

Lėtinis hepatitas B: ar įmanomas visiškas pasveikimas?

Emilija Rožankevičiūtė¹, Linas Svetikas², Ligita Jančorienė²

¹ Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Faculty of Medicine Vilnius University

² Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos

instituto Infekcinių ligų ir dermatovenerologijos klinika

Clinic of Infectious Diseases and Dermatovenerology, Institute of Clinical Medicine, Faculty of Medicine Vilnius University

El.paštas: ligita.jancorienė@santa.lt

Santrauka

Įvadas. Lėtinis hepatitas B (LHB) 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), integruotos į šeimininko kepenų ląstelės genomą. Realus funkcinis pasveikimas laikomas optimaliu terapiniu tikslu, nors jis klinikinėje praktikoje nustatomas retai.

Darbo tikslas ir metodai. Literatūros apžvalgos pagrindu įvertinti hepatito B viruso (HBV) savybes, infekcijos natūralią eigą, polinkį į chronizaciją ir kepenų ligos progresavimą bei galimybes pasiekti realų funkcinį ir visišką (sterilų) pasveikimą. Mokslinės literatūros paieška atlikta naudojant *Pubmed*, *Google Scholar*, *ScienceDirect*, *UptoDate* duomenų bazes. Paieškai naudoti reikšminiai žodžiai ir jų deriniai. Analizuoti moksliniai tyrimai ir gairės, publikuoti ne vėliau nei prieš 10 metų.

Rezultatai. Straipsnyje aprašomos pagrindinės HBV savybės, ligos natūrali eiga ir viruso bei šeimininko veiksniai,

prisidedantys prie infekcijos chronizacijos, įskaitant gebėjimą išvengti imuninės sistemos poveikio, bei veiksniai, lemiantys realų funkcinį pasveikimą. Pažymima, kad dabartinių LHB 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, LHB gydymas turi būti tęsiamas visą gyvenimą, siekiant išlaikyti infekcijos kontrolę. Straipsnyje detalai aptariama terminologija, skirta LHB gydymo tikslams apibūdinti. Šiuo metu terapiniu tikslu laikomas realus funkcinis pasveikimas, apibrėžiamas kaip ilgalaikis HBV paviršinio antigeno (HBsAg) netekimas su serokonversija ar be jos ir neaptinkama HBV-DNR serume baigus gydymą. Nors terminas „visiškas pasveikimas“ teikia vilties, sterilizuojantis LHB išgydymas artimiausiu metu yra nepasiekiamas. Straipsnyje aprašomos naujos gydymo strategijos, kuriomis siekiama padidinti esamų gydymo metodų efektyvumą. Tai apima antivirusinių vaistų derinius su imunomoduliatoriais ir naujus vaistus, nukreiptus į specifinius viruso replikacijos ciklo etapus.

Išvados. Nors funkcinis pasveikimas išlieka ambicingu tikslu, besitęsiantys kombinuotų gydymo metodų ir naujų antivirusinių vaistų kūrimo tyrimai suteikia vilties ateityje turėti veiksmingesnį LHB gydymą, pajėgų visiškam steriliam pasveikimui pasiekti.

Reikšminiai žodžiai: cccDNR, HBV-DNR, antivirusinė terapija, nukleozidų analogai, pegiliuotas interferonas alfa, HBsAg serokonversija, visiškas (sterilus) pasveikimas.

ĮVADAS

Hepatito B viruso (HBV) 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 ilgainiui ji lemia kepenų uždegimo sukeltą progresavimą į kepenų cirozę ar hepatoceliulinę karcinomą (HCC). Tai sunkios ligos komplikacijos, galinčios tapti mirties priežastimi. PSO duomenimis, 2022 m. pasaulyje buvo nustatyta 1,2 mln. naujų HBV infekcijos atvejų, o bendras lėtine HBV infekcija užsikrėtusių asmenų skaičius siekė 254 mln. [1]. 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 [2]. 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 [3], bet ir formuojant aplinką, slopinančią šeimininko imuninį atsaką. Šis reiškinys, vadinamas T limfocitų išsekimu [4], 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 %. Kita vertus, suaugusiųjų grupėje minėta rizika neviršija 5 %. Amžiaus skirtumais pagrįsta imuninės sistemos reakcija paaiškina, kodėl lėtinės HBV infekcijos našta yra didžiausia tarp užsikrėtusių naujagimių [5]. HBV imunopatogenezės kompleksiskumas išryškino poreikį apibrėžti galimas lėtinės HBV infekcijos gydymo baigtis ir įgyvendinimo galimybes. Idealiu gydymo tikslu laikomas visiškas (sterilus) 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. Nepaisant to, dėl unikalių cccDNR savybių minėtos gydymo baigtys praktiškai nepasiekiamos 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 nutraukimo ir HBV-DNR koncentracijos sumažėjimas iki nenustatomo lygio. Vertinant biopsijos rezultatus, tokių pacientų kepenų audinyje išlieka tiek cccDNR, tiek genomine HBV-DNR. Realus funkcinis pasveikimas taip pat siejamas su mažesne klinikinių komplikacijų (cirozės ir kepenų ląstelių karcinomos – 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 – nukleozidų analogams (NA) ir pegiliuotam interferonui alfa (Peg-IFN- α). Gydymo siekiamybė yra užtikrinti terapinių tikslų įgyvendinimą, įskaitant ilgalaikį HBV replikacijos slopinimą, hepatito B e antigeno (HBeAg) išnykimą ir serokonversiją, HBsAg išnykimą, ligos progresavimo prevenciją, kepenų histologinių pokyčių pagerėjimą, gyvenimo kokybės gerinimą bei transmisijos prevenciją [6]. Nepaisant to, taikant esamas gydymo strategijas HBsAg išnykimas nustatomas tik apie 1 % lėtinės HBV infekcijos nešiotų per metus. Tai sunkina siekti kitų esminių gydymo tikslų. Pakankamai mažas šiuolaikinės terapijos efektyvumas skatina kurti naujus tiesioginio poveikio antivirusinius ir šeimininko imuninį atsaką moduliuojančius medikamentus. Inovatyvios

gydymo strategijos siekia padidinti terapinį veiksmingumą, mažinti viruso išlikimo rezervuarus ir skatinti ilgalaikį bei patvarų imuninės sistemos atsaką prieš HBV. Dėl iškylančių 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 nutraukimo. 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].

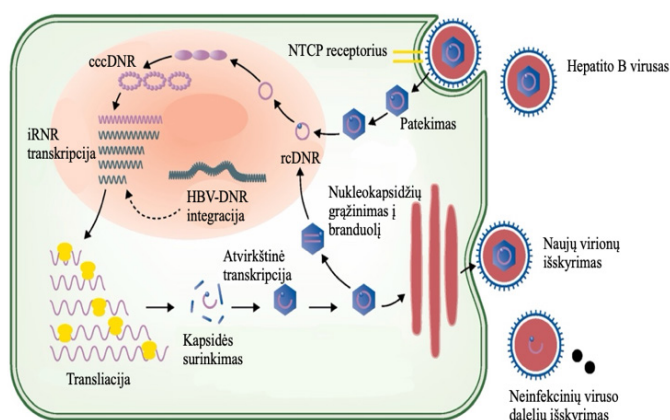
Darbo tikslas – literatūros apžvalgos pagrindu įvertinti HBV savybes, infekcijos natūralią eigą, polinkį į chronizaciją ir kepenų ligos progresavimą bei galimybes pasiekti realų funkcinį ir visišką (sterilų) pasveikimą.

TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI

Mokslinės literatūros paieška atlikta naudojant *Pubmed*, *Google Scholar*, *ScienceDirect*, *UptoDate* duomenų bazines. Paieškai naudoti reikšminiai žodžiai ir jų deriniai. Analizuoti moksliniai tyrimai ir gairės, publikuoti ne vėliau nei prieš 10 metų.

Hepatito B viruso 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) (1 pav.). Po kontakto su hepatocitu viruso nukleokapsidė patenka į kepenų ląstelės citoplazmą, iš kurios patogeno genetinė medžiaga pernešama į ląstelės branduolį [8]. HBV genomą sudaro iš dalies dvigubai susivijusi DNR molekulė (angl. *relaxed circular DNA* – rcDNR), kurią hepatocito branduolyje DNR polimerazė paverčia į visiškai dvigubai susivijusią DNR molekulę – cccDNR (1 pav.) [8]. Nors ši molekulė nėra integruojama į šeimininko genomą, ji laikoma pagrindiniu HBV transkripcijos šablonu, reikalingu visų viruso RNR sintezei [9]. Replikacijos ciklo metu 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 (1 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. HBV genetinė medžiaga gali būti įterpta ir į šeimininko genomą. 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 [8].



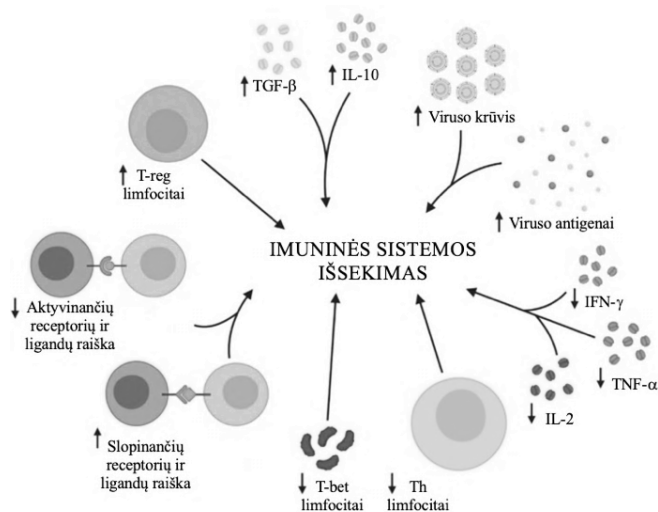
1 pav. Hepatito B viruso replikacijos ciklas [10]

Fig. 1. Life cycle of hepatitis B virus [10]

cccDNA – uždara žiedinė kovalentinė deoksiribonukleino rūgšties molekulė; NTCP – nuo natrio priklausomas taurocholato bendros pernašos polipeptidas; rcDNA – iš dalies dvigubai susivijusi deoksiribonukleino rūgšties molekulė; iRNA – informacinė ribonukleino rūgšties molekulė; HBV-DNR – hepatito B viruso deoksiribonukleino rūgšties molekulė.

Hepatito B viruso sąveika su šeimininko imunine sistema

Šiuo metu 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. Bendrai šis reiškinys vadinamas T limfocitų išsekimu (2 pav.) ir yra savita HBV imunopatogenezės ypatybė.



2 pav. Mechanizmai, lemiantys imuninės sistemos išsekimą [11]

Fig. 2. Mechanisms driving immune system exhaustion [11]

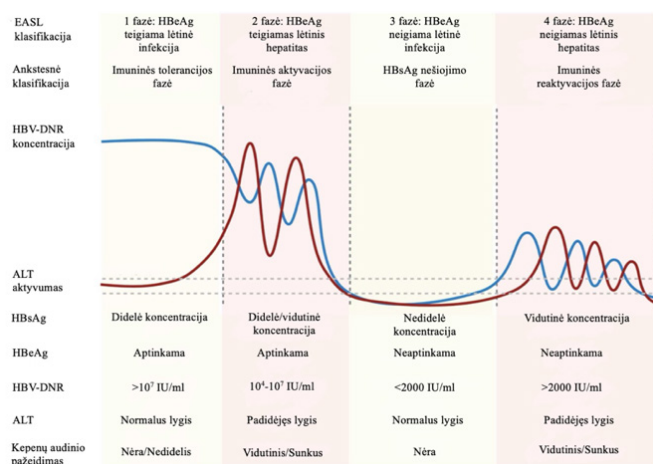
Kai kurie tyrimai parodė, jog užsitęsusi T limfocitų ekspozicija su dideliu viruso antigenų kiekiu yra esminis veiksnys, lemiantis ląstelių išsekimą. Šiuo atveju svarbus vaidmuo tenka siūlinėms ir sferinėms viruso dalelėms, kurių serume aptinkama nepalyginti daugiau nei infekcinių virionų. Nors dalelių sudėtyje nėra nukleokapsidės, didelis

kiekis viruso apvalkale esančio HBsAg sukelia slopinamąjį poveikį imuninei sistemai. Esant lėtinei infekcijai susilpnėja ir specifinis B limfocitų atsakas. Sutrinkdama pirmtakų diferenciacija į plazmines ląsteles, todėl gaminamas nepakankamas antikūnų (anti-HBs) kiekis [4]. 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 %), lyginant su tais, kurie užsikrečia būdami 1–5 metų amžiaus (20–30 %) ar suaugę (mažiau nei 5 %) [5].

Natūrali lėtinės hepatito B viruso 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 Europos kepenų ligų tyrimų asociacijos (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 [12].

Pirmajai fazei būdinga, jog užsikrėtusiojo organizme aptinkamas HBeAg ir nustatoma labai didelė HBV-DNR koncentracija. Alanino aminotransferazės (ALT) aktyvumas kraujyje išlieka normalus, o kepenų audinyje nenustatomi arba aptinkami silpni 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 [13]. 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, aiškiai sumažėti HBV-DNR koncentracija, ALT aktyvumas bei kepenų audinio pažeida. Tokiu atveju nustatoma HBeAg neigiamą lėtinę infekciją. Šioje fazėje ligos progresavimo į cirozę ar pirminį kepenų vėžį rizika yra nedidelė, o spontaniškas HBsAg serokonversija gali įvykti 1–3 % pacientų per metus. Kitiems asmenims infekcijos suvaldyti nepavyksta ir ji progresuoja į HBeAg neigiamą lėtinį hepatitą. Jo metu aptinkama antikūnų 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 [12]. Šioje fazėje lėtinės ligos progresavimo į kepenų cirozę penkerių metų rizika siekia 8–20 %. Esant HBeAg neigiamam lėtiniam hepatitui spontaniškas ligos remisijos tikimybė yra maža [1]. Serologinių ir histologinių rodiklių kitimai skirtingose infekcijos fazėse apibendrinti schemoje (3 pav.).



3 pav. Natūrali hepatito B infekcijos eiga [14]

Fig. 3. Natural history of hepatitis B infection [14]

Lėtinio hepatito B gydymas: antivirusiniai vaistai

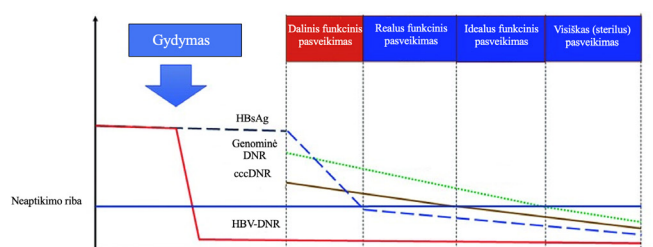
Šiuo metu LHB gydymui yra patvirtintos dvi vaistų klases: NA ir Peg-IFN- α . Antivirusinė terapija pasirenkama įvertinus tyrimų rodiklius bei papildomus su pacientu susijusius veiksnius [15].

Entekaviras (ETV), tenofoviro dizoproksilis (TDF) ir tenofoviro alafenamidas (TAF) yra pirmo pasirinkimo NA, turintys aukštą HBV atsparumo slenkstį [15]. 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 dekompenzuota 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 [16]. 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 savaites. Svarbus Peg-IFN- α skyrimo privalumas – pakankamai dažna HBeAg serokonversija, nustatoma daugiau nei 30 % 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 dekompenzuota kepenų ciroze, ir negali būti skiriamas nėščioms moterims [16].

Lėtinės hepatito B viruso infekcijos gydymo baigtys ir vaistų efektyvumo vertinimas

EASL ir Amerikos kepenų ligų tyrimų asociacijos (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 (4 pav.) [17]. 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 [16, 18]. 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 [17]. 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 genomine HBV-DNR, tačiau jų aktyvumas yra slopinamas šeimininko imuninės sistemos. Tai paaiškina, kodėl esant imunosupresijos būklei galimas lėtinės HBV infekcijos recidyvas [17]. HBsAg praradimas yra siejamas su sumažėjusia tokių LHB komplikacijų, kaip cirozė ir HCC, išsivystymo rizika [7]. Nors realus funkcinis pasveikimas gali būti pasiekiamas taikant šiuolaikinę antivirusinę terapiją, jis nustatomas tik nedidelei daliai lėtinę infekciją sergančių asmenų. Apskaičiuota, jog metinis HBV paviršinio antigeno praradimo dažnis siekia apie 1 % [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 (4 pav.), kuriam esant aptinkama nedidelė HBsAg koncentracija (<100 TV/ml) bei nenustatoma HBV-DNR, praėjus 6 mėn. nuo gydymo pabaigos.



4 pav. Lėtinės hepatito B viruso infekcijos baigtys [3]

Fig. 4. Outcomes of chronic hepatitis B infection [3]

Dalinis funkcinis pasveikimas – HBsAg (+), serumo HBV-DNR (-), genomine HBV-DNR (+), cccDNR (+);

Realus funkcinis pasveikimas – HBsAg (-), serumo HBV-DNR (-), genomine HBV-DNR (+), cccDNR (+);

Idealus funkcinis pasveikimas – HBsAg (-), serumo HBV-DNR (-), genomine HBV-DNR (+), cccDNR (-);

Visiškas (sterilus) pasveikimas – HBsAg (-), serumo HBV-DNR (-), genomine HBV-DNR (-), cccDNR (-).

Konferencijoje ši idėja sulaukė pritarimo, ir buvo nuspręsta, kad tarpiniai tikslai, papildantys realaus funkcinio pasveikimo siekį, gali būti naudingi. Nors ilgalaikis HBsAg praradimas 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 [19].

Kaip jau minėta, mokslinėje literatūroje pabrėžiama, kad LHB gydymui skirti vaistai pasižymi gana nedideliu efektyvumu. Tai patvirtina keli tyrimai, atlikti su pacientais, gydytais NA (1 lentelė).

1 lentelė. Tyrimų, vertinančių nukleozidų analogų efektyvumą lėtinio hepatito B gydymui, duomenys

Table 1. Data from studies assessing the therapeutic efficacy of nucleoside analogs in chronic hepatitis B management

	Gydymas	Tiriamųjų skaičius (n)	Stebėjimo laikas (metai)	Metinis HBsAg išnykimo dažnis (%)	Suminis HBsAg išnykimo dažnis (%)
Suzuki ir kt. 2019 [20]	ETV	1094	10	0,2	3,7
Ko ir kt. 2020 [21]	ETV	1225	10	–	5,2
Hsu ir kt. 2021 [22]	ETV/TDF	4769	10	0,22	2,11

ETV – entekaviras; TDF – tenofoviro dizoproksilis.

Vertinant duomenis galima teigti, jog suminis 10 metų 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 [23]. 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 (2 lentelė).

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

Table 2. Data from studies assessing the therapeutic efficacy of pegylated interferon in the management of chronic hepatitis B

	Gydymas	Tiriamųjų skaičius (n)	Stebėjimo laikas (metai)	Metinis HBsAg išnykimo dažnis (%)	Suminis HBsAg išnykimo dažnis (%)
Lee ir kt. 2018 [24]	Peg-IFN- α (48 sav.)	233	12	3	14,2
Choi ir kt. 2021 [25]	Peg-IFN- α (48 sav.)	267	10	5,3	31,5

Peg-IFN- α – pegiliuotas interferonas alfa.

Tikėtina, jog Peg-IFN- α turi poveikį viruso cccDNR molekulei, o tai gali lemti geresnes gydymo baigtis [23]. 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 metų stebėjimo Peg-IFN- α

gydytų asmenų grupėje jie yra dažnesni – atitinkamai 3,3 % ir 25,9 % [26]. 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*) [27]. Analizuojant keletą atliktų tyrimų matyti, kad gydymo efektyvumas reikšmingai skiriasi priklausomai nuo to, ar taikomas vaistų derinys, ar monoterapija (3 lentelė).

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

Table 3. Data from Studies Assessing the Efficacy of Combination Therapies in the Management of Chronic Hepatitis B

	Gydymas	Tiriamųjų skaičius (n)	Stebėjimo laikas (metai)	Suminis HBsAg išnykimo dažnis (%)
Marcellin ir kt. 2016 [28]	A) TDF + Peg-IFN- α (48 sav.) B) TDF + Peg-IFN- α (16 sav.) → TDF (32 sav.) C) TDF (120 sav.) D) Peg-IFN- α (48 sav.)	A) 186 B) 184 C) 185 D) 185	1,38	A) 9,1 B) 2,8 C) 0,0 D) 2,8
Ashgar ir kt. 2017 [29]	A) TDF (>6 mėn.) → 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 [30]	A) NA (>2 m.) → Peg-IFN- α (60 sav.) B) NA (>2 m.) + NA (60 sav.)	A) 43 B) 45	2,07	A) 32,6 B) 0,0

NA – nukleozidų analogai; Peg-IFN- α – pegiliuotas interferonas alfa; TDF – tenofoviro dizoproksilis.

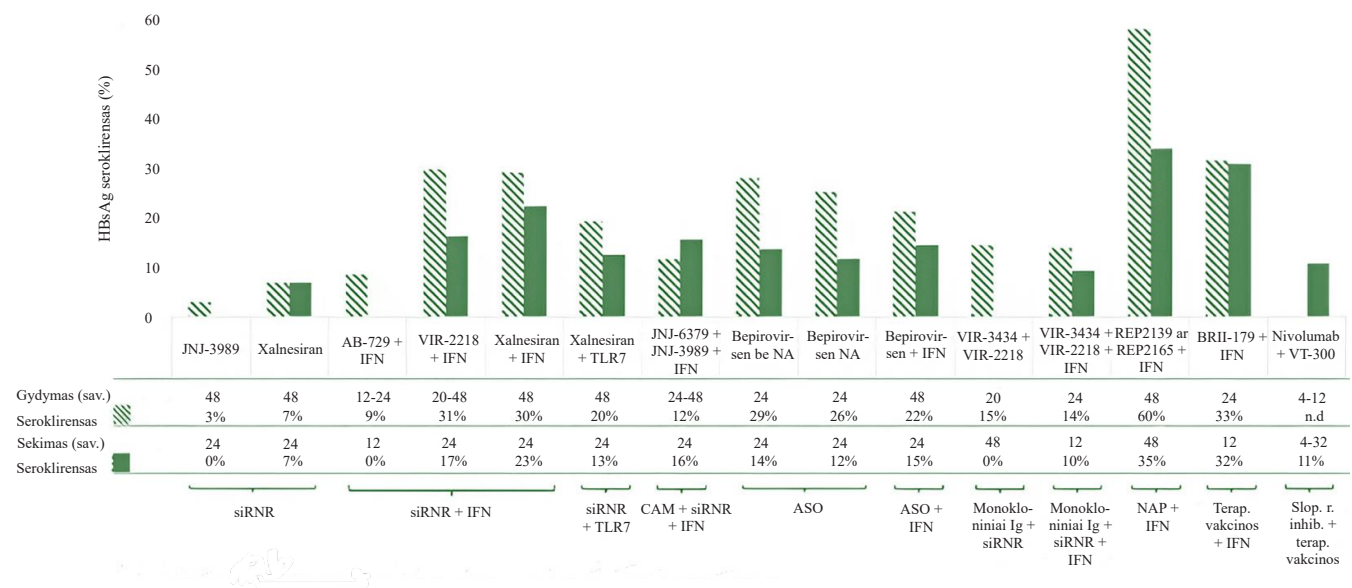
Sudėtinis gydymas NA ir Peg-IFN- α gali lemti sinerginį antivirusinį poveikį. Pavyzdžiui, vartojant NA preparatus, yra slopinama HBV-DNR sintezė. Sumažėjus viremijai, galimas šeimininko ląstelinio imuninio atsako, nukreipto prieš patogeną, sustiprėjimas, kurį palaiko papildomai paskirtas Peg-IFN- α . Taigi, skirtingų vaistų veikimo mechanizmų derinimas gali būti svarbus siekiant užtikrinti geresnį gydymo efektyvumą [29]. 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 [31], 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 [28–30]. Vis dėlto, svarbu atsižvelgti į vaistų efektyvumą aprašančių tyrimų galimus apribojimus ir kritiškai vertinti rezultatus.

Naujos lėtinio hepatito B gydymo strategijos

Nepakankamas šiuolaikinio gydymo efektyvumas bei geresnis HBV gyvavimo ciklo ir imunopatogenezės supratimas paskatino intensyvią naujų terapinių metodų plėtrą. Šiuo metu vykdomi klinikiniai tyrimai su tiesioginio veikimo antivirusiniais vaistais, įskaitant viruso patekimo inhibitorius, RNR interferencijos technologijas, kapsidės surinkimo modulatorius bei nukleino rūgšties polimerus. Be to, tiriami ir šeimininko imuninės sistemos veiklą moduliuojantys medikamentai, tokie kaip slopinamųjų receptorių inhibitoriai, terapinės vakcinos bei monokloninių antikūnų preparatai. Klinikinių tyrimų duomenimis, didžiausias terapinis efektyvumas pasiekiamas taikant sudėtinės gydymo schemas, kurios apima medikamentų derinius, veikiančius skirtingus HBV replikacinio ciklo etapus, arba tiesioginio poveikio antivirusinių vaistų derinimą su imunomoduliaciniais preparatais (5 pav.). Tokiu būdu ne tik slopinama viruso replikacija, bet ir stiprinamas HBV specifinis imuninis atsakas [32].



5 pav. Naujų ir standartinių gydymo metodų derinių terapinis efektyvumas [32]

Fig. 5. Therapeutic efficacy of combinations of new and standard treatment methods [32]

siRNR – trumpos dvigrandės ribonukleino rūgšties molekulės (RNR interferencija); CAM – kapsidės surinkimo modulatoriai; ASO – atvirkštiniai oligonukleotidai (RNR interferencija); NAP – nukleino rūgšties polimerai; NA – nukleozidų analogai; IFN – interferonas.

Pateikti duomenys rodo, kad kai kurios sudėtinės terapinės strategijos per trumpesnę gydymo laiką užtikrina net keliasdešimt ar kelis šimtus kartų didesnį realaus funkcinio pasveikimo dažnį, palyginti su esamais gydymo metodais. Nepaisant to, naujų antivirusinių ir imunomoduliacinių preparatų derinių efektyvumas gali kisti priklausomai nuo lėtinės HBV infekcijos fazės, šeimininko genetinių veiksnių bei imuninės sistemos būklės. Todėl būtina atlikti tolesnius didelės apimties atsitiktinių imčių klinikinius tyrimus, siekiant įvertinti ilgalaikį sudėtinės terapijos poveikį realiam funkciniam pasveikimui, optimizuoti

gydymo trukmę bei nustatyti galimus veiksniai, leidžiančius prognozuoti atsaką į gydymą [32].

Realų funkcinį pasveikimą nuo lėtinės hepatito B infekcijos lemiantys veiksniai

Žinoma, jog realus funkcinis pasveikimas nustatomas tik nedidelei daliai lėtine HBV infekcija sergančių asmenų. Per pastarąjį dešimtmetį daugėja tyrimų siekiant 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.

Viremijos reikšmė

HBV-DNR yra patikimas viruso replikacijos žymuo, naudojamas vertinant užkrečiamumą bei priimant sprendimus dėl gydymo taikymo [33]. Tam tikrais atvejais rodiklis yra svarbus ir prognozuojant realų funkcinį pasveikimą. Metaanalizėje, kurioje buvo vertinami lėtine HBV infekcija sergantys pacientai, nurodoma, jog maža viremija diagnozės nustatymo metu siejama su dažnesniu HBsAg praradimu [34]. 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 praradimo dažniu ir palankesne prognoze pacientams, gydomiems Peg-IFN- α [35]. Manoma, jog esant mažai viremijai vaistas efektyviau veikia šeimininko imuninę sistemą, dėl to virusas pašalinamas greičiau [36]. Kita vertus, lieka neaišku, ar maža HBV-DNR koncentracija yra susijusi su didesne realaus funkcinio pasveikimo tikimybe pacientams, vartojantiems NA [35]. 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 vienerių metų HBV-DNR buvo neaptinkama 81 % pacientų. Nepaisant to, metinis HBsAg praradimo dažnis siekė 0,2 % [20]. Taigi, nors NA efektyviai slopina HBV-DNR sintezę net ir esant aukštai viremijai, jie neturi tiesioginio poveikio cccDNR molekulei [16]. 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 prognozinis realaus funkcinio pasveikimo veiksnys negydytiems pacientams (dėl tikėtino natūralaus imuninio atsako sustiprėjimo) [33] bei tiems, kuriems skiriama terapija Peg-IFN- α .

Viruso antigenų reikšmė

HBsAg, vienas iš HBV baltymų, yra mikroorganizmo apvalkalo ir neinfekcinių struktūrų sudedamoji dalis. 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 [17]. Daugumoje tyrimų su lėtine infekcija sergančiais pacientais nustatyta, kad mažesnė pradinė HBsAg koncentracija yra susijusi su didesne antigeno išnykimo tikimybe [20, 24, 37]. Tokios išvados pateiktos ir metaanalizėje, kurioje nurodoma, jog sąsaja ypač ryški, kai pradinis HBsAg kiekis yra <100 TV/ml [34]. 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 % per trejų metų laikotarpį buvo susijęs su didesne HBsAg išnykimo tikimybe [21]. 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 [28]. 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 [4]. Kai HBsAg kiekis yra mažas arba reikšmingai sumažėja gydymo metu, imuninės sistemos slopinimas silpnėja, todėl realaus funkcinio pasveikimo tikimybė išlieka didesnė [16]. HBeAg – kitas viruso gaminamas baltymas, laisvai cirkuliuojantis kraujyje. Lėtine infekcija sergantiems pacientams HBeAg gali būti aptinkamas nuo kelerių iki dešimčių metų. Šio baltymo nustatymas rodo intensyvią viruso replikaciją bei didelį užkrečiamumą [33]. Metaanalizėje, kurioje vertinami veiksniai, susiję su realiu funkciniu pasveikimu, nurodoma, jog metinis HBsAg išnykimo dažnis yra tris kartus didesnis tarp pacientų, kuriems HBeAg nenustatytas [34]. Kitų tyrimų autoriai taip pat praneša apie spartesnę HBsAg išnykimą HBeAg neigiamiems asmenims [29, 30]. Vis dėlto, kai kuriais atvejais šis ryšys vertinamas prieštaringai [28]. 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 [12]. Taigi, galima daryti išvadą, jog HBeAg nėra nepriklausomas realų funkcinį pasveikimą lemiantis veiksnys ir turi būti vertinamas kartu su HBV-DNR ir HBsAg rodikliais, norint išvengti prieštaringų tyrimų rezultatų. 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.

Viruso genotipų reikšmė

Tiriant HBV replikacijos ciklo metu vykstančius procesus nustatyta, kad patogeno DNR polimerazė neturi klaidų taisymo funkcijos. Dėl šios priežasties, vykstant pgRNR atvirkštinę transkripciją, dažnai įvyksta mutacijos, lemiančios HBV genetinę įvairovę. Remiantis filogenetine analize, šiuo metu nustatyta apie 10 viruso genotipų (A–J) [38]. Žinoma, kad jų dažnis ir paplitimas skiriasi įvairiuose pasaulio regionuose [39]. Literatūroje aprašoma, kaip viruso genetiniai skirtumai gali būti susiję su infekcijos plitimo keliais [39], rizika susirgti ciroze ar HCC. Nepaisant to, yra aprašomas ir ryšys su realiu funkciniu pasveikimu [40]. 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 [25, 28, 40]. Literatūros šaltiniuose teigiama, kad viruso genetinė įvairovė neturi didelės įtakos NA terapijos efektyvumui [40]. Vis dėlto, kai kurių tyrimų autoriai praneša, jog pacientams, kuriems buvo skiriamas gydymas NA, HBV/A genotipas buvo susijęs su didesniu viruso paviršinio antigeno netekimo dažniu [20]. 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 [39].

Paciento amžius

Kai kurių tyrimų autoriai, vertindami lėtinę HBV infekciją sergančius pacientus, nurodo, kad realaus funkcinio pasveikimo tikimybė didesnė vyresnio amžiaus tiriamųjų grupėje [20, 25]. Manoma, jog tai gali būti susiję su HBeAg serokonversija ir ilgainiui stiprėjančiu šeimininko imuniniu atsaku [41]. Kaip žinoma, HBeAg teigiama lėtinės infekcijos ar hepatito fazė, dažniau nustatoma perinataliniu būdu užsikrėtusiems jauno amžiaus asmenims, yra susijusi su didele viremija, dideliu užkrečiamumu [13] 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 didesnę metinį HBsAg praradimo dažnį. Tokius duomenis pateikia Wu ir kt. nurodydami, jog metinis HBsAg netekimo dažnis padidėjo nuo 0,55 % iki 0,96 % po to, kai tirtiems pacientams įvyko HBeAg serokonversija [42]. Kai kuriais atvejais mažėjantis HBsAg kiekis arba jo neaptikimas vyresnio amžiaus pacientams gali būti susijęs su *PreS/S* genų mutacija [41]. *S*, *PreS1* ir *PreS2* genai koduoja tris viruso paviršinio antigeno baltymus (*S*, *M* ir *L*) [8]. 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 funkcinio pasveikimu [43]. 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 [34].

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 esant natūraliai ligos eigai, tiek skiriant ar nutraukus antivirusinį gydymą [44]. Kai kurių tyrimų autorių teigimu, LHB paūmėjimai, nustatyti vaistus vartojantiems pacientams, reikšmingai padidina HBsAg išnykimo dažnį [45, 46]. 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 [47]. 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 netekimo dažnis buvo reikšmingai didesnis tarp pacientų, kuriems nutarta nebeskirti NA, palyginti su gydymą tęsiančiais asmenimis [48, 49]. 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 % pacientų, nutraukusių NA vartojimą, pasireiškia kepenų funkcijos dekomensacija [50]. Dėl šios priežasties vaistų nutraukimo strategija gali būti taikoma tik tam tikrus kriterijus atitinkantiems asmenims, įvertinus galimas baigtis [47]. 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.

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), nesukeliantis gausaus alkoholio vartojimo. NASKL yra itin paplitusi visame pasaulyje ir gali būti nustatoma apie trečdaliui gyventojų (13–32 %). Ligos sukeltų sutrikimų spektras varijuoja nuo paprastos steatozės iki nealkoholinio steatohepatito, galinčio progresuoti į cirozę ar HCC [51]. Vertindami realaus funkcinio pasveikimo dažnį lėtinę HBV infekciją sergantiems asmenims, tam tikrų tyrimų autoriai nurodo, jog pacientams, kuriems kartu nustatoma NASKL, HBsAg išnykimo dažnis yra didesnis [22, 52]. Ši sąsaja aprašoma ir metaanalizėje, nagrinėjančioje lėtinės infekcijos baigtis asmenims, kuriems kartu diagnozuota NASKL [53]. Apžvalgoje taip pat nurodoma, jog steatohepatitas reikšmingai padidina HCC riziką. Tiesa, ši sąsaja nebuvo nustatyta tyrimuose, kuriuose stebėti gydymą gaunantys pacientai [53]. 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 stipresnę ląstelinį imuninį atsaką, aktyvesnę uždegimą palaikančių citokinių gamybą ir spartesnę viruso naikinimą. Nepaisant to, sergant steatohepatitu suintensyvėja ir į *Toll* panašių receptorių raiška. Taigi, ligos metu gali būti aktyvinamas

ne tik adaptyvusis, bet ir įgimtas imuninis atsakas [54]. Kitas mechanizmas, kuris gali lemti spartesnį HBsAg praradimą 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 [55]. 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 neskiiriamas antivirusinis gydymas.

Genetiniai veiksniai

Siekiant įvertinti, kaip šeimininko veiksniai susiję su lėtinės HBV infekcijos baigtimis, atliekami tyrimai su žmogaus leukocitų antigenais (ŽLA) (angl. *human leukocyte antigens* – HLA) koduojančiais genais. ŽLA – tai ląstelių paviršiaus baltymų molekulės, kurias koduoja susiję 6-os chromosomos genų lokusai, vadinami pagrindinio 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 [56]. Atlikus genomo asociacijos tyrimus (angl. *Genome-wide association studies* – GWAS) nustatyta, jog tam tikri ŽLA-DP lokuso vieno nukleotido polimorfizmai (angl. *single nucleotide polymorphisms* – SNP) gali būti susiję su padidėjusia arba sumažėjusia HBsAg netekimo tikimybe pacientams, sergantiems LHB [57]. Kai kurių VNP reikšmė vertinama atliekant klininius tyrimus. Viena jų nustatyta, jog NA gydomiems asmenims, kuriems aptikti ŽLA-DP lokuso VNP su identifikaciniais 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) [58]. 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 [57]. 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 [25, 59, 60]. Kaip žinoma, CD4+ T limfocitai atlieka svarbų vaidmenį šeimininko imuniniame atsake, pateikdami HBV antigenus per ŽLA II klasės molekules. VNP ŽLA-DP lokuse gali pagerinti antigenų afinitetą šioms molekulėms ir lemti efektyvesnį CD4+ T limfocitų atsaką [57].

IŠVADOS

1. Hepatito B viruso replikacijos ciklo metu susidaręs uždaro žiedinės kovalentinės deoksiribonukleino rūgšties (cccDNR) molekulių rezervuaras, užtikrinantis ilgalaikę virionų gamybą, kartu su viruso sukeliamu 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: nukleozidų analogai, slopinantys viruso replikaciją, ir pegiliuotas interferonas alfa, pasižymintis imunomoduliacinėmis savybėmis. Antivirusinės terapijos baigtys apima visišką (sterilų), 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 optimali gydymo baigtis, tačiau pasiekiamas tik 1 % 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 lemia tam tikri viruso ir šeimininko veiksniai. Iš viruso veiksnų svarbiausi yra nedidelė HBsAg koncentracija ar jos mažėjimas gydant vaistais, maža HBV-DNR koncentracija ir HBeAg išnykimas ar serokonversija. Taip pat gali būti reikšmingi hepatito B 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 veiksnų prognozė vertė skiriasi – tam tikri rodikliai įgauna reikšmę vertinant juos ne izoliuotai, o sąveikoje su kitais veiksniais.

4. Naujų antivirusinių vaistų tyrimai – imunomodulatorių taikymas siekiant sustiprinti imuninės sistemos gebėjimą atpažinti ir sunaikinti hepatito B virusu užsikrėtusias ląsteles, terapinių vakcinų kūrimas ir tyrimai suteikia vilties, kad bus atrasti efektyvesni lėtinio hepatito B gydymo metodai, kurie bus pajėgūs galiausiai pasiekti ne tik realų funkcinį, bet ir visišką (sterilų) pasveikimą.

Gauta: 2025 02 05

Priimta spaudai: 2025 02 10

Summary

CHRONIC HEPATITIS B: IS COMPLETE RECOVERY POSSIBLE?

Emilija Rožankevičiūtė, Linas Svetikas, Ligita Jančorienė

Introduction. Chronic hepatitis B (CHB) remains a significant global public health concern, posing a high risk of complications such as cirrhosis and primary hepatocellular carcinoma progression. Despite advancements in vaccination and antiviral therapy, sterilising cure remains difficult to achieve due to the persistence of stable covalently closed circular DNA (cccDNA) integrated into the host hepatocyte genome. Achieving realistic functional cure is considered the optimal therapeutic goal, although it is rarely attained in clinical practice.

Objective and Methods. This literature review aims to evaluate the characteristics of the hepatitis B virus (HBV), the natural course of the infection, its tendency toward chronicity, and the progression of liver disease, as well as the possibilities of achieving both realistic functional and sterilising cure. The scientific literature search was conducted using databases such as PubMed, Google Scholar, ScienceDirect, and UpToDate. Relevant keywords and their combinations were used for the search. The review includes scientific studies and guidelines published within the last 10 years.

Results. This article describes the key properties of HBV, the natural course of the disease, and the viral

and host factors that contribute to infection chronicity, including the virus's ability to evade the immune system and factors influencing functional recovery. It is highlighted that current CHB treatment strategies primarily focus on suppressing viral replication, but complete eradication of cccDNA or HBV-DNA integrated into the host genome remains unachievable. Consequently, there is a persistent residual risk of hepatocarcinogenesis. Despite effective suppression of viral replication and regression of liver cell damage, CHB treatment must be continued for a lifetime to maintain infection control. The article provides a detailed discussion of the terminology used to describe CHB treatment goals. Currently, the therapeutic target is realistic functional cure, defined as long-term loss of hepatitis B surface antigen (HBsAg), with or without seroconversion, and undetectable HBV-DNA in serum after treatment cessation. While the term "complete recovery" offers hope, a sterilising cure for CHB remains unattainable in the near future. The article also explores novel treatment strategies aimed at enhancing the efficacy of existing therapies, including combinations of antiviral drugs with immunomodulators and new drugs targeting specific stages of the HBV replication cycle.

Conclusions. Although realistic functional cure remains an ambitious goal, ongoing research on combination therapies and the development of new antiviral drugs provides hope for more effective CHB treatment strategies in the future, ultimately bringing us closer to achieving a sterilising cure.

Keywords: cccDNA, HBV-DNA, antiviral therapy, nucleoside analogues, pegylated interferon- α , HBsAg seroclearance, complete (sterilising) cure.

LITERATŪRA

1. Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection n.d. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240090903> (accessed November 4, 2024).
2. Hepatitis B - Annual Epidemiological Report for 2022. 25 Apr 2024. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hepatitis-b-annual-epidemiological-report-2022> (accessed November 4, 2024).
3. Wang Z-L, Zheng J-R, Yang R-F, Huang L-X, Chen H-S, Feng B. An Ideal Hallmark Closest to Complete Cure of Chronic Hepatitis B Patients: High-sensitivity Quantitative HBsAg Loss. *J Clin Transl Hepatol* 2023; 11: 197–206. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2022.00289>.
4. Elimination of the hepatitis B virus: A goal, a challenge - Pondé - 2024 - Medicinal Research Reviews - Wiley Online Library n.d. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/med.22030?casa_token=MUqE4AorX-IAAAAA%3AUhRlPqX8ugVazkdNw5Gm9GWZIw5K-c9QKwmUbHpiEkvsF2VtM2KA20-jnTVfnK5uFBMH-Ja7quM5aEmr8 (accessed November 5, 2024).

5. Hong M, Bertolotti A. Tolerance and immunity to pathogens in early life: insights from HBV infection. *Semin Immunopathol* 2017; 39: 643–52. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0641-1>.
6. Tout I, Loureiro D, Mansouri A, Soumelis V, Boyer N, Asselah T. How to achieve a functional cure for chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 2020; 73: 409–22. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.013>.
7. Gopalakrishna H, Ghany MG. Perspective on Emerging Therapies to Achieve Functional Cure of Chronic Hepatitis B. *Curr Hepatol Rep* 2024; 23: 241–52. <https://doi.org/10.1007/s11901-024-00652-9>.
8. Iannacone M, Guidotti LG. Immunobiology and pathogenesis of hepatitis B virus infection. *Nat Rev Immunol* 2022; 22: 19–32. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00549-4>.
9. 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* 2021; 12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.691766>.
10. Seto W-K, Lo Y-R, Pawlotsky J-M, Yuen M-F. Chronic hepatitis B virus infection. *The Lancet* 2018; 392: 2313–24. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31865-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31865-8).

11. 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; 17: 964. <https://doi.org/10.3390/ph17070964>.
12. 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; 67: 370–98. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>.
13. Pollicino T, Caminiti G. HBV-Integration Studies in the Clinic: Role in the Natural History of Infection. *Viruses* 2021; 13: 368. <https://doi.org/10.3390/v13030368>.
14. Fanning GC, Zoulim F, Hou J, Bertolotti A. Therapeutic strategies for hepatitis B virus infection: towards a cure. *Nat Rev Drug Discov* 2019; 18: 827–44. <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0037-0>.
15. 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. https://doi.org/10.1007/978-981-13-9151-4_6.
16. Yardeni D, Chang K-M, Ghany MG. Current Best Practice in Hepatitis B Management and Understanding Long-term Prospects for Cure. *Gastroenterology* 2023; 164: 42–60.e6. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.10.008>.
17. Cornberg M, Lok AS-F, 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. <https://doi.org/10.1002/hep.31030>.
18. 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. <https://doi.org/10.1097/CM9.00000000000003178>.
19. 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. *Hepatol Baltim Md* 2023;78:1654–73. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000431>.
20. 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; 54: 182–93. <https://doi.org/10.1007/s00535-018-1502-y>.
21. Ko K-L, To W-P, Mak L-Y, Seto W-K, 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; 27: 397–406. <https://doi.org/10.1111/jvh.13237>.
22. Hsu Y-C, Yeh M-L, Wong GL-H, Chen C-H, Peng C-Y, Buti M, et al. Incidences and Determinants of Functional Cure During Entecavir or Tenofovir Disoproxil Fumarate for Chronic Hepatitis B. *J Infect Dis* 2021; 224: 1890–9. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab241>.
23. Potential capacity of interferon- α to eliminate covalently closed circular DNA (cccDNA) in hepatocytes infected with hepatitis B virus - PubMed n.d. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33845868/> (accessed November 7, 2024).
24. Lee I-C, Yang S-S, Lee C-J, Su C-W, Wang Y-J, Lan K-H, 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; 218: 1075–84. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy272>.
25. Choi HSJ, van Campenhout MJH, van Vuuren AJ, Krasenburg 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; 19: 1933–40.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.09.004>.
26. 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; 10: 1019–28. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2022.03.003>.
27. Su T-H, Liu C-J. Combination Therapy for Chronic Hepatitis B: Current Updates and Perspectives. *Gut Liver* 2017; 11: 590. <https://doi.org/10.5009/gnl16215>.
28. 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* 2016; 150: 134–44. e10. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.09.043>.
29. 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* 2017; 23: 190. https://doi.org/10.4103/sjg.SJG_541_16.
30. 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* 2017; 7: 13383. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13747-9>.
31. Noverati N, Yan V, Jun JW, Halegoua-DeMarzio D, Hann H-W. The Long Game: A Functional Cure Is Possible with Nucleoside Analogues and the Tincture of Time. *Livers* 2023; 3: 325–30. <https://doi.org/10.3390/livers3030024>.
32. Jeng W-J, Lok AS. How to achieve a functional cure for chronic hepatitis B infection. *Clin Liver Dis* 2024; 23: e0134. <https://doi.org/10.1097/CLD.0000000000000134>.
33. Pawlotsky J-M. Virological markers for clinical trials in chronic viral hepatitis. *JHEP Rep* 2024; 6: 101214. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2024.101214>.
34. Yeo YH, Ho HJ, Yang H-I, Tseng T-C, 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; 156: 635–46. e9. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.10.027>.
35. Moini M, Fung S. HBsAg Loss as a Treatment Endpoint for Chronic HBV Infection: HBV Cure. *Viruses* 2022; 14: 657. <https://doi.org/10.3390/v14040657>.
36. Ye J, Chen J. Interferon and Hepatitis B: Current and Future Perspectives. *Front Immunol* 2021; 12: 733364. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.733364>.

37. Lin T-C, Chiu Y-C, Chiu H-C, Liu W-C, Cheng P-N, Chen C-Y, 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* 2018; 24: 725. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i6.725>.
38. Clinical significance of hepatitis B virus genotypes - UpToDate n.d. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-significance-of-hepatitis-b-virus-genotypes> (accessed November 9, 2024).
39. 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; 67: 1281–97. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.07.011>.
40. Silva CF da, Keeshan A, Cooper C. Hepatitis B virus genotypes influence clinical outcomes: A review. *Can Liver J* 2023; 6: 347. <https://doi.org/10.3138/canlivj-2023-0003>.
41. 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* 2020; 4: 698–706. <https://doi.org/10.1002/jgh3.12321>.
42. Wu J-F, Tai C-S, Chang K-C, Chen Y-J, Hsu C-T, Chen H-L, 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; S1542–3565(24)00774-2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2024.07.036>.
43. Liu H, Chen S, Liu X, Lou J. Effect of S-region mutations on HBsAg in HBsAg-negative HBV-infected patients. *Virol J* 2024; 21: 92. <https://doi.org/10.1186/s12985-024-02366-2>.
44. Liaw Y-F. Hepatitis B flare: the good, the bad and the ugly. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2022; 16: 1043–51. <https://doi.org/10.1080/17474124.2022.2156338>.
45. Jeng W-J, Chen Y-C, Liaw Y-F. Great and rapid HBsAg decline in patients with on-treatment hepatitis flare in early phase of potent antiviral therapy. *J Viral Hepat* 2018; 25: 421–8. <https://doi.org/10.1111/jvh.12833>.
46. 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; 28: 1729–37. <https://doi.org/10.1111/jvh.13613>.
47. Ghany MG, Feld JJ, Chang K-M, 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; 5: 406–17. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30344-9](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30344-9).
48. Chen C-H, Hung C-H, Wang J-H, Lu S-N, Hu T-H, Lee C-M. Long-term incidence and predictors of hepatitis B surface antigen loss after discontinuing nucleoside analogues in noncirrhotic chronic hepatitis B patients. *Clin Microbiol Infect* 2018; 24: 997–1003. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.12.013>.
49. Jeng W-J, Chen Y-C, Chien R-N, Sheen I-S, Liaw Y-F. 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. *Hepatology* 2018; 68: 425–34. <https://doi.org/10.1002/hep.29640>.
50. Tseng C-H, Chen T-H, Wu J-L, Lee T-Y, Borghi JA, Lin J-T, 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; 5: 100617. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2022.100617>.
51. Zarghamravanbakhsh P, Frenkel M, Poretsky L. Metabolic causes and consequences of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metab Open* 2021; 12: 100149. <https://doi.org/10.1016/j.metop.2021.100149>.
52. Yu M-W, Lin C-L, Liu C-J, Wu W-J, Hu J-T, Huang Y-W. Metabolic-Associated Fatty Liver Disease, Hepatitis B Surface Antigen Seroclearance, and Long-Term Risk of Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B. *Cancers* 2022; 14: 6012. <https://doi.org/10.3390/cancers14236012>.
53. Mao X, Cheung KS, Peng C, Mak L-Y, Cheng HM, Fung J, et al. Steatosis, HBV-related HCC, cirrhosis, and HBsAg seroclearance: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2023; 77: 1735–45. <https://doi.org/10.1002/hep.32792>.
54. Tourkochristou E, Assimakopoulos S, Thomopoulos K, Marangos M, Triantos C. NAFLD and HBV interplay - related mechanisms underlying liver disease progression. *Front Immunol* 2022; 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.965548>.
55. Mak L-Y, Hui RW-H, Fung J, Liu F, Wong DK-H, Cheung K-S, et al. Diverse effects of hepatic steatosis on fibrosis progression and functional cure in virologically quiescent chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2020; 73: 800–6. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.05.040>.
56. Markov PV, Pybus OG. Evolution and Diversity of the Human Leukocyte Antigen(HLA). *Evol Med Public Health* 2015; 2015: 1. <https://doi.org/10.1093/emph/eou033>.
57. 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* 2022; 110: 108982. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108982>.
58. 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 nucleos(t)ide analogue therapy. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver* 2015; 35: 1290–302. <https://doi.org/10.1111/liv.12652>.
59. 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* 2019; 11: 687. <https://doi.org/10.3390/v11080687>.
60. 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* 2016; 44: 390. <https://doi.org/10.1111/apt.13709>.