JM. Virological markers for clinical trials in chronic viral hepatitis. *JHEP Rep* [Internet]. 2024 Nov 1 [cited 2024 Nov 8];6(11):101214. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589555924002180>
45. Yeo YH, Ho HJ, Yang HI, Tseng TC, Hosaka T, Trinh HN, et al. Factors Associated With Rates of HBsAg Seroclearance in Adults With Chronic HBV Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2019 Feb;156(3):635–646.e9.
46. Moini M, Fung S. HBsAg Loss as a Treatment Endpoint for Chronic HBV Infection: HBV Cure. *Viruses* [Internet]. 2022 Mar 22 [cited 2024 Nov 8];14(4):657. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9029793/>
47. Ye J, Chen J. Interferon and Hepatitis B: Current and Future Perspectives. *Front Immunol* [Internet]. 2021 Sep 7 [cited 2024 Nov 8];12:733364. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8452902/>
48. Kumar M, Pahuja S, Khare P, Kumar A. Current Challenges and Future Perspectives of Diagnosis of Hepatitis B Virus. *Diagnostics* [Internet]. 2023 Jan 19 [cited 2024 Nov 9];13(3):368. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9914745/>
49. Lin TC, Chiu YC, Chiu HC, Liu WC, Cheng PN, Chen CY, et al. Clinical utility of hepatitis B surface antigen kinetics in treatment-naïve chronic hepatitis B patients during long-term entecavir therapy. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2018 Feb 14 [cited 2024 Nov 9];24(6):725. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5807675/>
50. Mak LY, Wong DKH, Cheung KS, Seto WK, Lai CL, Yuen MF. Review article: hepatitis B core-related antigen (HBcrAg): an emerging marker for chronic hepatitis B virus infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Jan;47(1):43–54.

51. Clinical significance of hepatitis B virus genotypes - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Nov 9]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-significance-of-hepatitis-b-virus-genotypes>
52. Rajoriya N, Combet C, Zoulim F, Janssen HLA. How viral genetic variants and genotypes influence disease and treatment outcome of chronic hepatitis B. Time for an individualised approach? *J Hepatol*. 2017 Dec;67(6):1281–97.
53. Silva CF da, Keeshan A, Cooper C. Hepatitis B virus genotypes influence clinical outcomes: A review. *Can Liver J* [Internet]. 2023 Oct 30 [cited 2024 Nov 9];6(3):347. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10652982/>
54. Taniguchi H, Iwasaki Y, Aimi M, Shimazaki G, Moriya A. Clinical features of chronic hepatitis B patients with low hepatitis B surface antigen levels and determinants of hepatitis B surface antigen seroclearance. *JGH Open Access J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Aug;4(4):698–706.
55. Wu JF, Tai CS, Chang KC, Chen YJ, Hsu CT, Chen HL, et al. Predictors of Functional Cure of Chronic Hepatitis B Virus Infection: A Long-Term Follow-Up Study. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2024 Aug 28;S1542-3565(24)00774-2.
56. Liu H, Chen S, Liu X, Lou J. Effect of S-region mutations on HBsAg in HBsAg-negative HBV-infected patients. *Virol J* [Internet]. 2024 Apr 23 [cited 2024 Nov 9];21:92. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11040738/>
57. Liaw YF. Hepatitis B flare: the good, the bad and the ugly. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2022 Dec 2 [cited 2024 Nov 9];16(11–12):1043–51. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/citedby/10.1080/17474124.2022.2156338>
58. Jeng WJ, Chen YC, Liaw YF. Great and rapid HBsAg decline in patients with on-treatment hepatitis flare in early phase of potent antiviral therapy. *J Viral Hepat* [Internet]. 2018 [cited 2024 Nov 9];25(4):421–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jvh.12833>
59. Choi HSJ, Sonneveld MJ, Farag MS, Brouwer WP, Brakenhoff SM, Hirode G, et al. Effects of on-treatment ALT flares on serum HBsAg and HBV RNA in patients with chronic HBV infection. *J Viral Hepat*. 2021 Dec;28(12):1729–37.
60. Ghany MG, Feld JJ, Chang KM, Chan HLY, Lok ASF, Visvanathan K, et al. Serum alanine aminotransferase flares in chronic hepatitis B infection: the good and the bad. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Apr;5(4):406–17.
61. Chen CH, Hung CH, Wang JH, Lu SN, Hu TH, Lee CM. Long-term incidence and predictors of hepatitis B surface antigen loss after discontinuing nucleoside analogues in noncirrhotic chronic hepatitis B patients. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2024 Nov 9];24(9):997–1003. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X17306882>
62. Jeng WJ, Chen YC, Chien RN, Sheen IS, Liaw YF. Incidence and predictors of hepatitis B surface antigen seroclearance after cessation of nucleos(t)ide analogue therapy in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatol Baltim Md*. 2018 Aug;68(2):425–34.

63. Tseng CH, Chen TH, Wu JL, Lee TY, Borghi JA, Lin JT, et al. Serious adverse events after cessation of nucleos(t)ide analogues in individuals with chronic hepatitis B: A systematic review and meta-analysis. *JHEP Rep Innov Hepatol*. 2023 Jan;5(1):100617.
64. Zarghamravanbakhsh P, Frenkel M, Poretsky L. Metabolic causes and consequences of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metab Open* [Internet]. 2021 Nov 16 [cited 2024 Nov 9];12:100149. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8626571/>
65. Yu MW, Lin CL, Liu CJ, Wu WJ, Hu JT, Huang YW. Metabolic-Associated Fatty Liver Disease, Hepatitis B Surface Antigen Seroclearance, and Long-Term Risk of Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B. *Cancers* [Internet]. 2022 Dec 6 [cited 2024 Nov 9];14(23):6012. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9736898/>
66. Mao X, Cheung KS, Peng C, Mak LY, Cheng HM, Fung J, et al. Steatosis, HBV-related HCC, cirrhosis, and HBsAg seroclearance: A systematic review and meta-analysis. *Hepatol Baltim Md*. 2023 May 1;77(5):1735–45.
67. Tourkochristou E, Assimakopoulos S, Thomopoulos K, Marangos M, Triantos C. NAFLD and HBV interplay - related mechanisms underlying liver disease progression. *Front Immunol*. 2022 Dec 5;13.
68. Mak LY, Hui RWH, Fung J, Liu F, Wong DKH, Cheung KS, et al. Diverse effects of hepatic steatosis on fibrosis progression and functional cure in virologically quiescent chronic hepatitis B. *J Hepatol* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2024 Nov 9];73(4):800–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827820303615>
69. Markov PV, Pybus OG. Evolution and Diversity of the Human Leukocyte Antigen(HLA). *Evol Med Public Health* [Internet]. 2015 Jan 10 [cited 2024 Nov 9];2015(1):1. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4315060/>
70. Mohammadi H, Alavian SM, Sharafi H. Association of single nucleotide polymorphisms in immune-related genes with spontaneous HBsAg seroconversion: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2024 Nov 9];110:108982. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576922004660>
71. Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Fukushima T, Kawamura Y, Sezaki H, et al. HLA-DP genes polymorphisms associate with hepatitis B surface antigen kinetics and seroclearance during nucleot(s)ide analogue therapy. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2015 Apr;35(4):1290–302.
72. Hees SV, Chi H, Hansen B, Bourgeois S, Vlierberghe HV, Sersté T, et al. Caucasian Ethnicity, but Not Treatment Cessation Is Associated with HBsAg Loss Following Nucleos(t)ide Analogue-Induced HBeAg Seroconversion. *Viruses* [Internet]. 2019 Jul 26 [cited 2024 Nov 9];11(8):687. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6723144/>
73. Nguyen LH, Hoang J, Nguyen NH, Vu VD, Wang C, Trinh HN, et al. Ethnic Differences in Incidence of Hepatitis B Surface Antigen Seroclearance in a Real-Life Multicenter Clinical Cohort of 4,737 Chronic Hepatitis B Patients. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2024 Nov 9];44(4):390. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5316284/>

- 74.Koukoulioti E, Brodzinski A, Mihm U, Sarrazin C, Jung MC, Schott E, et al. Risk factors for resistance development against lamivudine during long-term treatment of chronic hepatitis B virus infections. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jul;31(7):845–52.
- 75.Seto WK, Cheung KS, Wong DKH, Huang FY, Fung J, Liu KSH, et al. Hepatitis B surface antigen seroclearance during nucleoside analogue therapy: surface antigen kinetics, outcomes, and durability. *J Gastroenterol*. 2016 May;51(5):487–95.
- 76.Suzuki F, Hosaka T, Suzuki Y, Sezaki H, Akuta N, Fujiyama S, et al. Clinical outcome after cessation of nucleos(t)ide analog treatment in chronic hepatitis B patients who achieved HBsAg seroclearance. *J Gastroenterol* [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2024 Nov 10];59(1):34–44. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00535-023-02046-y>
- 77.Wu SD, Liu LL, Cheng JL, Liu Y, Cheng LS, Wang SQ, et al. Longitudinal monitoring of liver fibrosis status by transient elastography in chronic hepatitis B patients during long-term entecavir treatment. *Clin Exp Med*. 2018 Aug;18(3):433–43.
- 78.Chon YE, Kim SU, Seo YS, Lee HW, Lee HA, Kim MN, et al. Long-term effects of entecavir and tenofovir treatment on the fibrotic burden in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022 Jan;37(1):200–7.
- 79.Lam YF, Seto WK, Wong D, Cheung KS, Fung J, Mak LY, et al. Seven-Year Treatment Outcome of Entecavir in a Real-World Cohort: Effects on Clinical Parameters, HBsAg and HBcrAg Levels. *Clin Transl Gastroenterol* [Internet]. 2017 Oct 26 [cited 2024 Nov 11];8(10):e125. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5666122/>
- 80.Boeijsen LL, Spaan M, Boonstra A. The effects of nucleoside/nucleotide analogues on host immune cells: the baseline for future immune therapy for HBV? *Antivir Ther*. 2020;25(4):181–91.

PRIEDAI

1 Priedas. Publikavimui priimtų straipsnių pažymos



2025-03-14 Nr. S-25- 06

Emilija Rožankevičiūtė, Linas Svetikas, Ligita Jančorienė

Straipsnis

LĖTINIS HEPATITAS B: AR ĮMANOMAS VISIŠKAS PASVEIKIMAS?

Priimtas spaudai:

į recenzuojamą ("Valstybės žinios" 2000, Nr. 98), įtrauktą į *Index Copernicus* (<https://journals.indexcopernicus.com/>) tarptautinę duomenų bazę (nuo 2006 m.) žurnalą „Laboratorinė medicina“ (<https://zurnalas.lmd.lt/>)

2025, tomas 27, Nr. 1(101)

Žurnalo „Laboratorinė medicina“

Mokslinė redaktorė



Doc. V. Jablonskienė

2025-03-14 Nr. S-25- *24*

Emilija Rožankevičiūtė, Linas Svetikas, Ligita Jančorienė

Straipsnis

NAUJOS TERAPINĖS KRYPTYS LĖTINIO HEPATITO B GYDYME: TIESIOGINIO POVEIKIO ANTIVIRUSINIAI IR IMUNINĖS SISTEMOS VEIKLĄ MODULIUOJANTYS PREPARATAI

Priimtas spaudai:

į recenzuojamą ("Valstybės žinios" 2000, Nr. 98), įtrauktą į *Index Copernicus*
(<https://journals.indexcopernicus.com/>) tarptautinę duomenų bazę (nuo 2006 m.) žurnalą
„Laboratorinė medicina“ (<https://zurnalas.limd.lt/lt>)

2025, tomas 27, Nr. 2(102)

Žurnalo „Laboratorinė medicina“

Mokslinė redaktorė



Doc. V. Jablonskienė

Uždaroji akcinė bendrovė
Laboratorinė medicina
Mykolo Marcinkevičiaus g. 1-2,
08433 Vilnius

Tel.: +370 5 210 8844
www.laboratorine-medicina.lt
El. p. info@laboratorine-medicina.lt

Duomenys kaupiami ir saugomi
Juridinių asmenų registre
Kodas 124635920
PVM mokesčio kodas
LT100001092010

ORIGINALAS NEBUS SIUNČIAMAS



VIEŠOJI ĮSTAIGA
VILNIAUS UNIVERSITETO LIGONINĖ
SANTAROS KLINIKOS

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto
Dekanui prof. D. Jatužiui
mf@mf.vu.lt

2024-07-01 Nr. SR- 4310
2024-06-27 Nr. GR-5969

emilija.rozankeviciute@mf.stud.vu.lt

DĖL MOKSLINIO TYRIMO

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos sutinka, kad Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto V kurso medicinos studijų programos studentė **Emilija Rožankevičiūtė** rengdama mokslinį darbą „Lėtinis hepatitas B: ar galimas pasveikimas? Klinikinio atvejo pristatymas ir literatūros apžvalga“ būtų naudojami nuasmeninti prašyme pateikto paciento duomenys. Už studentei teikiamų duomenų apimtį ir konfidencialumo užtikrinimą atsakinga darbo vadovė L. Jančorienė.

Konfidencialios informacijos naudojimas turi būti užtikrintas.

Direktorė valdymui

Jolita Jakutienė

M. Skardžiūtė mingaile.skardziute@santa.lt

Santariškių g. 2,
LT-08406 Vilnius

Tel. +370 5 236 5000
Faks. +370 5 236 5111

Interneto svetainė: santa.lt
El p. info@santa.lt

Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre,
kodas 124364561, PVM mokėtojo kodas LT243645610