

КЛИНИКО-ВИРУСОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА В И ОТВЕТ НА ПРОТИВОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ

Nguyen Thi-Hanh¹✉, Л. И. Мельникова², Л. Ю. Ильченко^{1,3}, К. К. Кюрегян⁴, И. В. Гордейчук³, Н. Л. Бондаренко²

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

² Клиническая больница № 85 Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

³ Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов имени М. П. Чумакова, Москва, Россия

⁴ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова, Москва, Россия

Хронический гепатит В (ХГВ) — широко распространенное инфекционное заболевание, одна из основных причин цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Лечение ХГВ до сих пор затруднено из-за отсутствия препаратов, полностью элиминирующих вирус гепатита В (HBV) из гепатоцита. Целью работы было описать клинико-лабораторные особенности ХГВ, оценить эффективность противовирусной терапии и выявить факторы, ассоциированные с ответом на нее. На основании первичной документации проведена оценка результатов клинико-лабораторного и инструментального обследования, а также данных серологических и молекулярно-биологических методов исследований пациентов ($n = 201$), наблюдавшихся в период 2007–2021 гг. в Центре диагностики и лечения хронических вирусных гепатитов КБ № 85 ФМБА России. Большинство пациентов в группе — мужчины (56,7%); преобладали HBeAg-негативные больные (93%). У девяти (4,5%) пациентов диагностирован ЦП, у одного из них — ГЦК. Генотип D HBV установлен в 95,4% случаев, А — в 3,1% и С — в 1,5%. После года терапии аналогами нуклеоз(т)идов (ентекавир или тенофовир) у 88% пациентов отсутствовала вирусемия, нормализовались биохимические показатели (88%). Общий уровень сероконверсии по HBeAg составил 41,7% и по HBsAg — 3%. Таким образом, получены высокая частота достижения вирусологического ответа и нормализация активности ферментов. Низкий исходный уровень вирусемии является независимым прогностическим фактором для достижения вирусологического ответа. Уровень HBsAg в конце терапии позволяет прогнозировать рецидив после окончания лечения.

Ключевые слова: хронический гепатит В, противовирусная терапия, прогностические факторы

Вклад авторов: Nguyen Thi-Hanh — сбор материала, анализ полученных данных, написание текста; Л. И. Мельникова — сбор материала, анализ полученных данных; Л. Ю. Ильченко — дизайн исследования, анализ полученных данных, редактирование статьи; К. К. Кюрегян — обзор литературы; И. В. Гордейчук — анализ полученных данных; Н. Л. Бондаренко — редактирование и утверждение финального варианта статьи.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова (протокол № 213 от 13 декабря 2021 г.).

✉ **Для корреспонденции:** Nguyen Thi-Hanh
ул. Академика Волгина, д. 39, г. Москва, 117437, Россия; drhanh@mail.ru

Статья получена: 08.12.2022 **Статья принята к печати:** 17.02.2023 **Опубликована онлайн:** 05.03.2023

DOI: 10.47183/mes.2023.003

CLINICAL AND VIROLOGICAL CHARACTERISTICS OF CHRONIC HEPATITIS B AND RESPONSE TO ANTIVIRAL THERAPY

Nguyen Thi-Hanh¹✉, Melnikova LI², Ilchenko LY^{1,3}, Kyuregyan KK⁴, Gordeychuk IV³, Bondarenko NL²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Clinical hospital № 85 of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

³ Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune and Biological Products, Moscow, Russia

⁴ Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia

Chronic hepatitis B (CHB) is a common infectious disease that represents one of the main causes of liver cirrhosis (LC) and hepatocellular carcinoma (HCC). CHB is still difficult to treat due to the lack of drugs that completely eliminate hepatitis B virus (HBV) from hepatocytes. The study was aimed to describe the CHB clinical and laboratory features, assess the efficiency of antiviral therapy and identify the factors associated with the response to antiviral therapy. The results of clinical and laboratory assessment, instrumental examination and molecular testing of the patients ($n = 201$) followed up between 2007–2021 in the Viral Hepatitis Diagnosis and Treatment Center at the Clinical Hospital No. 85 of FMBA of Russia were assessed based on primary sources. Most of the patients in the group were males (56.7%); the HBeAg-negative patients predominated (93%). LC was diagnosed in nine patients (4.5%), among them one patient had HCC. The HBV D genotype was determined in 95.4% of cases, A genotype in 3.1% of cases, and C genotype in 1.5% of cases. After a year of treatment with the nucleos(t)ide analogues (entecavir or tenofovir) 88% of patients showed no viremia and their biochemical parameters were back to normal (88%). The overall seroconversion rate was 41.7% for HBeAg and 3% for HBsAg. Thus, high rates of virological response and enzyme activity normalization were obtained. Low baseline viremia level is an independent prognostic factor of achieving a virological response. The HBsAg level in the end of therapy makes it possible to predict relapse after the treatment cessation.

Keywords: chronic hepatitis B, antiviral therapy, prognostic factors

Author contribution: Nguyen Thi-Hanh — sample collection, data analysis, manuscript writing; Melnikova LI — sample collection, data analysis; Ilchenko LY — study design, data analysis, manuscript editing; Kyuregyan KK — literature review; Gordeychuk IV — data analysis; Bondarenko NL — editing and approval of the final version of the article.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of Pirogov Russian National Research Medical University (protocol № 213 of 13 December 2021).

✉ **Correspondence should be addressed:** Nguyen Thi-Hanh
Akademika Volgina, 39, Moscow, 117437, Russia; drhanh@mail.ru

Received: 08.12.2022 **Accepted:** 17.02.2023 **Published online:** 05.03.2023

DOI: 10.47183/mes.2023.003

Хронический гепатит В (ХГВ) широко распространен во всем мире и является серьезной глобальной проблемой здравоохранения. По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире насчитывается 296 млн человек с ХГВ, и ежегодно регистрируется до 1,5 млн новых случаев инфицирования. В 2019 г. умерло 820 000 человек, главным образом, от таких осложнений, как цирроз печени (ЦП) и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) [1].

В Российской Федерации (РФ) заболеваемость ХГВ в 2000–2009 гг. стабилизировалась на уровне 14,0–16,0 на 100 тыс. населения. С 2010 г. наметилась тенденция к снижению заболеваемости ХГВ. В 2020 г. показатель заболеваемости составил 4,4 на 100 тыс. населения, что в 3 раза меньше, чем в 2010 г. — 13,3 на 100 тыс. населения, что, вероятно, связано с активной иммунопрофилактикой населения. Однако уровни заболеваемости ХГВ в некоторых регионах РФ остаются достаточно высокими. Так, в 2019 г. показатель заболеваемости ХГВ в Санкт-Петербурге составил 44,0 на 100 тыс. населения, в Республике Тыва — 54,3 на 100 тыс. населения, в Республике Саха (Якутия) — 25,0 на 100 тыс. населения, а в Москве — 13,0 на 100 тыс. населения. Уровень распространенности ХГВ приближается в некоторых регионах к 1000 на 100 тыс., т. е. составляет около 1% численности всего населения [2–4].

Хроническая инфекция, вызванная вирусом гепатита В (HBV), — это динамический процесс, отражающий взаимодействие между репликацией HBV и иммунным ответом пациента. В естественном течении хронической HBV-инфекции схематично выделяют пять фаз с учетом наличия HBeAg, уровня дезоксирибонуклеиновой кислоты HBV (HBV DNA), уровня активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и наличия или отсутствия элементов воспаления печени [5]. Хотя течение хронической HBV-инфекции варьируемо, у трети пациентов в итоге развивается ЦП, а в 5–10% случаев — ГЦК [6].

Противовирусная терапия (ПВТ) замедляет прогрессирование заболевания, снижая заболеваемость и смертность. Однако, несмотря на достижения в области терапии, излечение от ХГВ остается сложной задачей, поскольку имеющиеся сегодня в реальной практике противовирусные препараты позволяют достигнуть клинической ремиссии, но не приводят к элиминации HBV. Конечной целью лечения ХГВ является улучшение выживаемости путем предотвращения прогрессирования заболевания, декомпенсации ЦП и развития ГЦК.

Цель исследования — описать клинико-лабораторные особенности ХГВ у пациентов, оценить эффективность ПВТ и выявить факторы, ассоциированные с ответом на нее.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В Центре диагностики и лечения хронических вирусных гепатитов был проведен анализ первичной медицинской документации (амбулаторных карт). Из 989 медицинских карт было отобрано 224 карты всех инфицированных HBV пациентов, наблюдавшихся в период с января 2007 г. по декабрь 2021 г., что явилось основой для создания базы данных.

На основании первичной документации был проведен анализ результатов клинико-лабораторных, серологических, молекулярно-биологических и инструментальных методов исследований.

Критерии включения пациентов в наблюдательное ретроспективное исследование: HBsAg-положительные

пациенты мужского и женского пола; возраст 18–75; наличие информированного согласия.

Критерии исключения: пациенты с неполными данными; пациенты с коинфекцией вирусами иммунодефицита человека (ВИЧ), гепатита С (ВГС), гепатита D (ВГД); отсутствие информированного согласия.

Из-за несоответствия критериям включения 23 пациента были исключены; в клиническую группу вошли 201 человек. Период наблюдения составил от 1 до 15 лет. Основная часть (75,1%) пациентов находилась под наблюдением первые три года, четверть (23,4%) — от 3 до 10 лет и трое (1,5%) — более 10 лет.

Все пациенты, прикрепленные к медицинским учреждениям ФМБА России, при обращении в Центр проходили комплексное обследование, которое включало анализ жалоб и анамнестических данных заболевания, физикальный осмотр. При осмотре регистрировали следующие данные: пол, возраст (на момент первого обращения), время первого обнаружения HBsAg и продолжительность HBV-инфекции. Лабораторные и инструментальные методы проводили в соответствии с клиническими рекомендациями [2, 7]. Клинический анализ крови (эритроциты, гемоглобин, тромбоциты, лейкоциты), биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, холестерин, АЛТ, аспартатаминотрансфераза (АСТ), общий билирубин (ОБ), конъюгированный билирубин, щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП)), коагулограмма (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное отношение (МНО)), фибриноген, протромбиновый индекс (ПТИ), протромбиновое время) были выполнены на анализаторах, используемых в лаборатории КБ № 85 ФМБА России.

Определяли серологические маркеры инфицирования HBV (HBsAg), антитела к HBsAg (anti-HBs), антитела к ядерному антигену HBV класса иммуноглобулинов G и M (anti-HBcore IgG, anti-HBcore IgM), HBeAg, антитела к HBeAg (anti-HBe). Содержание HBsAg и anti-HBs оценивали методом иммуноферментного анализа (ИФА). HBV DNA выявляли с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР; чувствительность метода — не менее 50 МЕ/мл). Генотипы HBV определяли методом ПЦР-амплификации и секвенирования фрагмента вирусного генома, кодирующего малый поверхностный белок (HBsAg).

Всем пациентам выполняли ультразвуковое исследование (УЗИ) органов гепатобилиарной системы и селезенки (AIXPLORER; Франция) и эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) — по показаниям (OLYMPUS GIF-E3; Япония). Измерение жесткости печени проводили с помощью аппарата Fibroscan® (модель 502 Touch Echosens; Франция) в соответствии со стандартными операционными процедурами. Стадию фиброза определяли в соответствии с классификацией METAVIR [8].

Вирусологический ответ (ВО) при лечении аналогами нуклеот(з)идов (АН) определяли как достижение неопределяемого уровня виремии (HBV DNA < 50 МЕ/мл), а ВО при применении пегилированного интерферона альфа (ПЭГ-ИФН-α) в течение 12 месяцев — как уровень HBV DNA < 2000 МЕ/мл; устойчивый вирусологический ответ (УВО) определяли по уровню HBV DNA сыворотки < 2000 МЕ/мл через 12 месяцев после окончания терапии. Биохимический ответ (БО) характеризуется нормальным уровнем активности АЛТ (< 40 Ед/л).

При первом визите, по результатам проведенного обследования, диагностированы в четырех (2%) случаях

Таблица 1. Сравнительная характеристика HBeAg(+)- и HBeAg(-)-пациентов

Показатели	HBeAg(-), n = 187	HBeAg(+), n = 14	p*
Пол			
Мужчины	103 (55,1%)	11 (78,6%)	0,152
Женщины	84 (44,9%)	3 (21,4%)	
Возраст, лет	50,0 [36,0–58,0]	28,5 [20,5–45,5]	0,001
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,7 [4,3–5,0]	4,8 [4,5–5,1]	0,488
Гемоглобин, г/л	144,0 [135,0–152,0]	147,5 [138,0–155,0]	0,268
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,9 [4,9–6,8]	5,7 [4,3–6,3]	0,329
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	222,0 [194,0–256,0]	224,0 [201,0–267,0]	0,683
Общий холестерин, ммоль/л	4,98 [4,3–5,8]	4,78 [4,1–5,2]	0,149
Общий билирубин, мкмоль/л	14,0 [10,25–18,9]	12,7 [9,1–18,0]	0,39
ГГТП, Ед/л	22,2 [15,9–35,1]	24,3 [18,6–43,0]	0,307
АЛТ, Ед/л	24,0 [18,0–36,0]	57,6 [34,9–78,0]	0,001 < 0,001
> 40,0 Ед/л	37 (19,8%)	10 (71,4%)	
АСТ, Ед/л	23,8 [19,9–34,0]	35,3 [30,3–46,0]	0,020 0,029
> 40,0 Ед/л	32 (17,1%)	6 (42,9%)	
Фиброз, кПа	5,4 [4,5–7,2]	5,7 [5,4–6,9]	0,427
HBV DNA, log ₁₀ МЕ/мл	3,4 [1,0–4,1]	7,5 [3,2–7,8]	0,001
HBsAg, log ₁₀ МЕ/мл	3,4 [2,2–3,7]	4,1 [2,1–4,6]	0,259
Длительность заболевания, лет	5,0 [1,0–11,0]	5,0 [1,0–7,0]	0,726

Примечание: данные представлены в МЕ [25-й и 75-й процентиля], либо в л/л (%); *p — уровень значимости.

HBeAg(+) — хроническая HBV-инфекция, в 10 (5%) — HBeAg(+) ХГВ, в 37 (18,4%) — HBeAg(-) ХГВ, в 150 (74,6%) — HBeAg(-) — хроническая HBV-инфекция (неактивное носительство HBsAg).

В процессе наблюдения в Центре (от года до 10 лет после первичного обращения) у 31 пациента отмечено прогрессирование инфекционного процесса: развитие HBeAg(+) ХГВ — в трех случаях и HBeAg(-) ХГВ — в 19 случаях. Кроме этого у девяти (4,5%) пациентов с HBeAg(-)-статусом сформировался ЦП и у одного из них — ГЦК. Причиной этому, наиболее вероятно, послужило отсутствие ПВТ.

Статистический анализ

Статистический анализ выполняли с использованием SPSS версии 25.0 (SPSS: An IBM Company; США). Количественные показатели представлены как медиана (МЕ) [25-й и 75-й процентиля], категориальные данные — в процентах. Для сравнения категориальных клинических данных между группами использовали тест хи-квадрат и точный тест Фишера, числовых данных — тест Манна-Уитни. Для исследования факторов, связанных с неопределяемым уровнем HBV DNA, использовали логистический регрессионный анализ. Кумулятивную частоту вирусологического рецидива оценивали с помощью анализа Каплана-Майера и сравнивали при помощи log-rank теста. Для оценки взаимосвязи между факторами риска и вирусологическим рецидивом использовали регрессионный анализ Кокса. Уровни HBV DNA и HBsAg логарифмически преобразованы. Уровень $p < 0,05$ расценивался как статистически значимый.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика пациентов

В исследование были включены 201 пациент (114 мужчин и 87 женщин, соотношение М : Ж — 1,3 : 1,0). При первичном обращении МЕ возраста пациентов составила 50,0 [33,5–58,0] лет и МЕ продолжительности заболевания — 5,0 [1,0–11,0] лет. У большей части пациентов клиническая картина характеризовалась минимальными проявлениями — слабостью и болевыми ощущениями в правом подреберье. Пациенты были разделены на две группы: HBeAg-позитивные — HBeAg(+) и HBeAg-негативные — HBeAg(-) в соответствии с исходным HBeAg-статусом. Преобладали HBeAg(-) пациенты (187/201; 93%). Демографические и клинические характеристики групп представлены в табл. 1.

МЕ возраста HBeAg(-)-пациентов была выше, чем у HBeAg(+)-пациентов: 50,0 [36,0–58,0] лет и 28,5 [20,5–45,5] лет соответственно; $p = 0,001$. У HBeAg(+)-пациентов МЕ активности АЛТ выше, чем у HBeAg(-)-пациентов (57,6 Ед/л и 24,0 Ед/л соответственно; $p = 0,001$). При этом у 19,8% HBeAg(-)-пациентов и 71,4% HBeAg(+)-пациентов отмечены повышения значения активности АЛТ ($p < 0,001$).

Среди 37 (19,8%) HBeAg(-)-пациентов в 28 случаях активность АЛТ достигала трех норм от верхней границы нормы (ВГН), в четырех случаях — 3–5 ВГН, в четырех — до 5–10 ВГН и у одного пациента — выше 10 ВГН. Описано 10 (71,4%) HBeAg(+)-пациентов с повышением уровня АЛТ (у восьми из них АЛТ достигала 3 ВГН, у двоих — 5 ВГН).

Аналогично, МЕ уровня АСТ HBeAg(+)-пациентов выше, чем у HBeAg(-)-пациентов (35,3 Ед/л и 23,8 Ед/л соответственно; $p = 0,020$). Доля HBeAg(+)-пациентов с

Таблица 2. Используемые противовирусные препараты для лечения ХГВ ($n = 66$)

Препараты	НВeAg(-)-пациенты	НВeAg(+)-пациенты
ЭТВ	37	6
ТДФ	1	3
ТБВ*	10	2
ЛАМ*	2	0
ПЭГ-ИФН- α -2a	0	1
ЭТВ, ТДФ	3	0
ТБВ**, ЭТВ	1	0

Примечание: ЭТВ — энтекавир; ТБВ — телбивудин; ТДФ — тенофовира дизопроксил фумарат; ЛАМ — ламивудин; ПЭГ-ИФН- α -2a — пегилированный интерферон альфа-2a; * — ПВТ в 2009–2011 гг.; ** — ТБВ 12 месяцев в 2009–2010 гг., далее — ЭТВ.

повышенным уровнем АСТ составила 42,9% в сравнении с НВeAg(-)-пациентами (17,1%) при $p = 0,029$.

Оценка фиброза печени методом транзитной фиброэластометрии выполнена 151/201 (75,1%) пациенту. Индекс массы тела не превышал 25 кг/м². При первичном обращении установлены следующие стадии фиброза: F0/F1/F2 — в 133/151 (88,1%) случаях и F3/F4 — в 18/151 (11,9%). Уровень HBV DNA определяли у 194 пациентов: в группе НВeAg(+)-пациенты он составил 7,5 [3,2–7,8] log МЕ/мл, в группе НВeAg(-) — 3,4 [1,0–4,1] log МЕ/мл ($p = 0,001$).

Генотип HBV исследовали у 65/201 (32,3%) пациентов. Отмечено преобладание генотипа D (62/65 — 95,4%) по сравнению с генотипами А (2/65 — 3,1%) и С (1/65 — 1,5%). Проведено генотипирование HBV у двух НВeAg(+)-пациентов, установлены генотипы А и С HBV.

Эффективность ПВТ ХГВ

В настоящее время ПВТ ХГВ в РФ включает применение аналогов нуклеоз(т)идов (АН) и пегилированных интерферонов- α (ПЭГ-ИФН- α). К АН, которые зарегистрированы в РФ и предпочтительны для лечения ХГВ, относят препараты с высоким уровнем противовирусной активности — энтекавир (ЭТВ), тенофовир дизопроксил фумарат (ТДФ) и тенофовир алафенамид (ТАФ). Поскольку в исследование были включены пациенты, наблюдавшиеся в Центре в период 2007–2021 гг., в первые годы наблюдения некоторые пациенты принимали ламивудин (ЛАМ) или телбивудин (ТБВ).

В анализируемой группе 66 (32,8%) пациентам, самостоятельно приобретающим препараты, проводили ПВТ. ЭТВ наиболее часто применяли как НВeAg(-), так

и НВeAg(+)-пациенты: 43/66 (65,2%) принимали только этот препарат, остальные (23) — другие противовирусные средства (табл. 2).

АН назначали 65 пациентам: 61 из них принимали только один препарат, у четырех НВeAg(-)-пациентов лечение изменено (замена одного АН на другой), в связи с этим общее число наблюдений составило 69 (58 НВeAg(-) и 11 НВeAg(+)-пациентов). Три пациента принимали ЭТВ в течение 21–36 месяцев, затем ТДФ и один пациент — ТБВ 12 месяцев, далее ЭТВ (табл. 3).

НВeAg(+)-пациенты отличались более молодым возрастом и высоким уровнем активности АЛТ, АСТ и виремии по сравнению с НВeAg(-)-пациентами (табл. 3). ME длительности терапии составила 12,0 [11,0–30,0] месяцев. Результаты ПВТ АН (ЭТВ, ТДФ, ТБВ, ЛАМ) представлены в табл. 4.

Эффективность ПВТ у НВeAg(+)-пациентов

Отсутствие виремии через 24, 48, 96 недель приема ЭТВ зарегистрировано у 3/6, 4/5 и 1/1 пациентов соответственно. У пациентов, принимающих ТДФ, ВО после 24, 48, 96 недель достигал у 0/3, 1/3 и 1/3 пациентов соответственно. ТБВ принимали два пациента около двух лет; через 24 и 48 недель у одного из них виремия не обнаружена.

УВО после прекращения лечения был достигнут у 3/3 пациентов, из которых один пациент принимал ТБВ и два — ЭТВ.

Сероконверсия НВeAg отмечена у 4/11 (36,4%) пациентов: на фоне приема ЭТВ (в двух случаях), ТДФ и ТБВ — по одному случаю.

На фоне АН у 2/11 (18,2%) НВeAg(+)-пациентов, принимавших ЭТВ, наблюдался клиренс HBsAg, а у

Таблица 3. Сравнительная характеристика НВeAg(+)- и НВeAg(-)-пациентов, принимавших АН

Показатели	НВeAg(-)-пациенты, $n = 58$	НВeAg(+)-пациенты, $n = 11$	p^*
Пол			
Мужчины	28/58 (48,3%)	8/11 (72,7%)	0,137
Женщины	30/58 (51,7%)	3/11 (27,3%)	
Возраст, лет	48,0 [32,0–57,0]	30,0 [25,0–52,0]	0,028
АЛТ, Ед/л	27,7 [18,1–48,4]	60,6 [43,3–90,4]	0,006
> 40,0 Ед/л	20/58 (34,5%)	9/11 (81,8%)	0,006
АСТ, Ед/л	25,3 [19,1–43,4]	44,8 [28,2–70,0]	0,016
> 40,0 Ед/л	15/58 (25,9%)	6/11 (54,5%)	0,078
Тромбоциты, $10^9/л$	227,5 [179,0–269,0]	228,0 [201,0–255,0]	0,670
> $180 \times 10^9/л$	43/58 (74,1%)	11/11 (100,0%)	0,105
Фиброз, кПа	6,6 [5,3–10,4]	6,1 [5,4–7,6]	0,649
HBV DNA, log ₁₀ МЕ/мл	4,0 [3,3–4,8]	7,0 [3,6–8,0]	0,016
HBsAg, log ₁₀ МЕ/мл	3,3 [3,0–3,8]	4,3 [3,8–4,5]	0,105

Примечание: данные представлены либо в ME [25-й и 75-й перцентили], либо в n/N (%); * p — уровень значимости.

Таблица 4. Сравнительная эффективность противовирусной терапии АН

Вирусологический ответ	ЭТВ		ТДФ		ТБВ		ЛАМ
	НВeAg(-)-пациенты	НВeAg(+)-пациенты	НВeAg(-)-пациенты	НВeAg(+)-пациенты	НВeAg(-)-пациенты	НВeAg(+)-пациенты	НВeAg(-)-пациенты
Вирусологический ответ							
24 недели	32/41 (78,0%)	3/6 (50,0%)	3/4 (75,0%)	0/3 (0,0%)	9/11 (81,8%)	1/2 (50,0%)	2/2 (100,0%)
48 недель	35/38 (92,1%)	4/5 (80,0%)	4/4 (100,0%)	1/3 (33,3%)	9/10 (90,0%)	1/2 (50,0%)	2/2 (100,0%)
96 недель	16/17 (94,1%)	1/1 (100,0%)	4/4 (100,0%)	1/3 (33,3%)			
Биохимический ответ							
24 недели	39/41 (95,1%)	1/6 (16,7%)	3/4 (75,0%)	0/3 (0,0%)	11/11 (100,0%)	1/2 (50,0%)	2/2 (100,0%)
48 недель	37/38 (97,4%)	3/5 (60,0%)	4/4 (100,0%)	0/3 (0,0%)	10/10 (100,0%)	1/2 (50,0%)	2/2 (100,0%)
96 недель	16/17 (94,1%)	1/1 (100,0%)	4/4 (100,0%)	1/3 (33,3%)			

Примечание: данные представлены в n/N (%).

1/11 (9,1%) были обнаружены анти-НВs. Сероконверсия НВsAg отмечена у этого пациента через 27 месяцев после завершения приема ЭТВ.

Нормализация активности АЛТ через 24, 48, 96 недель приема ЭТВ отмечена у 1/6, 3/5 и 1/1 больных соответственно. Для пациентов, принимавших ТДФ, через 24 и 48 недель терапии БО не наблюдался, через 96 недель получен у одного из трех пациентов. Нормализация активности АЛТ отмечена у одного из двух пациентов, принимавших ТБВ, через 24 недели и сохранялась на 48-й неделе терапии.

ПЕГ-ИФН- α -2а в дозе 180 мг/нед. в течение 48 недель принимал лишь один НВeAg(+)-пациент; в конце терапии зарегистрированы НВsAg- и НВeAg-сероконверсия, неопределяемый уровень HBV DNA.

Эффективность АН у НВeAg(-)-пациентов

HBV DNA через 24, 48, 96 недель приема ЭТВ отсутствовала у 78%, 92,1% и 94,1% пациентов соответственно. У пациентов, принимавших ТДФ, ВО после 24, 48, 96 недель достигал в 3/4, 4/4 и 4/4 случаях соответственно. 11 пациентов принимали ТБВ около двух лет; через 24 и 48 недель у 9/11 и 9/10 пациентов зарегистрирован ВО. Через 24 и 48 недель приема ЛАМ ВО развился у 2/2 пациентов.

УВО достигнут у 11/24 (45,8%) пациентов, из которых три принимали ТБВ и восемь — ЭТВ. Вирусологический рецидив (ВР) отмечен у 13/24 (54,2%) пациентов после отмены препаратов АН с МЕ времени 6,0 [6,0–11,0] месяцев.

Клиренс НВsAg не отмечен ни у одного из НВeAg(-)-пациента, принимавшего АН.

Нормализация АЛТ через 24, 48, 96 недель приема ЭТВ выявлена у 95,1%, 97,4% и 94,1% больных соответственно. Для пациентов, получавших ТДФ, БО через 24, 48, 96 недель достигал у 3/4, 4/4 и 4/4 пациентов соответственно, а для пациентов, принимавших ТБВ или ЛАМ, — через 24 и 48 недель.

Таким образом, пациенты, принимавшие АН с высоким барьером резистентности (ЭТВ и ТДФ), через 24 и 48 недель лечения ВО достигнут в 70,4 и 88,0%, БО — в 79,6 и 88,0% соответственно. Показано, что у НВeAg(-)-пациентов частота достижения ВО и БО через 24 и 48 недель терапии АН выше, чем у НВeAg(+), но не различалась после 96 недель приема АН (табл. 5). После прекращения лечения АН УВО достигнут у 14/27 (51,9%) пациентов. При сравнении частоты достижения УВО достоверных различий между НВeAg(+)- и НВeAg(-)-пациентами выявлено не было ($p = 0,222$). Сероконверсия НВeAg достигнута в пяти (41,7%) случаях: в результате лечения ПЭГ-ИФН- α (один случай), ЭТВ (два случая), ТДФ (один случай) и ТБВ (один случай). Клиренс НВsAg наблюдался у трех (4,5%) пациентов, в том числе у пациента, принимавшего ПЭГ-ИФН- α , и у двух пациентов, принимавших ЭТВ. Сероконверсия НВsAg отмечена в двух (3,0%) случаях терапии ПЭГ-ИФН- α и ЭТВ.

Факторы, влияющие на эффективность ПВТ

Факторы, прогнозирующие вирусологический ответ

Для анализа факторов, ассоциированных с ВО на 48-й неделе терапии АН, применяли одномерную и многомерную модель логистической регрессии. При одномерном

Таблица 5. Сравнительная эффективность противовирусной терапии АН у НВeAg(+)- и НВeAg(-)-пациентов

Вирусологический ответ	НВeAg(-)-пациенты	НВeAg(+)-пациенты	p^*
24 недели	46/58 (79,3%)	4/11 (36,4%)	0,007
48 недель	50/54 (92,6%)	6/10 (60,0%)	0,016
96 недель	20/21 (95,2%)	2/4 (50,0%)	0,057
24 недели	55/58 (94,8%)	2/11 (18,2%)	<0,001
48 недель	53/54 (98,1%)	4/10 (40,0%)	<0,001
96 недель	20/21 (95,2%)	2/4 (50,0%)	0,057
УВО	3/3 (100,0%)	11/24 (45,8%)	0,222

Примечание: данные представлены в n/N (%); * p — уровень значимости.

Таблица 6. Одномерный и многомерный анализ исходных факторов, связанных с ВО после 48 недель терапии аналогами нуклеоз(т)идов

Показатели	Одномерный анализ			Многомерный анализ		
	ОР	95%-й ДИ	<i>p</i> *	ОР	95%-й ДИ	<i>p</i> *
Пол (женский)	0,931	0,212–4,097	0,925			
Возраст (увеличение 1 год)	1	0,954–1,049	0,988			
Статус HBeAg(+)	0,12	0,024–0,609	0,011	0,248	0,027–2,249	0,215
HBV DNA (увеличение 1 log ₁₀ МЕ/мл)	0,336	0,180–0,627	0,001	0,411	0,211–0,800	0,009
АЛТ (увеличение 1 Ед/л)	0,993	0,986–1,000	0,042	0,996	0,986–1,005	0,392
АСТ (увеличение 1 Ед/л)	0,991	0,980–1,001	0,083			
Тромбоциты (менее 180 × 10 ⁹ /л)	0,818	0,146–4,582	0,819			
Фиброз печени (F3/F4)	0,485	0,072–3,290	0,459			

Примечание: **p* — уровень значимости.

анализе среди факторов, связанных с неопределяемым уровнем HBV DNA после 48 недель терапии, выделены следующие: статус HBeAg (*p* = 0,011); уровень HBV DNA (*p* = 0,001) и АЛТ (*p* = 0,042). Многофакторный анализ показал, что исходный уровень HBV DNA (отношение рисков (ОР) — 0,411; 95%-й доверительный интервал (ДИ) — 0,211–0,800; *p* = 0,009) является независимым прогностическим фактором развития авиремии (табл. 6).

HBsAg как предиктор УВО после прекращения терапии АН

После прекращения терапии АН у 27 пациентов, достигших ВО, ВР отмечен у 13/27 (48,1%). Кумулятивная частота ВР через 6, 12, 24 и 36 месяцев после отмены АН достигала 25,9%, 40,7%, 44,4% и 48,1% соответственно. Большинство случаев ВР отмечено в течение первых 12 месяцев наблюдения (11/13; 84,6%). С помощью Cox-регрессионного анализа, учитывавшего возраст, пол, HBV DNA до лечения, статус HBeAg и уровень HBsAg в конце терапии, показано, что более высокий уровень HBsAg в конце терапии был предиктором ВР после отмены препаратов АН (ОР — 3,909; 95%-й ДИ — 1,729–8,835; *p* = 0,001).

У пациентов с УВО наблюдали более низкий уровень HBsAg в конце терапии, чем у пациентов с ВР (1,9 [1,4–2,6] и 3,5 [3,3–4,0] log₁₀ МЕ/мл соответственно; *p* < 0,001).

Пациенты были разделены на три группы с учетом уровня HBsAg в конце терапии:

- 1-я группа: HBsAg < 100 МЕ/мл (*n* = 8);
- 2-я группа: HBsAg — 100–1000 МЕ/мл (*n* = 6);
- 3-я группа: HBsAg > 1000 МЕ/мл (*n* = 13).

У пациентов 1-й группы ВР не наблюдался, у пациентов 2-й группы — 33,3% (2/6) и в 3-й группе — 84,6% (11/13). Было показано, что частота ВР значительно различается в группах (log rank X² = 12280; *p* = 0,02). Уровень HBsAg < 100 МЕ/мл в конце терапии является достоверным предиктором достижения УВО после отмены АН.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Для клинической картины хронической HBV-инфекции характерно длительное малосимптомное или бессимптомное течение заболевания с редкими обострениями или их полным отсутствием. Однако главная опасность этой инфекции состоит в высоком риске развития ЦП и ГЦК, достигающем у лиц с хронической HBV-инфекцией от 8 до 20% в течение 5 лет после установления диагноза [2]. Наше исследование описывает

течение ХГВ у пациентов, наблюдавшихся в Центре от 3 до 15 лет. Для большей части из них были характерны минимальные проявления — преобладали слабость и болевые ощущения в правом подреберье. Однако среди этих пациентов ЦП был диагностирован у девяти (4,5%) и у одного из них развилась ГЦК.

HBeAg(–)-форма в настоящее время относится к преобладающему варианту течения этой инфекции во многих странах мира, в том числе в РФ. По данным референс-центра по мониторингу за вирусными гепатитами ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, в 2015 г. доля HBeAg(–)-пациентов составила 90%. В нашем исследовании также был получен аналогичный результат — 93% HBeAg(–)-пациентов. Отмечено преобладание генотипа D HBV (95,4%), что согласуется с данными других работ, касающихся распределения генотипов HBV в России [7, 9].

Группа HBeAg(+)-пациентов представлена лицами более молодого возраста и более высокого уровня вирусемии, а также большей частотой встречаемости гиперферментемии по сравнению с HBeAg(–)-пациентами.

Подавление репликации вируса — важная цель ПВТ и основное условие предотвращения прогрессирования ХГВ. В настоящее время АН применяют в мире и в РФ для лечения ХГВ благодаря мощной противовирусной активности, низкой частоте побочных явлений и простоте применения (1 таблетка в сутки). При этом АН с высоким барьером резистентности (ЭТВ и ТДФ) являются приоритетными препаратами ПВТ.

Полученные данные подтверждают высокую эффективность терапии ЭТВ и ТДФ у больных ХГВ. Отсутствие вирусемии через 48 недель терапии ЭТВ или ТДФ достигнуто в 88% случаев. Так, в ряде работ получено развитие авиремии у 89,4% [10] и 88% [11] больных при лечении ЭТВ в течение года. Другие авторы тоже наблюдали авиремию у 86,2% больных через год терапии ТДФ [12].

Результаты нашего исследования показали разницу в частоте достижения авиремии между HBeAg(–)- и HBeAg(+)-пациентами. При HBeAg(–)-ХГВ частота достижения ВО была выше, чем у HBeAg(+)-пациентов после 24 и 48 недель лечения АН. Ранее было показано, что у 75% HBeAg(+)- и 99% HBeAg(–)-пациентов, принимавших ЭТВ, HBV DNA тоже не обнаружена в течение года терапии [10]. Однако при проведении терапии АН в течение 96 недель различий в ВО среди пациентов Центра получено не было.

Достижение БО, определяемое как нормализация активности АЛТ, может быть расценено как желаемый результат терапии. В анализируемой группе пациентов БО

отмечен в 88% случаев через 48 недель терапии ЭТВ или ТДФ. Другие исследователи тоже демонстрируют высокую частоту нормализации активности АЛТ при лечении ЭТВ и ТДФ [13–15]. При этом нами показано различие в частоте достижения БО между HBeAg(-) и HBeAg(+)-пациентами после 24 и 48 недель терапии АН, что согласуется с данными других авторов [12, 16, 17]. Показали, что наличие HBeAg до лечения может прогнозировать возможность неудачи в достижении нормализации АЛТ [18].

Клиренс HBeAg с сероконверсией или без нее является оптимальным результатом терапии и излечением от ХГВ. Клиренс HBeAg в анализируемой группе наблюдался лишь у трех (4,5%) HBeAg(+)-пациентов: у одного пациента, принимавшего ПЭГ-ИФН- α , и у двоих, принимавших ЭТВ. Сероконверсия HBeAg отмечена в 2 (3%) случаях.

Данные литературы указывают на более высокую частоту клиренса HBeAg у больных с HBeAg(+)-гепатитом В. Так при лечении ТДФ в течение 48 недель клиренс HBeAg наблюдался в 3,2% и 11,8% случаев через 7 лет при HBeAg(+) и в 0% и 0,3% случаев — при HBeAg(-)-ХГВ соответственно [12, 19]. В целом, очень немногие (около 1% случаев) HBeAg(-)-пациенты достигли клиренса HBeAg даже при длительной (> 5 лет) терапии АН [11, 20]. Для пациентов HBeAg(+) ХГВ клиренс и сероконверсия HBeAg отмечаются чаще, в среднем в 5–10% случаев при длительном лечении [21, 22].

Среди пациентов Центра более низкий исходный уровень HBV DNA был независимым фактором, связанным с отсутствием виремии после 48 недель терапии АН, что согласуется с данными других авторов [10]. Они продемонстрировали, что исходный уровень HBV DNA $\leq 7,6 \log_{10}$ копий/мл стал независимым прогностическим

фактором развития ВО к третьему году лечения. В ряде исследований получены аналогичные результаты [23–25].

После прекращения АН-терапии ВР отмечен у 13/27 (48,1%) пациентов Центра, а более высокий уровень HBeAg в конце терапии явился предиктором ВР после отмены АН. Показано, что высокие исходные уровни HBV DNA и HBeAg в конце лечения являются независимыми предикторами ВР [26]. В анализируемой нами группе ВР не наблюдался у пациентов с уровнем HBeAg в конце терапии < 100 МЕ/мл, в отличие от пациентов с уровнем 100–1000 МЕ/мл (33,3%) и >1000 МЕ/мл (86,4%) соответственно.

Недавний системный обзор, включивший 11 исследований с участием 1716 пациентов, позволяет предположить, что уровень HBeAg в конце лечения < 100 МЕ/мл оптимален для прекращения приема АН и снижает риск развития ВР через ≥ 12 месяцев после прекращения терапии [27].

Выводы

Хроническая инфекция, вызванная HBV, является длительно прогрессирующим заболеванием с характерной бессимптомной или малосимптомной клинической картиной, однако риск развития ЦП и ГЦК относительно высок. Единственный способ предотвращения этих осложнений — своевременная ПВТ. ПВТ препаратами АН дает высокую частоту достижения подавления репликации вируса и нормализации АЛТ. Низкий исходный уровень вирусной нагрузки является независимым прогностическим фактором для достижения ВО. Уровень HBeAg в конце терапии полезен для прогнозирования рецидива HBV-инфекции после прекращения лечения.

Литература

- World Health Organization. Hepatitis B Fact Sheet. July 27, 2020.
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Хронический вирусный гепатит В (ХВГВ) у взрослых. 2019.
- Покровский В. И., Тотолян А. А., Эсауленко Е. В., Сухорук А. А. Вирусные гепатиты в Российской Федерации: Аналитический обзор. 11 выпуск. СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2018.
- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2021.
- European Association For The Study Of The Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology*. 2017; 67 (2): 370–98.
- Torresi J, Locarnini S. Antiviral chemotherapy for the treatment of hepatitis B virus infections. *Gastroenterology*. 2000; 118 (2): S83–S103.
- Ивашкин В. Т., Ющук Н. Д., Маевская М. В., Знойко О. О., Дудина К. Р., Кареткина Г. Н., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом В. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014; 3: 58–88.
- Паневкина С., Абдурахманов Д., Ибрагимов Э., Розина Т., Никулкина Е., Танащук Е., и др. Оценка фиброза печени при длительной терапии хронического гепатита В нуклеозидными и нуклеотидными аналогами. *Терапия*. 2021; 7 (6): 24–31.
- Орлов С. Г., Мязин А. Е., Чуланов В. П., редакторы. Распространенность генотипов вируса гепатита В среди лиц, хронически инфицированных вирусом гепатита В в Москве и Московской области. Материалы Российской научно-практической конференции «Генодиагностика инфекционных болезней» 25–27 октября 2005 г. Сосновка, Новосибирская обл. 2005; 56 с.
- Ono A, Suzuki F, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, et al. Long-term continuous entecavir therapy in nucleos (t) ide-naïve chronic hepatitis B patients. *Journal of hepatology*. 2012; 57 (3): 508–14.
- Luo J, Li X, Wu Y, Lin G, Pang Y, Zhang X, et al. Efficacy of entecavir treatment for up to 5 years in nucleos (t) ide-naïve chronic hepatitis B patients in real life. *International journal of medical sciences*. 2013; 10 (4): 427.
- Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *New England Journal of Medicine*. 2008; 359 (23): 2442–55.
- Yuen M-F, Seto W-K, Fung J, Wong DK-H, Yuen JC-H, Lai C-L. Three years of continuous entecavir therapy in treatment-naïve chronic hepatitis B patients: VIRAL suppression, viral resistance, and clinical safety. *Official journal of the American College of Gastroenterology* | *ACG*. 2011; 106 (7): 1264–71.
- Kayaaslan B, Akinci E, Ari A, Tufan ZK, Alpat SN, Gunal O, et al. A long-term multicenter study: Entecavir versus Tenofovir in treatment of nucleos (t) ide analogue-naïve chronic hepatitis B patients. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 2018; 42 (1): 40–7.
- Batirel A, Guclu E, Arslan F, Kocak F, Karabay O, Ozer S, et al. Comparable efficacy of tenofovir versus entecavir and predictors of response in treatment-naïve patients with chronic hepatitis B: a multicenter real-life study. *International Journal of Infectious Diseases*. 2014; 28: 153–9.
- Chang T-T, Gish RG, De Man R, Gadano A, Sollano J, Chao Y-C, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive

- chronic hepatitis B. *New England Journal of Medicine*. 2006; 354 (10): 1001–10.
17. Lai C-L, Shouval D, Lok AS, Chang T-T, Cheinquer H, Goodman Z, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *New England Journal of Medicine*. 2006; 354 (10): 1011–20.
 18. Jacobson IM, Washington MK, Buti M, Thompson A, Afdhal N, Flisiak R, et al. Factors associated with persistent increase in level of alanine aminotransferase in patients with chronic hepatitis B receiving oral antiviral therapy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017; 15 (7): 1087–94.
 19. Buti M, Tsai N, Petersen J, Flisiak R, Gurel S, Krastev Z, et al. Seven-Year Efficacy and Safety of Treatment with Tenofovir Disoproxil Fumarate for Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Digestive Diseases and Sciences*. 2015; 60 (5): 1457–64.
 20. Petersen J, Heyne R, Mauss S, Schlaak J, Schifflholz W, Eisenbach C, et al. Effectiveness and safety of tenofovir disoproxil fumarate in chronic hepatitis B: a 3-year prospective field practice study in Germany. *Digestive diseases and sciences*. 2016; 61 (10): 3061–71.
 21. Gish R, Chang TT, Lai CL, De Man R, Gadano A, Poordad F, et al. Loss of HBsAg antigen during treatment with entecavir or lamivudine in nucleoside-naïve HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. *Journal of viral hepatitis*. 2010; 17 (1): 16–22.
 22. Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, Gane E, Robert A, Krastev Z, et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2011; 140 (1): 132–43.
 23. Park JW, Kwak KM, Kim SE, Jang MK, Suk KT, Kim DJ, et al. Comparison of the long-term efficacy between entecavir and tenofovir in treatment-naïve chronic hepatitis B patients. *BMC gastroenterology*. 2017; 17 (1): 1–9.
 24. Zoutendijk R, Reijnders JG, Brown A, Zoulim F, Mutimer D, Deterding K, et al. Entecavir treatment for chronic hepatitis B: adaptation is not needed for the majority of naïve patients with a partial virological response. *Hepatology*. 2011; 54 (2): 443–51.
 25. Ибрагимов ЭК, Абдурахманов ДТ, Розина ТП, Никулкина ЕН, Танащук ЕЛ, Одинцов АВ, et al. Эффективность и безопасность длительной терапии хронического гепатита В нуклеозидными и нуклеотидными аналогами. *Терапевтический архив*. 2019; 91 (2): 40–7.
 26. 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. *Clinical Microbiology and Infection*. 2018; 24 (9): 997–1003.
 27. Liu J, Li T, Zhang L, Xu A. The role of hepatitis B surface antigen in nucleos (t) ide analogues cessation among asian patients with chronic hepatitis B: a systematic review. *Hepatology*. 2019; 70 (3): 1045–55.

References

1. World Health Organization. Hepatitis B Fact Sheet. July 27, 2020.
2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Хронический вирусный гепатит В (XVGV) u взрослых. 2019. Russian.
3. Pokrovskij VI, Totolyan AA, Ehsaulenko EV, Suxoruk AA. Virusnye gepatity v Rossijskoj Federacii: Analiticheskij obzor. 11 vypusk. SPb.: FBUN NIIeHM imeni Pastera, 2018. Russian.
4. O sostoyanii sanitarno-ehpidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federacii v 2020 godu: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitel'ej i blagopoluchiya cheloveka. 2021. Russian.
5. European Association For The Study Of The Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology*. 2017; 67 (2): 370–98.
6. Torresi J, Locarnini S. Antiviral chemotherapy for the treatment of hepatitis B virus infections. *Gastroenterology*. 2000; 118 (2): S83–S103.
7. Ivashkin VT, Yushhuk ND, Maevskaya MV, Znojko OO, Dudina KR, Karetkina GN, i dr. Klinicheskie rekomendacii Rossijskoj gastroehnterologicheskoy asociacii i Rossijskogo obshhestva po izucheniyu pecheni po diagnostike i lecheniyu vzroslyx bol'nyx gepatitom B. *Rossijskij zhurnal gastroehnterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2014; 3: 58–88. Russian.
8. Panevkina S, Abduraxmanov D, Ibragimov Eh, Rozina T, Nikulkina E, Tanashhuk E, i dr. Ocenka fibroza pecheni pri dlitel'noj terapii xronicheskogo gepatita V nukleozidnymi i nukleotidnymi analogami. *Terapiya*. 2021; 7 (6): 24–31. Russian.
9. Orlov SG, Myazin AE, Chulanov VP, redaktory. Rasprostranennost' genotipov virusa gepatita V sredi lic, xronicheski inficirovannyx virusom gepatita V v Moskve i Moskovskoj oblasti. *Materialy Rossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii «Genodiagnostika infekcionnyx boleznej» 25–27 oktyabrya 2005 g. Sosnovka, Novosibirskaya obl.* 2005; 56 s. Russian.
10. Ono A, Suzuki F, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, et al. Long-term continuous entecavir therapy in nucleos (t) ide-naïve chronic hepatitis B patients. *Journal of hepatology*. 2012; 57 (3): 508–14.
11. Luo J, Li X, Wu Y, Lin G, Pang Y, Zhang X, et al. Efficacy of entecavir treatment for up to 5 years in nucleos (t) ide-naïve chronic hepatitis B patients in real life. *International journal of medical sciences*. 2013; 10 (4): 427.
12. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *New England Journal of Medicine*. 2008; 359 (23): 2442–55.
13. Yuen M-F, Seto W-K, Fung J, Wong DK-H, Yuen JC-H, Lai C-L. Three years of continuous entecavir therapy in treatment-naïve chronic hepatitis B patients: VIRAL suppression, viral resistance, and clinical safety. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2011; 106 (7): 1264–71.
14. Kayaaslan B, Akinci E, Ari A, Tufan ZK, Alpat SN, Gunal O, et al. A long-term multicenter study: Entecavir versus Tenofovir in treatment of nucleos (t) ide analogue-naïve chronic hepatitis B patients. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 2018; 42 (1): 40–7.
15. Batirel A, Guclu E, Arslan F, Kocak F, Karabay O, Ozer S, et al. Comparable efficacy of tenofovir versus entecavir and predictors of response in treatment-naïve patients with chronic hepatitis B: a multicenter real-life study. *International Journal of Infectious Diseases*. 2014; 28: 153–9.
16. Chang T-T, Gish RG, De Man R, Gadano A, Sollano J, Chao Y-C, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *New England Journal of Medicine*. 2006; 354 (10): 1001–10.
17. Lai C-L, Shouval D, Lok AS, Chang T-T, Cheinquer H, Goodman Z, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *New England Journal of Medicine*. 2006; 354 (10): 1011–20.
18. Jacobson IM, Washington MK, Buti M, Thompson A, Afdhal N, Flisiak R, et al. Factors associated with persistent increase in level of alanine aminotransferase in patients with chronic hepatitis B receiving oral antiviral therapy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017; 15 (7): 1087–94.
19. Buti M, Tsai N, Petersen J, Flisiak R, Gurel S, Krastev Z, et al. Seven-Year Efficacy and Safety of Treatment with Tenofovir Disoproxil Fumarate for Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Digestive Diseases and Sciences*. 2015; 60 (5): 1457–64.
20. Petersen J, Heyne R, Mauss S, Schlaak J, Schifflholz W, Eisenbach C, et al. Effectiveness and safety of tenofovir disoproxil fumarate in chronic hepatitis B: a 3-year prospective field practice study in Germany. *Digestive diseases and sciences*. 2016; 61 (10): 3061–71.
21. Gish R, Chang TT, Lai CL, De Man R, Gadano A, Poordad F, et al. Loss of HBsAg antigen during treatment with entecavir or lamivudine in nucleoside-naïve HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. *Journal of viral hepatitis*. 2010; 17 (1): 16–22.
22. Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, Gane E, Robert A, Krastev Z, et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate

- treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2011; 140 (1): 132–43.
23. Park JW, Kwak KM, Kim SE, Jang MK, Suk KT, Kim DJ, et al. Comparison of the long-term efficacy between entecavir and tenofovir in treatment-naïve chronic hepatitis B patients. *BMC gastroenterology*. 2017; 17 (1): 1–9.
 24. Zoutendijk R, Reijnders JG, Brown A, Zoulim F, Mutimer D, Deterding K, et al. Entecavir treatment for chronic hepatitis B: adaptation is not needed for the majority of naive patients with a partial virological response. *Hepatology*. 2011; 54 (2): 443–51.
 25. Ibragimov EhK, Abduraxmanov DT, Rozina TP, Nikulkina EN, Tanashhuk EL, Odincov AV, et al. Ehffektivnost' i bezopasnost' dlitel'noj terapii xronicheskogo gepatita V nukleozidnymi i nukleotidnymi analogami. *Terapevticheskij arxiv*. 2019; 91 (2): 40–7.
 26. 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. *Clinical Microbiology and Infection*. 2018; 24 (9): 997–1003.
 27. Liu J, Li T, Zhang L, Xu A. The role of hepatitis B surface antigen in nucleos(t)ide analogues cessation among asian patients with chronic hepatitis B: a systematic review. *Hepatology*. 2019; 70 (3): 1045–55.