

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Ибрагимов Эльхан Кямранович

**Эффективность и безопасность длительной терапии нуклеозидными,
нуклеотидными аналогами хронического гепатита В**

14.01.04 – Внутренние болезни

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Абдурахманов Джамал Тинович

Москва – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|----|
| ВВЕДЕНИЕ | 5 |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ | 12 |
| 1.1. Хронический гепатит В: характеристика заболевания | 12 |
| 1.1.1. Геном и жизненный цикл ВГВ | 12 |
| 1.1.2. Механизмы персистенции ВГВ | 14 |
| 1.1.3. Естественное течение..... | 15 |
| 1.2. Основные препараты для лечения ХГВ | 17 |
| 1.3. Мониторинг эффективности терапии ХГВ | 20 |
| 1.3.1. Характеристика ответов на противовирусную терапию..... | 20 |
| 1.4. Характеристика монотерапии различными АН | 23 |
| 1.4.1. Ламивудин..... | 23 |
| 1.4.2. Адефовир..... | 23 |
| 1.4.3. Телбивудин | 23 |
| 1.4.4. Тенофовира дизопроксил фумарат..... | 24 |
| 1.4.5. Тенофовира алафенамида фумарат | 25 |
| 1.4.6. Энтекавир..... | 26 |
| 1.4.7. Влияние АН на фиброз печени | 27 |
| 1.4.8. Сравнительная эффективность монотерапии различными АН..... | 29 |
| 1.4.9. Резистентность к АН..... | 32 |
| 1.5. Роль qHBsAg в мониторинге ответа на терапию ХГВ | 33 |
| 1.5.1. qHBsAg как метод оценки эффективности терапии ХГВ..... | 33 |
| 1.5.2. qHBsAg как прогностический фактор оценки эффективности лечения АН | 34 |
| 1.5.3. Критерии прекращения терапии АН..... | 38 |
| 1.5.4. Предикторы устойчивого вирусологического ответа при терапии АН | 40 |
| 1.6. Безопасность АН при терапии ХГВ | 43 |
| 1.6.1. Механизмы АН-индуцированной токсичности | 43 |
| 1.6.2. Нежелательные явления при терапии различными АН | 47 |

| | |
|---|-----|
| 1.7. Приверженность к терапии АН | 55 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | 60 |
| 2.1. Протокол исследования | 60 |
| 2.2. Лабораторные методы | 63 |
| 2.3. Инструментальный метод | 64 |
| 2.4. Статистические методы обработки данных | 65 |
| 2.5. Клиническая характеристика пациентов | 65 |
| ГЛАВА 3. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ НУКЛЕОЗ(Т)ИДНЫМИ АНАЛОГАМИ | 70 |
| 3.1. Вирусологический ответ..... | 70 |
| 3.2. Серологический ответ..... | 73 |
| 3.3. Биохимический ответ..... | 74 |
| 3.4. Генотипическая резистентность и вирусологический «прорыв»..... | 75 |
| 3.5. Динамика фиброза печени..... | 76 |
| 3.5.1. Изменение фиброза печени при лечении АН..... | 77 |
| 3.5.2. Динамическое исследование фиброза печени в конце терапии АН..... | 80 |
| ГЛАВА 4. БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ НУКЛЕОЗ(Т)ИДНЫМИ АНАЛОГАМИ | 82 |
| 4.1. Почечная безопасность | 82 |
| 4.1.1. Изменение уровня креатинина..... | 82 |
| 4.1.2. Изменение скорости клубочковой фильтрации | 85 |
| 4.2. Мышечная безопасность | 87 |
| 4.3. Другие нежелательные явления при лечении АН | 91 |
| 4.4. Сохранение на терапии | 92 |
| 4.5. Приверженность к терапии | 94 |
| 4.6. Частота вирусологического и клинического рецидива после отмены АН | 96 |
| 4.7. qHBsAg как предиктор стойкого ответа на терапию АН..... | 98 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 103 |
| ВЫВОДЫ | 115 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | 117 |

| | |
|---|-----|
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ..... | 119 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 121 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Хронический гепатит В (ХГВ) определяется Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) как наличие поверхностного антигена (HBsAg) в крови или сыворотке более 6 месяцев. По данным ВОЗ на март 2015 г., в мире насчитывается около 257 млн больных ХГВ [151]. В России, по оценкам экспертов на 2019 г., заболеваемость ХГВ составляет 8,7 на 100 тыс. человек, а число носителей HBsAg – около 3 млн [9, 12]. После инфицирования вирусом хронизация инфекции (без специфической иммунопрофилактики) наблюдается у новорожденных от вирус-инфицированных матерей в 50–90% случаев, детей и подростков – в 20–30% и взрослых – менее 5% [190].

При естественном течении ХГВ цирроз печени развивается в 30% случаев [6]. По разным данным, в течение 5 лет после инфицирования кумулятивный риск развития цирроза печени (ЦП) составляет 8–20%, при этом у лиц с уже диагностированным циррозом декомпенсация развивается в 20% случаев [55]. При декомпенсированном ЦП пятилетняя выживаемость (без лечения) составляет около 15–40% [55].

За прошедшие два десятилетия было одобрено 8 препаратов для лечения ХГВ: интерферон-альфа (простой и пегилированный) и 6 аналогов нуклеозидов и нуклеотидов (АН): ламивудин, телбивудин, адефовир, энтекавир, тенофовира дизопроксил фумарат (ТДФ) и тенофовира алафенамид фумарат (ТАФ). При лечении пегилированным интерфероном (ПЕГ-ИФН) стойкое подавление репликативной активности вируса и ремиссия воспалительного процесса в печени наблюдаются в 15–25% случаев [67, 92, 164, 213]. При этом лечение неудобно (парентеральный путь введения), сопровождается большим количеством нежелательных явлений и противопоказаний (пациенты с декомпенсированным ЦП, аутоиммунными заболеваниями). Согласно рекомендациям Европейского общества по изучению печени (EASL), на сегодняшний день АН являются наиболее эффективными и часто применяемыми препаратами в терапии ХГВ [61].

АН представляют собой производные нуклеозидов и нуклеотидов, которые блокируют ДНК-полимеразу ВГВ, что приводит к нарушению процесса обратной транскрипции и воспроизведения вирусного генома. Особенностью терапии АН при ХГВ является необходимость их длительного (возможно, даже пожизненного) приема для сохранения достигнутого клинического эффекта. В связи с этим очень актуальной является оценка эффективности, безопасности и приверженности пациентов к лечению при длительном приеме АН.

Кроме того, в настоящее время не установлены оптимальная продолжительность лечения АН и критерии его прекращения. Среди возможных биомаркеров безопасной отмены АН рассматривается количество HBsAg (qHBsAg) в сыворотке крови [58, 107, 178].

Степень разработанности темы исследования.

В последние годы для лечения ХГВ чаще применяют АН, которые подавляют репликацию вируса, что, как правило, сопровождается нормализацией активности печеночных ферментов и улучшением гистологической картины печени (в том числе, регрессом фиброза) [5].

Терапия АН, как правило, безопасно и хорошо переносится. В редких случаях, особенно у больных с декомпенсированным поражением печени, возможно развитие тяжелой миопатии, невропатии, почечной недостаточности и лактат-ацидоза вследствие повреждения митохондриальной ДНК [105].

Лечение ХГВ предполагает длительный прием АН (не менее 3–5 лет), а в некоторых случаях, в частности, при циррозе печени, может потребоваться и пожизненное лечение. К преимуществам АН относят выраженное противовирусное действие, удобный режим дозирования и низкую частоту нежелательных явлений [9,61], однако необходимая длительность, эффективность и безопасность лечения АН остаются предметом дискуссии, что подталкивает дальнейшее изучение данного вопроса. Также требует изучения вопрос комплаентности у пациентов к длительной терапии и исследование связи доступности препарата с высоким уровнем сохранения на терапии.

Важным и актуальным аспектом в настоящее время в лечение ХГВ считается определение критериев прекращения терапии АН. Клиренс и сероконверсия HBsAg рассматриваются как основная цель терапии и излечение от ХГВ. Принято считать, что исходный уровень HBsAg, который является независимым предиктором клиренса и сероконверсии HBeAg через 1 год [123]. Также показано, что более низкий исходный уровень qHBsAg ассоциирован с большей частотой вирусологического ответа через 5 лет терапии энтекавиром. Было показано, что элиминация HBsAg ассоциирована со стойким клиническим ответом [49]. В изученных исследованиях нет данных о связи уровня qHBsAg после отмены длительной терапии АН с частотой развития вирусологического и клинического рецидива.

Цель исследования – изучить эффективность и безопасность длительной терапии нуклеозидными и нуклеотидными аналогами ХГВ.

Задачи исследования:

1. Оценить эффективность длительной противовирусной терапии аналогами нуклеоз(т)идов (частота достижения вирусологического, серологического и биохимического ответа, изменение выраженности фиброза, риск развития резистентности).
2. Изучить профиль почечной и мышечной безопасности при длительной терапии нуклеоз(т)идными аналогами.
3. Оценить приверженность к терапии и сохранение на терапии пациентов при лечении нуклеоз(т)идными аналогами.
4. Изучить прогностические факторы клинико-вирусологической ремиссии и частоту рецидива у пациентов после прекращения длительной терапии нуклеоз(т)идными аналогами.

Научная новизна исследования. Впервые изучены эффективность и безопасность основных нуклеоз(т)идных аналогов при длительном (более 3 лет) лечении больных ХГВ в России. Показано, что частота клиренса и сероконверсии HBeAg достоверно не отличаются при лечении тенофовиром, энтекавиром и телбивудином у больных хроническим HBeAg-положительным гепатитом В.

Показано, что длительная терапия АН приводит к регрессу фиброза у большинства больных, в том числе с ЦП.

Получены новые данные о приверженности и сохранении пациентов на длительной терапии АН в России.

Показано, что количество HBsAg на момент прекращения терапии АН может определять частоту и риск рецидива гепатита В. Установлено, что уровень qHBsAg менее 500 МЕ/мл в момент окончания терапии АН ассоциируется со стабильной ремиссией ХГВ и клиренсом HBsAg.

Практическая значимость работы. Обосновано применение тенофовира и энтекавира в качестве препаратов 1-й линии при лечении ХГВ. Показано, что использование телбивудина ассоциировано с относительно низкой эффективностью, безопасностью и приверженностью пациентов к лечению. Выявлены факторы, влияющие на достижение терапевтического эффекта.

Подтвержден высокий профиль безопасности и приверженности к длительной терапии энтекавиром и тенофовиром.

Показано, что прекращение терапии АН при достижении вирусологического, биохимического и серологического ответов возможно при низком уровне qHBsAg в конце терапии.

Методология и методы исследования.

Эффективность терапии АН оценивали на основании вирусологического (уровень ДНК ВГВ <150 МЕ/мл), серологического (клиренс или сероконверсия HBeAg у HBeAg-позитивных пациентов) и биохимического (нормализация уровней АЛТ и АСТ) ответа.

Резистентность к проводимой терапии определяли по наличию вирусологического прорыва (повторное появление ДНК ВГВ по данным ПЦР после достижения авиремии) или сохранению виремии ≥ 36 месяцев. У всех пациентов с выявленной резистентностью проводилось генетическое тестирование для выявления мутаций в Р-гене ВГВ, связанных с устойчивостью к АН.

Материалом для всех лабораторных исследований была венозная кровь, взятая из локтевой вены натошак. Лабораторные исследования были выполнены с помощью коммерческих тест-систем. Все пациенты исходно были обследованы на наличие в крови маркеров вирусных гепатитов В, С и D с помощью коммерческих тест-систем методами иммуноферментного и хемилюминесцентного анализов, антител к ВИЧ методом иммуноферментного анализа.

Биохимический анализ крови, включающий такие показатели, как АЛТ, АСТ и креатинин, проводился стандартным методом до начала исследования, затем – каждые 6 месяцев у всех пациентов. Расчет уровня СКФ по формуле СКD-EPI проводили исходно, и далее – каждые 6 месяцев с использованием полученного результата по сывороточному креатинину. Оценку уровня КФК осуществляли ультрафиолетовым кинетическим методом каждые 12 месяцев у всех пациентов.

Уровень ДНК ВГВ в сыворотке венозной крови исследовали при помощи метода ПЦР до начала исследования, далее – каждые 6 месяцев. Количественные значения ДНК ВГВ оценивали в \log_{10} МЕ/мл.

Серологические маркеры (HBeAg и anti-HBe у HBeAg-позитивных пациентов) оценивали с использованием иммунохемилюминесцентного анализа до начала терапии, и далее – каждые 6 месяцев.

Количественное измерение уровня HBsAg [в десятичных логарифмах (\log_{10}) в пересчете из МЕ/мл] методом иммуноферментного анализа было произведено в момент отмены препарата, а также через 12, 24 и 36 месяцев после отмены.

Плотность ткани печени прослеживали при помощи транзиентной фиброэластометрии (в кПа) на аппарате «Фиброскан», которая проводилась перед началом терапии, в ходе лечения и в момент отмены АН. Стадию фиброза печени определяли по шкале METAVIR: F0 – отсутствие фиброза ($\leq 5,8$ кПа), F1 – фиброз порталных трактов (слабый фиброз) (5,9–7,2 кПа), F2 – фиброз с немногочисленными септами (умеренный фиброз) (7,3–9,5 кПа), F3 – фиброз с многочисленными септами (выраженный фиброз) (9,6–12,5 кПа) и F4 – ЦП ($>12,5$

кПа). Результаты перечисленных выше исследований были статистически обработаны с помощью статистических программ и интерпретированы автором

Положения, выносимые на защиту:

1. Тенофовир и энтекавир являются препаратами выбора в качестве 1-й линии длительной терапии ХГВ, в связи с высоким достижением вирусологического, серологического и биохимического ответов, а также уменьшения выраженности фиброза в печени.

2. Энтекавир является наиболее безопасным препаратом при длительной терапии ХГВ. При лечении тенофовира дизопроксил фумаратом необходимо регулярно контролировать почечную функцию. При лечении телбивудином, требуется мониторинга уровня КФК, в связи с высоким риском развития миопатии.

3. При длительной терапии нуклеоз(т)идными аналогами требуется осуществлять регулярный динамический контроль таких параметров, как ДНК ВГВ, уровень трансаминаз, а также оценивать приверженность и безопасность, в первую очередь– у пациентов, принимающих телбивудин.

4. Уровень qHBsAg менее 500 МЕ/мл, длительная терапия не менее 4 лет и авиремия в течение не менее 3 лет, может быть условием прекращения терапии АН.

Степень достоверности и апробация результатов. Основные материалы диссертации поэтапно докладывались и обсуждались на заседаниях кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

Результаты исследования внедрены в практику работы отделения гепатологии Клиники ревматологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева. Материалы диссертации используются в учебном процессе кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский

Университет), а также при подготовке лекций для врачей-терапевтов, врачей-гастроэнтерологов, проведении обучающих семинаров и конференций на базе Клиники ревматологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева.

Апробация диссертации проведена на заседании кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 16 июня 2021 г.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Основные научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.04 – Внутренние болезни, а именно областям исследования согласно пунктам 3 и 4.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 4 печатные работы, в том числе научных статей отражающих основные результаты диссертации – 3 статьи, из них 2 – в журналах из списка ВАК РФ, 1 – публикации в журнале 1 и 2 квартиля («Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology», выпускаемом издательским домом Elsevier), 1 публикация – в сборнике материалов международной научной конференции The Liver Meeting Digital Experience 2020.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 143 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований и их обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 39 рисунками, 10 таблицами и 3 клиническими примерами. Обзор литературы проведен на основании анализа 226 источников, в том числе 15 отечественных и 211 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Хронический гепатит В: характеристика заболевания

1.1.1. Геном и жизненный цикл ВГВ

Вирус гепатита В (ВГВ) принадлежит к семейству *Hepadnaviridae* и является одним из наименьших по размеру вирусов человека, известных на сегодняшний день [194]. Передача и распространение ВГВ могут осуществляться двумя способами: вертикальным (от матери ребенку) и горизонтальным (через половой контакт или парентерально). В абсолютном большинстве случаев к хроническому течению гепатита В приводит вертикальная трансмиссия в процессе родов [194].

Геном ВГВ содержит 4 гена (S, С, Р, Х), кодирующие вирусные белки [194]. Ген S кодирует белок вирусной оболочки, известный как HBsAg. Ген С кодирует коровый и прекоровый белки. Коровый белок составляет основу вирусного капсида, в который упакована мРНК, также называемая прегеномной (пгРНК), формируя частицу с антигенной детерминантой (HBeAg) [194]. Прекоровый белок содержит сигнальный пептид, направляющий его в эндоплазматический ретикулум для модификации и секреции в виде своего конечного производного – HBeAg. В отличие от корового антигена HBeAg не участвует в процессе репликации вируса, однако считается, что он обладает иммуномодулирующими функциями [77]. Кроме того, наличие HBeAg, как правило, ассоциировано с высокой вирусной нагрузкой, что позволяет использовать его в качестве маркера эффективности терапии. Ген Х кодирует синтез регуляторного белка Х (HBx), выполняющего множество функций, включая усиление экспрессии и репликации вирусных генов [98]. Ген Р, кодирующий вирусную ДНК-полимеразу, содержит фрагменты обратной транскриптазы и РНКазы, как показано на Рисунке 1, что позволяет ДНК-полимеразе выполнять функции нескольких ферментов в процессе синтеза вирусной ДНК.

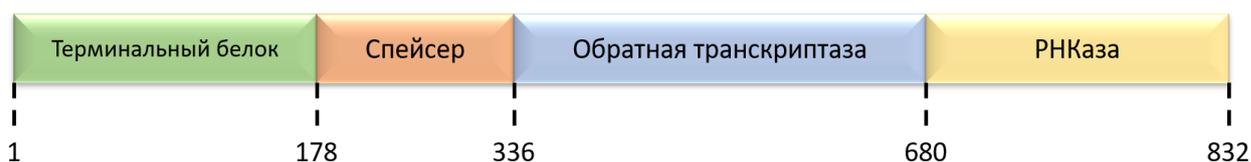


Рисунок 1 – Сравнительный анализ основных свойств АН и ПЕГ-ИФН [98]

Отсутствие системы, позволяющей корректировать спонтанные ошибки вирусной обратной транскриптазы, приводит к возникновению различных генотипов ВГВ, подтипов, мутантных и рекомбинантных форм [128]. В настоящее время идентифицировано 10 генотипов ВГВ (от А до J), каждый из которых обуславливает особенности течения, прогрессирования и прогноза заболевания. В частности, было показано, что генотипы С, D и F ассоциированы с большим риском развития ЦП и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) у пациентов с ХГВ [128]. В то же время недавнее исследование продемонстрировало, что вероятность элиминации HBsAg у пациентов с генотипом С выше, чем у пациентов с генотипом В ($p < 0,05$) [199]. Таким образом, идентификация генотипа ВГВ может стать основой персонализированного подхода к терапии ХГВ.

Вирионы ВГВ представляют собой икосаэдрические частицы, содержащие вирусную ДНК в рыхлой кольцевой форме. После попадания в печень вирион связывается с рецептором NTCP, с помощью которого рыхлая кольцевая ДНК (ркДНК) проникает в клетку. В ядре инфицированного гепатоцита ркДНК образует ковалентно замкнутую кольцевую форму (кзкДНК), способную встраиваться в геном хозяина в виде мини-хромосомы. Ковалентно замкнутая кольцевая ДНК является матрицей для транскрипции прегеномной РНК (пгРНК), она чрезвычайно устойчива в ядре гепатоцита, и даже современные препараты могут оказывать на нее лишь частичное воздействие [32]. Далее происходит упаковка вновь синтезированной пгРНК и вирусной полимеразы в икосаэдрический капсид. Внутри нуклеокапсида пгРНК подвергается обратной транскрипции в рыхлую кольцевую форму, а коровые частицы взаимодействуют с HBsAg, образуя зрелые вирионы, которые затем высвобождаются из

инфицированных гепатоцитов [223]. HBsAg также может высвобождаться из клеток в виде субвирусных частиц, не содержащих вирусную нуклеиновую кислоту [194]. Схема жизненного цикла ВГВ представлена на Рисунке 2.

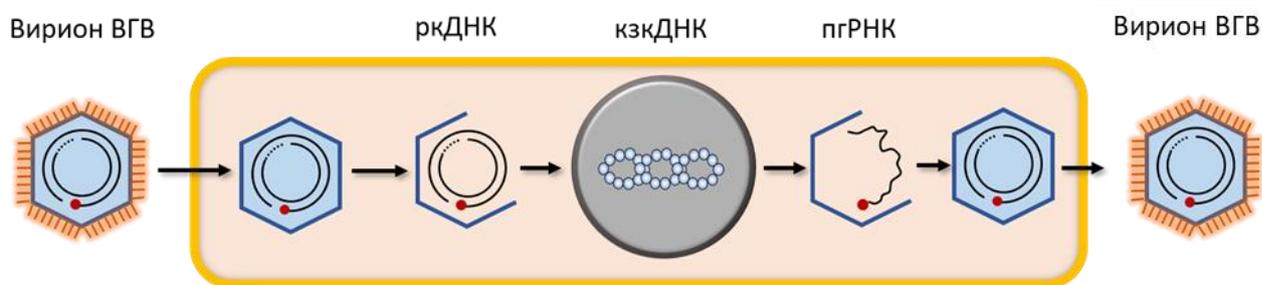


Рисунок 2 – Жизненный цикл ВГВ [32]

1.1.2. Механизмы персистенции ВГВ

ВГВ, как правило, не обладает прямым цитопатическим действием, а поражение печени обусловлено иммуноопосредованным лизисом вирусинфицированных клеток печени. Важную роль в патогенезе ХГВ играет подавление иммунного ответа, осуществляемое при помощи вирусных антигенных белков. В частности, HBsAg взаимодействует с дендритными и миелоидными клетками, что приводит к изменению их фенотипа и понижению способности к потенцированию Т-клеточного ответа и продукции интерлейкина-12 [194]. Кроме того, HBsAg может связываться с моноцитами и макрофагами, избирательно ингибируя синтез интерлейкина-12 и интерлейкина-18 путем вмешательства в сигнальные пути взаимодействия рецепторов TLR и их лигандов [210].

Иммуносупрессия у пациентов с ХГВ поддерживается вследствие нарушения функционирования натуральных киллеров (НК-клеток) [192]. Было показано, что способность НК-клеток продуцировать ИФН- γ в условиях персистенции ВГВ снижается за счет уменьшения экспрессии активирующих рецепторов на их поверхности [194]. Возможным механизмом данного явления считают подавление вирусным HBsAg синтеза белков главного комплекса

гистосовместимости, представляющих собой лиганды к рецепторам НК-клеток [114, 124].

Также было показано, что ВГВ может влиять на пути иммунного ответа, связанные с ИФН I типа [176]. В частности, ДНК-полимераза способна ингибировать продукцию ИФН- β при помощи связывания с РНК-хеликазой DDX3, что приводит к нарушению ее взаимодействия с TANK-связывающей киназой 1 (TBK1), а также фосфорилирования и активации регуляторного фактора интерферона 3 (IRF3), который регулирует экспрессию ИФН- β [115]. Кроме того, вирусный белок X (HBx) ингибирует синтез ИФН I типа путем связывания с митохондриальным противовирусным сигнальным белком (MAVS), тем самым препятствуя активации IRF3 [115]. Помимо HBsAg, и другие вирусные антигены могут участвовать в иммуносупрессии. HBeAg способен подавлять передачу сигналов от Toll-подобных рецепторов 2 и 4 типов (TLR2, TLR4), что приводит к ингибированию экспрессии фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) [194]. Механизмы иммуносупрессивного действия ВГВ представлены на Рисунке 3.

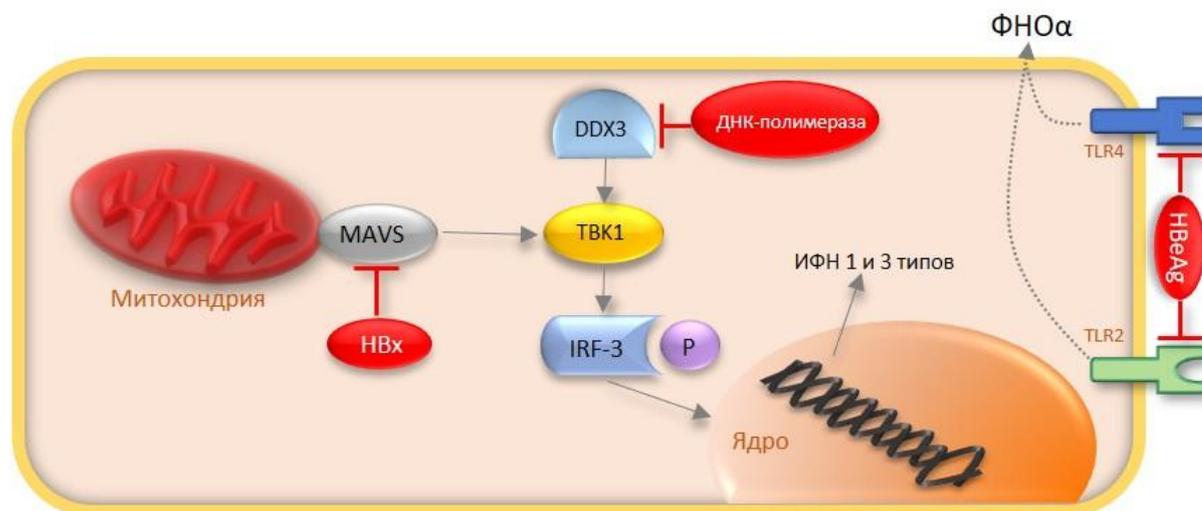


Рисунок 3 – Механизмы иммуносупрессивного действия ВГВ [115]

1.1.3. Естественное течение

В 2017 г. Европейская ассоциация по изучению печени предложила новую терминологию стадий естественного развития ВГВ, включающую как

вирусологические, так и клинические характеристики [61]. Согласно новым представлениям, для хронической инфекции ВГВ характерны 5 фазы, отражающими динамическое соотношение между репликацией вируса и иммунным ответом организма. Данные фазы имеют переменную продолжительность, причем прохождение всех стадий не является обязательным для всех больных ХГВ.

1. Фаза *НВеАg-позитивной ХГВ-инфекции* чаще всего встречается у детей и молодых людей, инфицированных перинатально или в раннем детском возрасте. Она может длиться 10–30 лет после первичного инфицирования. Фаза характеризуется наличием НВеАg в сыворотке, высоким уровнем НВsАg, ВГВ проявляет высокую репликативную активность (ДНК ВГВ обычно превышает 200 000 МЕ/мл), активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) в норме или чуть повышена. При биопсии печени обычно не выявляют признаков воспаления и фиброза. В недавних иммунологических исследованиях было показано, что данная фаза естественного развития ВГВ связана с клональной экспансией гепатоцитов и развитием Т-клеточного ответа [142]. Тем не менее имеет место относительная иммунологическая толерантность, т.к. отсутствуют высокоспецифичные Т-лимфоциты [31].

2. Фаза *НВеАg-позитивного ХГВ* характеризуется высокой активностью АЛТ в сочетании с высокой концентрацией вирусной ДНК и наличием НВеАg, НВsАg в сыворотке крови. Гистологическая картина соответствует воспалению и фиброзу ткани печени различной степени. Переход в следующую фазу обусловлен сероконверсией НВеАg в соответствующие антитела (anti-НВе), который может быть спонтанным (в 12% случаях) или в результате противовирусной терапии.

3. Фаза *НВеАg-негативной ХГВ-инфекции* наступает после сероконверсии НВеАg, снижение уровня ДНК-ВГВ (в том числе и до неопределяемого уровня) и нормализации активности АЛТ и АСТ. Заболевание печени переходит в неактивную фазу (с отсутствием или минимальным прогрессированием фиброза печени).

4. Фаза *НВеАg-негативного ХГВ*. У части больных возможна реактивация вируса и рецидив активности печеночного процесса (в 10–30% случаев), что приводит к усилению или возобновлению прогрессирования фиброза печени и риску развития цирроза печени и ГЦК. В ряде случаев переход в эту фазу, наступает минуя стадию хронической НВV-инфекции. В этом случае НВеАg не обнаруживается (и детектируется anti-НВе), вследствие мутации в предъядерном или базальном ядре промоторного региона вирусного генома, которые приводят к появлению вариантов ВГВ, которые не экспрессируют НВеАg.

5. *НВsАg-негативная* фаза характеризуется отсутствием НВsАg в сыворотке и наличием антител к НВсАg (anti-НВс) и иногда антител к НВsАg. Эта фаза также известна как «скрытая инфекция ВГВ». Пациенты в этой фазе имеют нормальные значения АЛТ и, как правило, не обнаруживаемую концентрацию ДНК ВГВ. В результате иммуносупрессии может произойти реактивация вируса.

ХГВ является одной из основных причин ГЦК во всем мире [111]. Смертность от ЦП и ГЦК, по последним оценкам, составляет соответственно 310 000 и 340 000 в год [191]. Предотвращение развития осложнений при ХГВ – основная задача существующей лекарственной терапии.

1.2. Основные препараты для лечения ХГВ

ИФН- α и ПЕГ-ИФН- α на протяжении более 30 лет применяются в лечении ХГВ. ИФН- α усиливает иммунный ответ организма на вирус и обладает также противовирусным действием. Препараты ИФН- α ассоциируются с развитием нежелательных явлений, таких как гриппоподобный синдром, цитопения, развитие аутоиммунных заболеваний, поражение почек [191]. Кроме того, интерфероны противопоказаны пациентам с декомпенсированным ЦП и аутоиммунными заболеваниями. АН – группа лекарственных средств, которые обладают прямым противовирусным действием. На сегодняшний день одобрено 6 таких препаратов: ламивудин, адефовир, телбивудин, ТДФ, ТАФ и энтекавир.

Механизм действия АН основан на их сходстве с естественными нуклеоз(т)идами: встраиваясь в синтезируемую цепь вирусной РНК или ДНК, они нарушают репликацию и дальнейшее построение вириона, препятствуя действию обратной транскриптазы (Рисунок 4).

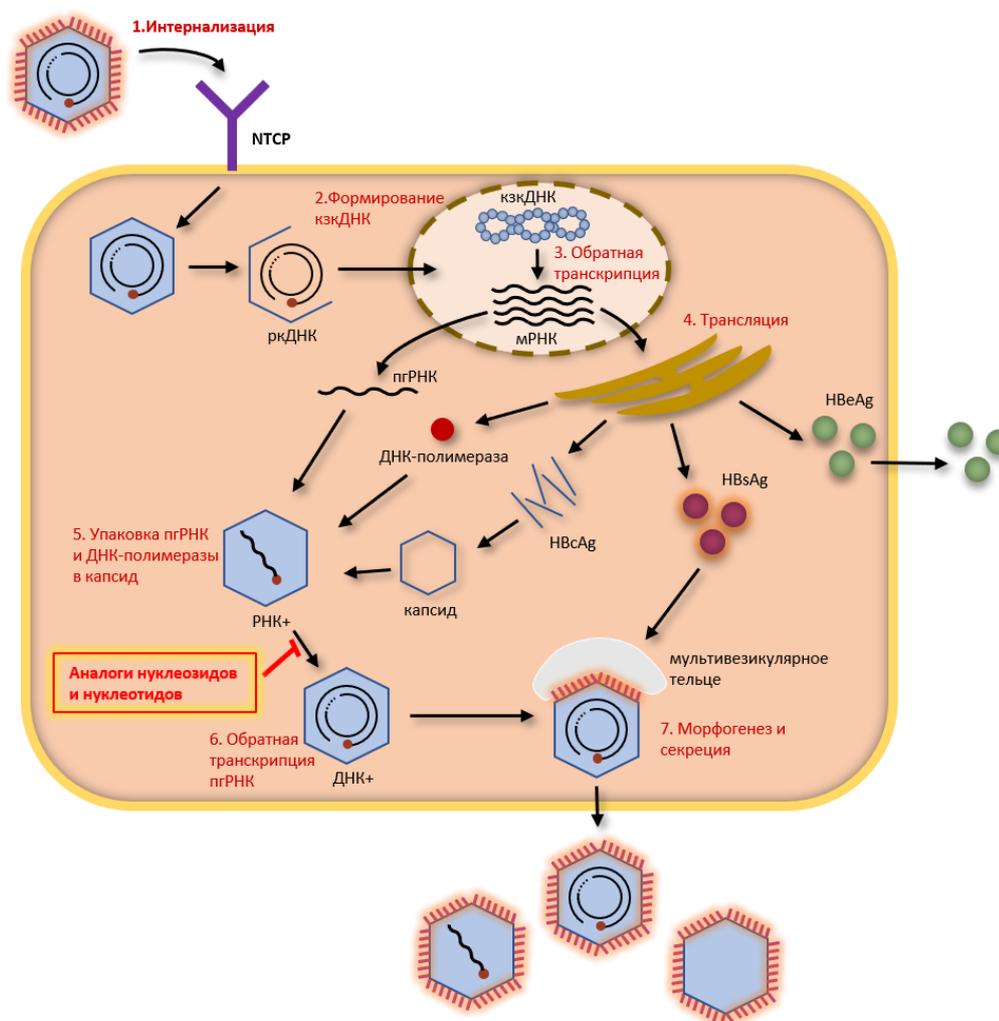


Рисунок 4 – Механизм действия АН [145]

Внутриклеточные киназы осуществляют фосфорилирование нуклеозидных и нуклеотидных аналогов после попадания в гепатоцит, тем самым превращая их в активные трифосфатные формы. Активированные АН конкурируют с природными нуклеотидными субстратами за включение в цепь ДНК. Большинство АН, такие как тенофовир, ламивудин, адефовир, телбивудин, выступает в роли терминаторов цепи из-за отсутствия 3'-ОН группы [145]. Энтекавир обладает несколько иным механизмом действия, отсроченно

терминирующий обратную транскрипцию. Таким образом, включение энтекавира монофосфата завершает синтез ДНК не мгновенно, а после добавления нескольких нуклеотидов [119, 189]. Среди всех АН лишь энтекавир способен встраиваться в синтезируемую цепь на этапе прайминга, что, вероятно, является причиной его высокой противовирусной активности.

Сравнительный анализ основных свойств АН и ПЕГ-ИФН представлен в Таблице 1.

Таблица 1 – Сравнительный анализ основных свойств АН и ПЕГ-ИФН

| Характеристика | ПЕГ-ИФН | АН |
|---|--|--|
| Путь введения, длительность терапии | Инъекции, еженедельно | Перорально, ежедневно |
| Длительность приема | 48 недель | Годы |
| Переносимость | Низкий уровень | Высокий уровень |
| Элиминация HBsAg | 3–4% | При HBeAg+ гепатите: 13% через 8 лет При HBeAgнегативном гепатите-: 1,1% через 8 лет |
| Резистентность | Отсутствует | Присутствует |
| Использование у пациентов с компенсированным ЦП | Возможно | Возможно |
| Использование у пациентов с декомпенсированным ЦП | Противопоказано | Возможно |
| Риск рецидива после прекращения терапии | Низкий, при условии стойкого ответа в течение 6–12 мес после терапии | Умеренный, при условии проведения консолидационной терапии после HBeAg-сероконверсии, высокий у HBeAg-негативных пациентов |

Минимальное количество противопоказаний, удобство применения (1 таблетка в сутки), низкая частота нежелательных явлений и мощная

противовирусная активность обусловили в последние годы приоритетное использование АН при ХГВ.

1.3. Мониторинг эффективности терапии ХГВ

1.3.1. Характеристика ответов на противовирусную терапию

Для оценки эффективности лечения используют вирусологические, серологические и биохимические критерии, а также изменение выраженности фиброза печени и частоту развития ЦП и ГЦК. Главным серологическим маркером эффективности лечения в настоящее время принято считать HBsAg, значимое понижение титров которого даже без сероконверсии в anti-HBs сопровождается ремиссией заболевания [46]. HBsAg является одним из субвирусных продуктов репликации кзкДНК, поэтому уровень HBsAg отражает непосредственно транскрипционную активность вируса [163]. Однако современные методы лечения, в том числе и АН, зачастую не позволяют достигать более или менее стойкого понижения уровня HBsAg, т. к. кзкДНК практически не удается элиминировать. Наиболее эффективные из существующих АН способствуют потере HBsAg лишь в $\leq 10\%$ случаев [169]. Возможной причиной такого незначительного снижения уровня HBsAg является относительно небольшая продолжительность лечения (≤ 10 лет) ввиду того, что ТДФ и энтекавир – наиболее эффективные препараты из группы АН – стали доступны лишь в 2008 и 2005 гг. соответственно [129]. Клинические рекомендации EASL по лечению хронической ВГВ-инфекции 2017 г. определяют следующие показатели эффективности терапии АН:

- 1) вирусологический ответ: неопределяемая ДНК ВГВ методом полимеразной цепной реакции (≤ 10 МЕ/мл);
- 2) серологический ответ:
 - для HBsAg: потеря HBsAg в сочетании с сероконверсией в anti-HBs;

– для HBeAg (у HBeAg-положительных пациентов): потеря HBeAg в сочетании с сероконверсией в anti-HBe;

3) биохимический ответ: нормализация уровня АЛТ (менее 40 Ед/л) [61].

Совокупность вышеперечисленных показателей легла в основу классификации различных исходов терапии ХГВ, представленных в Таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика ответов на противовирусную терапию

| | Частичное излечение | Функциональное излечение | Полное излечение | Стерилизующее излечение |
|-----------------------------------|------------------------|-----------------------------|---------------------|----------------------------|
| ДНК ВГВ | Отсутствует | Отсутствует | Отсутствует | Отсутствует |
| HBeAg | Отсутствует | Отсутствует | Отсутствует | Отсутствует |
| HBsAg | Персистирует | Отсутствует | Отсутствует | Отсутствует |
| кзкДНК | Персистирует | Персистирует | Отсутствует | Отсутствует |
| Интегрированный вирусный геном | Персистирует | Персистирует | Персистирует | Отсутствует |

Вследствие высокой устойчивости кзкДНК в ядре гепатоцитов на сегодняшний день частичный ответ является наиболее достижимой конечной точкой терапии ХГВ. Под частичным ответом понимают длительную вирусологическую ремиссию (неопределяемый уровень ДНК ВГВ) при сохранении HBsAg, кзкДНК и интегрированных в геном гепатоцитов участков вирусной ДНК [135]. В частности, лечение может быть прекращено у HBeAg-положительных пациентов, достигших сероконверсии HBeAg и элиминации вирусной ДНК, а также у HBeAg-негативных пациентов при достижении стойкого вирусологического ответа даже при сохранении HBsAg [61, 175, 191]. Было показано, что исходно низкие уровни ДНК ВГВ и HBsAg ассоциируются с большей вероятностью достижения частичного ответа и сохранения вирусологической ремиссии [94, 168, 219]. При этом, однако, сохраняется риск рецидива вируса, особенно при HBeAg-негативном гепатите В (более чем в 90% случаев) [179]. Поэтому длительность лечения ХГВ, особенно у HBeAg-негативных пациентов, может быть неопределенно длительной [135].

Функциональное излечение характеризуется стойким вирусологическим и серологическим ответом и элиминацией HBsAg [135] и рассматривается как наиболее желанный результат лечения, так как ассоциируется со снижением риска развития ГЦК [25, 219]. Но при этом сохраняется кзкДНК в ядрах гепатоцитов, что не исключает вероятность рецидива ХГВ в будущем.

Под полным излечением понимают элиминацию кзкДНК из гепатоцитов с сохранением интегрированных участков вирусного генома [135]. Современные методы терапии не позволяют достичь полного излечения, однако было показано, что АН способствуют снижению уровня кзкДНК при долгосрочном лечении [102]. Считается, что элиминация кзкДНК практически исключает риск реактивации ВГВ, однако возможность развития ГЦК сохраняется при наличии интегрированного вирусного генома [135].

Стерилизующее лечение представляет собой элиминацию всех вирусных элементов, в том числе интегрированных участков генома [135]. Как и в случае полного излечения, достижение данной конечной точки терапии на сегодняшний день не представляется возможным, однако последние фармакологические разработки направлены именно на генетический компонент патогенеза ХГВ. Одним из таких противовирусных препаратов, находящихся в доклинической фазе исследования, является система кластерных регуляторных межпространственных коротких палиндромных повторов (CRISPR), которая может стать первым терапевтическим агентом, позволяющим предотвратить реактивацию ВГВ и развитие осложнений [135].

1.4. Характеристика монотерапии различными АН

1.4.1. Ламивудин

Ламивудин – первый препарат из группы аналогов нуклеозидов для лечения гепатита В, применение которого ассоциировалось со снижением риска развития печеночной недостаточности и ГЦК. Однако в настоящее время ламивудин из-за высокого риска развития резистентности ($\geq 50\%$ случаев) к лечению практически не применяется при хроническом гепатите В.

1.4.2. Адефовир

Адефовира дипивоксил стал вторым препаратом из группы аналогов нуклеозидов для лечения гепатита В и рассматривался в первую очередь для терапии больных с резистентностью к ламивудину. Однако относительно более низкая противовирусная активность и, самое главное, появление более эффективных препаратов, прежде всего тенофовира, привели к тому, что препарат сегодня не используется для лечения гепатита В [163].

1.4.3. Телбивудин

Телбивудин является мощным ингибитором репликации ВГВ, но ассоциируется с высоким риском развития резистентности [71, 125, 211]. В исследовании GLOBE неопределяемый уровень ДНК при лечении телбивудином наблюдали у 55,6% HBeAg-положительных и 82% HBeAg-негативных пациентов через 2 года терапии, у 76,6% пациентов – через 3 года терапии [71, 125]. Частота достижения биохимического ответа составила 70 и 81% (у HBeAg-положительных) и 62 и 82,8% (у HBeAg-негативных) пациентов через 2 и 3 года терапии соответственно [71, 125]. Сероконверсию HBeAg наблюдали у 29,6 и 37,1% пациентов через 2 и 3 года лечения соответственно [71, 125]. В более

продолжительном исследовании телбивудин показал высокую эффективность в достижении вирусологического ответа: в 76 и 86% случаев у HBeAg-позитивных и HBeAg-негативных пациентов соответственно [211]. Серологический ответ наблюдали у 53,2% пациентов, частота биохимического ответа превышала 85% как у HBeAg-позитивных, так и у HBeAg-негативных пациентов [211].

Несмотря на эффективность телбивудина, его использование ограничено высокой частотой развития резистентности. Вирусологический прорыв наблюдают в среднем у 28,8% пациентов, развитие резистентности (наличие мутаций в геноме ВГВ, ассоциированных с резистентностью, в сочетании с неэффективностью терапии) – у 25,1% пациентов через 2 года, а также у 24 и 12% пациентов (среди HBeAg-позитивных и HBeAg-негативных) через 3 года лечения телбивудином [71, 125].

Некоторые исследования показывают достаточно значительный уровень снижения HBsAg в течение первых 12 недель терапии телбивудином, однако данные касались пациентов с изначально более низкими концентрациями ДНК ВГВ и уровнем HBsAg, при этом ни у одного из исследуемых пациентов не была достигнута элиминация HBsAg после 52 недель лечения [118]. Таким образом, использование телбивудина в качестве препарата 1-й линии терапии ХГВ не рекомендовано международными клиническими рекомендациями [61].

1.4.4. Тенофовира дизопроксил фумарат

ТДФ рассматривается как препарат 1-й линии для лечения ХГВ в клинических рекомендациях EASL и AASLD [46, 176]. ТДФ эффективен против ламивудинрезистентных штаммов ВГВ и превосходит адефовир и телбивудин по противовирусной активности. Клиренс HBsAg наблюдается при HBeAg-позитивном гепатите В в 8 и 10% случаев при лечении ТДФ в течение 3 и 5- лет соответственно [163]. При HBeAg-негативном гепатите В клиренс HBsAg наблюдается менее чем в 1% случаев при лечении в течение 5 лет [163]. При

лечения ТДФ в течение 5 лет кумулятивная частота клиренса и сероконверсии HBeAg составила 49 и 40% соответственно [138].

ТДФ показывает высокую эффективность и у больных на стадии ЦП: в 98 и 79,7% случаев отмечен вирусологический и биохимический ответ соответственно в течение 5 лет терапии [36]. ТДФ рассматривается как препарат выбора для женщин репродуктивного возраста из-за его безопасности во время беременности [169].

1.4.5. Тенофовира алафенамида фумарат

Тенофовира алафенамида фумарат (ТАФ) – пролекарственный препарат тенофовира, зарегистрирован для лечения гепатита В в США и Европе с 2018 г., в РФ – с 2020 г. Он рассматривается как более безопасный препарат в сравнении с ТДФ, так как в меньшей степени может оказывать воздействие на почечную и костную ткань. Кроме того, терапевтическая доза ТАФ составляет всего 25 мг в отличие от 300 мг ТДФ [20, 149].

При лечении тенофовиром HBeAg-позитивных пациентов в течение 48 нед авиремия отмечена в 94% случаев [41]. Имеются данные, свидетельствующие о высокой эффективности ТАФ в достижении биохимического ответа по критериям AASLD (АЛТ ≤ 30 Ед/л у мужчин; АЛТ ≤ 19 Ед/л у женщин) [191]. На 3-й стадии клинических испытаний нормализация АЛТ была достигнута у 50% HBeAg-позитивных пациентов спустя 1 год, что значительно превышало частоту биохимического ответа при лечении ТДФ (32%) [151]. Элиминацию HBeAg при лечении ТАФ наблюдают у 22% пациентов, HBsAg – всего у 1% пациентов [216]. Аналогично ТДФ за время клинических испытаний случаев резистентности к ТАФ зарегистрировано не было [20, 37, 41].

На данный момент EASL отдает предпочтение ТАФ перед ТДФ у пациентов:

- 1) возраст >60 лет;
- 2) наличие патологии костной ткани:

- постоянный прием стероидов или других препаратов, уменьшающих костную плотность;
 - переломы вследствие хрупкости кости в анамнезе;
 - остеопороз;
- 3) наличие почечной патологии:
- СКФ <60 мл/мин/1,73 м²;
 - альбуминурия >30 мг/сут;
 - низкий сывороточный уровень фосфата (<2,5 мг/дл);
 - гемодиализ [61].

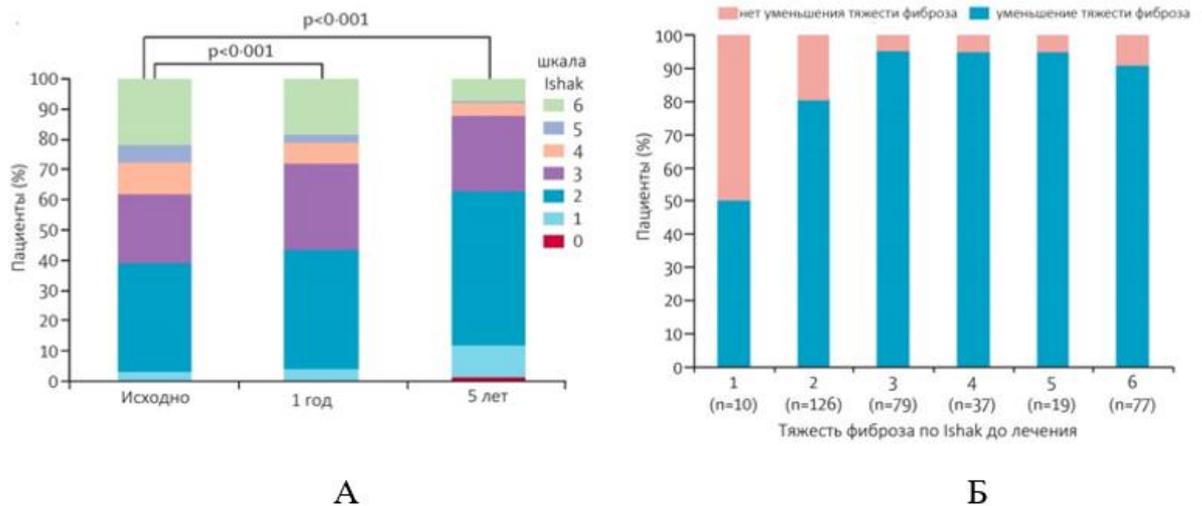
1.4.6. Энтекавир

Энтекавир – второй препарат 1-й линии в лечении ХГВ [61]. Результаты 5-летней терапии энтекавиром продемонстрировали достижение вирусологического ответа в 99–100% случаев, биохимического ответа – у 93% HBeAg-положительных пациентов [26, 117]. Частота серологического ответа составляла 58% у HBeAg-положительных пациентов через 5 лет [117]. Элиминацию HBsAg наблюдали в 5% случаев (у HBeAg-положительных больных), однако ни у одного HBeAg-негативного пациента из исследуемой группы элиминации или значимого клиренса не произошло [94].

Эффективность и безопасность энтекавира в реальной практике в России были изучены в рамках исследования БРАВО с участием 147 больных ХГВ в 10 клинических центрах в различных городах. Результаты исследования продемонстрировали сравнимые с аналогичными исследованиями за рубежом данные. Кумулятивная частота авиремии (ДНК ВГВ <500 копий/мл) составила 85,8, 89,9, 89,4 и 93,5% через 1, 2, 3 и 4 года соответственно [3].

1.4.7. Влияние АН на фиброз печени

Уменьшение выраженности фиброза печени наблюдалось во время лечения всеми АН при условии достижения вирусологического ответа. В течение 5 лет терапии ТДФ (при анализе парных биопсий печени) отмечено уменьшение количества пациентов с тяжелым фиброзом (Ishak >4 баллов) с 38 до 12% (Рисунок 5А) [140]. В течение 5 лет терапии ТДФ регресс фиброза наблюдался у 51% пациентов, а уменьшение активности воспаления – у 87% пациентов. Кроме того, у пациентов с исходно выраженным фиброзом (>2 баллов по шкале Ishak) чаще наблюдалось улучшение гистологической картины печени (у 91% пациентов) (Рисунок 5Б).



А – изменение соотношения степеней фиброза по шкале Ishak до и после терапии ТДФ. Б – изменение тяжести фиброза у пациентов с различными исходными показателями по шкале Ishak

Рисунок 5 – Регресс фиброза после терапии ТДФ [140]

В исследовании Chang и соавт. при лечении энтекавиром в течение 6 лет у всех 10 пациентов с тяжелым фиброзом (Ishak ≥ 4 баллов) было отмечено снижение степени фиброза как минимум на 1 балл по шкале Ishak [42]. В том

числе у 4/10 (40%) пациентов с ЦП (Ishak ≥ 5 баллов) степень фиброза в ходе терапии снизилась в среднем на 3 балла по шкале Ishak [42].

В другом исследовании после терапии энтекавиром у 11 из 19 пациентов наблюдали регресс стадии фиброза до 0 баллов по Ishak через 39 ± 11 месяцев (медиана исходной стадии фиброза по Ishak составляла 4 балла (2–6)) (Рисунок 6) [208]. Кроме того, у 68% пациентов отмечено улучшение гистологической картины печени, у 26% пациентов стадия фиброза не изменилась, и всего у 1 пациента наблюдалось прогрессирование фиброза [208]. В работе российских коллег было показано, что более чем у 90% пациентов наблюдалось уменьшение воспалительных изменений (по шкале Knodell), у 88% – регресс фиброза (по шкале Ishak). Даже у больных с тяжелым фиброзом (4–6 баллов по Ishak) наблюдалось улучшение гистологической картины.

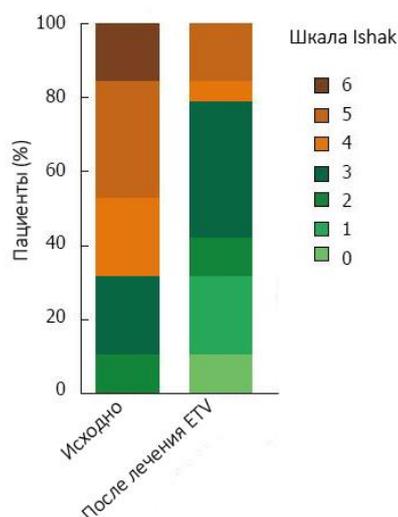


Рисунок 6 – Изменение соотношения степеней фиброза по шкале Ishak до и после терапии энтекавиром [207]

У двух больных показано снижение стадии по Ishak от 4 и 6 баллов до 0 по результатам 30 месяцев терапии. Показано, что у пациентов с более выраженным фиброзом в результате лечения отмечается более значительный регресс [208].

Есть только несколько исследований, оценивающих влияние телбивудина на изменение гистологической картины печени у пациентов с ХГВ. В работе J.-L. Nou и соавт. у 84% пациентов с исходным фиброзом ≥ 2 баллов по шкале Ishak

отмечали регресс степени фиброза до 0 или 1 балла через 5 лет терапии телбивудином [86]. В том же исследовании у всех пациентов с тяжелым фиброзом или циррозом (4–6 баллов по шкале Ishak) наблюдали регресс степени фиброза до 3 баллов по Ishak через 2 года лечения [86].

При лечении адефовиром у 71 и 83% пациентов наблюдалось улучшение гистологических показателей фиброза (по шкале Ishak) и некровоспаления (по шкале Knodell) соответственно [212]

Было показано, что наличие ЦП значимо не влияет на регресс фиброза при лечении АН. В 6-летнем исследовании с применением ТДФ улучшение гистологической картины наблюдалось у пациентов с ЦП и без него (соответственно 93,8 и 90,5% достигли уменьшения стадии фиброза ≥ 1 единицы по шкале Ishak) [36]. Данные другого исследования свидетельствуют о том, что терапия адефовиром и тенофовиром у больных с декомпенсированным ЦП в некоторых случаях помогает избежать трансплантации печени, т.к. улучшение гистологической картины наблюдается уже в течение 3–6 месяцев [4].

В сравнении с АН при лечении интерфероном регресс фиброза наблюдается в меньшей степени. По результатам одного исследования, уменьшение индекса фиброза по шкале METAVIR наблюдалось лишь в 25,7% случаев, при этом у пациентов с компенсированным ЦП уменьшение степени фиброза с F4 до F3/F2 отмечено в 24,2%, до F1 – лишь в 9,6% случаев [8].

1.4.8. Сравнительная эффективность монотерапии различными АН

В результате проведенных исследований отличий в эффективности (прежде всего в достижении авиремии) между энтекавиром и ТДФ обнаружено не было. В исследовании J. Park и соавт. кумулятивные показатели вирусологического ответа в группе энтекавира через 3, 6, 12, 24 и 36 месяцев составили соответственно 21, 55, 75, 84 и 87%, тогда как в группе ТДФ – 19, 52, 83, 91 и 94 соответственно; данные различия были статистически незначимыми ($p=0,222$) [159]. В более позднем исследовании, как и в работе А. Bairel и соавт., энтекавир показал

большой уровень снижения ДНК ВГВ на 3, 6, 12-м месяце лечения, чем ТДФ ($p > 0,06$, 0,021 и 0,012 соответственно), однако после 12 месяцев терапии существенной разницы между группами энтекавира и ТДФ выявлено не было [30, 89].

Энтекавир показал большую эффективность в достижении нормализации АЛТ, чем ТДФ (91,7% у энтекавира и 82,9% у ТДФ, $p = 0,049$) при однофакторном анализе, однако анализ Каплана–Мейера не выявил значимых различий в кумулятивной частоте нормализации АЛТ между данными препаратами, как и в более ранней работе А. Vatiel и соавт. [30, 103]. Элиминация HBeAg наблюдалась в 29,5 и 33,3% при лечении энтекавиром и ТДФ соответственно [90, 205]. Клиренс или сероконверсия HBsAg достигается лишь в единичных случаях, особенно у HBeAg-негативных пациентов (по результатам данного исследования, ни у одного HBeAg-негативного пациента потери HBsAg достигнуто не было) [90, 215]. Статистически значимых различий между частотой развития ГЦК при лечении энтекавиром и ТДФ также обнаружено не было. Оба препарата на протяжении всего лечения показали свою безопасность и хорошую переносимость среди пациентов с ЦП и без него, не вызвали осложнений. Случаи резистентности к препаратам не были зарегистрированы в течение исследования [90].

При сравнительном анализе частота вирусологического ответа при лечении энтекавиром была значительно выше, чем телбвудином в исследовании J. An и соавт. (98 и 63,8% соответственно), а также M.-C. Tsai и соавт. (94,9 versus 82,0%, $p = 0,009$) через 2 года терапии [24, 196].

При длительной (≥ 60 месяцев) терапии частота нормализации уровня АЛТ значимо не отличалась при лечении телбвудином и энтекавиром в исследовании Y. Zhang и соавт. (91,5 и 100% соответственно, $p = 0,772$) и в работе H. Pan и соавт. (92 и 96,7% соответственно, $p = 0,03$) (Рисунок 7) [155, 220]. Другое исследование также продемонстрировало аналогичную эффективность данных препаратов в нормализации АЛТ (65,8% для телбвудина и 78,2% для энтекавира, $p = 0,116$) [198].

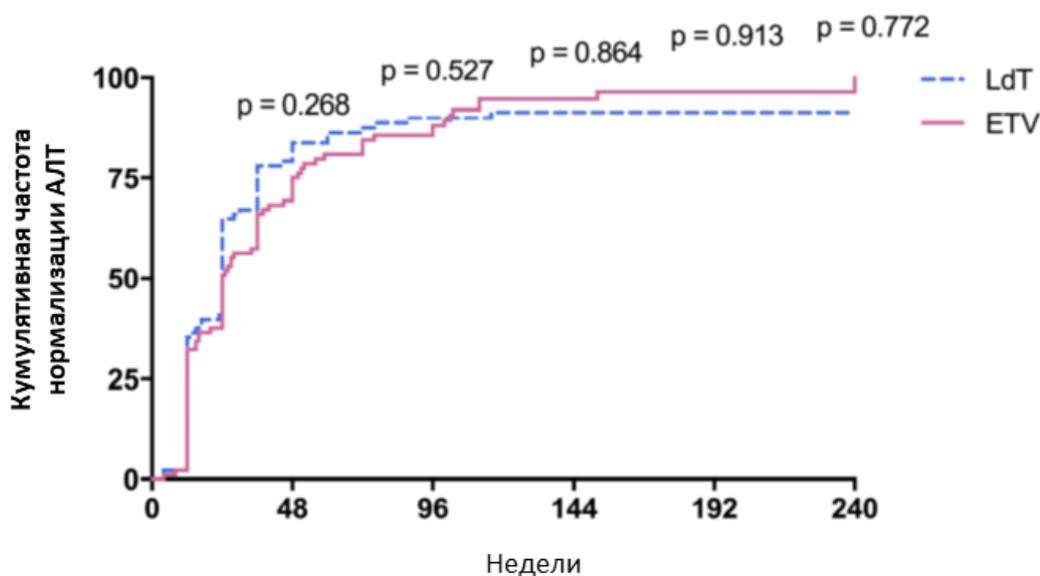


Рисунок 7 – Кумулятивная частота нормализации уровня АЛТ при лечении телбивудином и энтекавиром [220]

Во всех трех исследованиях кумулятивные показатели HBeAg-сероконверсии достигали больших значений при лечении телбивудином, а не энтекавиром (Рисунок 8). Данная тенденция подтвердилась и результатами метаанализа [130].

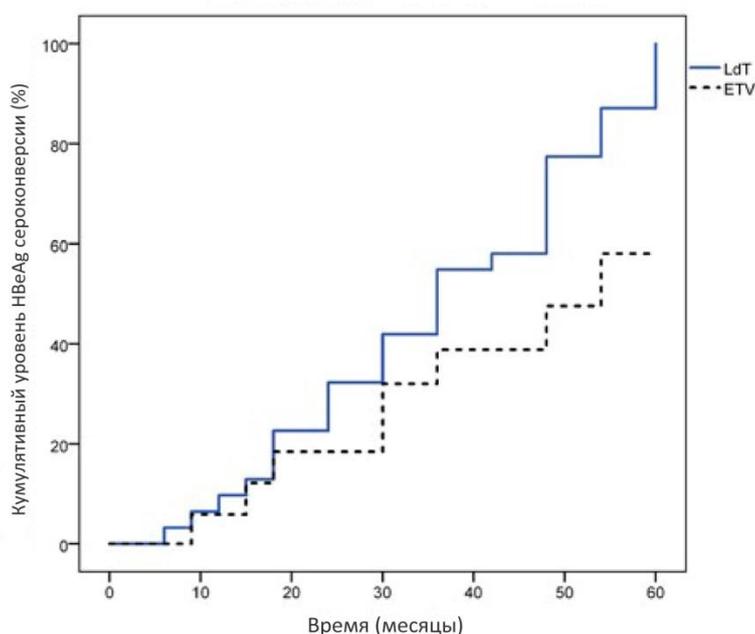


Рисунок 8 – Кумулятивная частота сероконверсии HBeAg при лечении телбивудином и энтекавиром [145]

Наиболее актуальными на сегодняшний день являются исследования, посвященные сравнению ТДФ и препарата последнего поколения из группы АН – ТАФ. Результаты 96-недельного исследования показали, что ТАФ не уступает ТДФ в эффективности достижения вирусологического и серологического ответа. Вирусологический ответ у HBeAg-положительных пациентов наблюдался в 73% при лечении ТАФ и в 75% при лечении ТДФ ($p=0,47$), у HBeAg-негативной группы – в 90 и 91% соответственно [19]. Показатели FibroTest подтвердили более эффективное снижение фиброза у пациентов, принимающих ТАФ, по сравнению с пациентами на терапии ТДФ [94]. Частота клиренса HBeAg достоверно не отличалась на 96-й неделе терапии: 22 и 18% в группах ТАФ и ТДФ соответственно ($p=0,20$) [20]. Частота клиренса HBsAg составила около 1% в обеих группах к 96-й неделе терапии [31].

1.4.9. Резистентность к АН

При лечении АН могут развиваться резистентность к препарату и, соответственно, реактивация вируса. Устойчивые к противовирусным препаратам штаммы ВГВ имеют мутации в доменах обратной транскриптазы гена вирусной полимеразы, которые препятствуют взаимодействию между вирусной полимеразой и лекарственным агентом. Резистентность к ламивудину обусловлена мутациями M204V, L108M, к адефовиру – N236T, A181V, к энтекавиру – I169T, M250V, T184G, к телбивудину – M204I/V [1]. Энтекавир (около 0,8–1,5% в течение 5 лет) и тенофовир (ни одного случая в клинической практике) обладают самым высоким барьером против развития резистентности, что подтверждается данными клинических исследований [217].

Телбивудин и адефовир относятся к препаратам с умеренным риском развития резистентности – в пределах 20 и 29% при лечении в течение 2 и 5 лет соответственно [198]. Ламивудин обладает наиболее высоким риском (47,2–50,8% в течение 5 лет) развития резистентности и поэтому сейчас практически не применяется в клинической практике для лечения гепатита В (Рисунок 9).

Учитывая перекрестную резистентность между ламивудином, телбивудином и энтекавиром, а также адефовиром и тенофовиром, у пациентов с резистентностью к ламивудину и телбивудину или энтекавиру рекомендуется применять тенофовир, а у пациентов с резистентностью к адефовиру – энтекавир [61].

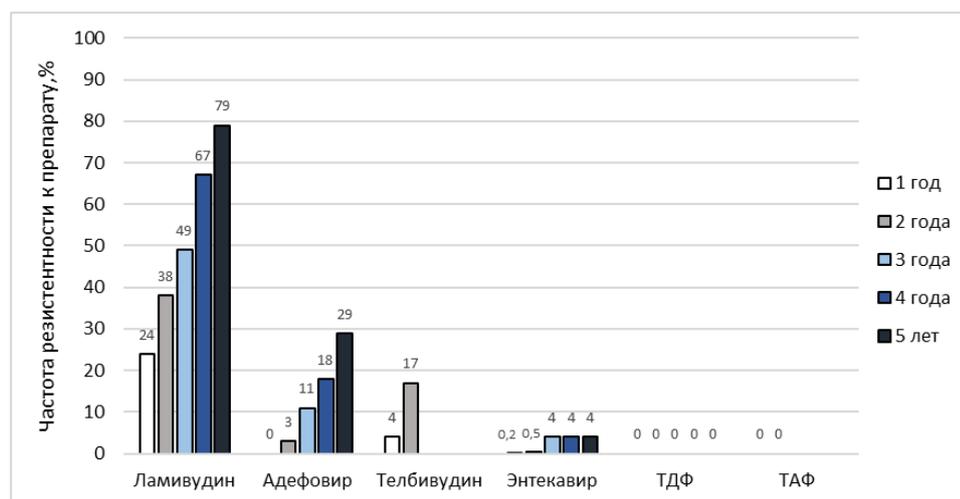


Рисунок 9 – Частота развития резистентности при лечении различными АН [62]

В российских исследованиях резистентные к лечению штаммы вируса были выявлены в 28,6% случаев [6].

1.5. Роль qHBsAg в мониторинге ответа на терапию ХГВ

1.5.1. qHBsAg как метод оценки эффективности терапии ХГВ

Известно, что, как правило, количество HBsAg в крови (qHBsAg) коррелирует с уровнями внутрипеченочной ДНК ВГВ и кзкДНК [61, 73, 123]. В последнее время определение qHBsAg все чаще используется для оценки эффективности противовирусной терапии. Значения qHBsAg <3000 ME/мл на 3-м месяце терапии ассоциировались с вирусологическим ответом через 12 месяцев лечения ($p=0,001$). Кроме того, низкий исходный уровень HBsAg оказался независимым предиктором клиренса и сероконверсии HBeAg через 1 год

($p=0,046$) [123]. J. Cho и соавт. показали, что более низкий исходный уровень qHBsAg ассоциирован с большей частотой вирусологического ответа через 5 лет терапии энтекавиром. У пациентов с уровнем qHBsAg <5000 МЕ/мл наблюдали большую частоту вирусологического ответа, чем у пациентов, чьи показатели были выше, среди HBeAg-положительной и -отрицательной когорт ($p=0,002$ и $p\leq 0,001$ соответственно) [53]. В другой работе было выявлено, что исходный уровень qHBsAg является предиктором вирусологического ответа у HBeAg-положительных пациентов, принимающих энтекавир ($p=0,033$, AUROC 0,823, чувствительность 86,8%, специфичность 78,9%) при пороговом значении \log qHBsAg=3,98 МЕ/мл (9550 МЕ/мл) [121]. Также было показано, что элиминация HBsAg ассоциирована со стойким клиническим ответом. В работе G. Kim и соавт. после отмены препаратов ламивудина и энтекавира у 99% пациентов с клиренсом HBsAg не наблюдали развития ГЦК, трансплантации печени и смерти в течение среднего срока наблюдения 2,1 года [107].

1.5.2. qHBsAg как прогностический фактор оценки эффективности лечения АН

Учитывая высокий риск рецидива гепатита В после отмены АН, рассматривается необходимость длительной или пожизненной терапии. Согласно рекомендациям EASL, клиренс HBsAg является основной конечной точкой терапии АН [61]. Тем не менее частота клиренса HBsAg при длительной терапии АН остается незначительной. В исследовании T. Hosaka и соавт., включавшем почти 800 пациентов, получавших ламивудин, энтекавир или адефовир в течение около 9 лет, лишь у 4,5% был отмечен клиренс HBsAg [85]. G. Kim и соавт. в своей работе также продемонстрировали клиренс HBsAg лишь у 2,03% пациентов по результатам 6-летнего лечения ламивудином или энтекавиром [107].

В настоящее время кинетика qHBsAg в ходе лечения, особенно qHBsAg перед прекращением приема АН, рассматриваются как прогностические факторы рецидива или стойкой ремиссии [49, 93, 120]. В частности, C. Wang и соавт.

показали, что уровень qHBsAg на 3-м и 6-м месяцах терапии был значимо выше у пациентов с рецидивом, чем без него ($p=0,004$), кроме того, высокий уровень qHBsAg на 6-м месяце после отмены энтекавира ассоциирован с вирусологическим рецидивом ($p=0,010$) [204]. В другой работе исходный уровень qHBsAg ($p<0,001$) в сочетании с возрастом ($p<0,001$) и генотипом ВГВ ($p=0,005$) были предикторами вирусологического рецидива у HBeAg-позитивных пациентов [43].

В работе F. Karakaya и соавт. у 35% пациентов наблюдали рецидив в течение 5–6 лет после отмены ламивудина, при этом qHBsAg в конце лечения был значимо ниже у пациентов без рецидива, чем у пациентов с рецидивом ($p=0,002$) [103]. С. Yao и соавт. было показано, что qHBsAg в конце лечения является предиктором вирусологического рецидива ($p<0,001$) [201]. Аналогично и в работе Y. Hsu и соавт. предикторами клинического рецидива у больных ХГВ, получавших энтекавир, оказались возраст, qHBsAg в конце терапии и активность АЛТ [88]. При этом у всех пациентов с уровнем qHBsAg <10 МЕ/мл в конце терапии наблюдали стойкую ремиссию на протяжении 2 лет после отмены энтекавира [87]. В работе С. Chen и соавт. у HBeAg-негативных пациентов возраст ($p<0,001$) и уровень qHBsAg в конце лечения ($p<0,001$) были предикторами вирусологического и клинического рецидива ($p<0,001$ и $p<0,001$) соответственно [43].

Однако пороговое значение qHBsAg в конце терапии, позволяющее достоверно предсказать отсутствие рецидива, пока не установлено. В частности, С. Yao и соавт. показали, что qHBsAg менее 50 МЕ/мл в конце лечения ассоциируется с отсутствием вирусологического и клинического рецидива у HBeAg-негативных пациентов, получавших ламивудин или энтекавир. У пациентов с уровнем qHBsAg в конце терапии менее 50 МЕ/мл и ≥ 50 МЕ/мл рецидив наблюдали в 5,4 и 40,1% случаев соответственно через 60 месяцев наблюдения ($p<0,001$) [216].

В исследовании С. Chen и соавт. среди HBeAg-негативных пациентов с qHBsAg <200 , 200–1000, >2000 МЕ/мл в конце лечения вирусологическая

ремиссия наблюдалась у 93,3, 11,1 и 15,4% после отмены ламивудина [45]. В работе F. Karakaya и соавт. частота рецидива гепатита В у пациентов с уровнем qHBsAg < 100 МЕ/мл в конце терапии была достоверно ниже, чем у пациентов с более высокими показателями ($p=0,0022$) [103]. В другом исследовании было обнаружено, что уровень qHBsAg более 150 МЕ/мл в конце терапии у больных HBeAg-негативных гепатитом В ассоциируется с клиническим (чувствительность 0,914, специфичность 0,434, прогностическая ценность положительного результата 0,551, прогностическая ценность отрицательного результата 0,869) и вирусологическим (чувствительность 0,910, специфичность 0,533, прогностическая ценность положительного результата 0,748, прогностическая ценность отрицательного результата 0,795) рецидивом. Среди пациентов с уровнем HBsAg в конце терапии <150, 150–500 и >500 МЕ/мл частота вирусологического рецидива составляла 24,8, 77,2 и 77,9% соответственно через 3 года терапии ($p<0,001$) [43].

Клиренс HBsAg указывает, как правило, на стойкую ремиссию и очень низкий риск рецидива ХГВ. Так, в исследовании W. Seto и соавт. у пациентов с потерей HBsAg после лечения и последующей отмены ламивудина, телбивудина, энтекавира или ТДФ в 95,5% случаев наблюдали сохранение вирусологического ответа и отсутствие HBsAg на протяжении всего периода наблюдения (в среднем 40,2 месяца) [178]. В исследовании T. Hosaka и соавт. у пациентов с элиминацией HBsAg не наблюдали вирусологического и клинического рецидива после прекращения терапии АН (средний период наблюдения составил 24 месяца) [85].

Многие исследования посвящены предикторам элиминации HBsAg у пациентов, принимающих АН. Наиболее часто для оценки вероятности клиренса HBsAg используют его исходный (базовый) уровень. В частности, T. Hosaka и соавт. выявили факторы, ассоциированные с клиренсом HBsAg через 9 лет терапии: снижение HBsAg $\geq 0,5 \log$ МЕ/мл в течение первых 6 месяцев терапии ($p=0,031$), а также уровень ДНК ВГВ <400 копий/мл через 6 месяцев терапии ($p<0,001$) у HBeAg-позитивной когорты и снижение HBsAg $\geq 0,5 \log$ МЕ/мл в течение первых 6 месяцев терапии ($p<0,001$) у HBeAg-негативной когорты [85]. В

работе С. Chen и соавт. было показано, что базовый уровень ДНК ВГВ ($p=0,025$), исходный уровень АЛТ ($p=0,008$), уровень HBsAg в конце лечения ($p<0,001$) и продолжительность лечения ($p<0,001$) являются независимыми предикторами элиминации HBsAg через $89,3\pm 35,9$ недели терапии ламивудином [45]. В аналогичном исследовании базовый уровень HBsAg и базовый уровень HBsAg ≤ 100 МЕ/мл были ассоциированы с потерей HBsAg ($p<0,001$) [158]. Более высокие пороговые значения были выбраны Hara и соавт., которые выявили, что базовый уровень HBsAg < 500 МЕ/мл является предиктором клиренса HBsAg при лечении энтекавиром ($p=0,005$), а также Т. Hosaka и соавт., показавшими, что пороговое значение базового HBsAg < 730 МЕ /мл ассоциировано с потерей HBsAg (AUROC 0,696; 95% ДИ 0,556-0,836; $p<0,05$) [79, 85].

Активно изучается прогностическое значение количества HBsAg в сыворотке крови (qHBsAg) в конце терапии. В исследовании С. Chen и соавт. было показано, что qHBsAg < 300 МЕ/мл в конце терапии указывает на высокую вероятность клиренса HBsAg через 5 лет после отмены АН у HBeAg-положительных пациентов, принимавших энтекавир ($p<0,001$) [44]. В этой же работе у HBeAg-негативных пациентов уровень qHBsAg < 200 МЕ/мл в конце терапии оказался независимым предиктором элиминации HBsAg через 8 лет ($p<0,001$) [44]. Согласно данным С. Chen и соавт., среди HBeAg-положительных пациентов с уровнем HBsAg < 300 , 300–1000 и > 1000 МЕ/мл в конце терапии элиминация HBsAg была достигнута у 55,6, 7,7 и 3,3% соответственно после прекращения лечения [45]. У HBeAg-негативных пациентов клиренс HBsAg наблюдался у всех пациентов с qHBsAg < 120 МЕ/мл в конце терапии, а у пациентов с qHBsAg < 120 , 120–1000, > 1000 МЕ/мл – в 79,2, 14,3 и 0% случаев соответственно [45].

В некоторых исследованиях показана роль кинетики HBsAg в процессе терапии как прогностического фактора элиминации HBsAg. Так, Wang и соавт. было показано, что уровень HBsAg через 1 год после терапии энтекавиром или адефовиром является независимым предиктором достижения значений HBsAg < 1000 МЕ/мл к 8-му году противовирусной терапии ($p=0,004$) [209]. Т. Broquetas и соавт. также показали, что кинетика уровня HBsAg на протяжении

лечения также может иметь прогностическую значимость для элиминации HBsAg у HBeAg-негативных пациентов, получавших АН. Было выявлено, что у пациентов с клиренсом HBsAg через 8 лет терапии АН средний уровень снижения HBsAg составил (-0,257 log ME/мл в год), что было достоверно выше, чем у пациентов без потери HBsAg (-0,057 log ME/мл в год) ($p < 0,001$) [33]. Аналогичные результаты были получены Seto и соавт.: у пациентов с сероклиренсом HBsAg наблюдали более высокие средние показатели снижения HBsAg в ходе лечения (скорость снижения составила 0,40 ME/мл в год через 6 месяцев терапии, 1,039 ME/мл в год через 1 год, $p = 0,809$), чем у пациентов без клиренса HBsAg (0,19 ME/мл в год через 6 месяцев и 0,05 ME/мл в год через 1 год, $p = 0,006$). Уровень снижения HBsAg между данными группами оказался статистически значимым ($p < 0,001$) [178]. С. Chen и соавт. также выявили, что снижение qHBsAg $> 0,22 \log_{10}$ ME/мл от уровня в конце терапии через 6 месяцев после окончания лечения является предиктором клиренса HBsAg после отмены ламивудина [45].

1.5.3. Критерии прекращения терапии АН

На сегодняшний день единые критерии прекращения терапии АН не разработаны. Все сообщества рассматривают клиренс или сероконверсию HBsAg как идеальную конечную точку терапии ХГВ. В частности, после элиминации HBsAg в результате терапии ламивудином, телбивудином, энтекавиром или адефовиром не было отмечено ни одного случая рецидива в течение 127 ± 38 недель после окончания лечения [81].

Однако, как уже упоминалось, клиренс HBsAg во время лечения наблюдается редко. EASL предлагает рассматривать в качестве возможного критерия окончания терапии у HBeAg-позитивных пациентов достижение устойчивого вирусологического ответа (ДНК ВГВ < 2000 ME/мл) и сероконверсии HBeAg в сочетании с 12-месячной консолидационной терапией, у HBeAg-негативных пациентов – не менее 3 лет авиремии на лечении. Эти критерии могут

использоваться только у больных без ЦП и при условии возможности наблюдения за пациентом после прекращения лечения [61]. Аналогичной стратегии придерживаются Американская ассоциация по изучению болезней печени (AASLD) и Азиатско-Тихоокеанская ассоциация по изучению печени (APASL) [190]. Японское общество гепатологов предлагает использовать низкий уровень HBsAg ($<3 \log \text{ME/мл}$) [22].

Частота развития рецидива после прекращения терапии АН варьирует в различных исследованиях. В исследовании X. Pan и соавт. у 52,3% пациентов в течение 10 лет после отмены терапии ламивудином и телбивудином длительностью ≥ 3 лет наблюдался рецидив виремии, при этом частота рецидива была выше у HBeAg-положительных пациентов в сравнении с HBeAg-негативными (76,7% против 39,3%, $p < 0,05$) [155].

В исследовании F. Karakaya и соавт. у 35% пациентов наблюдался рецидив в течение 3–9 месяцев после окончания терапии ламивудином [103]. В другом исследовании рецидив с повышением уровня АЛТ наблюдался у 87,5% пациентов в течение 4–8 недель после отмены ТДФ [35]. При лечении энтекавиром в течение 2–4 лет рецидив наблюдался в 57,7, 63 и 71% случаев [94, 161, 5]. Как правило, в большинстве случаев (в 50–75%) рецидив наблюдается в первые два года после прекращения лечения (Рисунок 10) [95, 99, 155, 157, 161]. Таким образом, необходимо тщательное наблюдение за состоянием пациента в течение данного срока после отмены АН [155].

На сегодняшний день остается неясным, как долго следует лечить пациентов и какие критерии следует использовать для прекращения терапии. Рецидив после отмены АН даже при сероконверсии HBeAg является достаточно распространенным явлением, причем у HBeAg-положительных пациентов рецидив наблюдается гораздо реже, чем у HBeAg-негативных (48,7 и 63% соответственно). Кроме того, пероральная терапия АН чрезвычайно хорошо переносится, как правило, без серьезных побочных эффектов [13]. Именно поэтому АН обычно назначаются на длительный период без четких оснований или критериев прекращения лечения, за исключением элиминации HBsAg.

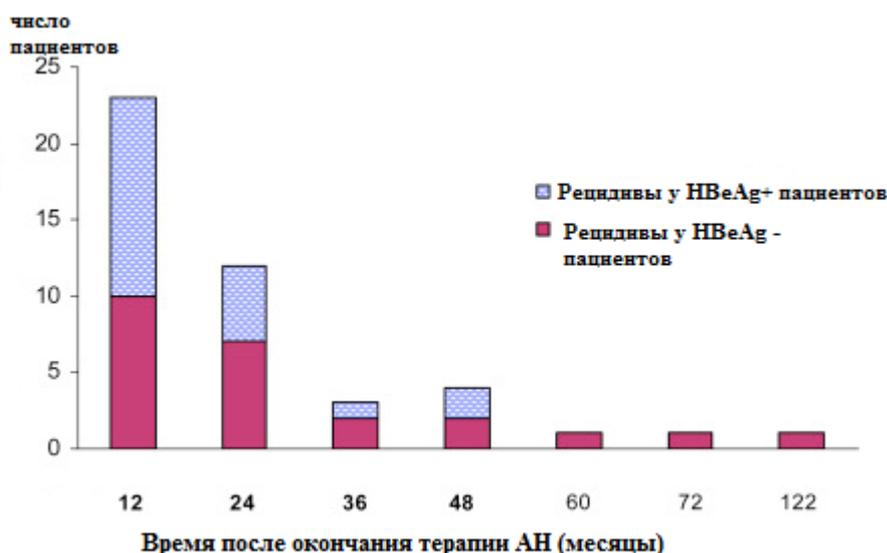


Рисунок 10 – Частота развития рецидива в течение 10 лет после отмены АН [145]

1.5.4. Предикторы устойчивого вирусологического ответа при терапии АН

Необходимость длительного или пожизненного приема АН увеличивает стоимость терапии и риск развития нежелательных явлений, поэтому очень актуальным является изучение возможных предикторов сохранения, достигнутого вирусологического и клинического ответа после прекращения лечения.

Динамика снижения вирусной нагрузки после начала терапии АН, в частности авиремия на 6 месяцев лечения, может указывать на большую вероятность стойкого вирусологического ответа у HBeAg-положительных пациентов [99]. Для больных с HBeAg-положительным гепатитом В очень важное значение в формировании устойчивого вирусологического ответа имеет продолжение лечения (в течение 1–3 лет) после сероконверсии HBeAg [48, 99, 156].

В некоторых исследованиях активность АЛТ также рассматривается в качестве предиктора устойчивого ответа на терапию. В частности, в двух работах было показано, что низкая активность АЛТ до начала лечения (менее 80 Ед/л для HBeAg-положительных пациентов; для HBeAg-негативных пациентов порогового значения не установлено) связана с повышенным риском рецидива после отмены АН [156, 161].

Во многих работах старший возраст также был ассоциирован с более высокой частотой рецидива. Было показано, что возраст более 40–50 лет является предиктором рецидива у HBeAg-позитивных пациентов [65, 116, 155, 163, 183]. Для HBeAg-негативных пациентов такая зависимость была выявлена лишь в единичных исследованиях [78].

qHBsAg в настоящее время рассматривается в качестве одного из основных прогностических факторов как стойкого вирусологического ответа, так и вероятности рецидива [163, 204]. В недавних исследованиях уже было показано, что количество HBsAg прямо коррелирует с уровнем ДНК ВГВ и концентрацией кзкНК у пациентов с ХГВ [204]. Авторы сообщают о том, что высокий уровень HBsAg в конце лечения ассоциирован с повышенным риском рецидива после отмены терапии АН [141]. В частности, С. Wang и соавт. показали, что при qHBsAg <100 МЕ/мл в конце лечения кумулятивный риск клинического рецидива и стойкого вирусологического ответа были равны соответственно 9,3 и 45,5% [204]. По результатам исследования Нао С. и соавт., у HBeAg-негативных и HBeAg-позитивных пациентов после окончания терапии АН рецидив наблюдался при уровне qHBsAg >1121 МЕ/мл и qHBsAg >1226 МЕ/мл соответственно [78]. По данным другого исследования пациентов с HBeAg-негативным гепатитом уровень qHBsAg \geq 1500 МЕ/мл во время отмены терапии был единственным предиктором рецидива [74]. В исследовании Yao и соавт. также показано, что высокий уровень qHBsAg (>2000 МЕ/мл) ассоциируется с риском рецидива [217]. В работе С. Wang и соавт. было показано, что у 100% пациентов наблюдается клинический рецидив, если уровень qHBsAg превышает 1000 МЕ/мл и ДНК ВГВ >2000 МЕ/мл через 6 месяцев после прекращения терапии АН [204].

Соответственно, низкий уровень qHBsAg в конце терапии является предиктором устойчивого вирусологического ответа на терапию АН. Чувствительность и специфичность показателя qHBsAg=205,5 МЕ/мл как фактора стойкого вирусологического ответа составили соответственно 97 и 73,7% [78]. Было показано, что пороговое значение qHBsAg в качестве предиктора

элиминации HBsAg составляет 100–300 МЕ/мл для HBeAg-положительных пациентов и <80–120 МЕ/мл для HBeAg-отрицательных пациентов [35, 45, 94].

Кроме того, С. Chen и соавт. показали, что qHBsAg может быть использован в качестве критерия отмены терапии АН для выявления пациентов с низким риском рецидива. Уровень qHBsAg <120 МЕ/мл в конце терапии может быть предиктором элиминации HBsAg в 79,2% случаев у HBeAg-отрицательных пациентов [45]. Авторы рассматривают и более низкие значения qHBsAg (например, 30 МЕ/мл) как прогностический фактор, указывающий на высокую вероятность клиренса HBsAg [51]. Недавнее масштабное когортное исследование с участием 379 пациентов, принимавших ТДФ, показало, что уменьшение уровня qHBsAg менее 10 МЕ/мл к 24-й неделе терапии ассоциировано с 97% вероятностью элиминации HBsAg [226].

В настоящее время для оценки вероятности стойкого вирусологического ответа и потери HBsAg используют также исходное qHBsAg. Рассматриваются такие значения qHBsAg, как <10 000 МЕ/мл, <5000 МЕ/мл [33, 53, 205], реже – <1000 МЕ/мл [155], при этом вероятность стойкого вирусологического ответа составляет 80–90%.

Немаловажной считается и степень снижения qHBsAg в процессе терапии АН. Исследование с участием 28 HBeAg-положительных пациентов, принимавших энтекавир, показало, что снижение HBsAg более 100 МЕ/мл от базового уровня в течение 12 месяцев с начала терапии ассоциировано со значительно большим уровнем HBsAg-сероклиренса [205]. Т. Broquetas и соавт. также сообщили о значимости снижения уровня qHBsAg более 0,3 log МЕ/мл от начального в течение 3 лет терапии в качестве предиктора клиренса HBsAg в течение 5 лет лечения АН [33].

В ряде работ не выявлено значимой связи между уровнем qHBsAg в конце терапии и частотой рецидива гепатита В [48, 170, 177]. В частности, результаты недавних исследований показали отсутствие значимой корреляции между базовым уровнем qHBsAg и частотой клиренса или сероконверсии HBsAg. Многие авторы считают, что изменение уровня HBsAg в ходе терапии АН

происходит слишком медленно, чтобы использовать его для оценки результатов лечения, и необходимы более длительные и проспективные исследования [170, 179].

В крупном метаанализе (9 независимых исследований) было показано, что у HBeAg-негативных пациентов частота клиренса HBsAg была в 3,3 раза выше, чем у HBeAg-позитивных пациентов [218].

В последующем отмена препарата (при отсутствии выявления HBsAg на протяжении 6 месяцев) не вызвала рецидивов подъема уровня HBsAg или усугубления клинической картины ХГВ. В исследовании G. Papatheodoridis вирусологический ответ (сероконверсия в anti-HBe для HBeAg-позитивных и ДНК ВГВ менее 2000 МЕ/мл для обеих форм ХГВ) наблюдался значительно чаще у HBeAg-позитивных пациентов через 36 месяцев терапии АН, но при этом достоверных различий в частоте элиминации HBsAg не отмечено [157].

1.6. Безопасность АН при терапии ХГВ

1.6.1. Механизмы АН-индуцированной токсичности

Значительным преимуществом АН в сравнении с интерфероном является их хорошая переносимость даже при длительной терапии и практически отсутствие противопоказаний (кроме редких случаев повышенной чувствительности к компонентам препарата, наследственной непереносимости лактозы, дефицита лактозы или глюкозно-галактозной мальабсорбции, детский возраст до 18 лет (для энтекавира и телбивудина)) [11]. При длительном лечении АН возможно развитие дисфункции почек, снижения минеральной плотности костной ткани, миопатии и нейропатии. Вследствие того, что само течение ХГВ зачастую приводит к внепеченочным осложнениям, выявление причины тех или иных нарушений является достаточно сложной задачей [105].

Было показано, что в основе большинства НЯ, ассоциированных с приемом АН, лежит митохондриальная токсичность. Структура АН близка к естественным

нуклеотидам и нуклеозидам, вследствие чего данные препараты обладают способностью ингибировать митохондриальную γ -полимеразу человека, участвующую в репликации митохондриальной ДНК (мтДНК) и синтезе АТФ. Ингибирование митохондриальной γ -полимеразы приводит не только к нарушению процесса окислительного фосфорилирования, но и к продукции активных форм кислорода, которые провоцируют повреждение клеточных структур свободными радикалами (Рисунок 11).

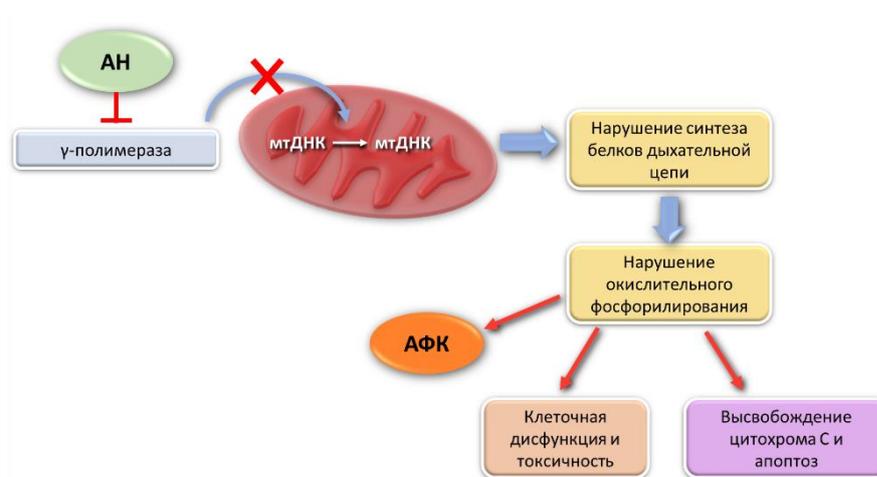


Рисунок 11 – Механизм АН-индуцированной митохондриальной токсичности

При дефиците АТФ страдают в первую очередь органы и ткани с высоким потреблением энергии – мышечная и нервная ткани. Митохондриальная токсичность может проявляться гематологическими нарушениями, миопатией, невропатией, панкреатитом, печеночной недостаточностью и лактат-ацидозом [105]. Для миопатии характерны повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК), боль и слабость в мышцах, с соответствующими электрофизиологическими и морфологическими изменениями. Чаще всего миопатия отмечена при лечении ламивудином и телбивудином, значительно реже – при лечении адефовиrom, энтекавиrom и ТДФ [105].

Нефротоксичность отмечена при лечении адефовиrom и ТДФ и обусловлена их захватом двумя нуклеотидными транспортерами, которые концентрируют препараты в клетках проксимальных извитых канальцев. Транспорт АН в клетки

осуществляют органические анионные переносчики 1 и 3, в то время как выведение обеспечивают белки множественной лекарственной устойчивости 4 типа [112, 150]. Органические анионные переносчики осуществляют транспорт АН и других заряженных молекул посредством облегченной диффузии. Семейство белков органических анионных транспортеров отличается своей гетерогенностью и включает 10 различных переносчиков, уровень экспрессии которых тканеспецифичен [202].

Было показано, что в клетках проксимальных извитых канальцев локализованы как органические анионные переносчики, так и белки с множественной лекарственной устойчивостью. При этом белок множественной лекарственной устойчивости 4-го типа обладает широкой субстратной специфичностью, и улучшенный клиренс других биологических соединений может снизить выведение адефовира и тенофовира из клеток проксимальных извитых канальцев, что приведет к повышению внутриклеточной концентрации и АН-индуцированной токсичности [173]. Повреждение проксимальных извитых канальцев приводит к повышению сывороточного креатинина, протеинурии, гипофосфатемии и синдрому Фанкони [136]. В большинстве случаев о повреждении почек во время терапии говорит повышение уровня креатинина ≥ 44 мкмоль/л выше исходных значений или снижение уровня сывороточных фосфатов $< 0,13$ ммоль/л [60].

Наиболее тяжелой формой АН-индуцированной нефротоксичности является синдром Фанкони, гистологическим проявлением которого служит острый канальцевый некроз. Случаи синдрома Фанкони наиболее часто описаны при лечении адефовиром, реже – ТДФ. Как правило, синдром Фанкони манифестирует в течение короткого периода времени после начала терапии (17 дней – 5 месяцев) [52]. Лабораторными проявлениями синдрома Фанкони служат гипофосфатемия, резкое увеличение уровня креатинина, прогрессирующее снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² [52].

Лактат-ацидоз чаще регистрируют при лечении АН ВИЧ-инфекции, чем ХГВ. Лактат-ацидоз является непосредственным следствием митохондриальной

токсичности и нарушения процесса окислительного фосфорилирования. Как правило, под лактат-ацидозом понимают повышение уровня сывороточного лактата >2 ммоль/л и снижение рН крови $<7,4$. Лактат-ацидоз может наблюдаться при лечении всеми АН.

Другим возможным НЯ АН может быть снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ). Механизм развития остеопороза, вероятнее всего, связан с АН-ассоциированной нефротоксичностью: повреждение проксимальных извитых канальцев приводит к увеличению экскреции фосфора с мочой и гипофосфатемии, что препятствует 1α -гидроксилированию витамина D в почках и синтезу кальцитриола. Соответственно, усиленная экскреция фосфора приводит к остеопорозу и остеопорозу, что усиливает вероятность возникновения переломов [187]. Кроме того, метаболизм витамина D может быть непосредственным следствием митохондриальной токсичности [118].

Для измерения МПКТ используют рентгеновскую денситометрию бедренной кости и позвоночника с применением T-критерия, позволяющего сравнивать данные пациента с показателями пиковой костной массы для здорового взрослого в стандартных отклонениях, или Z-критерия, показывающего отличия МПКТ пациента от нормы для данного возраста и пола, что продемонстрировано в Таблице 3. Решение о проведении рентгеновской денситометрии должно быть основано на вероятности патологического перелома, который может быть рассчитан с использованием шкалы FRAX, позволяющей оценить дополнительные факторы, которые могут способствовать развитию остеопороза. В недавних исследованиях для выявления перестроек костной ткани предложено использовать С-телопептид коллагена I типа – маркер костной резорбции и N-терминальный пропептид проколлагена I типа – маркер формирования кости [171].

Таблица 3 – Значения Т-критерия для оценки МПКТ

| Классификация | МПКТ | Т-критерий |
|--------------------|---|---|
| Норма | В пределах 1 стандартного отклонения от среднего значения у молодых представителей здоровой популяции | $\geq -1,0$ |
| Остеопения | На 1,0–2,5 стандартных отклонений ниже среднего значения у молодых представителей здоровой популяции | $-2,5 < \text{Т-критерий} < -1,0$ |
| Остеопороз | На $\geq 2,5$ стандартных отклонений ниже среднего значения у молодых представителей здоровой популяции | $\leq -2,5$ |
| Тяжелый остеопороз | На $\geq 2,5$ стандартных отклонений ниже среднего значения у молодых представителей здоровой популяции | $\leq -2,5$ с наличием одного или более переломов |

1.6.2. Нежелательные явления при терапии различными АН

Ламивудин и адефовир

Ламивудин, как правило, хорошо переносится пациентами, и лишь у 5–10% возникают серьезные НЯ в виде миопатии или нефропатии. Наиболее часто при лечении ламивудином на 3-й стадии клинических испытаний наблюдали инфекции верхних дыхательных путей (16,2%), назофарингиты (13,1%), головные боли (13,4%) и быструю утомляемость (12,1%) [105]. Иногда при лечении ламивудином наблюдается бессимптомное транзиторное повышение активности КФК в крови [105].

Среди серьезных осложнений терапии ламивудином был зарегистрированы случаи рабдомиолиза, сопровождающегося триадой признаков: мышечной слабостью и/или миалгией, отклонением от нормы лабораторных показателей (повышение уровня КФК, мочевины, миоглобина) и острой почечной недостаточностью [28]. Сообщалось, что развитие рабдомиолиза у пациентов, принимавших АН, ассоциировано с высокой смертностью, что говорит о

необходимости раннего распознавания данного осложнения и отмены препарата. Также в литературе было описано несколько редких случаев ламивудин-ассоциированной острой дистонии, панкреатита и ихтиозиформной сыпи [105].

При терапии адефовиром наиболее часто наблюдались фарингит, астения, головная и абдоминальная боль, гриппоподобные симптомы и тошнота, описаны также редкие случаи миопатии и лактат-ацидоза, особенно в случае комбинации адефовира с другими АН. Также описаны случаи развития дозозависимой нефротоксичности (при дозе 30 мг/сут наблюдалось повышение уровня креатинина сыворотки), а также синдрома Фанкони (повреждение проксимальных почечных канальцев, которая приводит к повышенной экскреции аминокислот, мочевой кислоты, бикарбонатов, глюкозы и фосфатов) [105]. Механизм нефротоксичности адефовира до конца не изучен.

Телбивудин

Среди НЯ телбивудина отмечались быстрая утомляемость (12%), слабость (14%); инфекционные поражения верхних дыхательных путей, назофарингит; но наибольшее клиническое значение имеют повышение КФК (9%) и миопатия (0,5%) [144]. В масштабном исследовании GLOBE было впервые показано, что по сравнению с пациентами, принимающими ламивудин, у пациентов, принимающих телбивудин, бессимптомное повышение уровня сывороточной КФК наблюдали в 3 раза чаще (4,1 и 12,9% соответственно) [125].

В частности, в работе В. Kayaaslan и соавт., включавшей 200 пациентов, получавших телбивудин в течение 3 лет, в 84,3% случаев наблюдали бессимптомное повышение уровня сывороточной КФК, которое было ассоциировано с мужским полом, возрастом <45 лет и отсутствием HBeAg [105]. При более долгосрочной терапии опубликованные данные противоречивы: в работе Н. Pan и соавт. транзиторное повышение КФК регистрировали всего в 8% случаев через 5 лет терапии, однако С. Chen и соавт. отмечают повышение уровня КФК у 78,1% пациентов после 6 лет лечения телбивудином [47, 155]. Кроме того, С. Chen и соавт. было показано, что мужской пол и более низкая СКФ до начала терапии ассоциированы с повышением КФК в ходе терапии [47].

Несмотря на то что у большинства пациентов повышение КФК при лечении телбивудином имело транзиторный характер, были описаны случаи развития миалгий и миопатии. В исследовании X. Zou и соавт. кумулятивный риск развития миопатии (мышечная слабость и миалгия в области икроножных, больших грудных и дельтовидных мышц) составил 5% через 3 года терапии телбивудином [225]. Стоит отметить, что лишь у 4 из 9 пациентов с миопатией наблюдали повышение КФК (<3 норм), а среди пациентов со значительным повышением КФК миопатия развилась только в 3 случаях, что указывает на отсутствие абсолютной связи между степенью повышения КФК и вероятностью развития миопатии [225]. Также S. Lim и соавт. у пациента 62 лет отмечали развитие миопатии, основными проявлениями которой были затруднения при поднимании по лестнице и переходе в положение сидя, генерализованная мышечная слабость, повышение КФК до 14 норм, а также изменения на электромиографии [127]. Аналогичные случаи были описаны E. Kim и соавт., однако возраст пациентов был значительно ниже (28 и 25 лет) [106].

При лечении телбивудином также описано развитие СНЯ и жизнеугрожающих состояний, в частности гиперлактатемии и синдрома полиорганной недостаточности. В частности, Jin и соавт. и Wang и соавт. описали рефрактерный к терапии лактат-ацидоз с развитием почечной недостаточности при лечении телбивудином [97].

J. Zheng и соавт. описали 30-летнего пациента с развитием рабдомиолиза в сочетании с лактат-ацидозом и полиорганной недостаточностью, который, однако, завершился полным выздоровлением после отмены препарата и соответствующих реанимационных мероприятий [206]. В литературе описаны также и смертельные исходы у пациентов, принимавших телбивудин: S. Dang и соавт. наблюдали развитие рабдомиолиза и острого почечного повреждения у 48-летнего мужчины через 18 дней терапии, сопровождавшегося метаболическим ацидозом и приведшего к летальному исходу через 24 часа после развития данных симптомов [59].

Факторы риска телбивудин-индуцированного рабдомиолиза, лактат-ацидоза и полиорганной недостаточности на сегодняшний день изучены недостаточно. Более ранние публикации свидетельствуют о том, что миопатия чаще наблюдается у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата [64].

Несмотря на то что некоторые авторы подтвердили существование телбивудин-ассоциированной митохондриальной токсичности и ее непосредственный вклад в развитие миопатии и лактат-ацидоза, исследования *in vitro* показали отсутствие влияния препарата на выработку молочной кислоты, содержание митохондриальной ДНК [186]. В одном из недавних исследований А. Hernandez-Lain и соавт. показали, что миопатия в результате лечения телбивудином может быть ассоциирована с одним из вариантов гена RRM₂B [83]. Таким образом, точный механизм требует дальнейшего изучения.

Тенофовира дизопроксил фумарат

Наиболее частыми нежелательными явлениями при лечении ТДФ были головная боль, назофарингит, боль в спине и тошнота. Кроме того, были описаны эпизодические случаи нарушения почечной функции, боли в животе, немотивированной потери веса, депрессии, боли в мышцах, мышечной слабости и псориаза [138]. При этом как наиболее клинически значимое НЯ при лечении ТДФ рассматривается возможное поражение почек и костной ткани (остеопения и остеопороз).

Описано, что ТДФ-индуцированное повреждение почек может иметь латентное течение и пока недостаточно изучено [171]. Основными признаками нарушениями функции почек принято считать увеличение креатинина сыворотки и соответственное снижение СКФ. Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что значимые изменения данных параметров встречаются при лечении ТДФ в менее 10% случаев, имеют транзиторный характер и, как правило, не требуют отмены препарата [222].

В исследовании В. Lopez Centeno и соавт. у 12,9% пациентов наблюдали повышение креатинина выше нормы, у 19,4% пациентов – снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² через 48 недель лечения ТДФ [131].

По результатам недавнего исследования повышение уровня креатинина $>0,3$ мг/дл от базового уровня или уменьшение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² наблюдали лишь у 1,7% пациентов через 3 года терапии ТДФ, что привело к отмене препарата у 3 пациентов [146]. В исследовании E. Kim и соавт. в течение 6 лет приема ТДФ лишь у 1,5% пациентов отмечались повышение уровня креатинина и гипофосфатемия [109]. Vitі и соавт. показали, что лишь в 3,6% случаев отмечены признаки повреждения почек (повышение креатинина $\geq 0,5$ мг/дл выше нормы, уровень сывороточного фосфата <2 мг/дл, клиренс креатинина <50 мл/мин) при лечении ТДФ в течение 7 лет [38].

В длительном исследовании Jung и соавт. отмечено, что ко 2-му году лечения среднее значение креатинина сыворотки увеличилось на 15 мкмоль/л по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,001$), а рСКФ снизилась на 14 мл/мин/1,73 м² ($p < 0,001$) [101]. Тем не менее средний уровень КФК и СКФ оставался в пределах нормы на протяжении всего периода терапии. Среди факторов риска развития ТДФ-индуцированной нефротоксичности рассматривают возраст ≥ 60 лет, исходно повышенный уровень билирубина, наличие сахарного диабета ($p = 0,007$) и исходную СКФ <89 мл/мин/1,73 м² ($p = 0,023$) [146].

Повышение креатинина сыворотки и снижение СКФ указывают уже на более тяжелое поражение почек, в то время как о начальных повреждениях могут свидетельствовать такие параметры, как глюкозурия (в отсутствие сахарного диабета), гиперурикемия, гипофосфатемия и гиперфосфатурия. Так, эпизодам острого почечного повреждения и синдрома Фанкони при терапии ТДФ предшествовали нарушения обмена мочевой кислоты и фосфатов, хотя в большинстве случаев они носят транзиторный характер и купируются самостоятельно [137].

Также при терапии ТДФ достаточно часто наблюдают гипоурикемию, гипергликемию, протеинурию [23, 11]. Кроме того, в литературе описаны и случаи позднего развития синдрома Фанкони: в частности, у 40-летнего мужчины дисфункция проксимальных канальцев манифестировала через 4 года после начала терапии ТДФ болью в бедре без какой-либо предшествующей травмы, что

было связано с вторичной гипофосфатемией и остеомалацией [134]. У пациента с сахарным диабетом и ЦП описано развитие тяжелого нефротического синдрома в результате приема ТДФ, ассоциированного с синдромом Фанкони [89].

При лечении ТДФ возможно развитие остеомалации, однако среди пациентов с моноинфекцией ХГВ, в отличие от пациентов с ВИЧ-инфекций, патологические переломы практически не встречаются [169]. В более ранних исследованиях было показано, что длительная терапия ТДФ приводит к увеличению уровня маркеров костной перестройки (СТХ, P1NP, остеокальцин) с уменьшением костной плотности, что свидетельствует о непосредственном влиянии препарата на костный метаболизм [147]. Многие работы посвящены изучению роль фактора роста фибробластов в нарушении МПКТ, связанном с приемом тенофовира. Фактор роста фибробластов 23 (ФРФ-23), секретируемый остеоцитами, принимает непосредственное участие в регуляции метаболизма фосфатов [168]. ФРФ-23 подавляет экспрессию фосфатных транспортеров в клетках проксимальных извитых канальцев, таким образом потенцируя экскрецию фосфатов с мочой. Кроме того, ФРФ-23 ингибирует гидроксилирование 25ОН витамина D, что приводит к снижению уровня кальцитриола и, соответственно, уменьшению всасывания кальция и фосфатов в желудочно-кишечном тракте. Примечательно, что именно у пациентов, принимающих ТДФ, был выявлен повышенный уровень ФРФ-23, что может свидетельствовать о его роли в патогенезе тенофовир-индуцированного нарушения фосфатного метаболизма. Тем не менее в работе Saeedi и соавт. лишь у 11% пациентов наблюдали повышение уровня ФРФ-23, и только в 1 случае это сопровождалось гипофосфатемией, что не позволило установить достоверную корреляцию между данными явлениями [174].

Согласно клиническим рекомендациям EASL, у всех пациентов, принимающих ТДФ, вне зависимости от факторов риска и сопутствующей патологии, необходимо исследование уровня сывороточного фосфата [61]. Обоснованность данной рекомендации была подтверждена многими авторами, в частности, А. Ное и соавт. выявили бессимптомное нарушение минеральной

плотности грудного и поясничного отделов позвоночника у 51-летнего пациента именно благодаря регулярному определению уровня фосфата в сыворотке [84]. По разным данным, частота гипофосфатемии у пациентов, принимающих АН, варьирует от 6,5 до 35,5% [174, 181]. Широкий диапазон частоты возникновения данного НЯ можно объяснить различиями в образе жизни, длительности лечения и климатических условий.

Тем не менее вторичный остеопороз и патологические переломы вследствие лечения ТДФ встречается крайне редко [134]. К. Agarwal и соавт. отметили клинически значимое снижение МПКТ бедра ($\geq 7\%$) у 6% пациентов, позвоночника ($\geq 5\%$) – у 25% пациентов [19]. При этом у 16% пациентов наблюдали остеопению, у 4% пациентов – вторичный остеопороз [19]. Н. Wang и соавт. выявили снижение МПКТ бедра у 9,4% пациентов, позвоночника – у 7,5% пациентов после 3 лет терапии ТДФ [206].

Стоит отметить, что результаты исследований свидетельствуют об относительной безопасности длительной терапии ТДФ: в частности, в работе М. Buti и соавт. не было зарегистрировано ни одного случая снижения МПКТ на протяжении 7 лет [38]. Кроме того, переломы на фоне вторичного остеопороза, среди которых наиболее часто наблюдали переломы шейки бедра, регистрировались только в 1-й год терапии ТДФ, что говорит о необходимости тщательного мониторинга уровня фосфатов и МПКТ на ранних сроках терапии [70].

Энтекавир

На сегодняшний день энтекавир считается наиболее безопасным препаратом из группы АН. Его действие ассоциировано с наименьшей митохондриальной токсичностью. Такие частые НЯ, как головная боль (17–23%), инфекции верхних дыхательных путей (18–20%), кашель (12–15%), назофарингит (9–5%), повышенная утомляемость (10–13%), жажда (9%), боль в эпигастрии (9%) и тошнота (6–8%), не приводили к серьезным нарушениям состояния пациентов и необходимости отмены препарата в клинических испытаниях [105].

В исследовании I. Wu и соавт. кумулятивная частота острого почечного повреждения составила 1,3% через 3 года терапии энтекавиром [214]. Кроме того, было выявлено значимое снижение СКФ через 36 месяцев лечения ($p=0,019$) [214]. В другом исследовании отмечено снижение СКФ в течение 4 лет терапии энтекавиром на 1,81 мл/мин в год [201]. В работе S. Trinh и соавт. снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² наблюдали у 18,7% пациентов при лечении энтекавиром в течение 6 лет [193].

Лактат-ацидоз при терапии энтекавиром наблюдали в редких случаях. J. Ahn и соавт. выявили лактат-ацидоз у 2 из 841 пациентов через 5 лет терапии [21]. Кроме того, некоторыми авторами были описаны эпизоды энтекавир-индуцированной окулярной токсичности. M. Muqit и соавт. наблюдали прогрессирующее снижение зрения у 54-летнего мужчины с ХГВ, сопровождавшееся макулярным отеком и диффузной атрофией пигментного эпителия сетчатки [148]. S. Pilli и соавт. также описали случай внезапного одностороннего снижения зрения у 52-летнего мужчины через 6 недель после начала приема энтекавира [165]. Исследование глазного дна показало гиперемию диска зрительного нерва, а при оптической когерентной томографии, как и в предыдущем случае, были выявлены аномалии пигментного эпителия сетчатки. Механизм ретинотоксичности энтекавира остается неясным по причине отсутствия гистологических исследований, однако не вызывает сомнений тропность препарата к эпителию сетчатки, т.к. после отмены энтекавира изменения в обоих вышеописанных случаях регрессировали.

Энтекавир-ассоциированные миопатия и нейропатия в литературе описаны крайне редко, тем не менее необходима настороженность в отношении НЯ, связанных с митохондриальной токсичностью [136].

Тенофовира алафенамид

По результатам III фазы клинических испытаний ТАФ обладает лучшей переносимостью, чем ТДФ. Среди наиболее частых НЯ преобладали неспецифические реакции: повышение уровня трансаминаз более 5 норм (12%), назофарингит (10%), инфекции верхних дыхательных путей (10%), головная боль

(9%), эритроцитурия (8%), кашель (6%), быстрая утомляемость (6%), глюкозурия (5%), повышение уровня ЛПНП более 300 мг/дл (4%) [37, 39]. После 96 недель лечения у пациентов, получавших ТАФ, увеличение сывороточного креатинина (среднее значение 0,003 мг/дл для ТАФ и 0,019 мг/дл для ТДФ, $p=0,001$), уменьшение СКФ (медиана -1,2 мл/мин для ТАФ и -4,8 мл/мин для ТДФ, $p<0,001$) и, соответственно, прогрессирование стадий ХБП ≥ 1 (5,3% против 12,5%, $p<0,0001$) наблюдались реже по сравнению с пациентами, получавшими ТДФ [57].

В исследовании К. Agarwal и соавт. были продемонстрированы преимущества ТАФ в отношении костной безопасности: ко 2-му году терапии у пациентов, принимающих ТДФ, наблюдали достоверно большее снижение МПКТ бедра и позвоночника, чем у пациентов, принимающих ТАФ ($p<0,001$) [19]. Аналогичные результаты были получены S. Fung и соавт.: через 96 недель терапии ТАФ кумулятивный уровень снижения костной плотности был ниже в сравнении с ТДФ: -0,33% против -2,52% на бедренной кости и -0,75% против -2,59% на позвоночнике соответственно [69].

1.7. Приверженность к терапии АН

Приверженность пациентов к противовирусной терапии имеет важное значение для достижения устойчивого вирусологического ответа и предотвращения лекарственной устойчивости. В частности, было показано, что недостаточная приверженность к терапии АН (адефовиром, энтекавиром, ламивудином или ТДФ) послужила причиной реактивации ВГВ у 35% пациентов, ранее достигших вирусологического ответа [16].

Точное количество пропущенных приемов АН, которое достоверно снижает эффективность лечения, на сегодняшний день не установлено [60, 128, 169]. Хорошей приверженностью считают прием $\geq 95\%$ должного количества препарата или не более 1 пропуска приема препарата в месяц [200].

Приверженность пациентов к терапии АН широко варьирует. В работе E. Tutuncu и соавт. хорошая приверженность ($\geq 95\%$) отмечена у 82,4% пациентов, принимавших АН [200]. W. Chotiayputta и соавт. показали, что лишь у 55,3% пациентов приверженность к лечению составила более 90% [56]. В более поздней работе того же автора уже 73% пациентов сообщили об отсутствии пропусков препарата, 14,4% пациентов пропускали 1 прием, 6,3% – 2 приема и 6,3% – более 2 приемов препарата [55]. P. Sogni и соавт. наблюдали 100% приверженность к терапии лишь у 61% пациентов [184]. Одним из ключевых факторов снижения приверженности к лечению является необходимость длительного и часто пожизненного приема препаратов. Кроме того, рассматриваются такие факторы, как наличие сопутствующих хронических заболеваний, прежде всего сахарного диабета, артериальной гипертензии, хронической обструктивной болезни легких и ВИЧ-инфекции (вероятно, вследствие необходимости одновременного приема нескольких лекарственных препаратов) [154].

Среди причин пропуска приема препарата пациенты отмечали изменения распорядка дня (10,4%), забывчивость (56,3%), отсутствие препарата (10,4%) и большую занятость (8,3%) и частые командировки [75].

Возраст также рассматривается как фактор, определяющий приверженность к терапии [96]. Так, при антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции лучшую приверженность наблюдали у пожилых пациентов [56, 68, 160]. В исследовании W. Chotiayputta и соавт. средний возраст больных ХГВ с абсолютной приверженностью (100%) было достоверно выше, чем у пациентов с худшей приверженностью ($49,4 \pm 13,1$ года против $43,2 \pm 12,5$ года, $p=0,02$) [55]. В исследовании N. Allard и соавт. также показано, что молодой возраст (≤ 35 лет) является независимым предиктором плохой приверженности к лечению АН (ОШ 1,78; 95% ДИ 1,25-2,54, $p=0,001$) [23]. Эта особенность может быть связана с более низкой настороженностью и осведомленностью молодых пациентов, а также с более высоким темпом повседневной активности, не позволяющим уделять много времени лечению и посещению медицинских учреждений [96]. Тем не менее E. Tutuncu и соавт. не выявили корреляции между возрастом и

приверженностью к терапии: хорошую комплаентность наблюдали у 80,6% молодых пациентов (≤ 40 лет) и у 83,3% пациентов >40 лет [200].

Результаты некоторых исследований указывают на пол как фактор приверженности к лечению. Так, было показано, что у мужчин лучше приверженность к лечению (90,2% против 62,5% случаев, $p=0,003$) [200]. В работе W. Chotiয়ারutta и соавт. в группе больных с абсолютной приверженностью 81,5% были мужчинами [55]. Данную зависимость подтверждают и результаты другого исследования, в котором женский пол выступал предиктором низкой приверженности у пациентов, получающих АН по поводу ВИЧ [167].

Социальный и экономический статус, под которым обычно понимают уровень образования, дохода и род занятий, также является одним из факторов, определяющих приверженность к лечению [18]. Образование играет ведущую роль в формировании профессиональных возможностей и потенциального дохода, а также предоставляет знания для доступа к ресурсам здравоохранения и информации о болезнях и их лечении. Очевидно, что низкий уровень дохода, безработица, более низкая грамотность снижают приверженность [18, 63]. В работе E. Tutuncu и соавт. показано, что безработица и более низкий ежемесячный семейный доход были связаны с низкой приверженностью к лечению ($p=0,041$ и $p=0,001$ соответственно) [200]. В работе W. Chotiয়ারutta и соавт. годовой доход менее 20 000 USD также ассоциировался с плохой приверженностью [55]. Кроме того, было показано, что выпускники старших классов или университетов с большей вероятностью придерживались назначенного лечения (87,1 и 79,6%), несмотря на то, что различия не были достоверны [200].

В целом ряде исследований было показано, что информированность пациентов о своем заболевании, о преимуществах лечения, возможных рисках, связанных с пропуском приема препарата, увеличивает приверженность к лечению [34].

E. Tutuncu и соавт. было показано, что пациенты, регулярно получавшие от своих лечащих врачей актуальную информацию о принимаемых лекарственных средствах, продолжительности и последствиях терапии, склонны к большей

приверженности (у 84,6% пациентов наблюдали хорошую приверженность) [200]. Многие авторы в более ранних исследованиях подтвердили необходимость разъяснения целей и преимуществ лечения, а также установления прочного контакта между врачом и пациентом, что положительно влияет на их приверженность к лечению [80, 122, 224]. В частности, в работе S. Polis и соавт. пациенты с низкой приверженностью к терапии (<95%) во многом объясняли пропуски препарата неполноценными консультациями, отсутствием необходимых разъяснений и избытком профессиональной лексики со стороны лечащего врача, что приводит к неправильной интерпретации основных рекомендаций [166]. Регулярное консультирование одним и тем же врачом также ассоциируется с лучшей приверженностью к лечению [200].

Е. Tutuncu и соавт. была обнаружена взаимосвязь между степенью приверженности и длительностью лечения: при лечении менее 12 месяцев, а также у пациентов, ранее не принимавших терапию, приверженность была хуже ($p=0,001$ и $p=0,014$ соответственно) [200]. Более того, длительность лечения >12 месяцев выступала в качестве независимого предиктора хорошей приверженности [200]. Данная закономерность была подтверждена и другими авторами, которые описали частое отсутствие приверженности у пациентов, впервые начавших лечение хронического заболевания [29, 56]. В частности, результаты исследования P. Sogni и соавт. показали, что недавнее начало терапии является фактором, негативно влияющим на приверженность [184]. Именно поэтому современные руководства рекомендуют проводить оценку приверженности каждые 3–6 месяцев или с большей кратностью в течение первого года терапии [200]. Стоит также отметить, что пациенты, у которых ранее наблюдали резистентность к одному из АН, демонстрируют большую приверженность, согласно данным J. Peng и соавт [162]. Возможно, это связано с большей настороженностью пациента и лечащего врача в связи с отсутствием оптимального ответа на предыдущий препарат.

Существует мнение о том, что уровень приверженности обратно пропорционален количеству доз препарата в сутки [96]. Именно поэтому АН

обладают значительным преимуществом перед многими лекарственными препаратами, так как требуют приема всего лишь 1 таблетки в сутки. Тем не менее результаты исследования Е. Tutuncu и соавт. опровергли данное утверждение: количество ежедневно принимаемого препарата не влияло на приверженность к лечению ($p=0,07$) [200].

Одной из причин недостаточной приверженности к терапии является развитие НЯ [96]. При лечении АН клинически значимые НЯ, особенно серьезные, встречаются редко, и, соответственно, прекращение лечения по этой причине тоже [76, 139]. Е. Tutuncu и соавт. не выявили связи между возникновением НЯ и степенью приверженности, что, вероятно, было связано с транзиторным характером, легким течением и низкой частотой данных НЯ [200].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Протокол исследования

Данное исследование было открытым параллельным неконтролируемым нерандомизированным проспективным. Набор пациентов в исследуемые группы проводился исходя из их соответствия критериям включения: моноинфекция ХГВ, наличие показаний к лечению, индивидуальное согласие пациента на участие в исследовании, возраст более 18 лет. Диагноз ХГВ был установлен на основании документированного наличия HBsAg в крови в течение 6 месяцев и более, наличия ДНК ВГВ, повышенного уровня сывороточной АЛТ. Показания к лечению были основаны на рекомендациях EASL 2008 г. (ДНК ВГВ >2000 МЕ/мл, уровень сывороточной АЛТ выше нормы и/или умеренный либо выраженный фиброз печени по данным биопсии или неинвазивных методов) [62]. В исследование не включались больные с ко-инфекцией HCV, HIV, HDV, а также с другими сопутствующими невирусными поражениями печени (алкогольный гепатит, аутоиммунные и лекарственные поражения печени и ГЦК).

Исследование проводилось с 2008 по 2017 гг. в клинике им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. За этот период под наблюдением находился 101 больной ХГВ. Все пациенты получали терапию одним из АН (ТДФ, энтекавир и телбивудин) в течение не менее 3 лет (максимально в течение 9 лет). За период наблюдения у 12 пациентов отмечена резистентность к терапии, вследствие чего была произведена модификация лечения (замена одного АН на другой), в результате количество наблюдений составило 113 случаев (Рисунок 12).

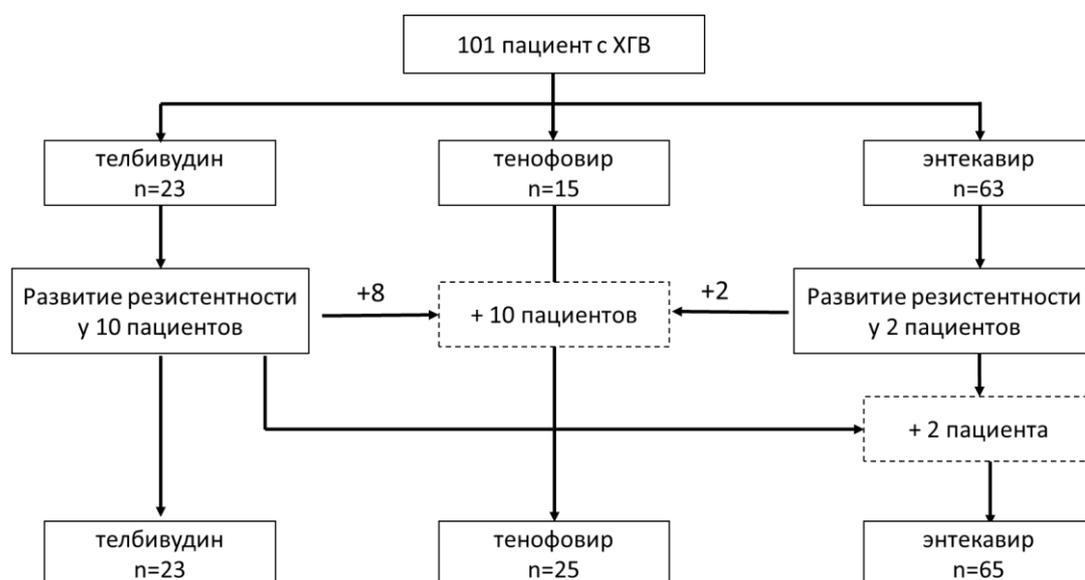


Рисунок 12 – Схема распределения пациентов по группам

В 65 случаях пациенты принимали АН энтекавир (Бараклюд, Bristol-Myers Squibb, США) в дозе 0,5 мг/день, в 25 случаях – АН ТДФ (Виреад, Gilead Sciences, США) в дозе 300 мг/день и в 23 случаях – АН телбивудин (Себиво, Novartis, Швейцария) в дозе 600 мг/день. Схема исследования представлена на Рисунке 13.

Эффективность терапии АН оценивали на основании вирусологического (уровень ДНК ВГВ <150 МЕ/мл), серологического (клиренс или сероконверсия HBeAg у HBeAg-позитивных пациентов) и биохимического (нормализация уровней АЛТ и АСТ) ответа.

Резистентность к проводимой терапии определяли по наличию вирусологического прорыва (повторное появление ДНК ВГВ по данным ПЦР после достижения авиремии) или сохранению виремии ≥ 36 месяцев. У всех пациентов с выявленной резистентностью проводилось генетическое тестирование для выявления мутаций в Р-гене ВГВ, связанных с устойчивостью к АН.

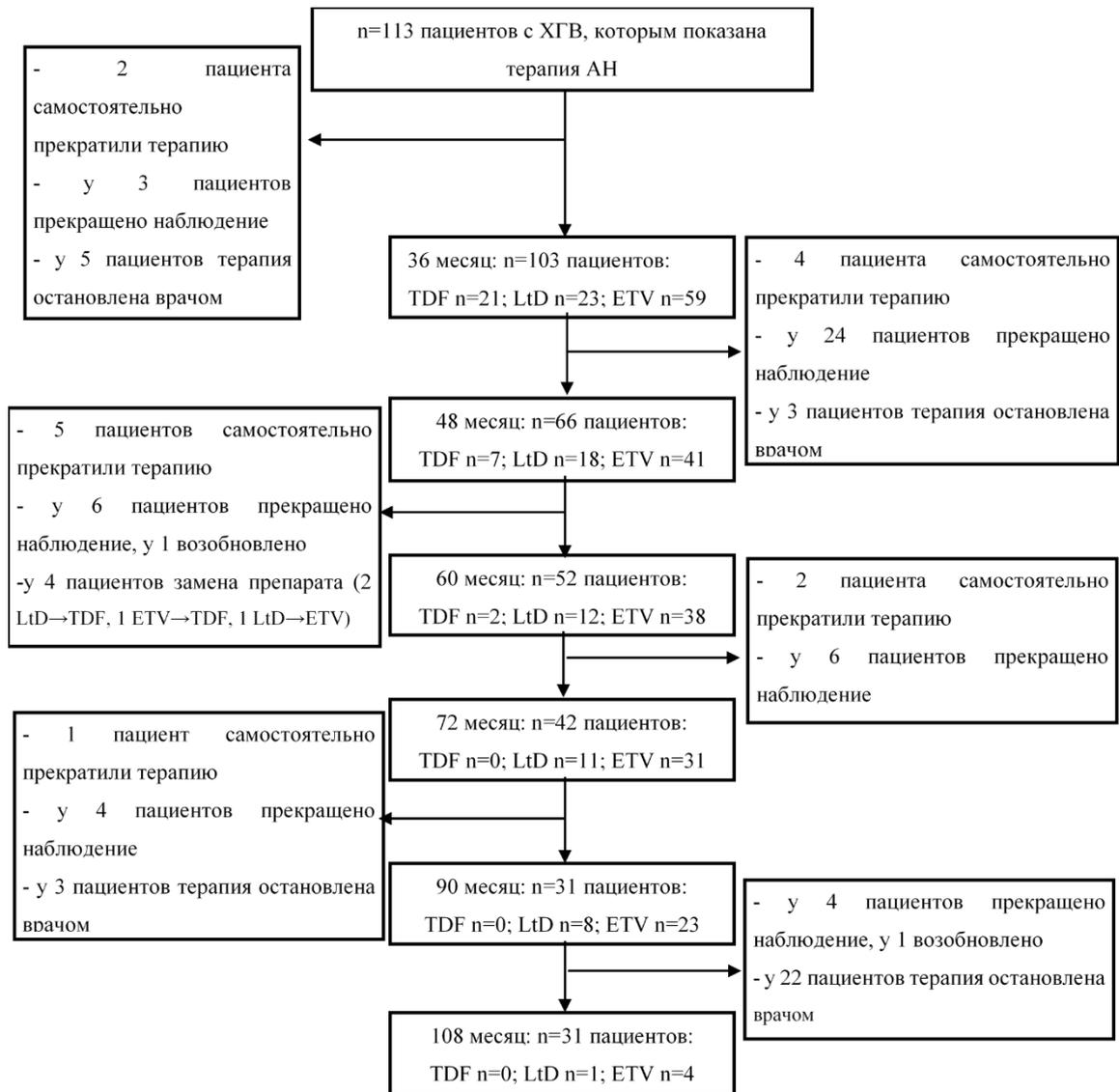


Рисунок 13 – Схема исследования

Оценку безопасности терапии осуществляли с помощью общеклинических методов (жалобы пациента, общий осмотр), а также мониторинга активности АЛТ и АСТ, КФК, уровня сывороточного креатинина и СКФ. Для оценки почечной безопасности определяли СКФ по формуле СКД-ЕРІ (в мл/мин/1,73 м²):

$$\text{СКФ (для женщин)} = \frac{(140 - \text{возраст, годы}) \times \text{масса тела, кг}}{0,8 \times \text{креатинин сыворотки, мкмоль/л}} \quad (1)$$

$$\text{СКФ (для мужчин)} = \frac{(140 - \text{возраст, годы}) \times \text{масса тела, кг}}{0,8 \times \text{креатинин сыворотки, мкмоль/л}} \times 0,85 \quad (2)$$

Оценка НЯ, сохранения на терапии и приверженности к лечению проводилась при очередном осмотре пациента или в ходе телефонного опроса каждые 3–6 месяцев. Сохранение на терапии определяли как процент от числа пациентов, продолжавших лечение исходно назначенным препаратом. Приверженность пациентов к лечению оценивали на основании количества пропусков приема препарата за 1 месяц [0–1 – «хорошая» (более 97% должного количества препарата); 2–3 – «удовлетворительная» (90–97% должного количества); более 3 (менее 90% должного количества) – «плохая»].

После достижения вирусологического и биохимического ответа рассматривали вопрос о возможности прекращения терапии АН. Критериями отмены препаратов были: длительность лечения более 36 месяцев, неопределяемый уровень ДНК ВГВ (<150 МЕ/мл) в течение >24 месяцев, отсутствие HBeAg в течение ≥ 12 месяцев (для HBeAg-позитивных пациентов), индивидуальное согласие пациентов на прекращение приема АН и дальнейшее наблюдение.

После отмены препарата критерием отсутствия рецидива был уровень ДНК ВГВ <300 МЕ/мл. Под вирусологическим рецидивом понимали уровень ДНК ВГВ >300 МЕ/мл при нормальных значениях АЛТ и АСТ, под клиническим рецидивом – уровень ДНК ВГВ >2000 МЕ/мл и повышение активности АЛТ и АСТ более 2 норм по результатам 2 последовательных измерений с разницей 1–2 месяца.

2.2. Лабораторные методы

Материалом для всех лабораторных исследований была венозная кровь, взятая из локтевой вены натощак. Лабораторные исследования были выполнены с помощью коммерческих тест-систем. Все пациенты исходно были обследованы на наличие в крови маркеров вирусных гепатитов В, С и D с помощью коммерческих тест-систем методами иммуноферментного и хемилюминесцентного анализов, антител к ВИЧ методом иммуноферментного анализа.

Биохимический анализ крови, включающий такие показатели, как АЛТ, АСТ и креатинин, проводился стандартным методом до начала исследования, затем – каждые 6 месяцев у всех пациентов. Расчет уровня СКФ по формуле СКД-ЕРІ проводили исходно, и далее – каждые 6 месяцев с использованием полученного результата по сывороточному креатинину. Оценку уровня КФК осуществляли ультрафиолетовым кинетическим методом каждые 12 месяцев у всех пациентов.

Уровень ДНК ВГВ в сыворотке венозной крови исследовали при помощи метода ПЦР до начала исследования, далее – каждые 6 месяцев. Количественные значения ДНК ВГВ оценивали в \log_{10} МЕ/мл.

Серологические маркеры (HBeAg и anti-HBe у HBeAg-позитивных пациентов) оценивали с использованием иммунохемилюминесцентного анализа до начала терапии, и далее – каждые 6 месяцев.

В ходе исследования у 12 пациентов отмечено развитие резистентности к АН. Одиннадцати пациентам провели определение мутаций в Р-гене ВГВ, связанных с устойчивостью к АН, путем ПЦР-амплификации ревертазного домена Р-гена ВГВ с последующим анализом специфичных нуклеотидных последовательностей методом прямого секвенирования амплифицированного фрагмента.

Количественное измерение уровня HBsAg [в десятичных логарифмах (\log_{10}) в пересчете из МЕ/мл] методом иммуноферментного анализа было произведено в момент отмены препарата, а также через 12, 24 и 36 месяцев после отмены.

2.3. Инструментальный метод

Плотность ткани печени прослеживали при помощи транзиентной фиброэластометрии (в кПа) на аппарате «Фиброскан», которая проводилась перед началом терапии, в ходе лечения и в момент отмены АН. Стадию фиброза печени определяли по шкале METAVIR: F0 – отсутствие фиброза ($\leq 5,8$ кПа), F1 – фиброз портальных трактов (слабый фиброз) (5,9–7,2 кПа), F2 – фиброз с

немногочисленными септами (умеренный фиброз) (7,3–9,5 кПа), F3 – фиброз с многочисленными септами (выраженный фиброз) (9,6–12,5 кПа) и F4 – ЦП (>12,5 кПа).

2.4. Статистические методы обработки данных

Статистический анализ выполнялся с использованием SPSS версии 22.0, а также MedCalc 11.2. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Тест Колмогорова–Смирнова использован для определения нормальности распределения количественных показателей.

При сравнении категориальных величин использовался точный критерий Фишера, для определения различий между группами в количественных показателях использованы ранговые тесты Манна–Уитни, Вилкоксона, Крускала–Уоллиса и критерий Джонкхиера–Терпстры для ненормального распределения. Кумулятивную частоту авиремии, биохимического ответа, сероконверсии по HBeAg и клинического рецидива оценивали с помощью анализа Каплана–Майера и сравнивали при помощи log-rank теста. Оценка комплаентности пациентов проводилась по результатам U-теста Манна–Уитни при сравнении медианы наблюдений количества принятых таблеток в группе каждого препарата за 3 месяца. Deskриптивные статистики для нормального распределения представлены в тексте в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее, σ – стандартное отклонение, а в случае ненормального распределения – в виде $Me (Q1-Q3)$, где Me – медиана, $Q1$ – верхний квартиль, $Q3$ – нижний квартиль. Выявление независимых прогностических факторов осуществляли с помощью множественной логистической регрессии с использованием прямого пошагового метода.

2.5. Клиническая характеристика пациентов

Исходные характеристики пациентов (n=113) представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Исходные характеристики пациентов. Данные по возрасту, весу и уровню ДНК ВГВ представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее, σ – стандартное отклонение. Прочие данные представлены в виде $Me (Q1-Q3)$, где Me – медиана, $Q1$ – верхний квартиль, $Q3$ – нижний квартиль

| Характеристика | Тенофовир | Телбивудин | Энтекавир | Всего | p |
|---|--------------------|---------------------|--------------------|--------------------|---------|
| Возраст, годы | 43±13 | 44±14 | 35±12 | 42±14 | 0,017* |
| Пол мужской, n (%) | 21 (84,0) | 45 (69,2) | 4 (17,4) | 85 (75,2) | 0,228 |
| НВеАg-позитивные, n (%) | 12 (48,0) | 14 (21,5) | 6 (26,0) | 30 (28,3) | 0,312 |
| Вес, кг | 75±13 | 76±15 | 77±13 | 76,06±14 | 0,862 |
| ДНК ВГВ, log ₁₀ МЕ/мл | 7,9±2,1 | 7,4±2,9 | 7,1±2,6 | 7,6±2,5 | 0,229 |
| Фиброз, кПа | 8,2 (7,2–11,1) | 8,3 (7,4–10,7) | 8,1 (7,7–8,8) | 8,2 (7,4–8,1) | 0,856 |
| Стадия фиброза печени по METAVIR, n (%) | | | | n=108 | |
| F0 | 0 | 0 | 1 | 1 (0,9) | |
| F1 | 13 | 11 | 31 | 55 (50,9) | |
| F2 | 4 | 6 | 11 | 21 (19,4) | |
| F3 | 3 | 2 | 16 | 21 (19,4) | |
| F4 | 5 | 0 | 5 | 10 (9,2) | |
| Цирроз печени, n (%) | 5 (20,0) | 0 | 5 (7,8) | 10 (9,2) | 0,051 |
| Медиана длительности терапии, месяцы | 42,0 (36,0–51,0) | 66,0 (36,0–96,0) | 54,0 (36,0–96,0) | 54,0 (36,0–90,0) | 0,001* |
| АСТ, Ед/л | 55,0 (38,0–96,5) | 76,0 (54,0–107,5) | 74,0 (54,0–89,0) | 75,0 (47,0–97,5) | 0,423 |
| АЛТ, Ед/л | 98,0 (53,0–185,5) | 90,0 (58,0–121,8) | 107,0 (69,0–132,5) | 94,5 (59,0–129,3) | 0,329 |
| СКФ, мл/мин | 90,0 (79,0–100,0) | 107,0 (90,0–124,7) | 88,5 (81,5–109,2) | 90,0 (80,7–111,0) | 0,079 |
| Креатинин, мкмоль/л | 82,0 (78,0–89,0) | 89,0 (79,0–94,5) | 87,0 (80,0–94,5) | 87,0 (79,7–94,0) | 0,192 |
| КФК, Ед/л | 110,0 (90,5–127,0) | 144,0 (126,0–156,0) | 108,0 (93,2–130,7) | 114,5 (94,5–137,7) | 0,0001* |

Возраст больных ХГВ находился в пределах от 18 до 75 лет (в среднем 42±14 года). Среди пациентов преобладали мужчины (75%) в возрасте от 18 до 40 лет (51,3%). Значительную часть (39,9%) составляли также и пациенты в возрасте

от 41 до 60 лет (Таблица 5). Возраст больных в группе энтекавира были достоверно ниже, чем в группах тенофовира и телбивудина.

Таблица 5 – Распределение больных по полу и возрасту

| Возраст, годы | Мужчины, n | Женщины, n | Всего, n (%) |
|---------------|------------|------------|--------------|
| 18–30 | 17 | 10 | 27 (23,9) |
| 31–40 | 26 | 5 | 31 (27,4) |
| 41–50 | 19 | 3 | 22 (19,5) |
| 51–60 | 15 | 8 | 23 (20,4) |
| Старше 60 | 8 | 2 | 10 (8,8) |

У абсолютного большинства пациентов наблюдалась повышенная активность АЛТ (в 82,3% случаев) и АСТ (в 91,2%) случаев. В 72 и 53% случаев соответственно активность АЛТ и АСТ не превышала 2N (Рисунок 14).

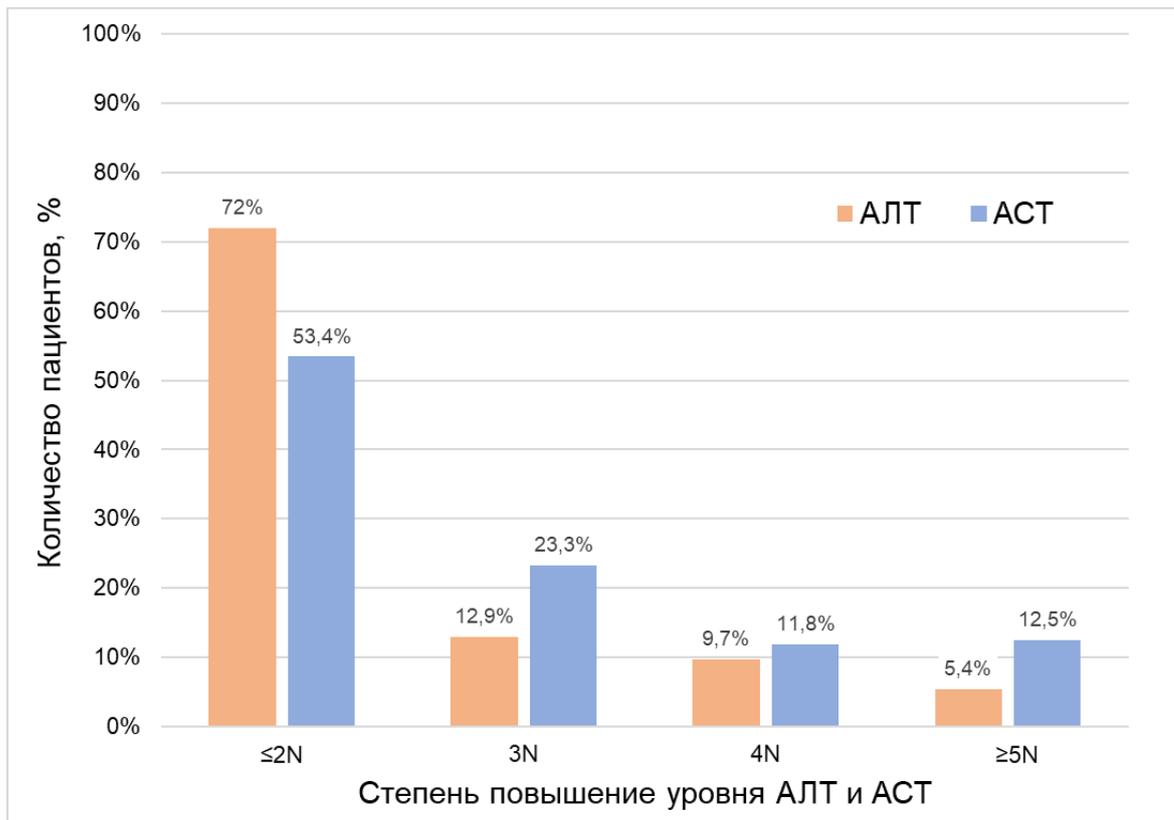


Рисунок 14 – Исходная активность АЛТ и АСТ. Данные представлены в виде количества норм (N) АЛТ и АСТ. За норму принято значение в 40 Ед/л

Среди пациентов преобладали больные HBeAg-негативным гепатитом В (n=83, 72%). У большинства пациентов (83,2%) исходно был умеренный уровень виремии (ДНК ВГВ в пределах 10^4 – 10^7 МЕ/мл), у 11 (9,7%) и 8 (7,1%) больных низкий (ДНК ВГВ $<10^4$ МЕ/мл) и высокий (ДНК ВГВ $>10^7$ МЕ/мл) уровни виремии соответственно.

По данным эластометрии печени у половины больных (50,9%) исходно имел место минимальный фиброз печени (F1 по шкале METAVIR). ЦП до начала лечения был отмечен у 10 (9,2%) пациентов.

СКФ (СКД EPI) исходно была более 90 и от 60 до 89 мл/мин/1,73 м² у 63 (55,5%) и 48 (42,7%) пациентов соответственно. Исходно СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² была отмечена лишь у 2 пациентов, один из которых получал телбивудин, второй – энтекавир. Медиана исходной СКФ составила 90,0 (80,7–111,0) мл/мин/1,73 м².

Значения КФК до начала терапии находились в рамках референсного диапазона у всех пациентов, за исключением одного больного из группы тенофовира, не имевшего какой-либо сопутствующей патологии. Тем не менее были отмечены достоверные различия между тремя исследуемыми группами (p=0,0001).

Длительность терапии АН у всех пациентов превышала 3 года и составила в среднем 54 (36–90) месяца. Медиана длительности терапии телбивудином составила 66 месяцев и достоверно превышала длительность лечения в группах тенофовира (в среднем 42 месяца) и энтекавира (в среднем 54 месяца) (p=0,001). Более половины пациентов (54%) получали АН в течение 3–5 лет, более чем треть больных (37%) – в течение 6 лет и более (Рисунок15).

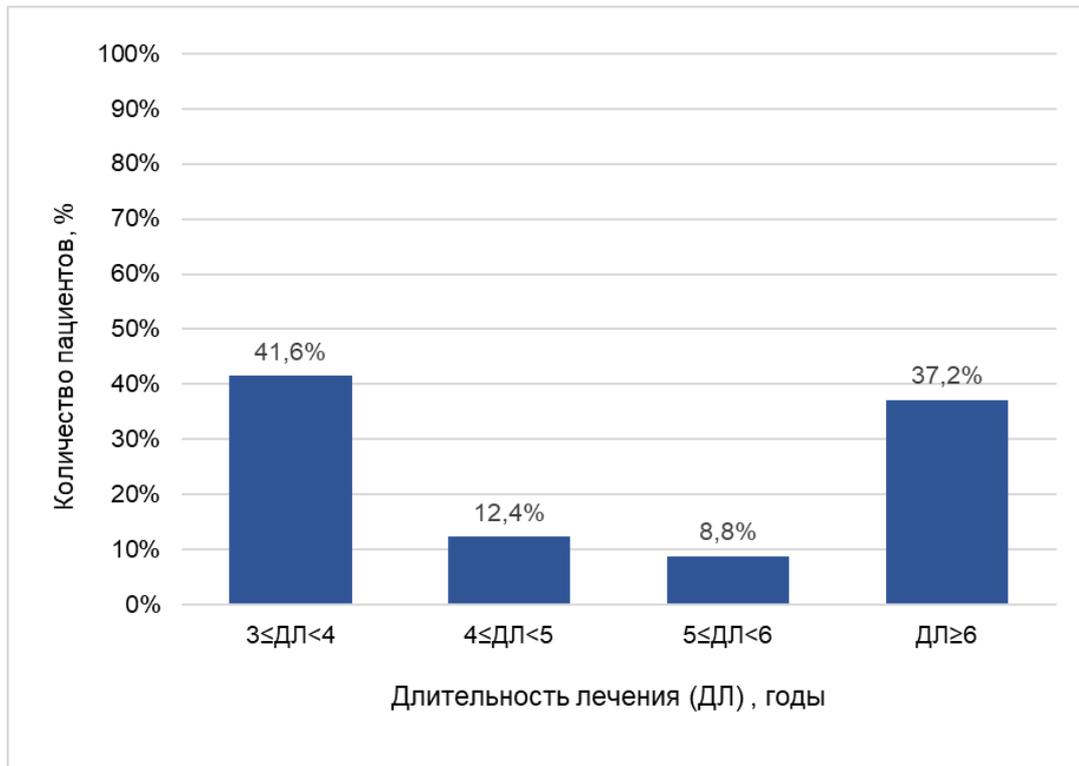
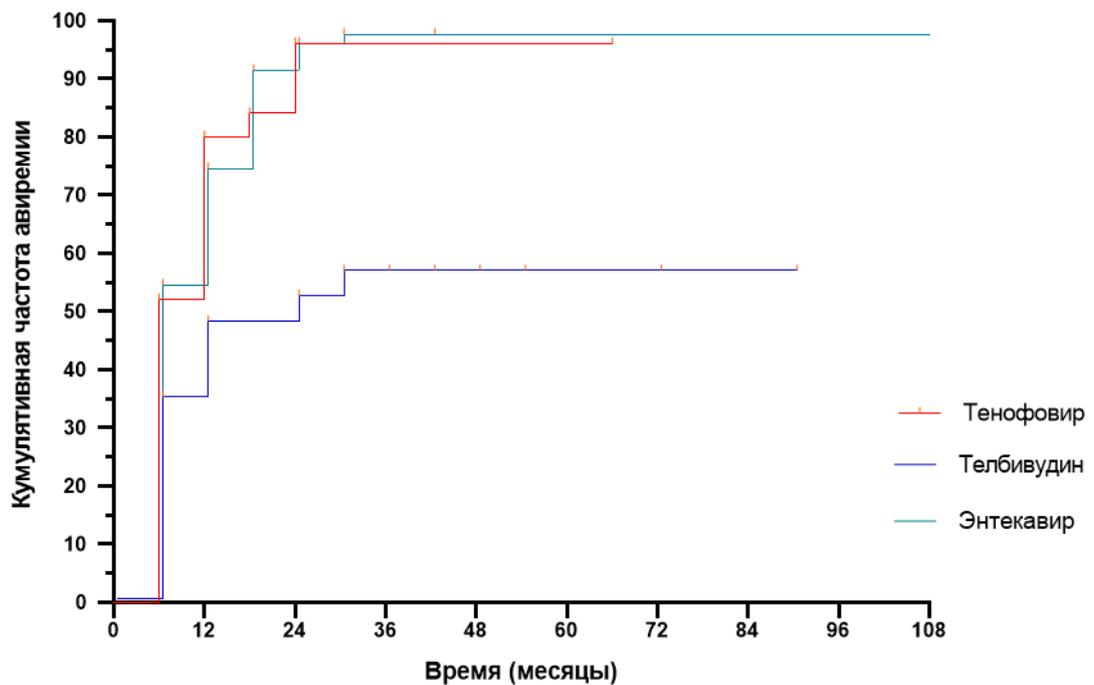


Рисунок 15 – Длительность лечения нуклеоз(т)идными аналогами в исследуемой группе

ГЛАВА 3. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ НУКЛЕОЗ(Т)ИДНЫМИ АНАЛОГАМИ

3.1. Вирусологический ответ

Вирусологический ответ был достигнут при лечении тенофовиром, энтекавиром и телбивудином в 24 (95,5%), 63 (96,9%) и 13 (56,5%) случаев соответственно (Рисунок 16). Частота авиремии при лечении телбивудином была ниже по сравнению с тенофовиром и энтекавиром (значимость log-rank критерия при сравнении групп тенофовира и энтекавира – $p=0,89$; тенофовира и телбивудина – $p=0,002$; энтекавира и телбивудина – $p<0,0001$).



| | Количество пациентов | | | | | | | | | |
|------------|----------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|---|
| Тенофовир | 25 | 25 | 25 | 21 | 5 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Телбивудин | 23 | 23 | 23 | 23 | 18 | 12 | 11 | 9 | 6 | 1 |
| Энтекавир | 65 | 65 | 65 | 59 | 41 | 38 | 31 | 27 | 19 | 4 |

Рисунок 16 – Кривые Каплана–Майера кумулятивной частоты авиремии при лечении тенофовиром, энтекавиром и телбивудином

К 6-му месяцу после начала лечения авиремия наблюдалась в целом у половины больных, при лечении тенофовиром – в 52% случаев, при лечении энтекавиром – в 53,8% случаев и при лечении телбивудином – в 30,4% случаев. Наиболее поздний случай авиремии отмечен на 30-м месяце лечения. При лечении тенофовиром значимое снижение уровня ДНК ВГВ наблюдалось также и через 12 и 24 месяцев терапии.

У HBeAg-позитивных пациентов, получавших тенофовир, частота авиремии к концу наблюдения составила 100%, у HBeAg-негативных пациентов – 92%. При лечении энтекавиром среди HBeAg-позитивных и HBeAg-негативных пациентов частота авиремии составила 93 и 80% через 108 месяцев терапии соответственно. У HBeAg-позитивных пациентов, получавших телбивудин, частота авиремии составила 50% через 72 месяца, у HBeAg-негативных пациентов – 65% через 72 месяца терапии.

Через 5 лет терапии тенофовиром было отмечено снижение вирусной нагрузки в среднем на $3,6 \log_{10}$ МЕ/мл. При лечении энтекавиром в течение 9 лет уровень ДНК ВГВ снизился в среднем на $5,6 \log_{10}$ МЕ/мл. При лечении телбивудином достоверное снижение вирусной нагрузки наблюдалось в первые 6 месяцев терапии, а также через 2 года приема препарата. В среднем к 9-му году лечения уровень ДНК ВГВ снизился на $3,5 \log_{10}$ МЕ/мл, что было ниже, чем при терапии тенофовиром и энтекавиром.

Было показано, что скорость наступления авиремии зависит от исходной вирусной нагрузки: высокий уровень исходной вирусной нагрузки прямо коррелирует с длительностью достижения вирусологического ответа (значимость критерия Спирмена: $p < 0,0001$).

Среднее время от начала приема препарата до достижения авиремии при лечении тенофовиром, энтекавиром и телбивудином не имело статистически значимых отличий и составило $10,5 \pm 6,2$, $10,6 \pm 6,1$ и $9,8 \pm 8,0$ месяцев соответственно. Однако при лечении тенофовиром и энтекавиром к 6-му месяцу лечения авиремия наблюдалась в 52% случаев, в то время как при лечении телбивудином – лишь в 34,7% случаев.

Было показано, что кумулятивная частота авиремии не отличалась у HBeAg-негативных и HBeAg-позитивных пациентов (89 и 87,5% соответственно, $p=0,26$) (Рисунок 17). Однако было отмечено более позднее развитие авиремии у HBeAg-позитивных пациентов в сравнении с HBeAg-негативной группой ($12,2\pm 4,8$ и $9,9\pm 6,7$ месяцев соответственно, $p=0,003$).

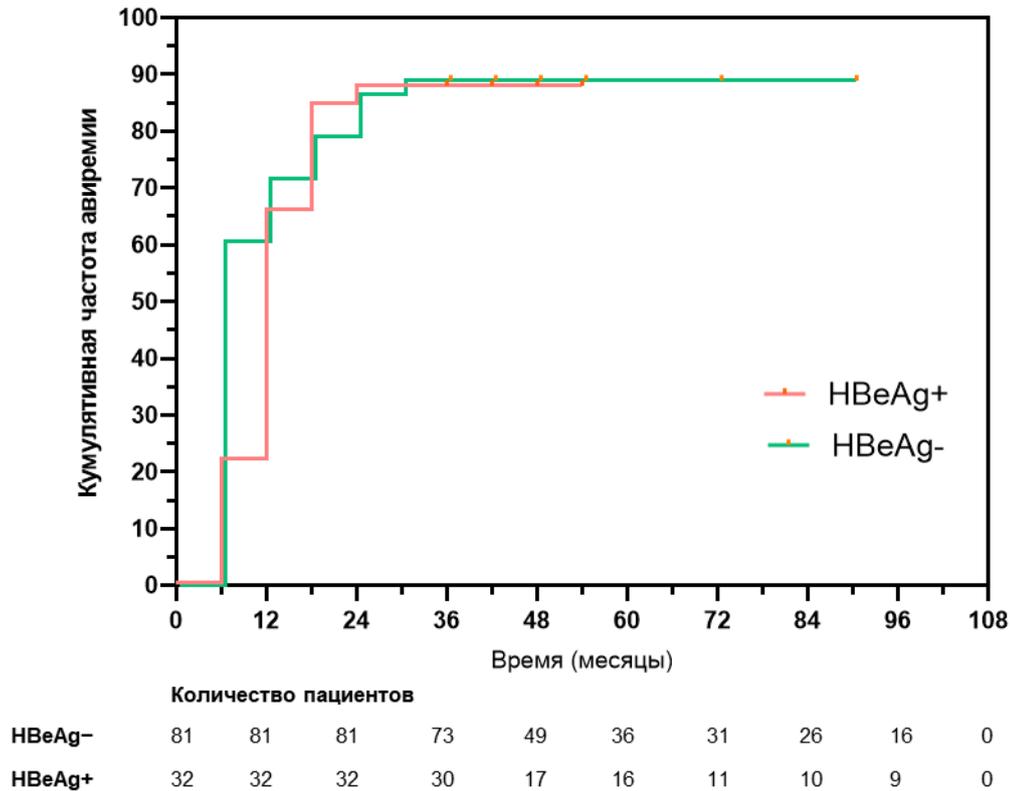


Рисунок 17 – Кривые Каплана–Майера кумулятивной частоты авиремии у HBeAg-позитивных и HBeAg-негативных пациентов

Было отмечено, что исходный уровень ДНК ВГВ $\leq 6,5 \log_{10}$ МЕ/мл (OR=8,1; 95% ДИ 2,9–22,6; $p<0,0001$) и отсутствие ЦП (OR=0,2; 95% ДИ 0,03–0,97; $p=0,047$) являются независимыми прогностическими факторами развития авиремии в течение первых 6 месяцев лечения АН.

3.2. Серологический ответ

Сероконверсия HBeAg в результате лечения тенофовиром, энтекавиром и телбивудином была достигнута в 8/12 (67%), 13/14 (93%) и 2/6 (33%) случаев соответственно.

Было показано, что частота HBeAg сероконверсии достоверно выше при лечении энтекавиром в сравнении с телбивудином (log-rank $p=0,033$) (Рисунок 18). Среднее время от начала лечения до сероконверсии составило 27,0 (13,5–36,0), 27,0 (12,0–34,5) и 24,0 (12,0–45,0) месяцев при лечении тенофовиром, телбивудином и энтекавиром соответственно. И достоверно не различалось между группами тенофовира и энтекавира ($p=0,23$), энтекавира и телбивудина ($p=0,90$), тенофовира и телбивудина ($p=0,40$).

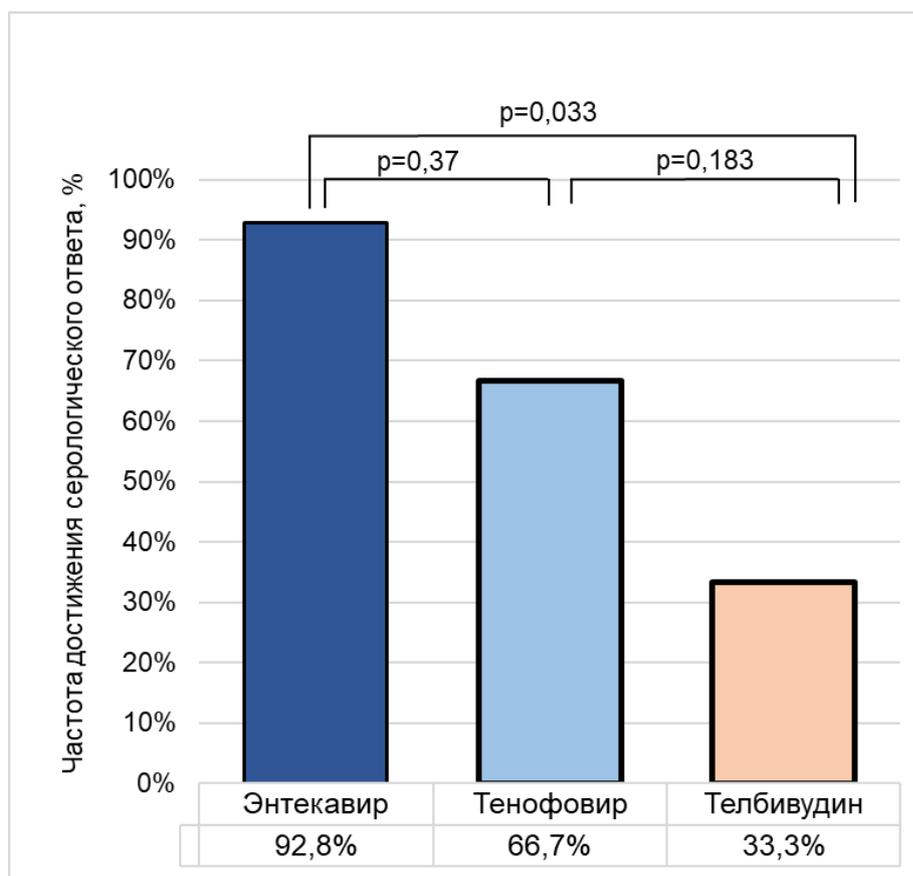


Рисунок 18 – Частота сероконверсии при лечении энтекавиром, тенофовиром и телбивудином; p – уровень статистической значимости

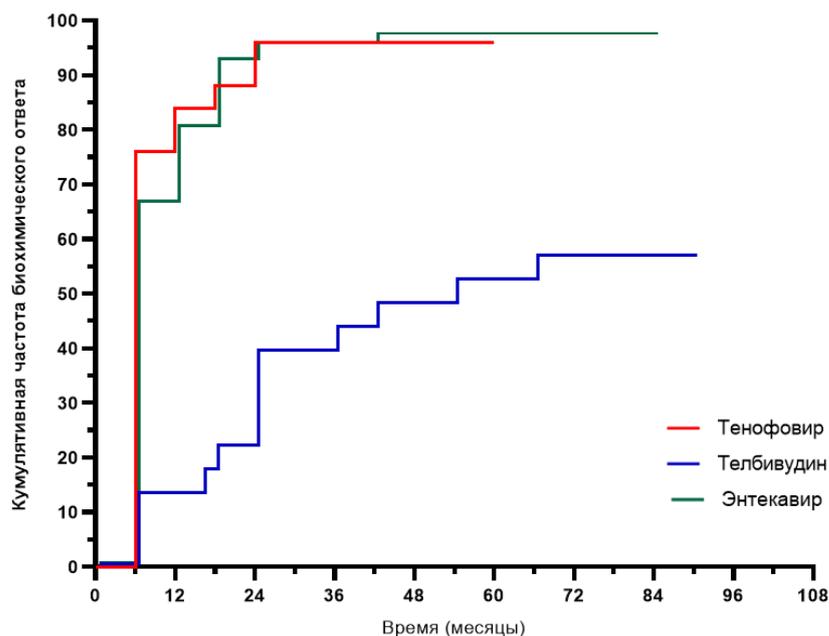
У 3/113 (3%) пациентов в ходе лечения был отмечен клиренс HBsAg, при этом 1 (4,3%) пациент получал телбивудин, 2 (3,1%) пациента – энтекавир (Таблица 6). Клиренс HBsAg наблюдался в 2 (6,2%) и 1 (1,2%) случае при HBeAg-положительном и HBeAg-негативном гепатите В соответственно.

Таблица 6 – Частота клиренса HBsAg в ходе терапии АН

| | Частота клиренса HBsAg | |
|---------------------|------------------------|------|
| | n | % |
| Энтекавир | 2/65 | 3,1% |
| Телбивудин | 1/23 | 4,3% |
| Тенофовир | 0/25 | 0% |
| HBeAg-положительные | 2/32 | 6,2% |
| HBeAg-негативные | 1/81 | 1,2% |

3.3. Биохимический ответ

Нормализация активности АЛТ была отмечена у 96% пациентов при лечении тенофовиром, у 96,9% пациентов – энтекавиром, у 56,5% пациентов – телбивудином. Кумулятивная частота нормализации АЛТ была достоверно ниже при лечении телбивудином в сравнении с тенофовиром ($\log \text{rank } \chi^2=16,3$; $p<0,0001$) и энтекавиром ($\log \text{rank } \chi^2=21,1$; $p<0,00001$) (Рисунок 19). Было показано, что нормализация активности АЛТ наступала позже при лечении телбивудином по сравнению с тенофовиром ($p<0,0001$) и энтекавиром ($p<0,0001$).



| | Количество пациентов | | | | | | | | | |
|------------|----------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|---|
| Тенофовир | 25 | 25 | 24 | 20 | 7 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Телбивудин | 23 | 23 | 22 | 21 | 17 | 12 | 11 | 9 | 8 | 1 |
| Энтекавир | 65 | 65 | 65 | 59 | 42 | 38 | 31 | 27 | 24 | 5 |

Рисунок 19 – Кумулятивная частота нормализации АЛТ при лечении тенофовиром, энтекавиром и телбивудином

3.4. Генотипическая резистентность и вирусологический «прорыв»

Резистентность к лечению была отмечена в 12 (10,6%) из 113 случаев, 10 (43,5%) из которых – при лечении телбивудином, 2 (3,1%) – при лечении энтекавиром.

В 9 из 12 случаев резистентность сопровождалась вирусологическим прорывом и в 3 случаях – сохранением виремии. При лечении энтекавиром вирусологический прорыв наблюдали у 1 пациента, также у 1 пациента не была достигнута авиремия, однако отмечалось снижение вирусной нагрузки. При лечении телбивудином вирусологический прорыв наблюдали в 8 случаях, в 2 случаях – сохранение виремии (Таблица 7).

Таблица 7 – Частота развития резистентности к терапии и выявленные мутации в Р-гене ВГВ, связанные с лекарственной устойчивостью, при лечении АН

| | Энтекавир | Телбивудин | Всего |
|--------------------------------|-------------------------------|---------------|----------------|
| Резистентность, n (%) | 2/65 (3,06) | 10/23 (43,48) | 12/113 (10,65) |
| Вирусологический прорыв, n (%) | 1/65 (1,53) | 8/23 (34,78) | 9/113 (8,0) |
| Сохранение виремии, n (%) | 1/65 (1,53) | 2/23 (8,70%) | 3/113 (2,65) |
| Мутации в Р-гене | I169T+V173L+L180M+M204V+M250V | M204+L180M | |

В среднем вирусологический прорыв наблюдали на $45,0 \pm 20,1$ месяце лечения. У пациентов с наличием резистентности к энтекавиру и телбивудину были выявлены мутации I169T+V173L+L180M+M204V+M250V и M204+L180M соответственно. Статистически значимых различий в частоте развития резистентности между HBeAg-позитивными и HBeAg-негативными пациентами выявлено не было (12,5 и 11,4% соответственно; $p=0,53$).

Во всех случаях развития резистентности терапия была изменена (10 пациентов начали прием тенофовира и 2 – прием энтекавира). У 9 из 10 пациентов, начавших лечение тенофовиром, наступила авиремия, еще у 1 пациента отмечали выраженное снижение вирусной нагрузки, и при дальнейшем наблюдении можно ожидать достижения авиремии. Среди 2 пациентов, начавших лечение энтекавиром, авиремия отмечена у одного, у второго пациента – летальный исход по причине, не связанной с гепатитом В и лечением.

3.5. Динамика фиброза печени

Повторная транзитная эластометрия печени была проведена в 108 случаях (исходно, во время лечения, а также в 34 случаях перед отменой АН).

3.5.1. Изменение фиброза печени при лечении АН

Среднее время между первым (исходным) и последним исследованием составило 49 ± 10 месяцев. Было показано, что при лечении АН наблюдается снижение эластичности ткани печени с 8,2 (7,4–10,1) кПа до 6,7 (6,0–7,8) кПа ($p < 0,0001$) (Рисунок 20). Медиана снижения эластичности ткани печени составила 1,4 (1,1–2,2) кПА, или 17,5% (12,3–24,3). У 98% (106/108) пациентов наблюдали снижение эластичности ткани печени после лечения АН. Регресс фиброза на 1 балл и более по шкале METAVIR был отмечен в 57% (61/108) случаев.

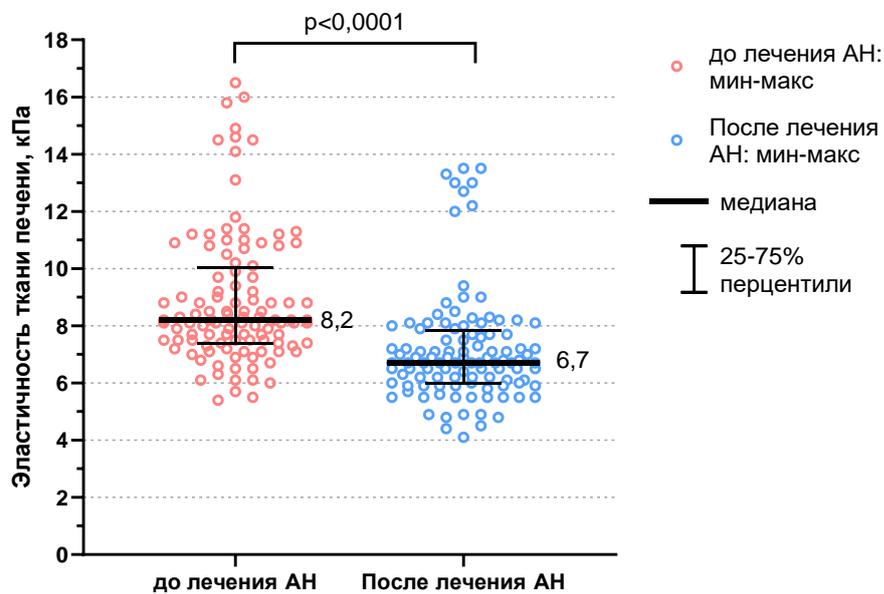


Рисунок 20 – Снижение эластичности ткани печени по данным эластометрии при лечении АН; p – уровень статистической значимости

У 12/108 (11,1%) пациентов наблюдали выраженное снижение эластичности ткани печени (на 30% и более). У абсолютного большинства пациентов (74,1%) отмечалось уменьшение эластичности ткани печени на 10–29,9%; у 13 (12%) – менее 10%, у 2 пациентов – отсутствие изменений и в 1 случае наблюдали повышение показателя (Рисунок 21).

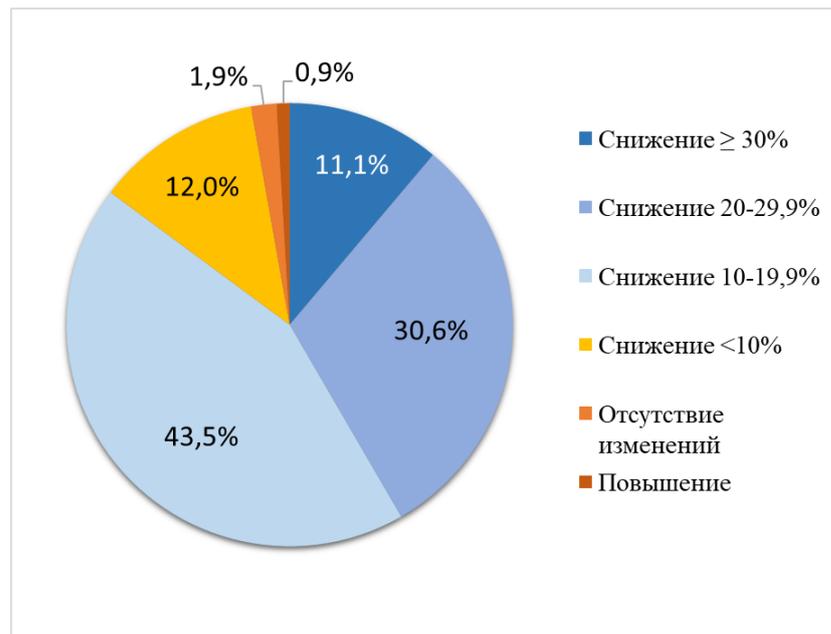


Рисунок 21 – Распределение пациентов по динамике эластичности печени

За время исследования доля пациентов с выраженным фиброзом ($\geq F2$) уменьшилась с 48% (52/108) до 14% (15/108) ($p < 0,0001$). Уменьшение стадии фиброза печени (≥ 1 балла по METAVIR) наблюдалось у всех пациентов с исходной стадией фиброза F2 и F3. При этом у пациентов с ЦП был отмечен регресс фиброза (медиана снижения плотности ткани печени составила 1,85 кПа; $p < 0,05$). Ни один пациент с ЦП не продемонстрировал повышение эластичности ткани печени в кПа (Рисунок 22).

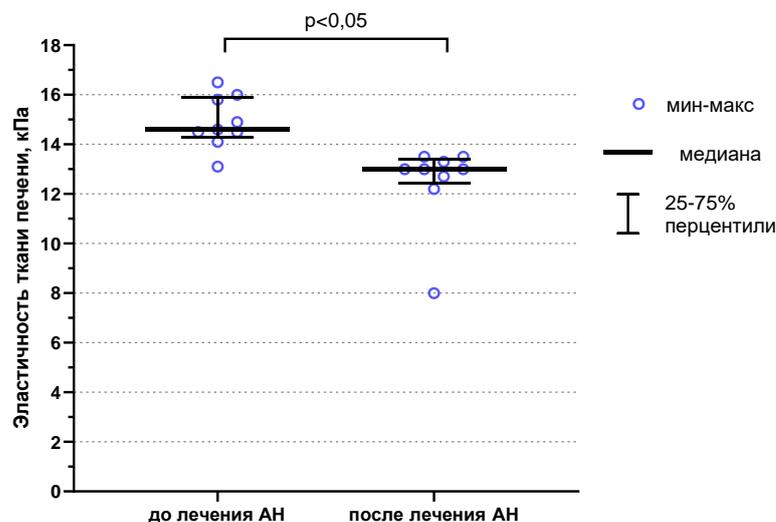


Рисунок 22 – Динамика регресса фиброза печени у пациентов с исходным ЦП; p – уровень статистической значимости

Пациенты со значительным снижением эластичности ткани печени ($\geq 20\%$) и без него ($< 20\%$) не различались по возрасту, полу, исходной вирусемии, наличию HBeAg и ЦП до начала терапии (Таблица 8). При этом у пациентов со значительным снижением плотности печени было отмечено меньшее число случаев развития резистентности к терапии и вирусологического прорыва, а также более высокие значения АЛТ и эластичности ткани печени на момент начала лечения.

Таблица 8 – Сравнительная характеристика пациентов с и без значительного снижения эластичности ткани печени в ходе терапии АН

| Показатель | Значительное снижение эластичности ткани печени n=45 | Без значительного снижения эластичности ткани печени n=63 | Уровень статистической значимости |
|---|---|--|-----------------------------------|
| Возраст, лет | 36 (30–49) | 45 (33–52) | 0,094 |
| Мужской пол, n (%) | 32 (71) | 48 (76) | 0,25 |
| ДНК ВГВ, log ₁₀ МЕ/мл | 6 (4–7) | 6 (5–7) | 0,83 |
| HBeAg-позитивные пациенты, n (%) | 12 (27) | 19 (30) | 0,59 |
| АЛТ, Ед/л | 107 (77–144) | 87 (49–116) | 0,041* |
| Эластичность ткани печени (исходно), кПа | 9 (8–11) | 8 (7–9) | 0,003* |
| Цирроз печени, n (%) | 3 (7) | 7 (11) | 0,11 |
| Вирусологический прорыв/резистентность, n (%) | 1 (2) | 11 (17) | <0,0001* |

Значительное снижение эластичности ткани печени наблюдалось при лечении энтекавиром в 51,6% (у 33/64), при лечении тенофовиром – в 20% (у 5/25), при лечении телбивудином – в 36,8% (у 7/19) случаев. При этом пациенты во всех трех группах значимо не отличались по показателям исходной эластичности ткани печени. Стоит отметить, что длительность терапии тенофовиром была статистически значимо ниже, чем телбивудином и

энтекавиром (медианы: 42 месяцев, 66 месяцев и 54 месяца, соответственно; $p=0,001$). Кроме того, в группе тенофовира наблюдалась наибольшая доля пациентов с ЦП (20, 0 и 8% при лечении тенофовиром, телбивудином и энтекавиром соответственно; $p=0,051$).

3.5.2. Динамическое исследование фиброза печени в конце терапии АН

Терапия АН была прекращена у 36 пациентов, достигших вирусологического, биохимического и серологического ответов. Транзиентная эластометрия печени была проведена во всех 36 случаях перед отменой препарата. Снижение плотности печени наблюдали у абсолютного большинства пациентов (86%), в среднем на 2 кПа (0,7–5,3). По завершении лечения было отмечено, что терапия АН способствует регрессу фиброза и снижению средней плотности ткани печени (с 10,85 кПа до 9,14 кПа; $p<0,001$). Наиболее значительное снижение плотности печени с 13,7 (9,4–18,5) до 10,5 (6,5–14,5) кПа наблюдалось у пациентов с исходной тяжестью фиброза F3–F4 (>9 кПа) ($p<0,0001$). В 8 случаях (29%) у пациентов с тяжелым фиброзом (>9 кПа) до начала терапии наблюдали регресс фиброза ниже 9 кПа к концу терапии АН.

Клинический пример №1

Клинический пример №1 демонстрирует высокую эффективность АН в индукции вирусологического, серологического и биохимического ответов, а также необходимость длительного мониторинга пациентов даже после достижения авиремии.

Пациент М., 25 лет, обратилась в Клинику ревматологии, внутренних и профессиональных болезней имени Е.М. Тареева. Из анамнеза известно, что впервые HBsAg в сыворотке крови был выявлен за 4 месяца до настоящего обследования. По данным лабораторных исследований: HBsAg – положительно, HBeAg – обнаружен, anti-HCV, anti-HDV – не обнаружено. РНК HCV, РНК HDV – не обнаружено. Anti-HIV (ИФА), RW – отрицательны. ДНК ВГВ более 10^8

копий/мл. При биохимическом исследовании крови: АЛТ 123 Ед/л, АСТ 60 Ед/л. Другие биохимические параметры, ОАК – без отклонений. По данным эластометрии, стадия фиброза печени F3 по METAVIR). Таким образом, пациенту был установлен диагноз «Хронический гепатит В, HBeAg-позитивный, умеренной степени активности», назначена терапия телбувудин в дозе 600 мг/сут перорально.

В ходе лечения были отмечены хорошая переносимость препарата, отсутствие нежелательных явлений, высокая приверженность пациента. Через 9 месяцев лечения были достигнуты авиремия (ДНК ВГВ не определялась), серологический ответ (HBeAg не определялся, были выявлены anti-HBe) и нормализация активности трансаминаз (АЛТ 17,3 Ед/л, АСТ 18 Ед/л). Через 3 года (36 месяцев), учитывая длительную авиремию, снижение стадии фиброза до F1 по METAVIR, а также сохранение серологического и биохимического ответа, терапия телбивудином была прекращена. На момент прекращения лечения количество HBsAg (qHBsAg) составляло 8345 МЕ/мл.

Однако через 6 месяцев после отмены телбивудина был отмечен рецидив ВГВ-инфекции: вновь был выявлен определяемый уровень ДНК ВГВ ($6,7 \cdot 10^8$ МЕ/мл) и высокая концентрация траснаминаз (АЛТ 17,3 Ед/л, АСТ 18 Ед/л), что привело к возобновлению противовирусной терапии АН, в качестве второй линии был выбран энтекавир. После возобновления лечения у пациента наблюдали повторное достижение авиремии через 6 месяцев, было решено продолжить терапию АН на неопределенно долгий срок. Таким образом, данный клинический пример демонстрирует не только эффективность АН в достижении вирусологического, серологического и биохимического ответов, но и подчеркивает необходимость длительного наблюдения и возможность рецидива ВГВ-инфекции у пациентов с определяемым уровнем qHBsAg.

ГЛАВА 4. БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ НУКЛЕОЗ(Т)ИДНЫМИ АНАЛОГАМИ

4.1. Почечная безопасность

4.1.1. Изменение уровня креатинина

Уровень креатинина сыворотки при лечении энтекавиром, телбивудином и тенофовиром оставался в пределах референсных значений на протяжении всего периода лечения. При лечении тенофовиром уровень креатинина сыворотки у пациентов в среднем увеличился на 5,9 мкмоль/л (1,2–9,2) за 4 года, что составило +7,2% (1,5–10,4) от исходного (Рисунок 23). В результате терапии энтекавиром уровень креатинина сыворотки у пациентов в среднем снизился на 6,6 мкмоль/л (-10,1–7,9) к 8 году лечения, что составило -7,5% (-11,5–8,2) от исходного. Лечение телбивудином сопровождалось снижением сывороточного креатинина на 8,1 мкмоль/л (-10,35–1,35) или -9,8% (-11,6–1,5) от исходного.

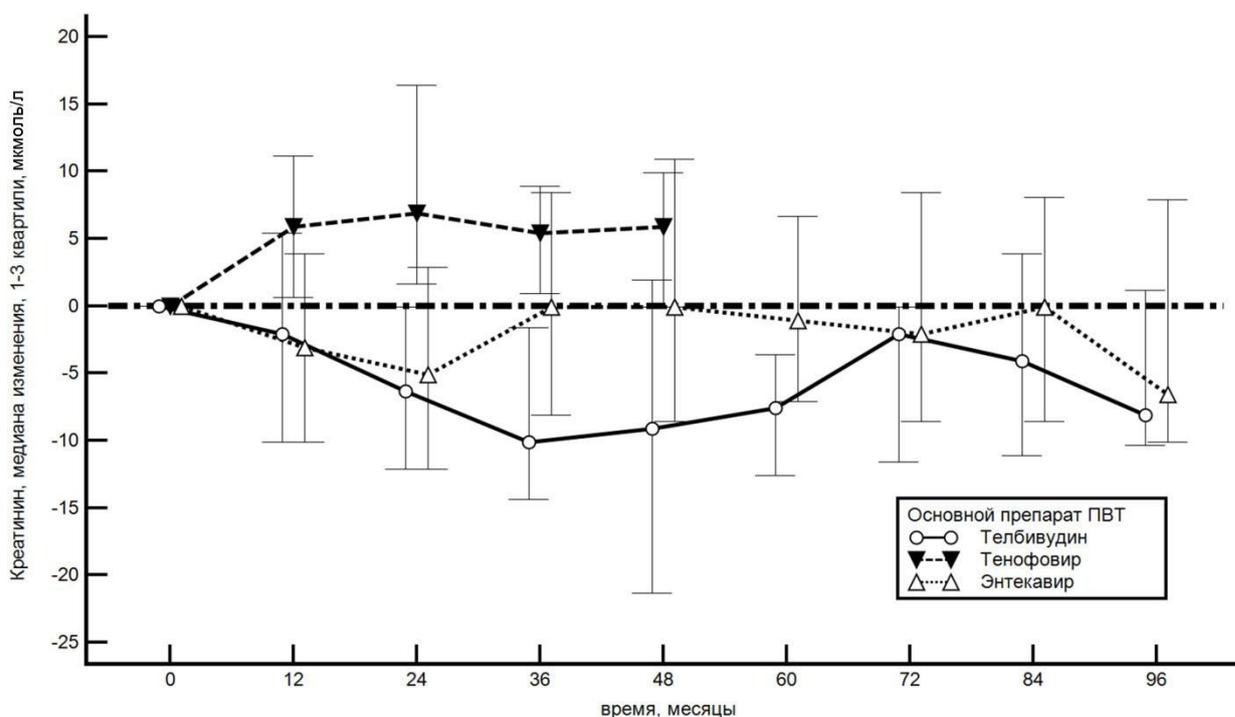


Рисунок 23 – Изменения уровня креатинина сыворотки (мкмоль/л) от исходного при терапии АН

Стоит отметить, что абсолютные значения уровня сывороточного креатинина при терапии АН значительно не отличались от исходного уровня. Через 5 лет лечения тенофовиром медиана уровня сывороточного креатинина составила 90,0 мкмоль/л (80,0–92,0), что достоверно не отличается от исходных значений ($p=0,273$) (Рисунок 24). Тем не менее при лечении тенофовиром увеличение уровня креатинина сыворотки на 10% и более от исходного наблюдалось у 17 (68%) пациентов, от 5 до 10% исходного – у 6 (24%) пациентов.

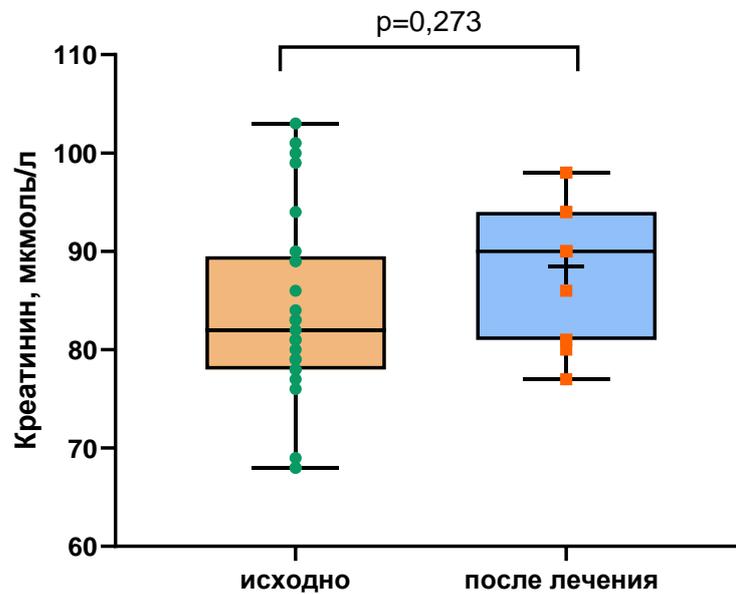


Рисунок 24 – Изменение уровня креатинина сыворотки при терапии тенофовиром

При лечении телбивудином медиана уровня креатинина через 8 лет составила 84,0 (78,5–88,5) мкмоль/л (Рисунок 25). Увеличение уровня креатинина на 10% и более исходного отмечено у 11 (17%) пациентов, от 5 до 10% исходного – у 10 (15,4%) пациентов.

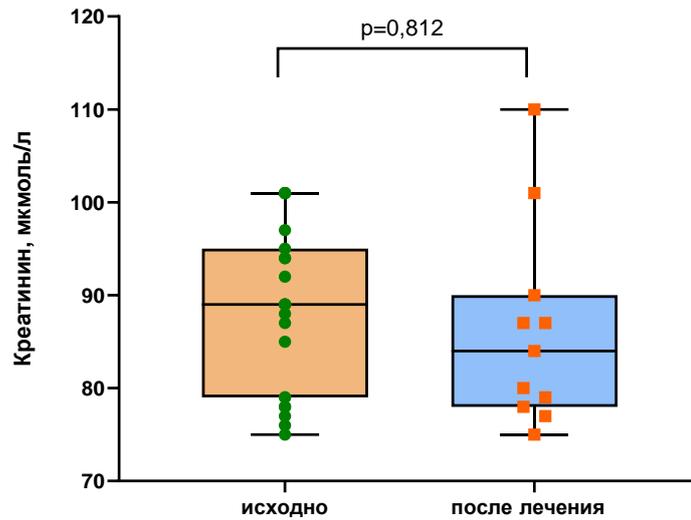


Рисунок 25 – Изменение уровня креатинина сыворотки при терапии телбивудином

Через 8 лет терапии энтекавиром медиана уровня креатинина составила 80,5 (77,0–94,8) мкмоль/л, что также значимо не отличалось от исходных значений ($p=0,106$) (Рисунок 26). Повышение уровня сывороточного креатинина от 5 до 10% исходного наблюдалось у 3 (13%) пациентов, и не отмечено ни одного случая повышения креатинина на 10% и более.

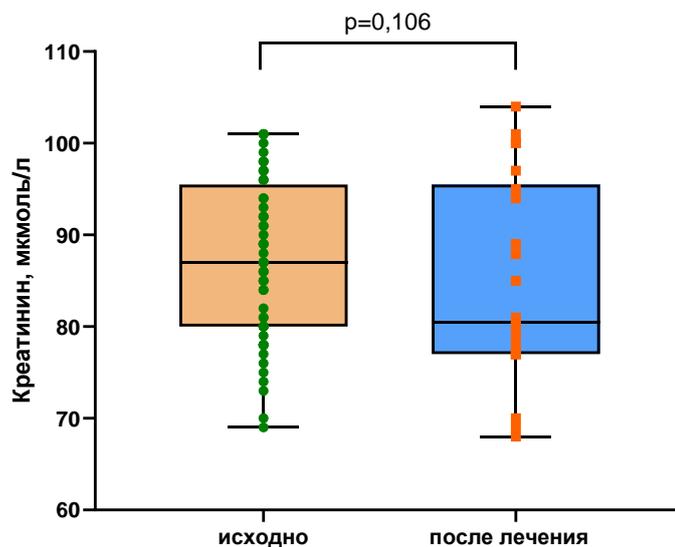


Рисунок 26 – Изменение уровня креатинина сыворотки при терапии энтекавиром

4.1.2. Изменение скорости клубочковой фильтрации

При лечении тенофовиром СКФ в среднем снизилась на 12,3 мл/мин/1,73 м² (-21,8–(-6,8)) к 5-му году, что составило -13,5% (-24–(-7,5%)). У 4 (16%) пациентов наблюдалось снижение СКФ на 15% исходного и более (Рисунок 27).

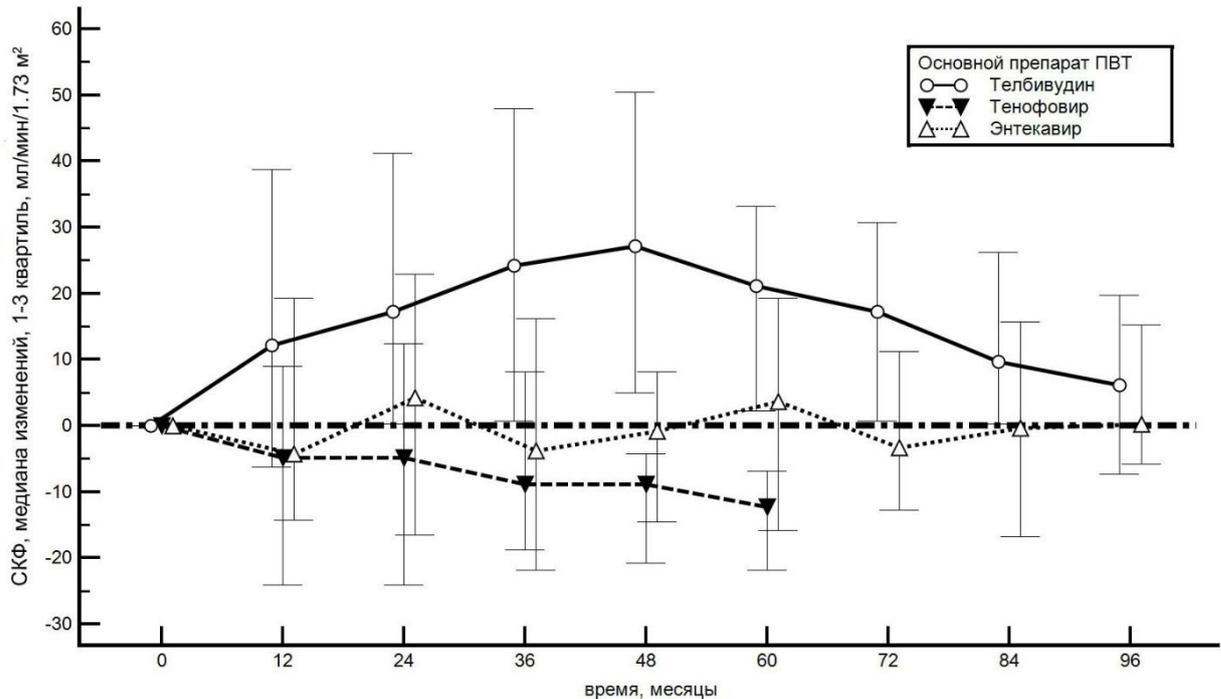


Рисунок 27 – Изменения СКФ (мл/мин/1,73 м²) по СКД-ЕРІ при терапии АН

Однако к концу лечения тенофовиром у 14/25 (65%) пациентов СКФ принимала значения ≥ 90 мл/мин, у 11/23 (35%) пациентов – от 60 до 90 мл/мин. У 4/25 (16%) пациентов с исходной СКФ 60–90 мл/мин наблюдали ее повышение до ≥ 90 мл/мин через 5 лет терапии. У 3/25 (12%) пациентов с исходной СКФ ≥ 90 мл/мин отмечено снижение до 60–90 мл/мин. Медиана СКФ через 5 лет терапии тенофовиром составила 83,5 (75,2–89,5) мл/мин/1,73 м², что достоверно не отличалось от исходного уровня ($p=0,248$) (Рисунок 28).

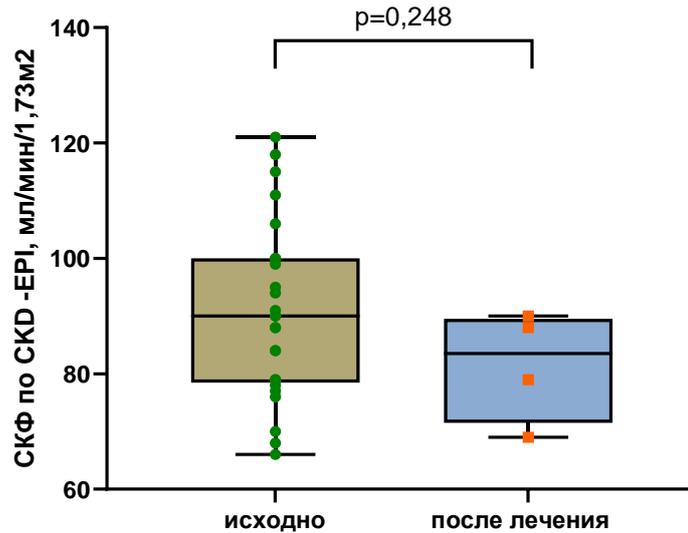


Рисунок 28 – Динамика СКФ (СКД-ЕРІ) при лечении тенофовиром; p – уровень статистической значимости

При лечении телбивудином СКФ в среднем увеличилась на 6,2 мл/мин/1,73 м² (19,7–(-7,3)) к 8-му году, что составило 5,9% исходного. В ходе терапии снижение СКФ на $\geq 20\%$ исходного уровня наблюдали у 2/23 (8,7%) пациентов, тем не менее к концу наблюдений у 18/23 (78,3%) пациентов СКФ принимала значения ≥ 90 мл/мин, у 5/23 (21,7%) – от 60 до 90 мл/мин. У 1/23 (4,3%) пациента с исходной СКФ 60–90 мл/мин наблюдали ее повышение до ≥ 90 мл/мин к концу терапии. Через 96 месяцев медиана СКФ составила 102,0 (89,5–114,0) мл/мин, что значимо не отличалось от исходного уровня (p=0,76) (Рисунок 29).

При лечении энтекавиром СКФ практически не изменилась (+0,2 мл/мин/1,73 м² (-5,8–(+15,2)) к 8-му году, что составило +0,21% (-6,1–16). В ходе лечения у 7/65 (10,8%) пациентов СКФ снижалась на 20% исходного уровня и более. К концу наблюдений у 41/65 (63,1%) пациентов СКФ принимала значения ≥ 90 мл/мин, у 24/65 (36,9%) – от 60 до 90 мл/мин. У 13/55 (20%) пациентов с исходной СКФ 60–90 мл/мин наблюдали ее повышение до ≥ 90 мл/мин через 8 лет терапии. У 3/65 (4,6%) пациентов с исходной СКФ ≥ 90 мл/мин отмечено снижение до 60–90 мл/мин. Медиана СКФ через 8 лет терапии энтекавиром составила 96,0 (90,2–111,0) мл/мин и превысила исходные значения на 7,5 (1,7–8,7) мл/мин (p=0,199) (Рисунок 30).

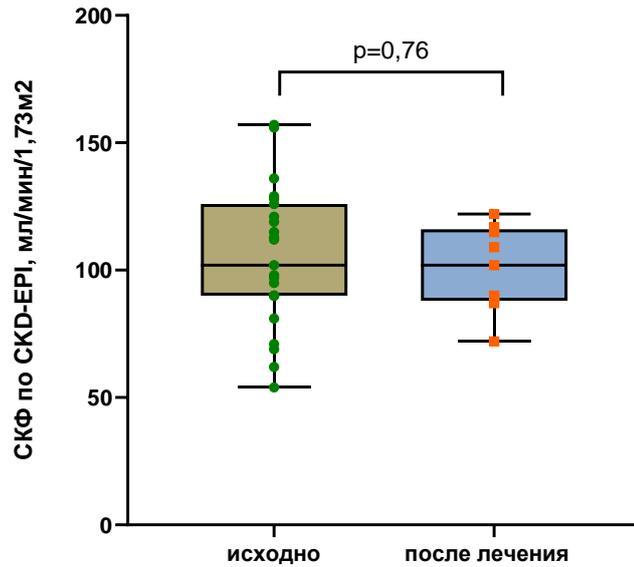


Рисунок 29 – Динамика СКФ (СКД-ЕРІ) при лечении телбивудином; p – уровень статистической значимости

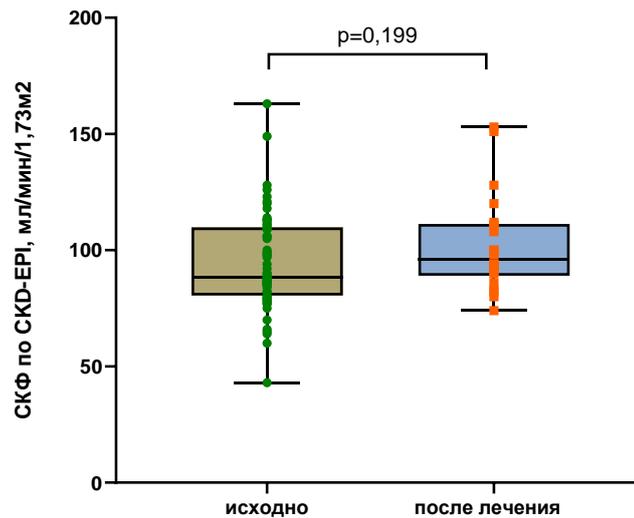


Рисунок 30 – Динамика СКФ (СКД-ЕРІ) при лечении тенофовиром. p – уровень статистической значимости

4.2. Мышечная безопасность

Медиана КФК не превышала верхнюю границу нормы на всем протяжении терапии энтекавиром и тенофовиром (Рисунок 31). Однако при лечении телбивудином было отмечено повышение медианы КФК на 48-м, а также на 72–96-м месяцах терапии. Значения медианы КФК при терапии телбивудином были

достоверно выше, чем при лечении энтекавиром и тенофовиром на протяжении всего периода наблюдений.

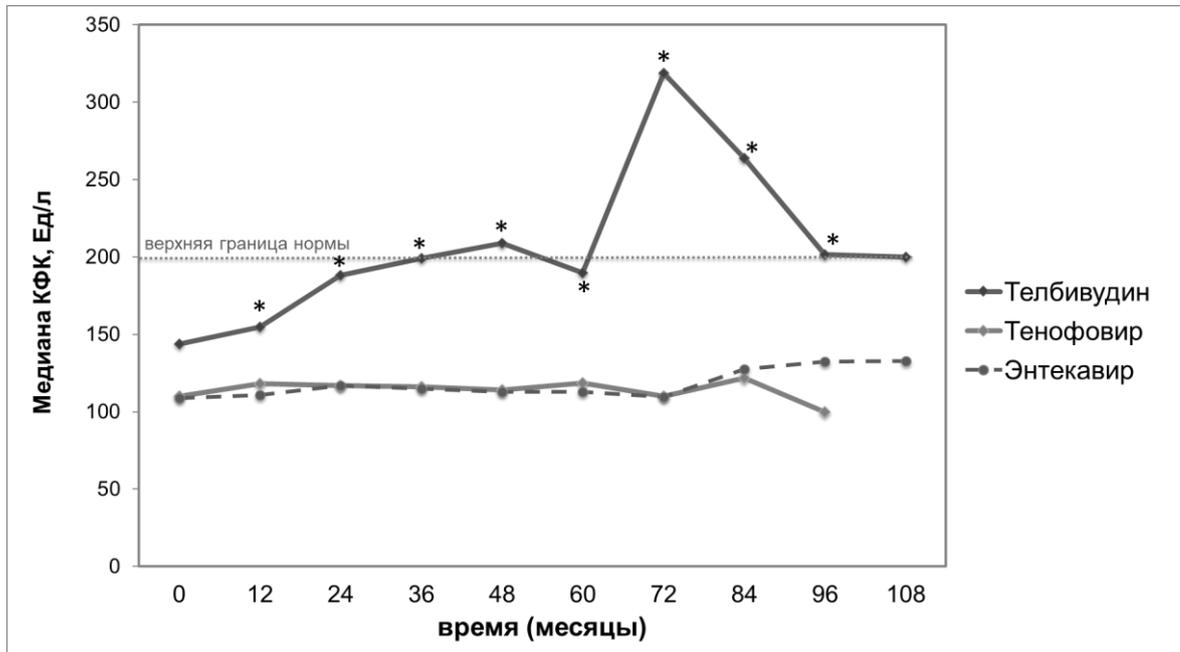


Рисунок 31 – Значения медианы КФК при лечении тенофовиром, энтекавиром и телбивудином. «*» обозначены статистически значимые различия между исследуемыми группами

У 3 (4,6%) пациентов, принимавших энтекавир, и 1 (4%) – тенофовир отмечено незначительное транзиторное повышение КФК (менее 3 норм), без клинических признаков миопатии. При лечении телбивудином у 12 пациентов (52,2%) отмечена различная степень повышения активности КФК сыворотки крови в среднем через 19 ± 8 месяцев (Таблица 9).

Таблица 9 – Увеличение активности КФК сыворотки при лечении телбивудином

| Степень повышения КФК | (n=23) |
|--|-----------|
| 1-я степень (<3 норм) | 6 (26%) |
| 2-я степень (3 нормы \leq КФК <7 норм) | 3 (13%) |
| 3-я степень (7 норм \leq КФК <10 норм) | 2 (8,7%) |
| 4-я степень (\geq 10 норм) | 1 (4,35%) |

У 7/12 (30,4%) пациентов повышение КФК имело транзиторный характер, без клинических проявлений и не потребовало коррекции терапии. У 5 (21,7%) пациентов отмечены признаки миопатии (боли и слабость в мышцах), а у 3 из них – прогрессирование поражения мышц (появились затруднения при ходьбе, вставании с постели или из положения сидя). У пациентов с клиническими проявлениями миопатии отмечалось более выраженное повышение активности КФК сыворотки (у 3 – более 8 норм). У 2 пациентов боли прошли самостоятельно, а у 3 из-за развития миопатии терапия телбивудином была прекращена. После замены телбивудина на тенофовир наблюдали нормализацию уровня КФК и регресс симптомов миопатии.

Клинический пример №2

Клинический пример №2 демонстрирует риск развития миопатии при лечении телбивудином.

Пациент В., 31 год, обратился в Клинику ревматологии, внутренних и профессиональных болезней имени Е.М. Тареева в связи с выявлением HBsAg и ДНК ВГВ в сыворотке крови. Впервые маркеры ВГВ-инфекции были выявлены за 3 месяца до обращения. По данным лабораторных исследований: HBsAg – положительно, HBeAg – не выявлен, anti-HBeAg-выявлен, anti-HCV, anti-HDV, РНК HCV, РНК HDV, anti-HIV (ИФА) не обнаружены. Уровень ДНК ВГВ составлял $1,5 \times 10^7$ копий/мл. При биохимическом исследовании крови: креатинин 78 мкмоль/л (СКФ по СКД EPI 88,8 мл/мин/1,73 м²), АЛТ 275 Ед/л, АСТ 116 Ед/л. ОАК – без отклонений, КФК – 155 Ед/л. По данным эластометрии: жесткость ткани печени 8,5 кПа (что соответствует F2 по METAVIR). Пациенту был установлен диагноз «Хронический HBeAg-негативный гепатит В, умеренной степени активности», назначена терапия телбивудином в дозе 600 мг/сут перорально.

В течение 1 года терапии переносимость лечения оставалась удовлетворительной. Значения КФК не были повышены в первые 12 месяцев, а значения креатинина и СКФ не выходили за рамки нормальных значений в

течение всего периода наблюдения. Через 9 месяцев после начала терапии было отмечено достижение авиремии, однако сохранялась повышенная активность трансаминаз (АЛТ – до 3 норм, АСТ – до 3 норм).

Через 1 год терапии телбивудином пациент впервые начал предъявлять жалобы на мышечную слабость в верхних и нижних конечностях, в биохимическом анализе крови наблюдалось повышение КФК до 1472 Ед/л (7 норм), повышение ЛДГ до 398 Ед/л, мочевой кислоты – до 629 мкмоль/л (1,5 нормы). Для динамической оценки через 1 неделю было выполнено повторное биохимическое исследование, отмечено повышение КФК до 2030 Ед/л (10 норм), ЛДГ до 473 Ед/л (2,5 норм), сохранялись повышенные уровни трансаминаз – АСТ 137 Ед/л (3,5 нормы), АЛТ 83 Ед/л (2 нормы). Учитывая отрицательную динамику лабораторных показателей и клинические проявления, была диагностирована лекарственно-индуцированная миопатия 4 степени, терапия телбивудином прекращена.

После отмены телбивудина было отмечено прогрессирующее снижение уровня КФК: до 373 Ед/л (1,8 норм) через 3 месяца и до 296 Ед/л (1,5 норм) через 4 месяца, пациент отмечал значительное уменьшение мышечной слабости. Тем не менее на фоне прекращения противовирусной терапии наблюдалось повышение активности ХГВ в виде увеличения уровней АЛТ до 163 Ед/л (4 нормы), АСТ до 89 Ед/л (2,5 нормы).

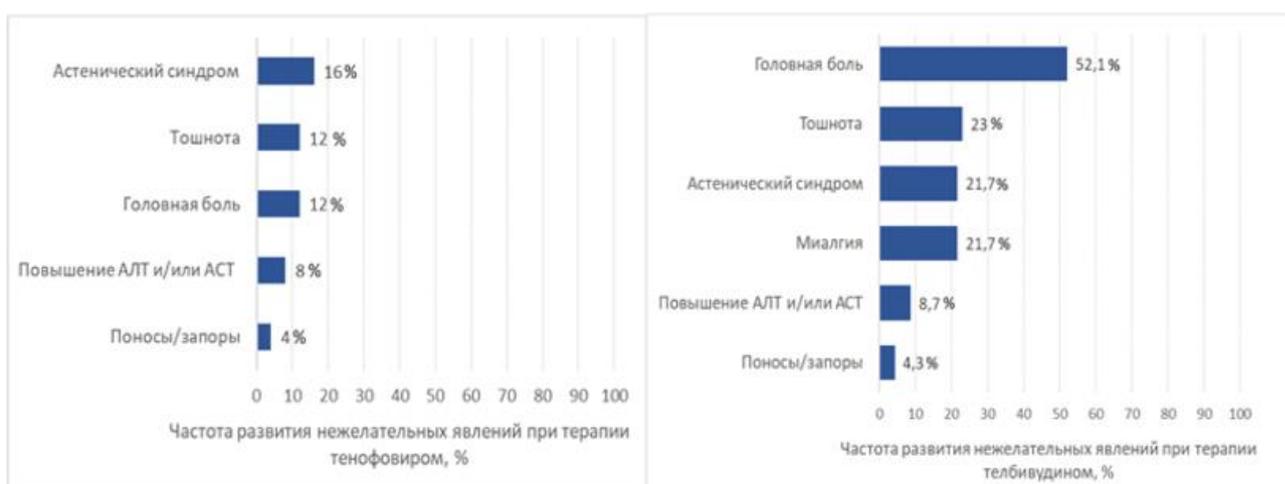
Через 6 месяцев после отмены телбивудина отмечались полное исчезновение мышечной слабости, нормализация уровня КФК (175 Ед/л). Тем не менее сохранялись повышенные значения трансаминаз: АЛТ 150 Ед/л (3,7 норм), АСТ 59 Ед/л (1,5 норм), также впервые был выявлен определяемый уровень ДНК ВГВ (1×10^8 копий/мл). Учитывая рецидив ВГВ-инфекции, было принято решение о возобновлении терапии АН: пациент начал лечение энтекавиром 0,5 мг/сут. Через 9 месяцев после начала терапии энтекавиром была достигнута авиремия, биохимический ответ. Нежелательных явлений на фоне терапии энтекавиром отмечено не было, рецидива миопатии, повышения уровня КФК за оставшийся период наблюдения не выявлено. Таким образом, стоит отметить, что

выраженность клинических проявлений миопатии не всегда коррелирует со степенью повышения уровня КФК – это подчеркивает необходимость тщательного мониторинга нежелательных явлений (как клинического, так и лабораторного) у пациентов, получающих телбивудин.

4.3. Другие нежелательные явления при лечении АН

Большинство НЯ в ходе терапии АН имели легкую или умеренную степень выраженности и носили транзиторный характер. Среди наиболее частых нежелательных явлений, связанных с терапией АН, преобладали повышение активности АЛТ и/или АСТ (в 19,8% случаев), головная боль (в 19,8% случаев), тошнота (в 20,7% случаев) и астенический синдром (в 13,8% случаев) (Рисунок 32).

Повышение активности АЛТ и/или АСТ за весь период наблюдения отмечено в 20 (19,8%) случаях, в среднем через 13 ± 5 мес терапии. При этом у 8 пациентов повышение активности АЛТ и/или АСТ носило преходящий характер, у 12 пациентов было обусловлено развитием резистентности к препарату и рецидивом гепатита В (2 пациента исходно получали энтекавир и 10 – телбивудин). Во всех случаях развития резистентности и вирусологического прорыва терапия была изменена (10 пациентов начали прием тенофовира и 2 – прием энтекавира).



А

Б

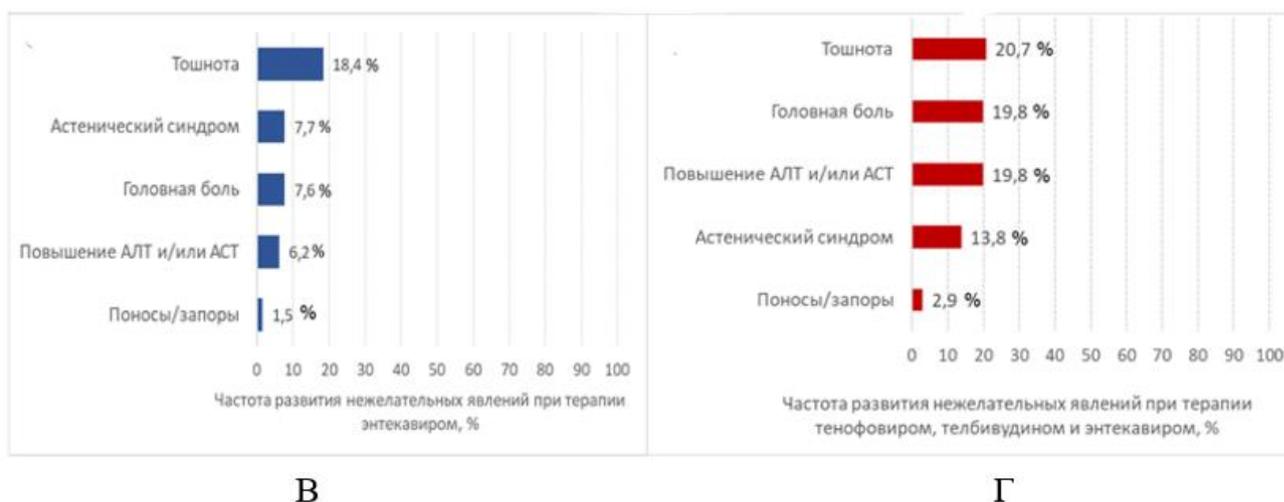


Рисунок 32 – Частота нежелательных явлений при лечении тенофовиром (А), телбивудином (Б), энтекавиром (В) и суммарная (Г)

У 2 пациентов (1,9%) было отмечено развитие злокачественных новообразований: у одного пациента, получавшего тенофовир, – аденокарциномы кишки, у второго пациента без ЦП, принимавшего энтекавир, – ГЦК.

За время наблюдения 2 из 113 (1,9%) пациентов умерли, при этом 1 пациент исходно принимал энтекавир, 1 – телбивудин и после неэффективности терапии продолжил лечение энтекавиром. Один случай не был связан с гепатитом В и лечением, у второго пациента без ЦП с достижением авиремии наблюдали развитие ГЦК.

4.4. Сохранение на терапии

Всего за период наблюдения (в среднем 61 ± 30 мес) лечение исходно назначенным препаратом по различным причинам прекращено в 25 (22,1%) случаях. Сохранение на терапии снижалось с увеличением длительности лечения и составило 100, 99, 99, 90 и 82% через 12, 24, 36, 48 и 60 месяцев соответственно (Рисунок 33). Значимость логрангового критерия при сравнении групп тенофовира и энтекавира – $p=0,029$; тенофовира и телбивудина – $p=0,10$; энтекавира и телбивудина – $p<0,0001$.

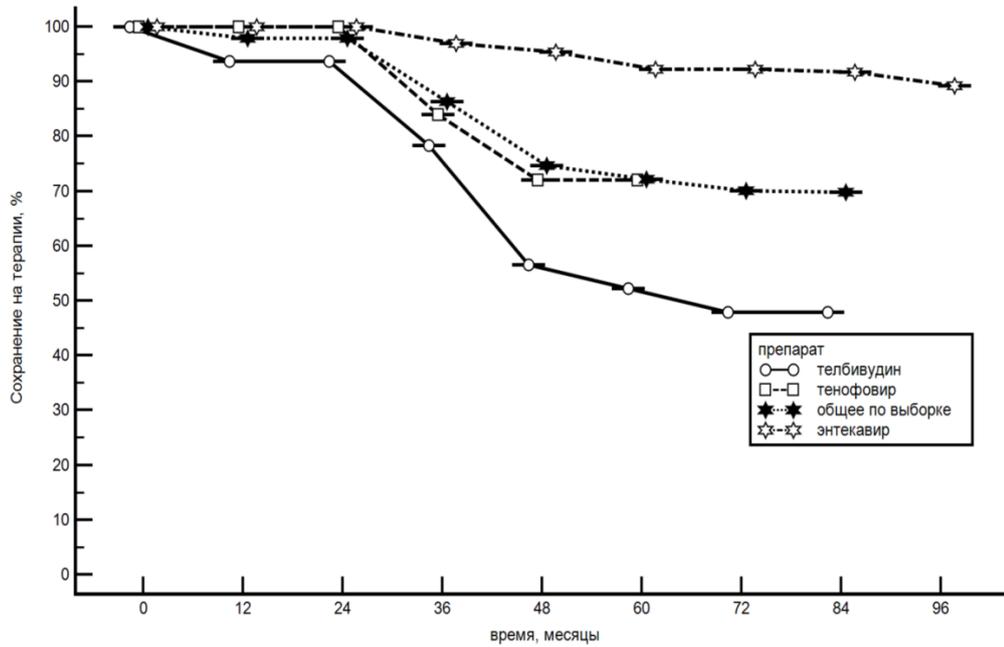


Рисунок 33 – Сохранение на терапии (%) при лечении АН

Лечение телбивудином прекратили 12 (52,1%) из 23 пациентов. К 8-му году лечения уровень сохранения на терапии составил 48%. Среди причин прекращения лечения наблюдались неэффективность лечения (вирусологический прорыв) в 8 случаях, неэффективность лечения и развитие миопатии одновременно в 2 случаях, развитие миопатии в 1 случае, не по медицинским показаниям – в 1 случае (Рисунок 34).



Рисунок 34 – Основные причины прекращения лечения телбивудином

Лечение энтекавиром прекратили 7 (10,7%) пациентов, соответственно, уровень сохранения на терапии в течение 8 лет составил 89,3%. Из 7 пациентов, прекративших лечение, у 2 (28,6%) наблюдали вирусологический прорыв, 3 пациента (42,8%) прекратили лечение по причине, не связанной с препаратом или заболеванием, 2 пациента (28,6%) умерли.

Лечение тенофовиром прекратили 6 (24%) пациентов (во всех случаях по причине, не связанной с препаратом или заболеванием – в связи с отсутствием материальных возможностей для приобретения препарата) и, соответственно, уровень сохранения на терапии составил 76% за 5 лет наблюдения.

Стоит отметить, что в первые 3 года все пациенты продолжали лечение энтекавиром и тенофовиром. Из 10 пациентов, самостоятельно прекративших лечение при отсутствии медицинских показаний, 6 пациентов (24%) получали тенофовир, 3 (4,6%) – энтекавир и 1 пациент (4,3%) получал телбивудин. Причинами прекращения лечения оказались отсутствие возможности покупать препарат (n=7) и планирование беременности (n=3).

4.5. Приверженность к терапии

Терапия АН была ассоциирована с высоким уровнем приверженности: в 98 случаях (86,7%) больные пропускали не более одной таблетки препарата в месяц. Удовлетворительную приверженность наблюдали в 4 (3,5%) случаях, и в 11 (9,7%) случаях больные не приняли более 3 таблеток препарата в месяц.

При лечении энтекавиром хорошая приверженность (>97%) отмечена у 59 (91%) пациентов, удовлетворительная (90–97%) – у 2 (3%) и плохая (<90%) – у 4 (6%) пациентов (Рисунок 35). При лечении тенофовиром хорошая, удовлетворительная и плохая приверженность наблюдалась у 23 (92%), 1 (4%) и 1 (4%) пациентов соответственно. При лечении телбивудином хорошая, удовлетворительная и плохая приверженность наблюдалась у 16 (70%), 1 (4%) и 6 (26%) пациентов соответственно.

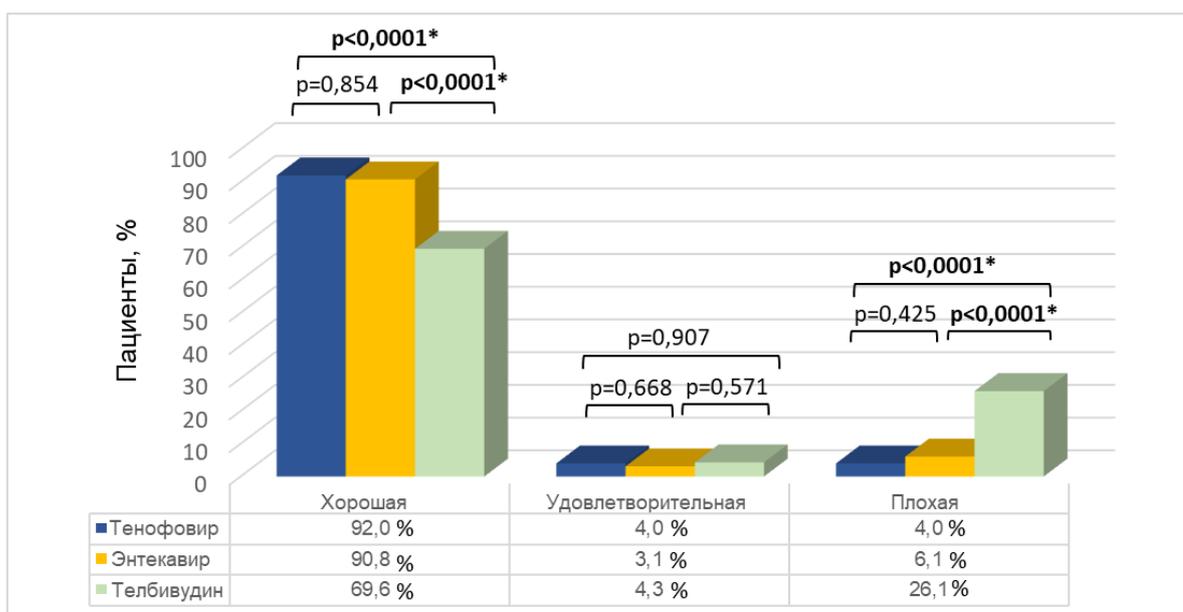


Рисунок 35 – Различия в уровне приверженности пациентов к терапии АН. Данные представлены в виде количества пациентов (%), у которых наблюдали хорошую, удовлетворительную и плохую приверженность; p – уровень статистической значимости

Было показано, что при лечении телбивудином хорошую приверженность наблюдали значительно реже, чем при терапии тенофовиром ($p<0,0001$) и энтекавиром ($p<0,0001$). Сравнение групп с удовлетворительной приверженностью не показало значимых различий между тремя препаратами. Также стоит отметить, что плохая приверженность в группе телбивудина наблюдалась достоверно более часто в сравнении с тенофовиром ($p<0,0001$) и энтекавиром ($p<0,0001$). Среди пациентов с плохой приверженностью к лечению телбивудином чаще наблюдалось развитие резистентности к лечению по сравнению с пациентами с хорошей приверженностью (66 и 35% соответственно, $p<0,05$).

По результатам опроса среди причин низкой и удовлетворительной приверженности отмечены забывчивость (в 4/15 случаев) и высокая занятость (в 4/15 случаев). У 2 пациентов, получавших тенофовир, причиной несоблюдения режима терапии была также высокая стоимость препарата, который пациенты приобретали самостоятельно.

4.6. Частота вирусологического и клинического рецидива после отмены АН

Терапия АН была прекращена у 36 пациентов, достигших вирусологического, биохимического и серологического ответов, из которых 3 пациента получали тенофовир, 7 – телбивудин и 26 – энтекавир. Исходные характеристики пациентов, которые прекратили прием АН, представлены в Таблице 10.

Таблица 10 – Исходные характеристики 36 пациентов, прекративших лечение АН. Данные представлены в виде $M \pm \sigma$ (min-max), где M – среднее, σ – стандартное отклонение, min – минимум, max – максимум

| В момент окончания терапии АН | |
|--|-----------------------------|
| Мужской пол, n (%) | 27/36 (75%) |
| Возраст, годы, $M \pm \sigma$ | 38,8 \pm 14,3 |
| Длительность терапии АН, месяцы, $M \pm \sigma$ (min-max) | 77,4 \pm 23,5 (36–96) |
| Длительность ремиссии при лечении АН, месяцы, $M \pm \sigma$ (min-max) | 41,4 \pm 19,7 (24–84) |
| Плотность ткани печени по данным эластометрии, кПа, $M \pm \sigma$ (min-max) | 9,14 \pm 2,31 (5,5–14,5) |
| Уровень qHBsAg, log ₁₀ МЕ/мл, $M \pm \sigma$ (min-max) | 3,29 \pm 0,90 (0,69–4,42) |
| у исходно HBeAg-положительных пациентов | 3,35 \pm 0,84 |
| у исходно HBeAg-негативных пациентов | 3,25 \pm 0,79 |
| Уровень qHBsAg, n (%) | |
| <500 МЕ/мл | 7/36 (19) |
| 500–5000 МЕ/мл | 14/36 (39) |
| >5000 МЕ/мл | 15/36 (42) |
| До терапии АН | |
| АЛТ, Ед/л, $M \pm \sigma$ (min-max) | 125 \pm 87 (44–257) |
| ДНК ВГВ, log ₁₀ МЕ/мл, $M \pm \sigma$ (min-max) | 7,43 \pm 1,49 (3,92–9,08) |
| Плотность ткани печени, кПа, $M \pm \sigma$ (min-max) | 10,85 \pm 3,21 (6,7–18,5) |
| HBeAg-положительные пациенты, n (%) | 5/36 (13,9) |

Через 3 года после отмены препаратов АН вирусологический и клинический рецидивы отмечен у 11/36 (31%) и 14/36 (39%) соответственно. Кумулятивная частота вирусологического рецидива составила 13,9, 25, 25, 25, 31% через 6, 12, 18, 24 и 36 месяцев после отмены АН соответственно; клинического рецидива –

16,6, 30,5, 39, 39, 39 через 6, 12, 18, 24 и 36 месяцев после отмены АН соответственно.

Большинство случаев вирусологического и клинического рецидива отмечено в течение первых 12 месяцев наблюдения (в 100 и 70% случаев соответственно). У пациентов с клиническим рецидивом среднее время между повторным появлением виремии и повышением уровня трансаминаз составило $20,4 \pm 4,6$ недели. Средние значения вирусной нагрузки у пациентов с клиническим рецидивом были достоверно выше, чем у пациентов с вирусологическим рецидивом ($6,34 \pm 1,82$ и $3,86 \pm 0,71 \log_{10}/\text{МЕ}/\text{мл}$ соответственно, $p < 0,0001$).

Клинический рецидив после отмены терапии наблюдали у 2 (66%) пациентов, принимавших тенофовир, у 3 (43%) пациентов, принимавших телбивудин, и у 9 (31%) пациентов, принимавших энтекавир.

При сравнении кумулятивной частоты клинического рецидива достоверных различий между группами препаратов выявлено не было (тенофовир vs телбивудин: $\log \text{rank } \chi^2 = 0,58$, $p = 0,449$; тенофовир vs энтекавир: $\log \text{rank } \chi^2 = 2,80$, $p = 0,094$; энтекавир vs телбивудин: $\log \text{rank } \chi^2 = 0,39$, $p = 0,532$) (Рисунок 36).

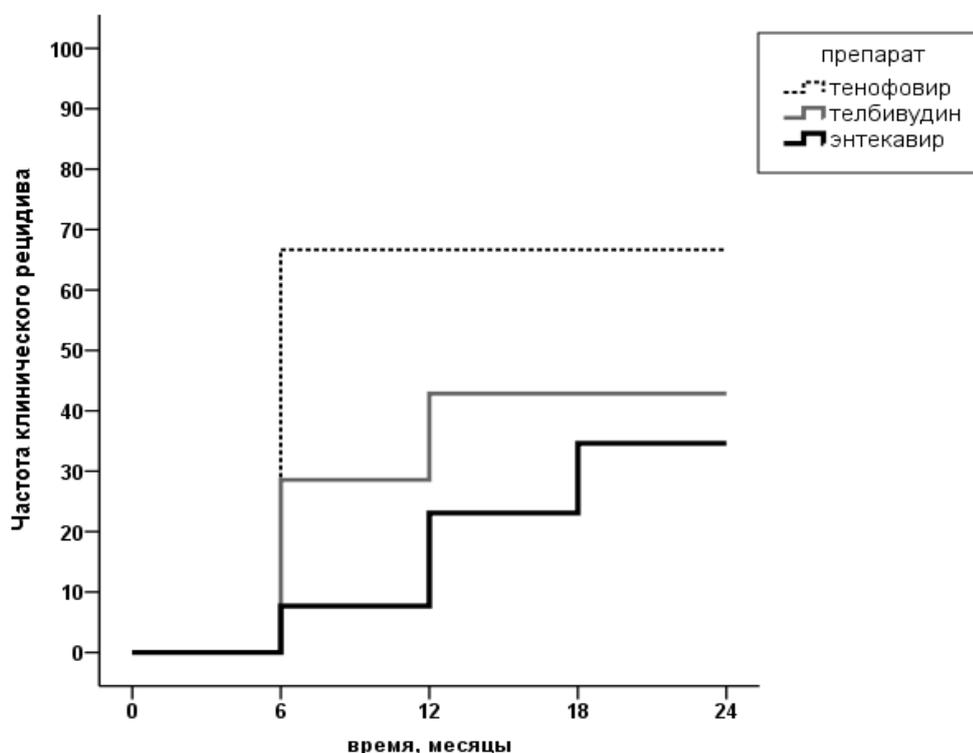


Рисунок 36 – Кумулятивная частота клинического рецидива при терапии тенофовиром, энтекавиром и телбивудином

4.7. qHBsAg как предиктор стойкого ответа на терапию АН

У пациентов без рецидива наблюдали более низкий уровень qHBsAg в конце терапии, чем у пациентов с вирусологическим или клиническим рецидивом (медиана: 2,31; 3,68 и 3,89 \log_{10} МЕ/мл, $p=0,001$) (Рисунок 37). Средний уровень qHBsAg на момент окончания терапии (3,35 и 3,25 \log_{10} МЕ/мл соответственно) и частота рецидивов после отмены препаратов АН значительно не отличались у исходно HBeAg-положительных и HBeAg-негативных пациентов.

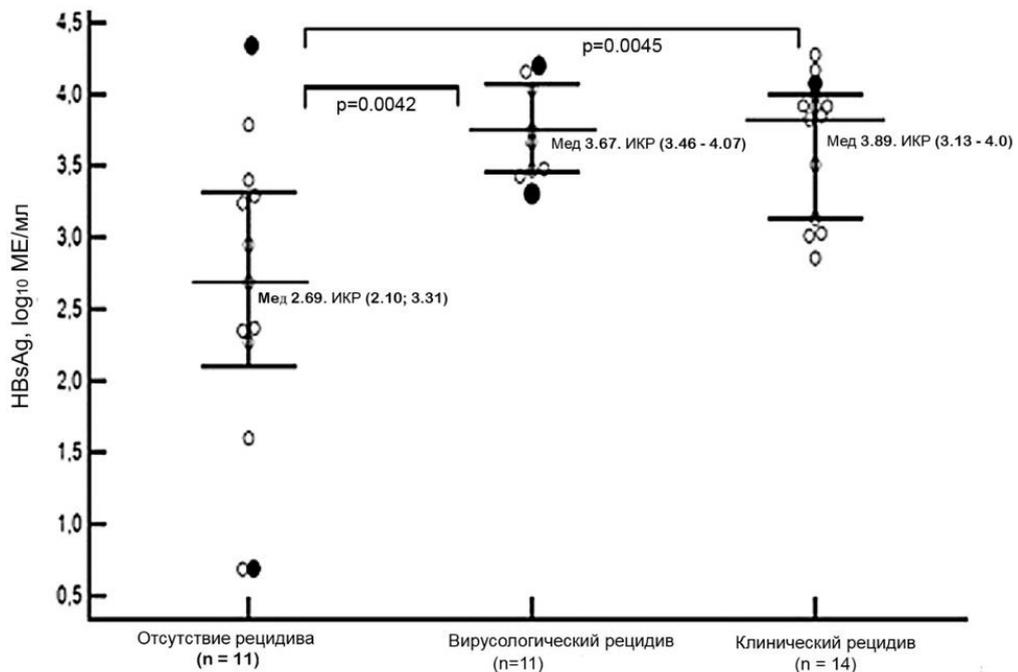


Рисунок 37 – Уровень qHBsAg в конце терапии у пациентов с различными исходами через 2 года после терапии АН. Черным цветом обозначены пациенты с наличием HBeAg до начала терапии. Мед – медиана. ИКР – интерквартильный размах

С помощью мультивариантного Соx-регрессионного анализа, включавшего возраст, пол, базовый уровень АЛТ и ДНК ВГВ, наличие HBeAg, уровень HBsAg в конце терапии длительность терапии и ремиссии, изменения жесткости печени в ходе лечения, было показано, что лишь уровень HBsAg в момент окончания терапии достоверно ассоциирован с отсутствием рецидива после отмены препаратов АН ($p=0,009$; 95% ДИ 0,14–0,76).

Пациенты были разделены на группы исходя из уровня qHBsAg в конце терапии, и отсутствие клинического рецидива наблюдали у пациентов с уровнем qHBsAg <500 МЕ/мл, в отличие от пациентов с уровнем 500–5000 МЕ/мл (37,5%) и более 5000 МЕ/мл (60%) (Рисунок 38). Было показано, что уровень клинического рецидива значительно отличается между данными группами ($p=0,02$).

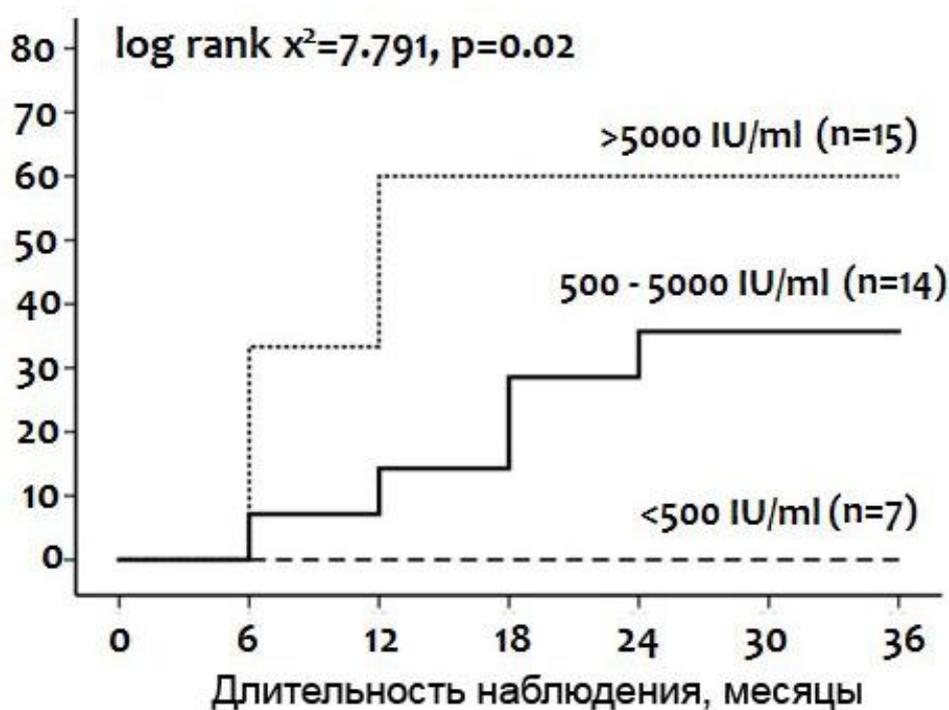


Рисунок 38 – Кривые Каплана–Майера частоты клинического рецидива у пациентов с различными уровнями qHBsAg в конце лечения. В скобках обозначено количество HBeAg-позитивных пациентов в каждой группе. Log rank χ^2 -логранговый критерий. p – уровень статистической значимости логрангового критерия

Результаты Cox-регрессионного анализа показали, что конечный уровень qHBsAg <500 МЕ/мл является достоверным предиктором отсутствия клинического рецидива (ОШ=14,43; 95% ДИ 2,18–95,42; $p=0,006$). Стоит отметить, что у пациентов с уровнем qHBsAg в конце лечения <500 МЕ/мл наблюдали значимое снижение уровня qHBsAg (медиана: $-1,211$). У пациентов без рецидива уровень qHBsAg оставался стабильным (медиана: $-0,05$) на протяжении всего периода наблюдений. У двух пациентов с qHBsAg <500 МЕ/мл

в конце терапии за время наблюдения qHBsAg снизилось до неопределяемого уровня ($<0,05$ МЕ/мл).

В течение 36 месяцев наблюдения вирусологическая ремиссия была выявлена в 11 (31%) случаях. Пациенты с вирусологической ремиссией имели более низкий уровень qHBsAg, чем пациенты с рецидивом (медиана 2,31 против 3,83 \log_{10} МЕ/мл; $P=0,001$). Вирусологическая ремиссия наблюдалась у 7/7 (100%) пациентов с уровнем qHBsAg <500 МЕ/мл и у 4/29 (13,8%) пациентов с уровнем qHBsAg >500 МЕ/мл ($P=0,02$). У 5 пациентов (13,9%) развилась потеря HBsAg и у 1 из них произошла сероконверсия в анти-HBs в течение периода наблюдения. У всех пациентов наблюдалась потеря HBsAg в период от 24 до 36 месяцев наблюдения. Из 11 пациентов с вирусологической ремиссией кумулятивная скорость потери HBsAg за 36 месяцев составила 45,5%. В группе с потерей HBsAg уровень qHBsAg был ниже (медиана 0,7 против 3,6 \log_{10} МЕ/мл: $P=0,001$), чем в группе без потери HBsAg. Потеря HBsAg имела место в 4/7 (57,1%) случаях с уровнем qHBsAg <500 МЕ/мл и в 1/29 (3,4%) с уровнем EoT qHBsAg >500 МЕ/мл ($P<0001$) (Рисунок 39).

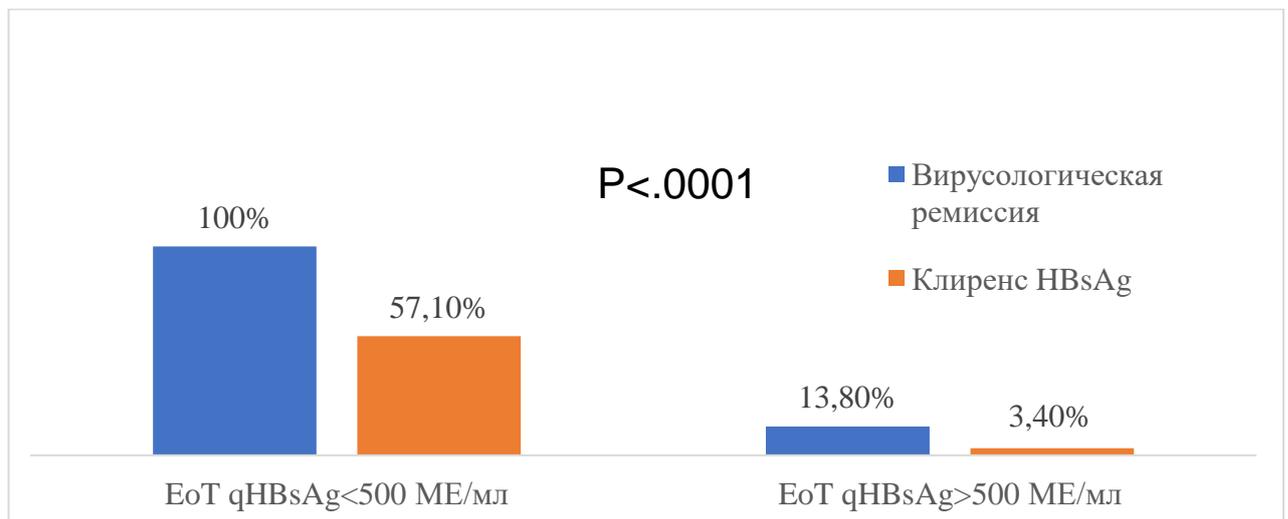


Рисунок 39 – Частота вирусологической ремиссии и клиренса HBsAg у больных в течение 3 лет после окончания длительной терапии АН

Клинический пример №3

Пациент Г., 23 года, был направлен в Клинику ревматологии, внутренних и профессиональных болезней имени Е.М. Тареева для решения вопроса о назначении противовирусной терапии хронического гепатита В. По данным лабораторных исследований у пациента был выявлен HBeAg, РНК HDV, anti-HIV (ИФА) не обнаружены. Уровень ДНК ВГВ составлял 1×10^8 копий/мл. По данным фиброэластометрии плотность печени соответствовала стадии F2 по METAVIR.

Через 3 месяца после выявления маркеров ВГВ-инфекции была начата противовирусная терапия интерферонами (ПЕГ-ИФН 100 мкг п/к 1 раз в неделю). На фоне терапии интерфероном наблюдалось снижение уровня АЛТ до 2–3 норм, однако снижения уровня виремии отмечено не было, и лечение было прекращено через 25 недель.

После окончания терапии ПЕГ-ИФН уровень ДНК ВГВ превышал 10^8 копий/мл, значения АЛТ и АСТ составляли 105 и 65 Ед/л соответственно. Таким образом, у пациента имел место хронический гепатит В, HBeAg-позитивный, низкой степени активности. Была начата терапия энтекавиром 0,5 мг/сут. Через 6 месяцев после начала терапии была достигнута авиремия, серологический и биохимический ответы.

В течение 24 месяцев терапии энтекавиром наблюдались персистирование вирусологического ответа, нормальные уровни трансаминаз, однако сохранялся определяемый уровень HBsAg. Через 24 месяца были отмечены сероклиренс и сероконверсия HBsAg: при лабораторных исследованиях не было обнаружено HBsAg, был выявлен anti-HBs. Сероконверсия HBsAg сохранялась в течение всего периода наблюдения, что указывает на «излечение» от хронического гепатита В, согласно международным рекомендациям EASL [46].

Через 96 месяцев после начала терапии, учитывая достижение стойкого вирусологического ответа, биохимического ответа, длительность лечения >36 месяцев, неопределяемый уровень ДНК ВГВ в течение >24 месяцев и сероконверсию HBsAg, терапия энтекавиром была прекращена. После отмены препарата пациент находился под наблюдением в течение 24 месяцев, в ходе

которых не было отмечено ни клинического, ни вирусологического рецидива. Таким образом, данный клинический случай демонстрирует возможность безопасного прекращения терапии АН с сохранением достигнутого вирусологического, серологического и биохимического ответов. Рассмотреть прекращение терапии следует прежде всего у пациентов с низким или неопределяемым уровнем qHBsAg.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Главной целью лечения ХГВ является профилактика развития ЦП и ГЦК, что возможно только при условии стойкого подавления репликации вируса [9]. В настоящее время нуклеоз(т)идные аналоги, обладающие способностью ингибировать вирусную ДНК-полимеразу, наиболее широко применяются в России и мире для терапии ХГВ.

В нашем исследовании отмечена высокая эффективность длительной терапии энтекавиром и тенофовиром (более чем в 95% случаев отмечали достижение авиремии ко 2-3 году лечения), что согласуется с результатами рандомизированных клинических исследований и реальной клинической практики. В частности, А. Оно и соавт. и J. Luo и соавт. наблюдали авиремию у 93 и 97,6% больных по завершении 5- и 4-летней терапии энтекавиром соответственно [132, 152]. М. Buti и соавт. и P. Lampertico и соавт. отметили развитие авиремии у 99 и 97% больных при лечении тенофовиром в течение 7 и 4 лет соответственно [38, 118]. В работе О.С. Ефремовой и соавт. авиремию наблюдали у 82,4% пациентов, получавших энтекавир в течение 18 мес [7]. В другом небольшом исследовании отечественных авторов у 30 больных ХГВ при лечении тенофовиром частота авиремии составила 87, 82 и 86% на 1, 2, 3-м году соответственно. При этом необходимо отметить, что ко 2-му и 3-му году лечения было проанализировано только 11 и 7 больных соответственно [10].

Как и в большинство других авторов, мы не выявили достоверных различий в частоте авиремии между энтекавиром и тенофовиром (95,5 и 96,9% соответственно; $p=0,89$). Так, в 3-летнем исследовании Т. Sriprayoон и соавт. кумулятивная частота вирусологического ответа при лечении энтекавиром и тенофовиром составила 91 и 94% соответственно [185]. Другие авторы также не обнаружили достоверных различий в частоте вирусологического ответа между тенофовиром и энтекавиром: 91,5 и 92,5% через 2 года и 94 и 87% через 3 года терапии соответственно [13, 159].

Эффективность телбивудина в достижении авиремии оказалась значительно ниже (частота вирусологического ответа составила 56,5% через 3 года терапии), что было обусловлено главным образом развитием резистентности к препарату. В работе Y. Wang и соавт. кумулятивная частота авиремии при лечении телбивудином у больных HBeAg-негативным и HBeAg-позитивным гепатитом В через 4 года составила 86 и 76,2% соответственно [211]. В рандомизированных исследованиях H. Pan и соавт. и M. Tsai и соавт. также отмечена более низкая кумулятивная частота авиремии при лечении телбивудином (86,4 и 74,8% соответственно) по сравнению с энтекавиром (94,5 и 96,5% соответственно) в течение первого года [155, 195]. В некоторых работах, анализировавших относительно короткий курс лечения (48–72 нед), показана сравнительно одинаковая эффективность телбивудина и энтекавира в достижении авиремии у HBeAg-негативных пациентов (через 72 недели терапии частота клиренса ДНК ВГВ составила 86,2 и 82,4% соответственно) [7]. Однако, как правило, на что указывают наше исследование и работы других авторов, с увеличением длительности терапии эффект телбивудина может утрачиваться вследствие развития лекарственной устойчивости и вирусологического прорыва.

Среднее время от начала приема препарата до достижения авиремии при лечении тенофовиром, энтекавиром и телбивудином не имело достоверных отличий и составило $10,5 \pm 6,2$, $10,6 \pm 6,1$ и $9,8 \pm 8,0$ месяца соответственно, что указывает на сравнимую противовирусную активность всех трех препаратов. Стоит отметить, что при лечении тенофовиром и энтекавиром уже к 6-му месяцу терапии вирусологический ответ наблюдали в более чем половине случаев. Аналогичные данные были получены в исследовании A. Batriel и соавт., в котором среднее время наступления авиремии составило $11,5 \pm 8,9$ и $12,9 \pm 10,8$ месяца при лечении тенофовиром и энтекавиром соответственно [30].

В нашем исследовании не было получено достоверных отличий в кумулятивной частоте достижения авиремии у HBeAg-позитивных и HBeAg-негативных пациентов. При этом авиремия развивалась у HBeAg-позитивных пациентов позже, чем у HBeAg-негативных пациентов (в среднем через $13,0 \pm 5,7$ и

10,4±7,2 месяца соответственно, $p=0,003$), что согласуется с данными R. Idilman и соавт. [90]. Причиной этого может быть более высокий исходный уровень виремии у HBeAg-положительных пациентов по сравнению с HBeAg-негативными (7,8±8,2 и 7,4±7,9 log₁₀ МЕ/мл; $p<0,0001$).

Было показано, что уровень исходной ДНК ВГВ $\leq 6,5$ log₁₀МЕ/мл (OR=8,1; 95% ДИ 2,9–22,6; $p<0,0001$) и отсутствие ЦП (OR=0,2; 95% ДИ 0,03–0,97; $p=0,047$) являются независимыми предикторами достижения авиремии в течение первых 6 месяцев терапии АН. Аналогичные результаты были получены J. Park и соавт., в работе которых исходный уровень ДНК ВГВ, отсутствие ЦП и HBeAg оказались независимым прогностическим фактором вирусологического ответа в первый год терапии [159]. А. Оно и соавт. также было отмечено, что исходный уровень ДНК ВГВ $\leq 7,6$ log₁₀ копий/мл является независимым прогностическим фактором вирусологического ответа к 3-му году лечения [152].

Сероконверсия HBeAg рассматривается как один из важных критериев оценки эффективности терапии у исходно HBeAg-положительных пациентов. В нашем исследовании кумулятивная частота сероконверсии HBeAg при лечении энтекавиром (в течение 8 лет), тенофовиром (в течение 5 лет) и телбивудином (в течение 8 лет) составила 93% [15,5%/год], 67% [19,1%/год] и 33% [9,4%/год] соответственно. Более высокая частота сероконверсии при лечении энтекавиром в нашем исследовании может быть обусловлена большей продолжительностью лечения (68±28 месяцев) по сравнению с тенофовиром (43±10 месяцев) и телбивудином (64±31 месяцев). Тем не менее в нашем исследовании не обнаружено достоверных различий в частоте сероконверсии HBeAg между энтекавиром и тенофовиром, как и в работе R. Idilman и соавт. (25,5 и 33,3% соответственно, через 6 лет терапии), А. Batriel и соавт. (39 и 24% соответственно, через 5 лет) и В. Каааслан и соавт. (7,6 и 6,5% через 6 лет) [30, 90, 104]. Частота сероконверсии HBeAg при лечении телбивудином (33%) в нашей работе сопоставима с результатами более ранних исследований: J. Wang и соавт. (27,3% через 2 года терапии), J. Sun и соавт. (23,7% через 2 года терапии) и М. Osborn и соавт. (29,6% через 2 года терапии) [153, 188, 207].

Частота нормализации АЛТ при лечении энтекавиром и тенофовиром достоверно не различалась (96,9 и 96% соответственно), что согласуется с результатами А. Batriel и соавт. (98,6 и 98% соответственно) и В. Kayaaslan и соавт. (91,7 и 82,9% соответственно) [30, 104]. Кумулятивная частота нормализации АЛТ была достоверно ниже при лечении телбивудином (56,5%), чем тенофовиром и энтекавиром. В других исследованиях частота нормализации АЛТ при терапии телбивудином превышала 80% (91,5, 87,1 и 83%) [71, 108, 220], что, вероятно, было обусловлено более низкой частотой развития резистентности к телбивудину и вирусологического прорыва вследствие меньшей длительности лечения, чем в нашем исследовании.

В нашем исследовании регресс фиброза печени был отмечен у абсолютного большинства пациентов (98%), а в 57% случаев также наблюдали уменьшение стадии фиброза по шкале METAVIR на 1 балл и более. В результате терапии АН количество пациентов с выраженным фиброзом ($\geq F2$ по шкале METAVIR) уменьшилось с 48 до 14%. Р. Marcellin и соавт. также отметили увеличение (с 39 до 63%) доли пациентов с минимальным фиброзом (F0/F1) и уменьшение (с 38 до 12%) – с тяжелым фиброзом (Ishak >4 баллов) при лечении тенофовиром в течение 5 лет [138]. В других исследованиях при лечении энтекавиром в течение 7 и 3 лет уменьшение фиброза на 1 балл и более по шкале Ishak наблюдалось у 68 и 88% пациентов соответственно [42, 208]. Т.-Т. Chang и соавт. также было показано увеличение доли пациентов с минимальным фиброзом (0–1 балл по Ishak) до 75% через 3 года терапии энтекавиром [42]. В нашем исследовании мы не нашли статистически достоверных отличий в выраженности регресса фиброза при лечении тенофовиром, энтекавиром и телбивудином. Однако было показано, что у пациентов с вирусологическим прорывом отмечается менее выраженный регресс фиброза печени ($p < 0,0001$). Стоит отметить, что регресс фиброза наблюдали также у всех 10 пациентов с ЦП (медиана снижения плотности ткани печени составила 1,85 кПа, $p < 0,05$). Другие авторы также наблюдали снижение плотности печени у пациентов с исходным ЦП. В частности, Н. Kim и соавт. был отмечен регресс фиброза в среднем на 5,1 кПа у 68 пациентов с ЦП через 3 года

терапии энтекавиром [110]. По данным Т.-Т. Chang и соавт. медиана снижения плотности печени составила 6,9 кПа у 103 больных, получавших АН (ламивудин или энтекавир) в течение 5 лет [42].

При длительном приеме нуклеоз(т)идных аналогов возможны появление или селекция резистентных к лечению штаммов вируса, что может привести к реактивации вируса и рецидиву гепатита. На развитие резистентности к препарату может указывать повторное появление вирусной ДНК в крови после достижения авиремии (вирусологический прорыв) или повторное увеличение количества вируса после достигнутого вначале лечения снижения виремии. Известно, что энтекавир и тенофовир обладают высоким барьером к развитию резистентности, в то время как телбивудин – низким. Случаи лекарственной устойчивости при лечении тенофовиром не были описаны, однако мутация А194Т, связанная с резистентностью к тенофовиру, обнаружена у нескольких ВИЧ-инфицированных больных с ХГВ [2]. Резистентность к энтекавиру обусловлена мутациями I169T, M250V, T184G, к телбивудину – мутациями M204I/V [15].

В нашем исследовании развитие резистентности отмечено у 2 из 65 (3,1%) пациентов, принимавших энтекавир в течение 68 ± 28 месяцев. У одного из них при секвенировании вируса выявлены мутации V173L+L180M+M204V+M250V (второму больному исследование не проводилось). Другие авторы также отмечают низкую частоту развития резистентности при лечении энтекавиром (от 2,7 до 7% в течение 5–7 лет) [30, 111, 155]

Как и в других работах, мы не выявили случаев развития резистентности к тенофовиру. Резистентность к телбивудину наблюдалась у 10 из 23 (43,5%) пациентов. При этом кумулятивная частота резистентности составила 4, 13, 35, 39 и 44% через 2, 3, 4, 7 и 8 лет лечения телбивудином соответственно. Y. Wang и соавт. отмечали более низкую частоту лекарственной устойчивости к телбивудину (в среднем в 10,0% случаев при лечении в течение 4 лет) [211]. Однако необходимо отметить, что в вышеуказанной работе в 3-й и 4-й годы лечения включались только пациенты, у которых не имелось резистентности в первые 2 года терапии. H. Pan и соавт. и M. Tsai и соавт. отмечали развитие

резистентности к телбивудину у 15,7 и 23% пациентов при лечении в течение 5 и 7 лет соответственно [155, 197]. У пациентов с наличием резистентности к телбивудину были выявлены мутации M204+L180M.

В нашем исследовании в 9 из 12 случаев развитие резистентности привело к вирусологическому «прорыву» и в 3 случаях – сохранению виремии. При лечении телбивудином вирусологический прорыв наблюдали в 8 случаях (34,8%), в 2 случаях – сохранение виремии. В исследовании российских коллег частота вирусологического прорыва при лечении телбивудином составила 62,5% через 2 года, однако стоит отметить, что к этому времени в группе наблюдения состояли лишь 44 пациента [14].

Во всех случаях развития резистентности терапия была изменена. У 9 (90%) из 10 пациентов после замены телбивудина или энтекавира на тенофовир достигнута авиремия и у одного пациента – выраженное снижение вирусной нагрузки. У одного из двух пациентов после замены телбивудина на энтекавир отмечена авиремия. Аналогичные результаты получены и J. Choi и соавт., которые показали более высокую эффективность тенофовира по сравнению с энтекавиром у пациентов, ранее принимавших телбивудин (100 и 77% соответственно) [54].

В нашем исследовании мы изучали безопасность и приверженность к длительной терапии АН у больных с ХГВ. Известно, что при лечении АН возможно развитие митохондриальной токсичности, включая тяжелую миопатию, почечную недостаточность и лактат-ацидоз [105].

Поражение почек (прежде всего тубулупатия, включая синдром Фанкони) наиболее часто наблюдается при лечении тенофовиром [52, 171]. В нашей работе при лечении тенофовиром в течение 5 лет отмечено снижение рСКФ (в среднем на 5,9 мл/мин) и повышение уровня креатинина сыворотки (в среднем на 14 мкмоль/л). У 16% пациентов наблюдалось снижение СКФ на 15% и более и лишь у 1 (4%) – на 25% исходного. Ни у одного пациента не отмечено снижения СКФ менее 50 мл/мин. В одной из работ отмечено снижение рСКФ в среднем на 4,8 мл/мин в течение 2 лет лечения тенофовиром, при этом у 18% пациентов

отмечено снижение рСКФ на 25% исходного и более, а у 1,2% – ниже 50 мл/мин [61]. В исследовании I. Wu и соавт. рСКФ при лечении тенофовиром в течение 3 лет снизилась в среднем на 6,5 мл/мин [214]. В настоящее время сахарный диабет, низкая концентрация витамина D в крови, исходное заболевание почек и пожилой возраст (старше 60 лет) рассматриваются как факторы риска повреждения почек при лечении тенофовиром. Поэтому в настоящее время у пациентов с исходными признаками или факторами риска повреждения почек рекомендуется применять энтекавир или новую форму тенофовира (тенофовир алафенамид) [61].

Мы не обнаружили статистически достоверного изменения уровня креатинина сыворотки ($-6,6$ мкмоль/л) и рСКФ ($+0,2$ мл/мин) при лечении энтекавиром в течение 8 лет. В исследовании I. Wu и соавт. также не отмечено клинически значимого изменения СКФ (в среднем $+2,0$ мл/мин/ $1,73$ м²) при лечении энтекавиром в течение 3 лет [214].

В нашем исследовании при лечении телбивудином в течение 5 лет наблюдалось снижение сывороточного уровня креатинина (в среднем на $8,1$ мкмоль/л) и увеличение СКФ (в среднем на $6,2$ мл/мин). Другие авторы также отмечают улучшение показателей азотовыделительной функции почек при лечении телбивудином, механизм которого остается неясным [40]. В частности, в исследовании GLOBE показано, что СКФ увеличилась в среднем на $8,5\%$ исходной при лечении телбивудином в течение 2 лет [110]. Более значительное повышение СКФ отмечено у пациентов с исходными факторами риска почечного повреждения: исходная СКФ в пределах $60-89$ мл/мин/ $1,73$ м² (на $17,2\%$), возраст старше 50 лет (на $11,4\%$), компенсированный (на $7,2\%$) и декомпенсированный (на $2,0\%$) ЦП [72].

В нашем исследовании у 52% пациентов, получавших телбивудин, наблюдалось повышение активности КФК в среднем через 19 ± 3 месяца от начала лечения. У 5 ($21,7\%$) пациентов отмечены признаки миопатии (боли и слабость в мышцах), а у 3 из них – прогрессирование поражения мышц. В работе X. Zou и соавт. незначительное повышение активности КФК (<3 норм) отмечено у 63% пациентов, получавших телбивудин [225]. По данным обзора Cochrane 2007 г.,

миалгия при терапии телбивудином развивается в 12–14%, бессимптомное повышение активности КФК – в 9%, а миопатия – в 0,5% случаев [144]. В ретроспективном исследовании С. Avila и соавт. поражение мышц (миалгия/миопатия/миозит) в течение 208 недель лечения телбивудином наблюдалось в 4,1% случаев [27]. В исследовании GLOBE у 12,9% пациентов выявили повышение уровня КФК более чем в 7 раз, как правило, транзиторное, у 2 пациентов отмечена миопатия, которая проходила после прекращения терапии [125]. В другой работе повышение активности КФК наблюдалась в 10,1% случаях, а миалгия – в 6,1% [211]. В исследованиях реальной клинической практики при лечении телбивудином отмечена более высокая частота повышения активности КФК и миопатии. В частности, в работе W. Ma и соавт. повышение активности КФК наблюдали у 42% пациентов в течение 3 лет, у половины из них имелись симптомы поражения мышц [133].

Частота неспецифических НЯ в нашей работе согласуется с результатами клинических исследований других авторов. В частности, как и в работе К. Agarwal и соавт., среди НЯ при терапии тенофовиром преобладали головная боль, тошнота, слабость, повышение уровня трансаминаз и диспептические явления [19]. Терапия телбивудином, как и в III фазе клинических испытаний, сопровождалась в основном быстрой утомляемостью и слабостью [144]. При лечении энтекавиром, как и в работе В. Kaayaaslan и соавт., пациенты предъявляли жалобы на тошноту, быструю утомляемость и слабость, головную боль [105].

Известно, что плохая приверженность к терапии ассоциируется с более высоким риском развития резистентности и вирусологического прорыва, большим риском развития ГЦК и осложнений ЦП и с более высокой смертностью [182]. В нашей работе у абсолютного большинства пациентов отмечали хорошую приверженность к терапии: 87% больных пропускали прием не более одной таблетки в месяц. В систематическом обзоре F. Lieveid и соавт. хорошая приверженность к лечению АН наблюдалась у 81–99% пациентов [126]. В последних работах хорошая приверженность к лечению отмечена в 67–76,1%

случаев [17, 66, 180]. Эти различия во многом обусловлены разными методами оценки приверженности в различных исследованиях

В нашей работе приверженность пациентов к терапии телбивудином была достоверно хуже, чем к терапии тенофовиром ($p < 0,0001$) и энтекавиром ($p < 0,0001$). Лишь 70% пациентов, принимавших телбивудин, пропускали прием препарата не более 1 раза в месяц, в отличие от тенофовира (92%) и энтекавира (90%). В исследовании R. Chien и соавт. хорошая приверженность к лечению через 3 года терапии наблюдалась лишь у 59,7% пациентов [50]. Большинство работ также указывают на хорошую приверженность к терапии при лечении энтекавиром или тенофовиром в течение 1–6 лет (более чем в 80–90% случаев) [162, 172, 203].

Среди факторов, снижающих приверженность к терапии, в нашем исследовании были высокая занятость пациентов, нежелательные явления терапии (развитие миопатии при лечении телбивудином) и необходимость самостоятельного приобретения препарата (при лечении тенофовиром). Связь возраста пациентов с приверженностью к терапии остается предметом дискуссий. В ряде работ показано, что молодые пациенты хуже привержены к терапии [180, 203]. Этим фактом может также частично быть обусловлена более низкая приверженность при лечении телбивудином (средний возраст больных 35 ± 12 лет) в сравнении с тенофовиром (средний возраст больных 43 ± 13 лет) и энтекавиром (средний возраст больных 44 ± 14 лет). Поэтому, вероятно, лицам молодого возраста необходимо чаще и более детально объяснять необходимость регулярного приема препарата, рекомендовать использование технических устройств для напоминания о времени приема очередной дозы. Развитие резистентности к телбивудину чаще наблюдалось у пациентов с плохой приверженностью по сравнению с пациентами с хорошей приверженностью к лечению (в 66 и 35% случаев соответственно, $p < 0,05$).

Сохранение на терапии в нашей работе было ниже при лечении телбивудином (48%) и тенофовиром (76%) и выше – энтекавиром (89%). Значимость логрангового критерия при сравнении групп тенофовира и энтекавира

$p=0,029$; тенофовира и телбивудина – $p=0,10$; энтекавира и телбивудина – $p<0,0001$. Наиболее частыми причинами досрочного прекращения лечения телбивудином были развитие резистентности к препарату и миопатия. Отказ от приема тенофовира во всех случаях был обусловлен немедицинскими причинами, а именно отсутствием материальных возможностей для приобретения препарата. Хорошее сохранение на терапии энтекавиром может быть обусловлено как высокой эффективностью и безопасностью препарата, так и тем, что большинство пациентов получали энтекавир бесплатно в рамках региональных или федеральной программы. В исследовании R. Chien и соавт. терапия телбивудином была прекращена у 39% пациентов в сравнении с 9% пациентов, принимавших энтекавир [50]. В исследовании К. Хи и соавт. в 48,7% случаев причиной прекращения лечения была высокая стоимость препаратов [215]. Таким образом, можно предполагать, что повышение доступности лечения и применение более эффективных и безопасных препаратов будет сопровождаться увеличением уровня сохранения на терапии при длительном лечении АН у больных ХГВ.

Вопрос о сроках, длительности лечения АН и возможности их безопасного прекращения остается предметом дискуссий [158]. В нашем исследовании терапия АН была прекращена у 36 пациентов, достигших вирусологического, биохимического и серологического ответа. После прекращения лечения частота вирусологического и клинического рецидива составила 31 и 39% соответственно через 3 года наблюдений. При этом, как правило, рецидив наблюдался в большинстве случаев (100 и 70% для вирусологического и клинического рецидива соответственно) в течение первых 12 месяцев после отмены АН. Несмотря на более жесткие критерии рецидива, уровень клинического и вирусологического рецидива в нашей работа был ниже, чем в более ранних исследованиях. В частности, в исследовании греческих авторов DARING-B кумулятивная частота вирусологического рецидива достигала 72% через 18 месяцев после окончания лечения АН, в более продолжительном европейском исследовании – 48,3% через 3,8 года наблюдений [82, 158]. В работе Y.-C, Hsu и соавт. через 2 года после отмены АН клинический рецидив наблюдали в 49,2% случаев, вирусологический

рецидив – в 81,7% случаев [87]. В работе К. Jung и соавт. частота вирусологического рецидива составляла 57,8 и 54,4% среди HBeAg-позитивных и HBeAg-негативных пациентов соответственно через 1 год после отмены АН [100]. Более высокая частота вирусологической ремиссии после отмены АН в нашем исследовании, вероятно, связана с большей продолжительностью периода наблюдения (36 месяцев), а также различиями в составе выборки пациентов: в наше исследование были включены пациенты европеоидной расы, для которых характерно преобладание генотипа D ВГВ, в отличие от прочих исследований, включавших преимущественно пациентов азиатской расы с преобладанием генотипов В и С.

Количественный уровень HBsAg в конце лечения в настоящее время считается одним из наиболее доступных предикторов стойкого ответа после отмены терапии АН. В нашей работе уровень qHBsAg в конце терапии был достоверно ниже у пациентов с отсутствием рецидива после отмены АН (медиана: $2,31 \log_{10}$ МЕ/мл, $p=0,001$), чем у пациентов с вирусологическим ($3,68 \log_{10}$ МЕ/мл) и клиническим рецидивом ($3,89 \log_{10}$ МЕ/мл), что согласуется с данными F. Karakaуа и соавт. [103]. Также было показано, что количественный уровень HBsAg в момент окончания терапии является независимым прогностическим фактором отсутствия рецидива после отмены АН. В более ранних исследованиях также неоднократно была подтверждена прогностическая значимость qHBsAg в конце терапии как предиктора вирусологического и клинического рецидивов [43, 88, 216].

Пороговое значение qHBsAg, позволяющее надежно оценить вероятность безопасного прекращения лечения АН, не установлено. В нашей работе достоверным предиктором отсутствия клинического рецидива после отмены АН выступал конечный уровень qHBsAg <500 МЕ/мл, что было несколько выше, чем в ряде других исследований. В частности, С. Уао и соавт. показали, что уровень qHBsAg менее 50 МЕ/мл в конце лечения ассоциирован с отсутствием вирусологического и клинического рецидивов у HBeAg-негативных пациентов, получавших ламивудин или энтекавир [216]. В работах F. Karakaуа и соавт. и С.

Chen и соавт. было обнаружено, что уровень qHBsAg более 100 МЕ/мл и 150 МЕ/мл соответственно в конце терапии ассоциирован с клиническим рецидивом [43, 103]. В исследовании С. Chen и соавт. у 93,3% пациентов с конечным qHBsAg <200 МЕ/мл наблюдали отсутствие рецидива после отмены ламивудина [45]. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования для точного установления порогового уровня qHBsAg, позволяющего предсказать отсутствие вирусологического и клинического рецидива после отмены АН.

Таким образом, длительное лечение нуклеоз(т)идными аналогами способствует увеличению кумулятивной частоты авиремии, сероконверсии HBeAg и нормализации активности АЛТ, регрессу фиброза, причем наибольшей эффективностью обладают тенофовир и энтекавир. Основной причиной неудачи лечения является развитие резистентности к препарату, которое наблюдается преимущественно при терапии телбивудином.

Препараты АН обладают хорошей переносимостью, высоким профилем безопасности и приверженности, однако при лечении телбивудином и тенофовиром необходим более тщательный и регулярный мониторинг биохимических параметров. Длительная терапия АН может быть прекращена у пациентов, находящихся в продолжительной вирусологической ремиссии и достигших низкого уровня qHBsAg, однако необходимы дальнейшие исследования для определения оптимальной длительности лечения и общепризнанных критериев отмены препаратов.

ВЫВОДЫ

1. Энтекавир и тенофовир при длительном лечении ассоциируются с высокой частотой авиремии (более 95% после 3 лет терапии), сероконверсии HBeAg (93 и 67% соответственно) и нормализации активности АЛТ (в 95% случаев). Исходный уровень ДНК ВГВ $\leq 6,5 \log_{10}$ МЕ/мл (ОР=8,1; 95% ДИ 2,9–22,6; $p < 0,0001$) и отсутствие ЦП (ОР=0,2; 95% ДИ 0,03–0,97; $p = 0,047$) ассоциируются с вирусологическим ответом в течение первых 6 месяцев. Лечение телбивудином сопровождается высоким риском развития резистентности (в 43,5% случаев) в сравнении с тенофовиром и энтекавиром (0 и 3,1% случаев соответственно). Клиренс HBsAg во время лечения отмечен в 3% случаев, чаще при HBeAg-позитивном, чем HBeAg-негативном гепатите В (6,2 и 1,2% соответственно).

2. Терапия АН приводит к регрессу фиброза (в среднем с 8,92 кПа до 7,18 кПа, $p < 0,0001$) и уменьшению количества больных с выраженным фиброзом (с 48 до 14%; $p < 0,0001$) у абсолютного большинства пациентов, даже при наличии исходного ЦП.

3. При лечении тенофовиром в течение 5 лет было отмечено снижение рСКФ в среднем на 12,3 мл/мин (на 13,5% исходного). При лечении телбивудином в 56,5% случаев наблюдалось повышение уровня КФК, в том числе с развитием клинически выраженной миопатии, потребовавшей отмены препарата.

4. Наиболее низкий уровень сохранения на терапии наблюдался при лечении телбивудином (48%) в сравнении с тенофовиром (72%) и энтекавиром (89%). Высокая эффективность, низкая частота развития нежелательных явлений и доступность препарата ассоциируются с высоким уровнем сохранения на терапии. Хорошая приверженность пациентов к лечению наблюдалась в 87% случаев, чаще при приеме энтекавира (91%) и тенофовира (92%), чем при приеме телбивудина (70%).

5. При многофакторном регрессионном анализе по Коксу, включавшем пол, возраст, наличие HBeAg, длительность лечения, qHBsAg в конце лечения, показано, что qHBsAg <500 МЕ/мл на момент окончания терапии ассоциируется со стойкой вирусологической ремиссией (ОР 1,22; 95% ДИ 0,027–0,54; p=0,006) и клиренсом HBsAg (ОР 12,43; 95% ДИ 1,29–119,48; p=0,029) после отмены нуклеоз(т)идных аналогов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для лечения хронического гепатита В рекомендуется использовать энтекавир или тенофовир, которые позволяют с высокой вероятностью достичь вирусологического, серологического и биохимического ответов, а также уменьшения выраженности фиброза в печени. Лечение телбивудином, в свою очередь, ассоциировано с более высоким риском развития резистентности и высокой частотой нежелательных явлений.

2. Длительность терапии должна составлять не менее 3 лет после наступления авиремии (у больных с HBeAg-негативным гепатитом В) или не менее 1 года после сероконверсии HBeAg в сочетании с авиремией (у больных с HBeAg-позитивным гепатитом).

3. Энтекавир может рассматриваться как наиболее безопасный препарат при длительной терапии ХГВ. При лечении тенофовира дизопроксил фумаратом необходим регулярный (не реже 1 раза в 3 месяц) контроль почечной функции (оценка рСКФ, креатинина, фосфора сыворотки крови и белка в моче). Терапия телбивудином ассоциируется с риском развития миопатии и требует мониторинга уровня КФК (не реже 1 раза в 3 месяца).

4. В ходе длительной терапии нуклеоз(т)идными аналогами необходим регулярный динамический контроль таких параметров, как ДНК ВГВ, уровень трансаминаз, а также оценка приверженности и безопасности, в первую очередь – у пациентов, принимающих телбивудин. Для повышения уровня приверженности могут быть использованы различные цифровые устройства и программные среды (таблетницы с таймером, цифровые диспенсеры для лекарственных препаратов, различные приложения для смартфонов, девайсы, оснащенные функцией напоминания).

5. Безопасное прекращение терапии АН возможно при условии длительности лечения не менее 4 лет, авиремии в течение не менее 3 лет, уровня qHBeAg менее 500 МЕ/мл и должно сопровождаться тщательным мониторингом

вирусологических и биохимических показателей (не реже 1 раза в 3 месяца в течение первого года после прекращения лечения).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АЛТ – аланинаминотрансфераза
АН – аналоги нуклеозидов и нуклеотидов
АСТ – аспаратаминотрансфераза
АФК – активные формы кислорода
ВГВ – вирус гепатита В
ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома
ИФН – интерферон
кзкДНК – ковалентно замкнутая кольцевая ДНК
КФК – креатинфосфокиназа
МПКТ – минеральная плотность костной ткани
мРНК – матричная РНК
мтДНК – митохондриальная ДНК
пгРНК – прегеномная РНК
ПЕГ-ИФН – пегилированный интерферон
ркДНК – рыхлая кольцевая ДНК
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ТАФ – тенофовира алафенамид фумарат
ТДФ – тенофовира дизопроксил фумарат
ФРФ-23 – фактор роста фибробластов 23
ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа
ХГВ – хронический гепатит В
ЦП – цирроз печени
DDX3 – хеликаза DDX3
EASL – European Association for the Study of the Liver
IFR3 – interferon regulatory factor 3
MAVS – mitochondrial antiviral signaling protein
NTCP – sodium taurocholate cotransporting polypeptide
qHBsAg – количественное содержание HBsAg

TBK1 – TANK binding kinase 1

TLR – Toll-like receptor

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдурахманов Д.Т. Резистентность вируса гепатита В к противовирусной терапии: диагностика, профилактика и лечение // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2008. – Т. 1. – С. 2-8.
2. Абдурахманов Д.Т., Моисеев С.В. Безопасность длительной терапии тенофовиром у больных хроническим гепатитом В // Клиническая фармакология и терапия. – 2014. – Т. 23, № 2. – С. 20-25.
3. Абдурахманов Д.Т., Отрашевская А.В. Энтекавир в лечении хронического гепатита В: многоцентровые рандомизированные исследования и реальная клиническая практика // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86, № 11. – С. 100-104.
4. Богомолов П.О., Мациевич М.В., Коблов С.В. и др. Противовирусная терапия у больных циррозом печени // Альманах клинической медицины. – 2014. – № 33.
5. Громова Н.И. Применение аналогов нуклеотидов для лечения больных с хроническим гепатитом В // Доказательная гастроэнтерология. – 2013. – № 2. – С. 26-30.
6. Елпаева Е.А., Писарева М.М., Никитина О.Е. Роль мутантных форм вируса гепатита В в прогрессирующем течении хронического гепатита В // Ученые записки Петрозаводского государственного университета. – 2014. – Т. 6. – С. 41-46.
7. Ефремова О.С. Оценка эффективности и безопасности использования современных нуклеозидных аналогов в терапии HBeAg-негативного хронического гепатита В // Автореферат дисс. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 2012. – 22 с.
8. Зайцев И.А. Использование количественного определения HBsAg для мониторинга естественного течения хронической HBV-инфекции. // Гастроэнтерология. – 2015. – Т. 3. – С. 107-115.
9. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маевская М.В. и др. Диагностика и лечение

гепатита В у взрослых: консенсус экспертов // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2013. – Т. 4, № 5.

10. Мамонова Н.А., Сухарева Г.В., Чуланов В.П. и др. Эффективность энтекавира у ламивудин-рефрактерных больных хроническим. – 2014.

11. Мязин Р.Г. Эффективная профилактика и лечение хронического гепатита в // Медицинский совет. – 2017. – Т. 4. – С. 47-51.

12. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. – 300 с.

13. Семенова И.В., Понежева Ж.Б. Современные принципы терапии хронических гепатитов различной этиологии // Архивъ внутренней медицины. – 2015. – № 6.

14. Сухорук А.А., Захаров К.А., Шиманская А.С. и др. Анализ результатов долгосрочной этиотропной терапии НВеAg-негативного хронического гепатита В // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2019. – Т. 8, № 1 (28).

15. Чуланов В.П. Резистентность к противовирусным препаратам при хроническом гепатите В // Фарматека. – 2010. – №4. – С. 20-26.

16. Abreu R.M., Bassit L.C., Tao S., et al. Long-term virological and adherence outcomes to antiviral treatment in a 4-year cohort chronic HBV study // Antivir. Ther. – 2019. – Vol. 24, N 8. – P. 567-579.

17. Abu-Freha N., Abu Tailakh M., Fich A., et al. Adherence to anti-viral treatment for chronic hepatitis B // J. Clin. Med. – 2020. – Vol. 9, N 6. – P. 1922.

18. Adler N.E., Newman K. Socioeconomic disparities in health: pathways and policies // Health Aff. – 2002. – Vol. 21, N 2. – P. 60-76.

19. Agarwal K., Brunetto M., Seto W.K. 96 weeks treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection // J. Hepatol. – 2018. – Vol. 68, N 4. – P. 672-681.

20. Agarwal K., Fung S., Seto W.K. A phase 3 study comparing tenofovir alafenamide (TAF) to tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in patients with HBeAg-

positive, chronic hepatitis B (CHB): efficacy and safety results at week 96 // *J. Hepatol.* – 2017. – Vol. 66, N 1. – P. 478.

21. Ahn J., Lee H.M., Lim J.K. Entecavir safety and effectiveness in a national cohort of treatment-naïve chronic hepatitis B patients in the US – the ENUMERATE study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2016. – Vol. 43, N 1. – P. 134-144.

22. Alidjinou E.K., Michel C., Canva V., et al. Very slow decline of hepatitis B virus surface antigen and core related antigen in chronic hepatitis B patients successfully treated with nucleos(t)ide analogues // *J. Med. Virol.* – 2018. – Vol. 90, N 5. – P. 989-993.

23. Allard N., Dev A., Dwyer J. Factors associated with poor adherence to antiviral treatment for hepatitis B // *J. Viral Hepat.* – 2017. – Vol. 24, N 1. – P. 53-58.

24. An J., Lim Y.-S., Kim G.-A., et al. Telbivudine versus entecavir in patients with undetectable hepatitis B virus DNA: a randomized trial // *BMC Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 17, N 1. – P. 15.

25. Arase Y., Ikeda K., Suzuki F. Long-Term Outcome after Hepatitis B Surface Antigen Seroclearance in Patients with Chronic Hepatitis B // *Am. J. Med.* – 2006. – Vol. 119, N 1. – P. 9-16.

26. Arends P., Sonneveld M.J., Zoutendijk R. Entecavir treatment does not eliminate the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: limited role for risk scores in Caucasians // *Gut.* – 2015. – Vol. 64, N 8. – P. 1289-1295.

27. Avila C., Goncalves J. Creatine kinase elevations during 4-years of continuous telbivudine treatment are transient and not predictive of uncommonly observed muscle-related symptoms: 472 // *Hepatology.* – 2009. – Vol. 50.

28. Baharin J., Sahari N.S., Lim S.M.S. Rhabdomyolysis due to Lamivudine administration in acute viral hepatitis B infection: a case report from Malaysia // *Electron. physician.* – 2014. – Vol. 6, N 3. – P. 863-867.

29. Barber N., Parsons J., Clifford S. Patients' problems with new medication for chronic conditions // *Qual. Saf. Heal. Care.* – 2004. – Vol. 13, N 3. – P. 172-175.

30. Batirel A., Guclu E., Arslan F., 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 // *Int. J. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 28. – P. 153-159.

31. Bertoletti A., Kennedy P.T. The immune tolerant phase of chronic HBV infection: new perspectives on an old concept // *Cell. Mol. Immunol.* – 2015. – Vol. 12, N 3. – P. 258-263.

32. Bock C.T., Schwinn S., Locarnini S. Structural organization of the hepatitis B virus minichromosome // Edited by M. Yaniv // *J. Mol. Biol.* – 2001. – Vol. 307, N 1. – P. 183-196.

33. Broquetas T., Garcia-Retortillo M., Hernandez J.J. Quantification of HBsAg to predict low levels and seroclearance in HBeAg-negative patients receiving nucleos(t)ide analogues // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12, N 11. – P. 1-15.

34. Brown M.T., Bussell J.K. Medication adherence: WHO cares? // *Mayo Clin. Proc.* – 2011. – Vol. 86, N 4. – P. 304-314.

35. Buti M., Casillas R., Riveiro-Barciela M., et al. Tenofovir discontinuation after long-term viral suppression in HBeAg negative chronic hepatitis B. Can HBsAg levels be useful? // *J. Clin. Virol.* – 2015. – Vol. 68. – P. 61-68.

36. Buti M., Fung S., Gane E. Long-term clinical outcomes in cirrhotic chronic hepatitis B patients treated with tenofovir disoproxil fumarate for up to 5 years // *Hepatol. Int.* – 2015. – Vol. 9, N 2. – P. 243-250.

37. Buti M., Gane E., Seto W.K. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* – 2016. – Vol. 1, N 3. – P. 196-206.

38. Buti M., Tsai N., Petersen J. Seven-year efficacy and safety of treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B virus infection // *Dig. Dis. Sci.* – 2015. – Vol. 60, N 5. – P. 1457-1464.

39. Butler E., Gersch J., McNamara A. HBV serum DNA and RNA levels in nucleos(t)ide analogue-treated or untreated patients during chronic and acute infection // *Hepatology.* – 2018. – Vol. 68, N 6. – P. 2106-2117.

40. Chan H.L.Y., Chen Y.C., Gane E.J., et al. Randomized clinical trial: efficacy and safety of telbivudine and lamivudine in treatment-naïve patients with HBV-related

decompensated cirrhosis // *J. Viral Hepat.* – 2012. – Vol. 19, N 10. – P. 732-743.

41. Chan H.L.Y., Fung S., Seto W.K. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* – 2016. – Vol. 1, N 3. – P. 185-195.

42. Chang T.-T., Liaw Y.-F., Wu S.-S., et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B // *Hepatology.* – 2010. – Vol. 52, N 3. – P. 886-893.

43. Chen C.H., Hung C.H., Hu T.H. Association Between Level of Hepatitis B Surface Antigen and Relapse After Entecavir Therapy for Chronic Hepatitis B Virus Infection // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2015. – Vol. 13, N 11. – P. 1984-1992.

44. Chen C.H., Hung C.H., Wang J.H. 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. – Vol. 24, N 9. – P. 997-1003.

45. Chen C.H., Lu S.N., Hung C.H. The role of hepatitis B surface antigen quantification in predicting HBsAg loss and HBV relapse after discontinuation of lamivudine treatment // *J. Hepatol.* – 2014. – Vol. 61, N 3. – P. 515-522.

46. Chen G.F., Wang C., Lau G. Treatment of chronic hepatitis B infection-2017 // *Liver Int.* – 2017. – Vol. 37. – P. 59-66.

47. Chen L., Cheng C., Chen B. Cumulative incidence and risk factors of creatine kinase elevation associated with telbivudine // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2016. – Vol. 72, N 2. – P. 235-241.

48. Chi H., Hansen B.E., Yim C., et al. Reduced risk of relapse after long-term nucleos(t)ide analogue consolidation therapy for chronic hepatitis B // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2015. – Vol. 41, N 9. – P. 867-876.

49. Chi H., Li Z., Hansen B.E. Serum level of antibodies against hepatitis B core protein is associated with clinical relapse after discontinuation of nucleos(t)ide analogue therapy // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2019. – Vol. 17, N 1. – P. 182-191.

50. Chien R., Peng C., Kao J., et al. Higher adherence with 3-year entecavir

treatment than lamivudine or telbivudine in treatment-naïve Taiwanese patients with chronic hepatitis B // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2014. – Vol. 29, N 1. – P. 185-192.

51. Chien T.L., Wang J.H., Kee K.M. Factors predicting HBsAg seroclearance and alanine transaminase elevation in HBeAg-negative hepatitis B virus-infected patients with persistently normal liver function // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, N 12. – P. 1-13.

52. Cho H., Cho Y., Cho E.J. Tenofovir-associated nephrotoxicity in patients with chronic hepatitis B: two cases // *Clin. Mol. Hepatol.* – 2016. – Vol. 22, N 2. – P. 286-291.

53. Cho J., Sohn W., Sinn D. Long-term real-world entecavir therapy in treatment-naïve hepatitis B patients: base-line hepatitis B virus DNA and hepatitis B surface antigen levels predict virologic response // *Korean J. Intern. Med.* – 2017. – Vol. 32, N 4. – P. 636-646.

54. Choi J.W., Kim S.H., Seo J.H., et al. Real world experience of telbivudine versus entecavir in patients with chronic hepatitis B, including long-term outcomes after treatment modification // *Yonsei Med. J.* – 2018. – Vol. 59, N 3. – P. 383-388.

55. Chotiyaputta W., Hongthanakorn C., Oberhelman K. Adherence to nucleos(t)ide analogues for chronic hepatitis B in clinical practice and correlation with virological breakthroughs // *J. Viral Hepat.* – 2012. – Vol. 19, N 3. – P. 205-212.

56. Chotiyaputta W., Peterson C., Ditah F.A. Persistence and adherence to nucleos(t)ide analogue treatment for chronic hepatitis B // *J. Hepatol.* – 2011. – Vol. 54, N 1. – P. 12-18.

57. Chuang W.L., Agarwal K., Hwang J.S. Continued improvement in renal laboratory parameters in CHB patients treated with tenofovir alafenamide (TAF) compared with tenofovir disoproxil fumarate (TDF) over 96 weeks // *J. Hepatol.* – 2017. – Vol. 66, N 1. – P. S695.

58. Cornberg M., Wong V.W.S., Locarnini S. The role of quantitative hepatitis B surface antigen revisited // *J. Hepatol.* – 2017. – Vol. 66, N 2. – P. 398-411.

59. Dang S., Gao N., Zhang X. Rhabdomyolysis in a 48-year-old man with hepatitis B-induced cirrhosis // *Am. J. Med. Sci.* – 2011. – Vol. 342, N 1. – P. 73-75.

60. Eguchi H., Tsuruta M., Tani J. Hypophosphatemic Osteomalacia due to drug-induced Fanconi's syndrome associated with adefovir dipivoxil treatment for hepatitis B // *Intern. Med.* – 2014. – Vol. 53. – P. 233-237.

61. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. // *J. Hepatol.* – 2017. – Vol. 67, N 2. – P. 370-398.

62. European Association for the Study of the liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B // *J. Hepatol.* – 2009. – Vol. 50, N 2. – P. 227-242.

63. Falagas M.E., Zarkadoulia E.A., Pliatsika P.A. Socioeconomic status (SES) as a determinant of adherence to treatment in HIV infected patients: a systematic review of the literature // *Retrovirology.* – 2008. – Vol. 5. – P. 13-14.

64. Finsterer J., Ay L. Myotoxicity of telbivudine in pre-existing muscle damage // *Virol. J.* – 2010. – Vol. 7. – P. 323-324.

65. Fong T.-L., Tien A., Jo K.J., et al. Durability of hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B patients treated with entecavir or tenofovir // *Dig. Dis. Sci.* – 2015. – Vol. 60, N 11. – P. 3465-3472.

66. Ford N., Scourse R., Lemoine M., et al. Adherence to nucleos(t)ide analogue therapies for chronic hepatitis B infection: a systematic review and meta-analysis // *Hepatol. Commun.* – 2018. – Vol. 2, N 10. – P. 1160-1167.

67. Fried M.W., Piratvisuth T., Lau G.K.K., et al. HBeAg and hepatitis B virus DNA as outcome predictors during therapy with peginterferon alfa-2a for HBeAg-positive chronic hepatitis B // *Hepatology.* – 2008. – Vol. 47, N 2. – P. 428-434.

68. Fumaz C.R., Muñoz-Moreno J.A., Moltó J. Sustained antiretroviral treatment adherence in survivors of the pre-HAART era: attitudes and beliefs // *AIDS Care.* – 2008. – Vol. 20, N 7. – P. 796-805.

69. Fung S., Chuang W.L., Nishiguchi S. Smaller decreases in bone mineral density in chronic hepatitis B patients receiving tenofovir alafenamide compared with tenofovir disoproxil fumarate over 96 weeks // *J. Hepatol.* – 2017. – Vol. 66, N 1. – P. 691-692.

70. Fung S., Kwan P., Fabri M. Randomized comparison of Tenofovir disoproxil fumarate vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B // *Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 146, N 4. – P. 980-988.

71. Gane E.J., Wang Y., Liaw Y.-F., et al. Efficacy and safety of prolonged 3-year telbivudine treatment in patients with chronic hepatitis B // *Liver Int.* – 2011. – Vol. 31, N 5. – P. 676-684.

72. Gane E.J., Deray G., Liaw Y.-F., et al. Telbivudine improves renal function in patients with chronic hepatitis B // *Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 146, N 1. – P. 138-146.e5.

73. Gao Y., Li Y., Meng Q. Serum hepatitis B virus DNA, RNA, and HBsAg: which correlated better with intrahepatic covalently closed circular DNA before and after nucleos(t)ide analogue treatment? // *J. Clin. Microbiol.* – 2017. – Vol. 55, N 10. – P. 2972-2982.

74. Ge G.-H., Ye Y., Zhou X.-B., et al. Hepatitis B surface antigen levels of cessation of nucleos(t)ide analogs associated with virological relapse in hepatitis B surface antigen-negative chronic hepatitis B patients // *World J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21, N 28. – P. 8653-8659.

75. Giang L., Selinger C.P., Lee A.U. Evaluation of adherence to oral antiviral hepatitis B treatment using structured questionnaires // *World J. Hepatol.* – 2012. – Vol. 4, N 2. – P. 43-49.

76. Gish R.G., Lok A.S., Chang T. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B // *Gastroenterology*. – 2007. – Vol. 133, N 5. – P. 1437-1444.

77. Guidotti L.G., Isogawa M., Chisari F. V. Host-virus interactions in hepatitis B virus infection // *Curr. Opin. Immunol.* – 2015. – Vol. 36. – P. 61-66.

78. Hao C., Seng C., Lim G. When can we stop nucleoside analogues in patients with chronic hepatitis B? – 2017. – Vol. 37. – P. 52-58.

79. Hara T., Suzuki F., Kawamura Y. Long-term entecavir therapy results in falls in serum hepatitis B surface antigen levels and seroclearance in nucleos(t)ide-naïve

chronic hepatitis B patients // *J. Viral Hepat.* – 2014. – Vol. 21, N 11. – P. 802-808.

80. Haynes R.B., McDonald H.P., Garg A.X. Helping patients follow prescribed treatment clinical applications // *JAMA.* – 2002. – Vol. 288, N 22. – P. 2880-2883.

81. He D., Guo S., Zhu P., et al. Long-term outcomes after nucleos(t)ide analogue discontinuation in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2014. – Vol. 20, N 10. – P. O687-O693.

82. Hees S. Van, Bourgeois S., Vlierberghe H. Van. Stopping nucleos(t)ide analogue treatment in Caucasian hepatitis B patients after HBeAg seroconversion is associated with high relapse rates and fatal outcomes // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2018. – Vol. 47, N 8. – P. 1170-1180.

83. Hernández-Lain A., Guerrero A.M., Domínguez-González C. A novel RRM2B gene variant associated with Telbivudine-induced mitochondrial myopathy // *J. Neurol. Sci.* – 2015. – Vol. 358, N 1. – P. 481-483.

84. Hoe A.K.C., Fong L.Y. Bone scintigraphy and tenofovir-induced osteomalacia in chronic hepatitis B // *Nucl. Med. Mol. Imaging* (2010). – 2017. – Vol. 51, N 2. – P. 195-196.

85. Hosaka T., Suzuki F., Kobayashi M. Clearance of hepatitis B surface antigen during long-term nucleos(t)ide analog treatment in chronic hepatitis B: results from a nine-year longitudinal study // *J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 48, N 8. – P. 930-941.

86. Hou J.-L., Xu D., Shi G., et al. Long-term telbivudine treatment results in resolution of liver inflammation and fibrosis in patients with chronic hepatitis B // *Adv. Ther.* – 2015. – Vol. 32, N 8. – P. 727-741.

87. Hsu Y.-C., Mo L.-R., Chang C.-Y., et al. Association Between Serum Level of Hepatitis B Surface Antigen at End of Entecavir Therapy and Risk of Relapse in E Antigen–Negative Patients // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2016. – Vol. 14, N 10. – P. 1490-1498.

88. Hsu Y.C., Mo L.R., Chang C.Y. Association between serum level of hepatitis B surface antigen at end of entecavir therapy and risk of relapse in E antigen–negative patients // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2016. – Vol. 14, N 10. – P. 1490-1498.

89. Hwang H.S., Park C.W., Song M.J. Tenofovir-associated Fanconi syndrome

and nephrotic syndrome in a patient with chronic hepatitis B mono-infection // *Hepatology*. – 2015. – Vol. 62, N 4. – P. 1318-1320.

90. Idilman R., Gunsar F., Koruk M., et al. Long-term entecavir or tenofovir disoproxil fumarate therapy in treatment-naïve chronic hepatitis B patients in the real-world setting // *J. Viral Hepat.* – 2015. – Vol. 22, N 5. – P. 504-510.

91. Izumi N., Tsang O.T.Y., Ahn S.H., et al. Characterization Of Changes In FibroTest Values During Treatment With Tenofovir Alafenamide (TAF) Or tenofovir disoproxil fumarate (TDF) In Patients With CHB / Izumi, N., Tsang, O.T.Y., Ahn, S.H., et al. // *Hepatology*. – 2016. – Vol. 64. – P. 941A-942A.

92. Janssen H.L.A., Zonneveld M. van, Senturk H., et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial // *Lancet*. – 2005. – Vol. 365, N 9454. – P. 123-129.

93. Jeng W.J., Chen Y.C., Chien R.N. Incidence and predictors of HBsAg seroclearance after cessation of nucleos(t)ide analogue therapy in HBeAg negative chronic hepatitis B // *Hepatology*. – 2018. – Vol. 68, N 2. – P. 425-434.

94. Jeng W.J., Sheen I.S., Chen Y.C. Off-therapy durability of response to entecavir therapy in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients // *Hepatology*. – 2013. – Vol. 58, N 6. – P. 1888-1896.

95. Jiang J., Huang Z., He L., et al. Residual amount of HBV DNA in serum is related to relapse in chronic hepatitis B patients after cessation of nucleos(t)ide analogs // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 49, N 4. – P. 323-328.

96. Jin J., Sklar G.E., Min Sen Oh V. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective // *Ther. Clin. Risk Manag.* – 2008. – Vol. 4, N 1. – P. 269-286.

97. Jin J.L., Hu P., Lu J.H. Lactic acidosis during telbivudine treatment for HBV: A case report and literature review // *World J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 19, N 33. – P. 5575-5580.

98. Jones S.A., Hu J. Hepatitis B virus reverse transcriptase: diverse functions as classical and emerging targets for antiviral intervention // *Emerg. Microbes Infect.* – 2013. – Vol. 2, N 9. – P. 1-11.

99. Jun B.G., Lee S.H., Kim H.S., et al. Predictive factors for sustained remission after discontinuation of antiviral therapy in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B // *Korean J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 67, N 1. – P. 28-34.

100. Jung K.S., Park J.Y., Chon Y.E., et al. Clinical outcomes and predictors for relapse after cessation of oral antiviral treatment in chronic hepatitis B patients // *J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 51, N 8. – P. 830-839.

101. Jung W.J., Jang J.Y., Park W.Y. Effect of tenofovir on renal function in patients with chronic hepatitis B // *Medicine (Baltimore).* – 2018. – Vol. 97, N 7. – P. 1-7.

102. Ka-Ho Wong D., Seto W.K., Cheung K.S. Hepatitis B virus core-related antigen as a surrogate marker for covalently closed circular DNA // *Liver Int.* – 2016. – Vol. 37, N 7. – P. 995-1001.

103. Karakaya F., Özer S., Tüzün E.A. Discontinuation of lamivudine treatment in HBeAg- negative chronic hepatitis B: a pilot study with long- term follow-up // *Antivir. Ther.* – 2017. – Vol. 22, N 7. – P. 559-570.

104. Kayaaslan B., Akinci E., Ari A., et al. A long-term multicenter study: Entecavir versus Tenofovir in treatment of nucleos(t)ide analogue-naive chronic hepatitis B patients // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 42, N 1. – P. 40-47.

105. Kayaaslan B., Guner R. Adverse effects of oral antiviral therapy in chronic hepatitis B // *World J. Hepatol.* – 2017. – Vol. 9, N 5. – P. 227-241.

106. Kim E.H., Park H., Lee K.H. Two cases of telbivudine-induced myopathy in siblings with chronic hepatitis B // *Clin. Mol. Hepatol.* – 2013. – Vol. 19, N 1. – P. 82-86.

107. Kim G.A., Lim Y.S., An J. HBsAg seroclearance after nucleoside analogue therapy in patients with chronic hepatitis b: Clinical outcomes and durability // *Gut.* – 2014. – Vol. 63, N 8. – P. 1325-1332.

108. Kim H.R., Yim H.J., Kang S., et al. Efficacy of telbivudine compared with entecavir in hepatitis B virus-related cirrhosis: 2 year follow-up data // *Liver Int.* – 2015. – Vol. 35, N 3. – P. 860-869.

109. Kim J.H., Jung S.W., Byun S.S. Efficacy and safety of tenofovir in nucleos(t)ide-naïve patients with genotype C chronic hepatitis B in real-life practice // *Int. J. Clin. Pharm.* – 2015. – Vol. 37, N 6. – P. 1228-1234.

110. Kim M.N., Kim S.U., Kim B.K., et al. Long-term changes of liver stiffness values assessed using transient elastography in patients with chronic hepatitis B receiving entecavir // *Liver Int.* – 2014. – Vol. 34, N 8. – P. 1216-1223.

111. Kim S., Chul Hwang J., Lim S.G. Effect of virological response to entecavir on the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis B viral cirrhotic patients: comparison between compensated and decompensated cirrhosis // *Am. J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 109, N 8. – P. 1223-1233.

112. Kohler J.J., Hosseini S.H., Green E. Tenofovir renal proximal tubular toxicity is regulated by OAT1 and MRP4 transporters // *Lab. Invest.* – 2011. – Vol. 91, N 6. – P. 852-858.

113. Köklü S., Tuna Y., Gülşen M.T., et al. Long-term efficacy and safety of lamivudine, entecavir, and tenofovir for treatment of hepatitis B virus related cirrhosis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2013. – Vol. 11, N 1. – P. 88-94.

114. Koumbi L., Pollicino T., Raimondo G. Hepatitis B viral replication influences the expression of natural killer cell ligands // *Ann. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 29, N 3. – P. 348–357.

115. Kumar M., Jung S.Y., Hodgson A.J. Hepatitis B Virus Regulatory HBx Protein Binds to Adaptor Protein IPS-1 and Inhibits the Activation of Beta Interferon // *J. Virol.* – 2011. – Vol. 85, N 2. – P. 987-995.

116. Kuo L.-F., Lee C.-M., Hung C.-H., et al. High risk of hepatitis B virus reactivation in nucleos(t)ide analogue-induced hepatitis B e antigen seroconverters older than 40 years // *Dig. Dis. Sci.* – 2014. – Vol. 59, N 10. – P. 2580-2587.

117. Lampertico P., Soffredini R., Viganò M., et al. 755 5-year entecavir treatment in NUC-naive, field-practice patients with chronic hepatitis B showed excellent viral suppression and safety profile but no prevention of HCC in cirrhosis // *J. Hepatol.* – 2013. – Vol. 58. – P. S306-S307.

118. Lampertico P., Soffredini R., Yurdaydin C. Four years of tenofovir

monotherapy for NUC naive field practice European patients suppresses HBV replication in most patients with a favorable renal safety profile but does not prevent HCC in patients with or without cirrhosis // *Dig. Liver Dis.* – 2014. – Vol. 46. – P. 14-15.

119. Langley D.R., Walsh A.W., Baldick C.J. Inhibition of hepatitis B virus polymerase by entecavir // *J. Virol.* – 2007. – Vol. 81, N 8. – P. 3992-4001.

120. Lee H.W., Lee H.J., Hwang J.S. Lamivudine maintenance beyond one year after HBeAg seroconversion is a major factor for sustained virologic response in HBeAg-positive chronic hepatitis B // *Hepatology.* – 2009. – Vol. 51, N 2. – P. 1-3.

121. Lee J.M., Ahn S.H., Kim H.S. Quantitative hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen titers in prediction of treatment response to entecavir // *Hepatology.* – 2011. – Vol. 53, N 5. – P. 1486-1493.

122. Lee M., Keeffe E.B. Study of adherence comes to the treatment of chronic hepatitis B // *J. Hepatol.* – 2011. – Vol. 54, N 1. – P. 6-8.

123. Lee M.H., Lee D.M., Kim S.S. Correlation of serum hepatitis B surface antigen level with response to entecavir in naive patients with chronic hepatitis B // *J. Med. Virol.* – 2011. – Vol. 1186. – P. 1178-1186.

124. Li G., Wu J., Zhang X.J. Hepatitis B surface antigen inhibits MICA and MICB expression via induction of cellular miRNAs in hepatocellular carcinoma cells // *Carcinogenesis.* – 2013. – Vol. 35, N 1. – P. 155-163.

125. Liaw Y., Gane E., Leung N. 2-Year GLOBE Trial Results: Telbivudine Is Superior to Lamivudine in Patients With Chronic Hepatitis B // *Gastroenterology.* – 2009. – Vol. 136, N 2. – P. 486-495.

126. Lieveld F.I., Vlerken L.G. van, Siersema P.D., Erpecum K.J. van. Patient adherence to antiviral treatment for chronic hepatitis B and C: a systematic review // *Ann. Hepatol.* – 2013. – Vol. 12, N 3. – P. 380-391.

127. Lim S.S., Liao H.T., Tsai C.Y. Telbivudine associated mitochondrial myopathy // *Liver Int.* – 2018. – Vol. 38, N 6. – P. 1139-1140.

128. Lin C.L., Kao J.H. Natural history of acute and chronic hepatitis B: The role of HBV genotypes and mutants // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2017. – Vol.

31, N 3. – P. 249-255.

129. Lingala S., Lau D.T.Y., Koh C. Long-term lamivudine therapy in chronic hepatitis B // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2016. – Vol. 44, N 4. – P. 380-389.

130. Liu H., Wang X., Yang Z., et al. Telbivudine versus entecavir for nucleos(t)ide-naïve HBeAg-positive chronic hepatitis B: a meta-analysis // *Am. J. Med. Sci.* – 2014. – Vol. 347, N 2. – P. 131-138.

131. López Centeno B., Collado Borrell R., Pérez Encinas M. Comparison of the effectiveness and renal safety of tenofovir versus entecavir in patients with chronic hepatitis B // *Farm. Hosp.* – 2016. – Vol. 40, N 4. – P. 279-286.

132. Luo J., Li X., Wu Y., et al. Efficacy of entecavir treatment for up to 5 years in nucleos(t)ide-naïve chronic hepatitis B patients in real life // *Int. J. Med. Sci.* – 2013. – Vol. 10, N 4. – P. 427-433.

133. Ma W.-M., Lee X., Liu Y., Yuan J. Multivariate analysis of serum creatine kinase elevations during 3 years telbivudine therapy for 218 patients with chronic hepatitis B // *Hepatology.* – 2011. – Vol. 54, N 4. – P. 1056A.

134. Magalhães-Costa P., Matos L., Barreiro P. Fanconi syndrome and chronic renal failure in a chronic hepatitis B monoinfected patient treated with tenofovir // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* – 2015. – Vol. 107. – P. 512-514.

135. Mak L.Y., Seto W.K., Fung J. Novel developments of hepatitis B: treatment goals, agents and monitoring tools // *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* – 2019. – Vol. 12, N 2. – P. 109-120.

136. Mak L.Y., Seto W.K., Lai C.L. DNA polymerase inhibitors for treating hepatitis B: a safety evaluation // *Expert Opin. Drug Saf.* – 2016. – Vol. 15, N 3. – P. 383-392.

137. Mallet V., Schwarzinger M., Vallet-Pichard A. Effect of Nucleoside and Nucleotide Analogues on Renal Function in Patients With Chronic Hepatitis B Virus Mono-infection // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2015. – Vol. 13, N 6. – P. 1181-1188.

138. Marcellin P., Gane E., Buti M. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up

study // *Lancet*. – 2013. – Vol. 381, N 9865. – P. 468-475.

139. Marcellin P., Heathcote E.J., Buti M. Tenofovir Disoproxil Fumarate versus Adefovir Dipivoxil for chronic hepatitis B // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359, N 23. – P. 2442-2455.

140. Marcellin P., Zoulim F., Hézode C. Effectiveness and safety of tenofovir disoproxil fumarate in chronic hepatitis B: a 3-Year, prospective, real-world study in France // *Dig. Dis. Sci.* – 2016. – Vol. 61, N 10. – P. 3072-3083.

141. Martinot M., Asselah T., Marcellin P. HBsAg quantification to predict natural history and treatment outcome in chronic hepatitis B patients // *Clin. Liver Dis.* – 2013. – Vol. 17. – P. 399-412.

142. Mason W.S., Gill U.S., Litwin S. HBV DNA integration and clonal hepatocyte expansion in chronic hepatitis B patients considered immune tolerant // *Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 151, N 5. – P. 986-998.

143. Matthews G. V, Seaberg E.C., Avihingsanon A. Patterns and causes of suboptimal response to tenofovir-based therapy in individuals coinfecting with HIV and hepatitis B virus // *Clin. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 56, N 9. – P. 87-94.

144. Matthews S.J. Telbivudine for the management of chronic hepatitis B virus infection // *Clin. Ther.* – 2007. – Vol. 29, N 12. – P. 2635-2653.

145. Menéndez-Arias L., Álvarez M., Pacheco B. Nucleoside/nucleotide analog inhibitors of hepatitis B virus polymerase: mechanism of action and resistance // *Curr. Opin. Virol.* – 2014. – Vol. 8. – P. 1-9.

146. Min I.S., Lee C.H., Shin I.S. Treatment outcome and renal safety of 3-year tenofovir disoproxil fumarate therapy in chronic hepatitis B patients with preserved glomerular filtration rate // *Gut Liver*. – 2019. – Vol. 13, N 1. – P. 93-103.

147. Moyle J., Graeme, Stellbrink H.J. 96-Week results of abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, plus efavirenz, in antiretroviral-naive, HIV-1-infected adults: ASSERT study // *Antivir. Ther.* – 2013. – Vol. 18. – P. 905-913.

148. Muqit M.K.M., Stanga P.E., Vilar F.J. Presumed entecavir-induced ocular toxicity // *Eye*. – 2011. – Vol. 25, N 12. – P. 1665-1668.

149. Murakami E., Wang T., Park Y. Implications of efficient hepatic delivery by

tenofovir alafenamide (GS-7340) for hepatitis B virus therapy // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2015. – Vol. 59, N 6. – P. 3563-3569.

150. Nagle M.A., Truong D.M., Dnyanmote A. V. Analysis of three-dimensional systems for developing and mature kidneys clarifies the role of OAT1 and OAT3 in antiviral handling // *J. Biol. Chem.* – 2011. – Vol. 286, N 1. – P. 243-251.

151. Ogawa E., Furusyo N., Nguyen M.H. Tenofovir alafenamide in the treatment of chronic hepatitis B: design, development, and place in therapy // *Drug Des. Devel. Ther.* – 2017. – Vol. 11. – P. 3197-3204.

152. Ono A., Suzuki F., Kawamura Y., et al. Long-term continuous entecavir therapy in nucleos(t)ide-naïve chronic hepatitis B patients // *J. Hepatol.* – 2012. – Vol. 57, N 3. – P. 508-514.

153. Osborn M.K. Safety and efficacy of telbivudine for the treatment of chronic hepatitis B // *Ther. Clin. Risk Manag.* – 2009. – Vol. 5. – P. 789-798.

154. Osterberg L., Blaschke T. Adherence to Medication // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353, N 5. – P. 487-497.

155. Pan H.Y., Pan H.Y., Song W.Y. Long-term outcome of telbivudine versus entecavir in treating higher viral load chronic hepatitis B patients without cirrhosis // *J. Viral Hepat.* – 2017. – Vol. 24. – P. 29-35.

156. Pan X., Zhang K., Yang X., et al. Relapse rate and associated-factor of recurrence after stopping NUCs therapy with different prolonged consolidation therapy in HBeAg positive CHB patients // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, N 7. – P. e68568-e68568.

157. Papatheodoridis G., Vlachogiannakos I., Cholongitas E., et al. Discontinuation of oral antivirals in chronic hepatitis B: A systematic review // *Hepatology.* – 2016. – Vol. 63, N 5. – P. 1481-1492.

158. Papatheodoridis G. V, Rigopoulou E.I., Papatheodoridi M. DARING-B: discontinuation of effective entecavir or tenofovir disoproxil fumarate long-term therapy before HBsAg loss in non-cirrhotic HBeAg-negative chronic hepatitis B // *Antivir. Ther.* – 2018. – Vol. 23, N 8. – P. 677-685.

159. Park J.W., Kwak K.M., Kim S.E., et al. Comparison of the long-term

efficacy between entecavir and tenofovir in treatment-naïve chronic hepatitis B patients // *BMC Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 17, N 1. – P. 39.

160. Paterson D.L., Swindells S., Mohr J. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection // *Ann. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 133. – P. 21-30.

161. Patwardhan V.R., Sengupta N., Bonder A., et al. Treatment cessation in noncirrhotic, e-antigen negative chronic hepatitis B is safe and effective following prolonged anti-viral suppression with nucleosides/nucleotides // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2014. – Vol. 40, N 7. – P. 804-810.

162. Peng J., Yin J., Cai S. Factors associated with adherence to nucleos(t)ide analogs in chronic hepatitis B patients: results from a 1-year follow-up study // *Patient Prefer. Adherence.* – 2015. – Vol. 9. – P. 41-45.

163. Pérez-Cameo C., Pons M., Esteban R. New therapeutic perspectives in HBV: When to stop NAs // *Liver Int.* – 2014. – Vol. 34. – P. 146-153.

164. Perrillo R.P., Schiff E.R., Davis G.L., et al. A randomized, controlled trial of interferon alfa-2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – Vol. 323, N 5. – P. 295-301.

165. Pilli S., Lip P.L. Reversible retinal toxicity in early oral Entecavir therapy for hepatitis-B infection // *Eye.* – 2018. – Vol. 32, N 11. – P. 1792-1794.

166. Polis S., Zablotska-Manos I., Zekry A. Adherence to hepatitis B antiviral therapy: A qualitative study // *Gastroenterol. Nurs.* – 2017. – Vol. 40, N 3. – P. 239-246.

167. Puskas C.M., Forrest J.I., Parashar S. Women and Vulnerability to HAART Non-Adherence : A Literature Review of Treatment Adherence by Gender from 2000 to 2011 // *Curr. HIV/AIDS Rep.* – 2011. – Vol. 8, N 4. – P. 277-287.

168. Ramon I., Kleynen P., Body J.J. Fibroblast growth factor 23 and its role in phosphate homeostasis // *Eur. J. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 162, N 1. – P. 1-10.

169. Ridruejo E. Treatment of chronic hepatitis B in clinical practice with entecavir or tenofovir // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, N 23. – P. 7169-7180.

170. Riveiro-Barciela M., Tabernero D., Calleja J.L. Effectiveness and Safety of Entecavir or Tenofovir in a Spanish Cohort of Chronic Hepatitis B Patients: Validation of the Page-B Score to Predict Hepatocellular Carcinoma // *Dig. Dis. Sci.* – 2017. – Vol. 62, N 3. – P. 784-793.

171. Rodriguez-Novoa S., Garcia-Samaniego J., Prieto M. Altered underlying renal tubular function in patients with chronic hepatitis B receiving nucleos(t)ide analogs in a real-world setting the MENTE study // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 50, N 9. – P. 779-789.

172. Romero Díaz-Maroto V., Cuervo M., Ángel Rodríguez Sagrado M. Adherence to entecavir for chronic hepatitis B and correlation with effectiveness // *Farm. Hosp.* – 2015. – Vol. 39. – P. 378-381.

173. Russel F.G.M., Koenderink J.B., Masereeuw R. Multidrug resistance protein 4 (MRP4/ABCC4): a versatile efflux transporter for drugs and signalling molecules // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2008. – Vol. 29, N 4. – P. 200-207.

174. Saeedi R., Mojebi A., K. Sandhu S. Lamivudine, entecavir, or tenofovir treatment of hepatitis B infection: effects on calcium, phosphate, FGF23 and indicators of bone metabolism // *Ann. Hepatol.* – 2017. – Vol. 16, N 2. – P. 207-214.

175. Sarin S.K., Kumar M., Lau G.K. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update // *Hepatol. Int.* – 2015. – Vol. 10, N 1. – P.1-98.

176. Sato S., Li K., Kameyama T. The RNA Sensor RIG-I Dually Functions as an Innate Sensor and Direct Antiviral Factor for Hepatitis B Virus // *Immunity.* – 2015. – Vol. 42, N 1. – P. 123-132.

177. Seto W.-K., Wong D.K.-H., Fung J., et al. Reduction of hepatitis B surface antigen levels and hepatitis B surface antigen seroclearance in chronic hepatitis B patients receiving 10 years of nucleoside analogue therapy // *Hepatology.* – 2013. – Vol. 58, N 3. – P. 923-931.

178. Seto W.K., Cheung K.S., Wong D.K.H. Hepatitis B surface antigen seroclearance during nucleoside analogue therapy: surface antigen kinetics, outcomes, and durability // *J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 51, N 5. – P. 487-495.

179. Seto W.K., Josun Hui A., Wong V. Treatment cessation of entecavir in Asian patients with hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B: A multicentre prospective study // *Gut*. – 2014. – Vol. 64, N 4. – P. 667-672.

180. Sheppard-Law S., Zablotska-Manos I., Kermeen M., et al. Factors associated with non-adherence to HBV antiviral therapy // *Antivir. Ther.* – 2018. – Vol. 23, N 5. – P. 425-433.

181. Shimizu Y., Hiraoka A., Yamago H. Hypophosphatemia in patients with hepatitis B virus infection undergoing long-term adefovir dipivoxil therapy // *Hepatol. Res.* – 2014. – Vol. 44, N 11. – P. 1081-1087.

182. Shin J.W., Jung S.W., Lee S.B., et al. Medication nonadherence increases hepatocellular carcinoma, cirrhotic complications, and mortality in chronic hepatitis B patients treated with entecavir // *Am. J. Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 113, N 7. – P. 998-1008.

183. Sik Jung K., Park J.Y., Eun Chon Y. Clinical outcomes and predictors for relapse after cessation of oral antiviral treatment in chronic hepatitis B patients // *J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 51, N 8. – P. 830-839.

184. Sogni P., Patrizia Carrieri M., Fontaine H. The role of adherence in virological suppression in patients receiving anti-HBV analogues // *Antivir. Ther.* – 2011. – Vol. 17. – P. 395-400.

185. Sriprayoon T., Mahidol C., Ungtrakul T., et al. Efficacy and safety of entecavir versus tenofovir treatment in chronic hepatitis B patients: A randomized controlled trial // *Hepatol. Res.* – 2017. – Vol. 47, N 3. – P. E161-E168.

186. Standring D., G Bridges E., Placidi L. Antiviral -L-nucleosides specific for hepatitis B virus infection // *Antivir. Chem. Chemother.* – 2001. – Vol. 12. – P. 119-129.

187. Suh Y.S., Chun D. Il, Choi S.W. Pathologic femoral fracture due to tenofovir-induced Fanconi syndrome in patient with chronic hepatitis B: A case report // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol. 96, N 46. – P. 1-4.

188. Sun J., Xie Q., Tan D., et al. The 104-week efficacy and safety of telbivudine-based optimization strategy in chronic hepatitis B patients: A randomized,

controlled study // *Hepatology*. – 2014. – Vol. 59, N 4. – P. 1283-1292.

189. Tchesnokov E.P., Obikhod A., Schinazi R.F. Delayed chain termination protects the anti-hepatitis B virus drug entecavir from excision by HIV-1 reverse transcriptase // *J. Biol. Chem.* – 2008. – Vol. 283, N 49. – P. 34218-34228.

190. Terrault N.A., Bzowej N.H., Chang K.-M., et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B // *Hepatology*. – 2016. – Vol. 63, N 1. – P. 261.

191. Terrault N.A., Lok A.S.F., McMahon B.J. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance // *Hepatology*. – 2018. – Vol. 67, N 4. – P. 1560-1599.

192. Tjwa E.T.T.L., Oord G.W. van, Hegmans J.P. Viral load reduction improves activation and function of natural killer cells in patients with chronic hepatitis B // *J. Hepatol.* – 2011. – Vol. 54, N 2. – P. 209-218.

193. Trinh S., Le A.K., Chang E.T. Changes in Renal Function in Patients with Chronic HBV Infection Treated With Tenofovir Disoproxil Fumarate vs Entecavir // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2019. – Vol. 17, N 5. – P. 948-956.

194. Tsai K.N., Kuo C.F., Ou J.H.J. Mechanisms of Hepatitis B Virus Persistence // *Trends Microbiol.* – 2018. – Vol. 26, N 1. – P. 33-42.

195. Tsai M.-C., Chen C.-H., Hung C.-H., et al. A comparison of efficacy and safety of 2-year telbivudine and entecavir treatment in patients with chronic hepatitis B: a match–control study // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2014. – Vol. 20, N 2. – P. O90-O100.

196. Tsai M.-C., Lee C.-M., Chiu K.-W., et al. A comparison of telbivudine and entecavir for chronic hepatitis B in real-world clinical practice // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2012. – Vol. 67, N 3. – P. 696-699.

197. Tsai M.-C., Chen C.-H., Tseng P.-L., et al. Comparison of renal safety and efficacy of telbivudine, entecavir and tenofovir treatment in chronic hepatitis B patients: real world experience // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2016. – Vol. 22, N 1. – P. 95.e1-95.e7.

198. Tsai M.C., Yu H.C., Hung C.H. Comparing the efficacy and clinical outcome of telbivudine and entecavir naive patients with hepatitis B virus-related

compensated cirrhosis // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2014. – Vol. 29. – P. 568-575.

199. Tseng T.C., Liu C.J., Chen C.L. Higher lifetime chance of spontaneous surface antigen loss in hepatitis B carriers with genotype C infection // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2015. – Vol. 41, N 10. – P. 949-960.

200. Tütüncü E.E., Güner R., Gürbüz Y. Adherence to Nucleoside/Nucleotide Analogue Treatment in Patients with Chronic Hepatitis B // *Balkan Med. J.* – 2017. – Vol. 34, N 6. – P. 540-545.

201. Udompap P., Kim D., Ahmed A. Longitudinal trends in renal function in chronic hepatitis B patients receiving oral antiviral treatment // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2018. – Vol. 48, N 11. – P. 1282-1289.

202. VanWert A.L., Gionfriddo M.R., Sweet D.H. Organic anion transporters: discovery, pharmacology, regulation and roles in pathophysiology // *Biopharm. Drug Dispos.* – 2010. – Vol. 31, N 1. – P. 1-71.

203. Vlerken L.G. van, Arends P., Lieveld F.I. Real life adherence of chronic hepatitis B patients to entecavir treatment // *Dig. Liver Dis.* – 2015. – Vol. 47, N 7. – P. 577-583.

204. Wang C., Tseng K., Hsieh T. Assessing the Durability of Entecavir-Treated Hepatitis B Using Quantitative HBsAg // *Am. J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 111, N 9. – P. 1286-1294.

205. Wang C.C., Tseng T.C., Wang P.C. Baseline hepatitis B surface antigen quantitation can predict virologic response in entecavir-treated chronic hepatitis B patients // *J. Formos. Med. Assoc.* – 2013. – Vol. 113, N 11. – P. 786-793.

206. Wang H.M., Hung C.H., Lee C.M. Three-year efficacy and safety of tenofovir in nucleos(t)ide analog-naïve and nucleos(t)ide analog-experienced chronic hepatitis B patients // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2016. – Vol. 31, N 7. – P. 1307-1314.

207. Wang J., Du L., Zhu X., et al. The predictive value of early indicators for HBeAg seroconversion in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with Telbivudine treatment for 104 weeks // *Indian J. Med. Microbiol.* – 2015. – Vol. 33, N 5. – P. 20.

208. Wang J.L., Du X.F., Chen S.L. Histological outcome for chronic hepatitis B

patients treated with entecavir vs lamivudine-based therapy // *World J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21, N 32. – P. 9598-9606.

209. Wang M.L., Chen E.Q., Tao C.M. Pronounced decline of serum HBsAg in chronic hepatitis B patients with long-term effective nucleos(t)ide analogs therapy // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 52, N 12. – P. 1420-1426.

210. Wang S., Chen Z., Hu C. Hepatitis B Virus Surface Antigen Selectively Inhibits TLR2 Ligand-Induced IL-12 Production in Monocytes/Macrophages by Interfering with JNK Activation // *J. Immunol.* – 2013. – Vol. 190, N 10. – P. 5142-5151.

211. Wang Y., Thongsawat S., Gane E.J., et al. Efficacy and safety of continuous 4-year telbivudine treatment in patients with chronic hepatitis B // *J. Viral Hepat.* – 2013. – Vol. 20, N 4. – P. e37-e46.

212. Wei L., Kao J.H. Benefits of long-term therapy with nucleos(t)ide analogues in treatment-naïve patients with chronic hepatitis B // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2017. – Vol. 33, N 3. – P. 495-504.

213. Wong D.K.H., Cheung A.M., O'Rourke K., et al. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B // *Ann. Intern. Med.* – 1993. – Vol. 119, N 4. – P. 312-323.

214. Wu I.T., Hu T.H., Hung C.H. Comparison of the efficacy and safety of entecavir and tenofovir in nucleos(t)ide analogue-naïve chronic hepatitis B patients with high viraemia: a retrospective cohort study // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2017. – Vol. 23, N 7. – P.464-469.

215. Xu K., Liu L.-M., Farazi P.A., et al. Adherence and perceived barriers to oral antiviral therapy for chronic hepatitis B // *Glob. Health Action.* – 2018. – Vol. 11, N 1. – P. 1433987.

215. Yao C.C., Hung C.H., Hu T.H. Incidence and predictors of HBV relapse after cessation of nucleoside analogues in HBeAg-negative patients with HBsAg $\leq 200 \geq$ IU/mL // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol. 7, N 1. – P. 1-10.

217. Yao C.C., Lee C.M., Hung C.H. Combining age and HBsAg level predicts post-treatment durability of nucleos(t)ide analogue-induced HBeAg seroconversion // *J.*

Gastroenterol. Hepatol. – 2015. – Vol. 30, N 5. – P. 918-924.

218. Yeo Y.H., Ho H.J., Yang H.-I., et al. Factors associated with rates of HBsAg seroclearance in adults with chronic HBV infection: a systematic review and meta-analysis // *Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 156, N 3. – P. 635-646.e9.

219. Yuen M.F., Ka-Ho Wong D., Fung J. HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B in Asian patients: replicative level and risk of hepatocellular carcinoma // *Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 135. – P. 1192-1199.

220. Zhang Y., Hu P., Qi X., et al. A comparison of telbivudine and entecavir in the treatment of hepatitis B e antigen-positive patients: a prospective cohort study in China // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2016. – Vol. 22, N 3. – P. 287.e1-287.e9.

221. Zheng J., Deng M., Qiu X. Rhabdomyolysis, lactic acidosis, and multiple organ failure during telbivudine treatment for hepatitis B: a case report and review of the literature // *J. Med. Case Rep.* – 2017. – Vol. 11, N 1. – P. 331.

222. Zhou J., Liu Y.Y., Lian J.S. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil treatment for chronic hepatitis B Patients with genotypic resistance to other nucleoside analogues: a prospective study // *Chin. Med. J. (Engl.)*. – 2017. – Vol. 130, N 8. – P. 914-919.

223. Zlotnick A., Venkatakrishnan B., Tan Z. Core protein: A pleiotropic keystone in the HBV lifecycle // *Antiviral Res.* – 2015. – Vol. 121. – P. 82-93.

224. Zolnierok K.B.H., Dimatteo M.R. Physician communication and patient adherence to treatment: a meta-analysis // *Med. Care.* – 2009. – Vol. 47, N 8. – P. 826-834.

225. Zou X.J., Jiang X.Q., Tian D.Y. Clinical features and risk factors of creatine kinase elevations and myopathy associated with telbivudine // *J. Viral Hepat.* – 2011. – Vol. 18, N 12. – P. 892-896.

226. Zoulim F., Carosi G., Greenbloom S., et al. Quantification of HBsAg in nucleos(t)ide-naive patients treated for chronic hepatitis B with entecavir with or without tenofovir in the BE-LOW study // *J. Hepatol.* – 2015. – Vol. 62, N 1. – P. 56-63.