



Хроническая гепатит В вирусная инфекция: клиническая характеристика и противовирусная терапия

Д. В. Терешков¹, В. М. Мицура^{2,3}

¹Гомельская областная инфекционная клиническая больница, г. Гомель, Беларусь

²Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель, Беларусь

³Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. На основе изучения клинико-лабораторных параметров выделить группы пациентов с хронической гепатит В вирусной инфекцией (ВГВ-инфекция), нуждающихся в противовирусной терапии, и оценить эффективность применения тенофовира.

Материалы и методы. В исследование включено 234 пациента с различными формами хронической ВГВ-инфекции. Изучены клинические данные, лабораторные параметры крови (биохимический анализ крови, гемограмма, коагулограмма, вирусная нагрузка ДНК ВГВ), стадия фиброза печени.

Результаты. В настоящее время хронические формы ВГВ-инфекции чаще встречаются в возрастной группе 30–39 лет (35,5 %) и у лиц мужского пола (73,1 %). Пациенты с клинически значимым фиброзом печени (стадия F2 и выше) составляют 38,4 %, а с циррозом печени — 19,8 %. Доминируют HBeAg-негативные лица (86,8 %), они имеют менее выраженный цитолитический синдром ($p = 0,03$) и более низкий уровень ДНК ВГВ ($p < 0,001$), чем HBeAg-позитивные. HBsAg-негативная (латентная) форма хронической ВГВ-инфекции встречается у 1,3 % пациентов и может протекать с прогрессированием заболевания печени.

Заключение. Представлена клинико-лабораторная характеристика пациентов с хронической ВГВ-инфекцией, определены показания к проведению противовирусной терапии у 48,7 % пациентов. Противовирусная терапия с использованием тенофовира позволяет достичь биохимического и вирусологического ответа у большинства пациентов, однако в связи с ее неограниченной длительностью и высокой стоимостью критически важными являются вопросы приверженности к лечению.

Ключевые слова: вирус гепатита В, хронический гепатит В, цирроз печени, противовирусная терапия

Вклад авторов. Терешков Д.В.: концепция и дизайн исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор материала и создание базы образцов, статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение данных, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Мицура В.М.: редактирование, обсуждение данных, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Терешков ДВ, Мицура ВМ. Хроническая гепатит В вирусная инфекция: клиническая характеристика и противовирусная терапия. Проблемы здоровья и экологии. 2022;19(2):82–89. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-2-10>

Chronic hepatitis B virus infection: clinical characteristics and antiviral therapy

Dzmitry V. Tserashkou¹, Viktor M. Mitsura^{2,3}

¹Gomel Regional Infectious Clinical Hospital, Gomel, Belarus

²Republican Research and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

³Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. Based on the study of clinical and laboratory parameters, to identify groups of patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection who need antiviral therapy, and to evaluate the effectiveness of tenofovir treatment.

Materials and methods. The study group included 234 patients with various forms of chronic HBV infection. Clinical data, blood laboratory parameters (biochemical blood test, complete blood count, coagulogram, serum HBV DNA level), liver fibrosis stage were studied.

Results. Currently, chronic HBV infection is more common in the age group of 30-39 years (35.5%), and is more prevalent in males (73.1%). Advanced liver fibrosis (stage F2 and higher) was found in 38.4% of patients, and liver cirrhosis – in 19.8%. Patients were predominantly HBeAg-negative (86.8%), they had lower serum aminotransferase levels ($p=0.03$) and DNA HBV viral load ($p<0.001$) as compared with HBeAg-positive ones. HBeAg-negative (occult) chronic HBV infection is detected in 1.3% patients and may occur with progressing liver disease.

Conclusion. The clinical and laboratory characteristics of the patients with chronic HBV infection have been presented, indications for antiviral therapy in 48.7% of the patients have been determined. Antiviral tenofovir therapy allows to achieve a biochemical and virological response in most patients, but due to its indefinite duration and high cost, the question of adherence to the therapy is crucial.

Keywords: *hepatitis B virus, chronic hepatitis B, liver cirrhosis, antiviral therapy*

Author contributions. Tserashkou D.V.: research concept and design, reviewing publications on the topic of the article, collecting material and creating a sample database, statistical data processing, editing, discussing data, checking critical content, approving the manuscript for publication; Mitsura V.M.: editing, discussing data, checking critical content, approving the manuscript for publication.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Tserashkou DV, Mitsura VM. Chronic hepatitis B virus infection: clinical characteristics and antiviral therapy. *Health and Ecology Issues*. 2022;19(2):82–89. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-2-10>

Введение

Вирус гепатита В (ВГВ) все еще остается одной из основных причин острого и хронического гепатита во всем мире. Маркер инфицированности — поверхностный антиген ВГВ (HBsAg) — выявляется у 3,5 % населения земного шара, такие люди являются группой риска развития цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [1]. У пациентов с хроническим гепатитом В (ХГВ), которые не получают этиотропное лечение, совокупная частота развития ЦП в течение 5 лет составляет 8–20 %, его декомпенсации в последующие 5 лет — 20 % [2].

В основе патогенеза хронической ВГВ-инфекции лежит взаимодействие иммунной системы хозяина с размножающимся вирусом [3]. Европейская ассоциация по изучению болезней печени (EASL) в 2017 г. предложила классификацию хронической ВГВ-инфекции, которая основана на наличии/отсутствии HBeAg, количестве ДНК ВГВ в крови (вирусная нагрузка), уровнях аланинаминотрансферазы (АЛТ), а также наличии/отсутствии воспалительных изменений в печени при гистологическом исследовании [4]:

Фаза 1. *HBeAg-положительная хроническая ВГВ-инфекция* характеризуется наличием HBeAg в сыворотке крови, высокой вирусной нагрузкой и стойко нормальным уровнем АЛТ при отсутствии воспалительных изменений и фиброза в ткани печени [2, 5].

Фаза 2. *HBeAg-положительный ХГВ*, при котором отмечается сочетание высокой вирусной нагрузки и выявления HBeAg с высокими значениями АЛТ. В печени выражены воспаление и фиброз [6].

Фаза 3. *HBeAg-негативная хроническая ВГВ-инфекция* характеризуется наличием в сыворотке антител к HBeAg (анти-HBe), низкой вирусной нагрузкой (до 2000 МЕ/мл, реже — от 2000 до 20000 МЕ/мл) при нормальных уровнях АЛТ. Гистологически в печени минимальные воспалительные изменения и начальный фиброз [7].

Фаза 4. *HBeAg-негативный ХГВ* — при отсутствии в сыворотке HBeAg (чаще всего выявляются антитела к нему, анти-HBe) вирусная нагрузка повышена, что сопровождается увеличением уровней АЛТ. В ткани печени воспаление и фиброз [2, 6].

Фаза 5. *HBsAg-негативная фаза* или скрытая (латентная, оккультная) ВГВ-инфекция, часто своевременно не выявляется из-за отсутствия в сыворотке HBsAg, при этом обнаруживаются антитела к сердцевинному антигену ВГВ (анти-HBc_{cor}), уровни АЛТ не повышены. ДНК ВГВ в сыворотке крови выявляется не всегда, но присутствует в ткани печени. В большинстве случаев течение малосимптомное, хотя возможны и случаи прогрессирования с развитием ЦП и ГЦК, особенно при иммуносупрессии [8].

Противовирусная терапия (ПВТ) хронической ВГВ-инфекции позволяет повысить выживаемость пациентов, предотвратить развитие ЦП и ГЦК. Она назначается с учетом трех критериев: уровней вирусной нагрузки и АЛТ, стадии фиброза печени. Существуют два основных варианта лечения пациентов с ХГВ: терапия с применением нуклеоз(т)идных аналогов (НА) и пегилированного интерферона альфа (Пег-ИФН- α) [4, 9, 10]. Препаратами выбора являются НА с высоким порогом лекарственной резистентности

(тенофовир, энтекавир) [11], основными преимуществами которых являются высокая и длительная противовирусная эффективность, а также благоприятный профиль безопасности [12, 13]. ПВТ с применением Пег-ИФН- α является альтернативной и может использоваться при необходимости проведения короткого курса лечения [4, 14].

Цель исследования

На основе изучения клинико-лабораторных параметров выделить группы пациентов с хронической ВГВ-инфекцией, нуждающихся в противовирусной терапии, и оценить эффективность применения тенофовира.

Материалы и методы

Проанализированы клинико-лабораторные данные 234 пациентов с хронической ВГВ-инфекцией, проходивших лечение в Гомельской областной инфекционной клинической больнице в 2013–2020 гг. Все пациенты дали информированное письменное согласие на участие в исследовании. При включении в исследование пациенты не получали ПВТ. У 16 пациентов ПВТ проводилась ранее (ламивудином — 11 чел., Пег-ИФН- α — 3 чел., в разные периоды Пег-ИФН- α и ламивудином — 1 чел., Пег-ИФН- α , ламивудином и энтекавиром — 1 чел.).

Биохимический анализ крови включал определение: АЛТ, аспартатаминотрансферазы (АСТ), билирубина, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), холестерина, щелочной фосфатазы, общего белка, альбумина, тимоловой пробы. Также выполнена гемограмма (тромбоциты, гемоглобин), оценивались протромбиновый индекс (ПТИ) и (или) международное нормализованное отношение (МНО).

Маркеры ВГВ-инфекции (HBsAg, HBeAg, анти-HBcor IgM, анти-HBcor IgG и анти-HBe IgG) определялись методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «Вектор-БЕСТ» (Россия).

У 231 пациента количественное определение ДНК ВГВ выполнено методом Real-Time ПЦР с использованием наборов «АмплиСенс HBV-Монитор-FL» (Россия).

Выраженность фиброза печени определялась у 167 пациентов с помощью фиброэластографии либо биопсии печени, с оценкой стадии фиброза по шкале METAVIR от F0 (отсутствие фиброза) до F4 (ЦП).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакетов MS Office Excel 2010 и

«Statistica», 10. Для анализа данных использовались непараметрические статистические критерии (тест Манна — Уитни, критерий χ^2), статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Характеристика пациентов, включенных в исследование: 171 мужчина (73,1 %) и 63 женщины (26,9 %) от 18 до 87 лет, средний возраст ($M \pm SD$) $40,9 \pm 14,1$ года. Возрастная структура пациентов: до 30 лет — 44 чел. (18,8 %), 30–39 лет — 83 чел. (35,5 %), 40–49 лет — 40 чел. (17,1 %), 50–59 лет — 41 чел. (17,5 %), 60 лет и старше — 26 чел. (11,1 %). Средний возраст мужчин ($40,1 \pm 13,4$ года) и женщин ($42,9 \pm 15,7$ года) статистически не различался ($p = 0,43$).

Распределение пациентов по стадии фиброза печени: F0 — 64 чел. (38,3 %), F1 — 39 чел. (23,3 %), F2 — 22 чел. (13,2 %), F3 — 9 чел. (5,4 %), F4 — 33 чел. (19,8 %). В группе пациентов с ЦП было 25 мужчин (75,8 %) и 8 женщин (24,2 %). Средний возраст пациентов с ЦП ($55,8 \pm 14,7$ года) был значимо выше, чем у пациентов без ЦП ($38,4 \pm 12,6$ года) ($p < 0,001$). В группе пациентов без ЦП при ультразвуковом исследовании гепатомегалия выявлена у 52 чел. (25,9 %), спленомегалия — у 15 чел. (7,5 %). Среди пациентов с ЦП по классификации Чайлд — Пью класс тяжести А имели 17 чел. (51,5 %), В — 7 чел. (21,2 %), С — 9 чел. (27,3 %). Асцит имели 10 пациентов (30,3 %), при этом у 5 человек асцит сочетался с гидротораксом (15,2 %). Варикозное расширение вен (ВРВ) пищевода выявлено у 18 пациентов (54,5 %): 1-й степени — 6 чел., 2-й степени — 8 чел., 3-й степени — 4 чел. У 3 пациентов со 2-й и 3-й степенью ВРВ пищевода отмечались пищеводные кровотечения в анамнезе. Среди пациентов с ЦП гепатомегалия отмечалась у 20 чел. (60,6 %), спленомегалия — у 22 чел. (66,7 %).

ДНК ВГВ выявлена у 228 пациентов (98,7 %), у 3 человек вирусная ДНК не определялась при положительном результате исследования на HBsAg, анти-HBcor IgG и анти-HBe IgG.

Проведен анализ лабораторных показателей пациентов с хронической ВГВ-инфекцией, для количественных переменных представлены медиана (Me), интерквартильный размах (25–75 %), процент отклонений от граничных значений параметров (таблица 1).

Таблица 1. Лабораторные параметры пациентов с хронической ВГВ-инфекцией
 Table 1. Laboratory parameters of the patients with chronic HBV infection

Лабораторный параметр (граничное значение)	Пациенты без ЦП (n = 201)		Пациенты с ЦП (n = 33)	
	значение Ме (25–75 %)	% отклонений	значение Ме (25–75 %)	% отклонений
Билирубин, мкмоль/л (> 20,5)	15,9 (11,6–22,1)	29,4	37,2 (25,0–68,9)	78,8
АЛТ, Е/л (> 40)	49,4 (26,7–95,8)	58,2	82,8 (45,0–173,0)	75,8
АСТ, Е/л (> 37)	31,3 (24,3–57,9)	41,3	113,7 (68,7–187,3)	96,9
Щелочная фосфатаза, Е/л (> 279)	162,1 (87,0–212,4)	7,0	219,7 (130,2–326,0)	36,4
ГГТ, Е/л (> 49)	26,3 (18,1–46,6)	23,9	57,9 (39,2–102,5)	57,6
Холестерин, ммоль/л (< 3,1)	4,8 (4,2–5,6)	2,0	3,9 (3,2–4,4)	21,2
Общий белок, г/л (< 65)	69,5 (65,9–73,0)	16,4	67,4 (64,6–71,8)	30,3
Альбумин, г/л (< 35)	42,2 (39,2–44,5)	2,0	33,5 (27,9–37,8)	57,6
Тимоловая проба, ед. (> 5)	2,7 (1,7–4,6)	20,4	8,8 (5,7–17,8)	78,8
Гемоглобин, г/л (< 120)	155 (145–163)	3,0	139 (120–146)	24,2
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л (< 180)	195 (167–234)	38,3	119 (72–136)	81,8
ПТИ (< 0,8)	0,89 (0,84–0,93)	9,9	0,76 (0,69–0,82)	66,7
МНО (> 1,2)	1,16 (1,08–1,23)	20,4	1,40 (1,29–1,61)	87,5
ДНК ВГВ, МЕ/мл (> 2000)	$1,1 \times 10^4$ (941– $1,6 \times 10^6$)	67,7	$2,2 \times 10^5$ (2418– $3,4 \times 10^7$)	75,8

Уровень АЛТ, превышающий верхнюю границу нормы (ВГН), зафиксирован у 25 пациентов (75,8 %) с ЦП и у 117 пациентов (58,2 %) без ЦП (синдром цитолиза). При этом в группе пациентов без ЦП уровень АЛТ до 2 ВГН отмечен у 56 чел. (27,9 %), уровень АЛТ выше 2 ВГН — у 61 чел. (30,3 %). Среди пациентов с ЦП снижение ПТИ имели 66,7 %, альбумина — 57,6 % и повышение МНО — 87,5 %, что свидетельствует о недостаточности белково-синтетической функции печени. Повышение тимоловой пробы, отражающей диспротеинемию, имели 78,8 % пациентов с ЦП. Часто отмечалась тромбоцитопения (81,8 %) как проявление синдрома гиперспленизма при ЦП. Уровень ДНК ВГВ выше 2000 МЕ/мл у пациентов с хронической ВГВ-инфекцией без ЦП, который является одним из критериев для определения показаний к ПВТ, зафиксирован в 67,7 % случаев, среди них в пределах 2000–20000 МЕ/мл — у 21,2 % пациентов, выше 20000 МЕ/мл — у 46,5 % пациентов.

Положительные результаты исследования на анти-НВсog IgG были у всех пациентов (100 %), НВsAg — у 231 чел. (98,7 %), НВеAg — у 31 чел. (13,2 %), анти-НВсog IgM — у 44 чел. (18,8 %), анти-НВе IgG — у 214 чел. (91,5 %). У 3 пациентов (1,3 %) НВsAg не выявлен, при этом результат исследования на анти-НВсog IgG, анти-НВе IgG и ДНК ВГВ был положительным (что соответствует НВsAg-негативной или латентной форме хронической ВГВ-инфекции). Необходимо отметить, что у одной пациентки с латентной формой хронической ВГВ-инфекции и ЦП класса А по классификации Чайлд — Пью в течение 3 лет отмечено прогрессирование заболевания печени с утяжелением ЦП до класса В за счет появления симптомов порто-системной энцефалопатии и асцита [12].

Проведено сравнение клинико-лабораторных показателей пациентов с НВеAg-положительной и НВеAg-негативной хронической ВГВ-инфекцией, данные представлены в виде Ме, интерквартильный размах (25–75 %) в таблице 2.

Таблица 2. Лабораторные показатели пациентов с HBeAg-положительной и HBeAg-негативной хронической ВГВ-инфекцией

Table 2. Laboratory parameters of the patients with HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic HBV-infection

Показатель	HBeAg-положительные (n = 31)	HBeAg-негативные (n = 203)	p
Возраст, лет	40 (21–51)	38 (31–51)	0,30
Билирубин, мкмоль/л	15,9 (9,2–24,5)	16,8 (12,5–25,4)	0,43
АЛТ, Е/л	77,9 (39,2–158,8)	49,0 (27,7–98,0)	0,03
АСТ, Е/л	59,3 (31,3–113,1)	34,7 (24,5–71,8)	0,01
Альбумин, г/л	39,8 (35,1–42,9)	41,9 (38,3–44,4)	0,05
Щелочная фосфатаза, Е/л	130,2 (70,2–237,8)	166,6 (96,8–222,0)	0,40
ГГТ, Е/л	27,8 (17,5–47,0)	28,3 (18,9–57,9)	0,64
Холестерин, ммоль/л	4,4 (3,9–5,3)	4,7 (4,1–5,6)	0,28
Тимоловая проба, ед.	3,6 (2,1–4,6)	2,8 (1,8–6,2)	0,49
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	185 (142–240)	190 (157–232)	0,71
ПТИ	0,86 (0,82–0,91)	0,88 (0,82–0,93)	0,29
МНО	1,24 (1,14–1,33)	1,18 (1,10–1,28)	0,14
ДНК ВГВ, МЕ/мл	$7,8 \times 10^7$ ($7,2 \times 10^5$ – 10^9)	6498 (675–294919)	< 0,001

Среди HBeAg-негативных пациентов мужчин было 75,4 %, среди HBeAg-положительных — 58,1 % ($\chi^2 = 4,09$, $p = 0,04$). При сравнении пациентов с HBeAg-положительной и HBeAg-негативной хронической ВГВ-инфекцией не выявлено различий по возрасту ($p = 0,30$) и частоте выраженного (стадии F2-F4) фиброза печени ($\chi^2 = 0,88$, $p = 0,35$). Уровень ДНК ВГВ среди HBeAg-положительных пациентов был значимо выше, чем у HBeAg-негативных ($p < 0,001$). HBeAg-положительные пациенты имели более высокие показатели печеночных трансаминаз ($p < 0,05$).

Согласно классификации EASL 2017 г. [4], по клиническим фазам хронической ВГВ-инфекции пациенты распределились следующим образом: 1) HBeAg-положительная хроническая ВГВ-инфекция — 7 чел. (3 %); 2) HBeAg-положительный ХГВ — 24 чел. (10,2 %); 3) HBeAg-негативная хроническая ВГВ-инфекция — 75 чел. (32,1 %); 4) HBeAg-негативный ХГВ — 125 чел. (53,4 %); 5) HBsAg-негативная ВГВ-инфекция — 3 чел. (1,3 %) (рисунок 1).

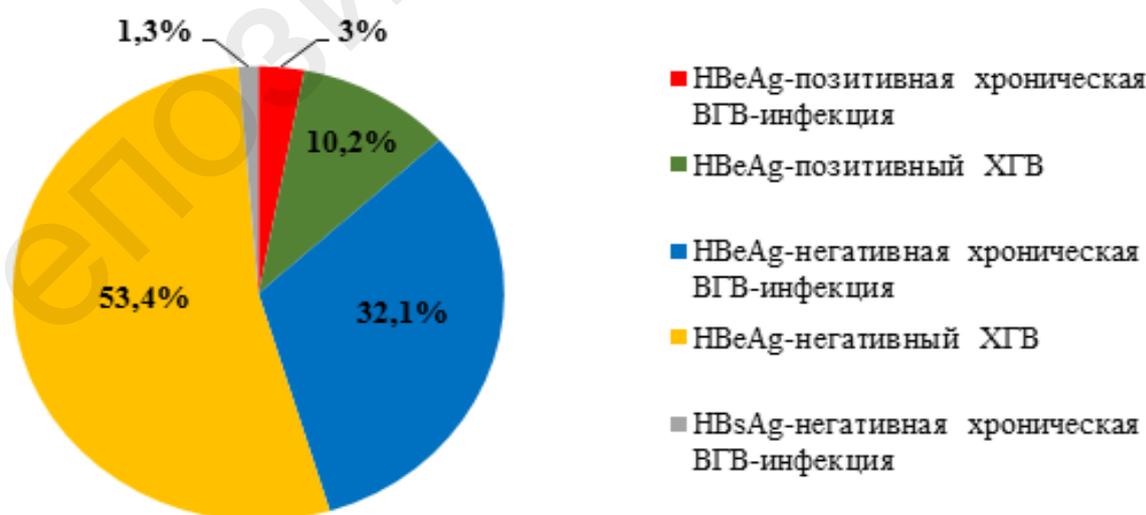


Рисунок 1. Распределение пациентов по клиническим фазам хронической ВГВ-инфекции
Figure 1. Distribution of the patients by the clinical phases of chronic HBV infection

Клиническим протоколом 2019 г. «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с хроническими вирусными гепатитами В и С», действующим в Республике Беларусь, определены следующие показания для назначения ПВТ: 1) уровень ДНК ВГВ более 2000 МЕ/мл, АЛТ выше ВГН, фиброз печени F2 и выше по шкале METAVIR; 2) уровень ДНК ВГВ более 20000 МЕ/мл, повышение АЛТ в 2 и более раза относительно ВГН вне зависимости от стадии фиброза; 3) семейный анамнез ГЦК или внепеченочные проявления ХГВ; 4) наличие ЦП при любом определяемом уровне ДНК ВГВ и независимо от уровня АЛТ. Среди всех пациентов была определена группа нуждающихся в ПВТ (учитывался уровень вирусной нагрузки ДНК ВГВ, уровень АЛТ, стадия фиброза печени). Показания к проведению ПВТ имели 114 пациентов (48,7 %, в том числе НВеАg-положительные — 10,2 %, НВеАg-отрицательные — 38,5 %). Еще 22 человека (9,4 %), которые имели уровень ДНК ВГВ выше 2000 МЕ/мл и повышенный уровень АЛТ в пределах до 2 ВГН, нуждались в контроле лабораторных показате-

лей в течение 3–6 месяцев для последующего решения о назначении ПВТ.

ПВТ тенофовиром была назначена 58 пациентам (13 НВеАg-положительным и 45 НВеАg-отрицательным). Средний возраст пациентов на момент начала ПВТ был $42,9 \pm 13,9$ года, Ме вирусной нагрузки ДНК ВГВ (25–75 %) составила $2,16 \times 10^7$ МЕ/мл ($2,07 \times 10^5$ – 10^8), Ме уровня АЛТ (25–75 %) — 96,8 Е/л (59,1–205,4). Отмечались случаи отказа пациентов от продолжения терапии в связи с отсутствием возможности приобрести препарат по финансовым причинам.

Были проанализированы показатели вирусной нагрузки ДНК ВГВ и АЛТ в течение 24 месяцев ПВТ тенофовиром у 27 пациентов (рисунок 2). В группе было 8 НВеАg-положительных пациентов (29,6 %) и 19 НВеАg-отрицательных (70,4 %); ЦП имели 5 пациентов (18,5 %). Исходный уровень лабораторных показателей представлен в формате Ме (25–75 %): вирусная нагрузка ДНК ВГВ — $2,2 \times 10^6$ МЕ/мл ($1,1 \times 10^5$ – $8,1 \times 10^7$), АЛТ — 85,2 Е/л (57,2–139,8).

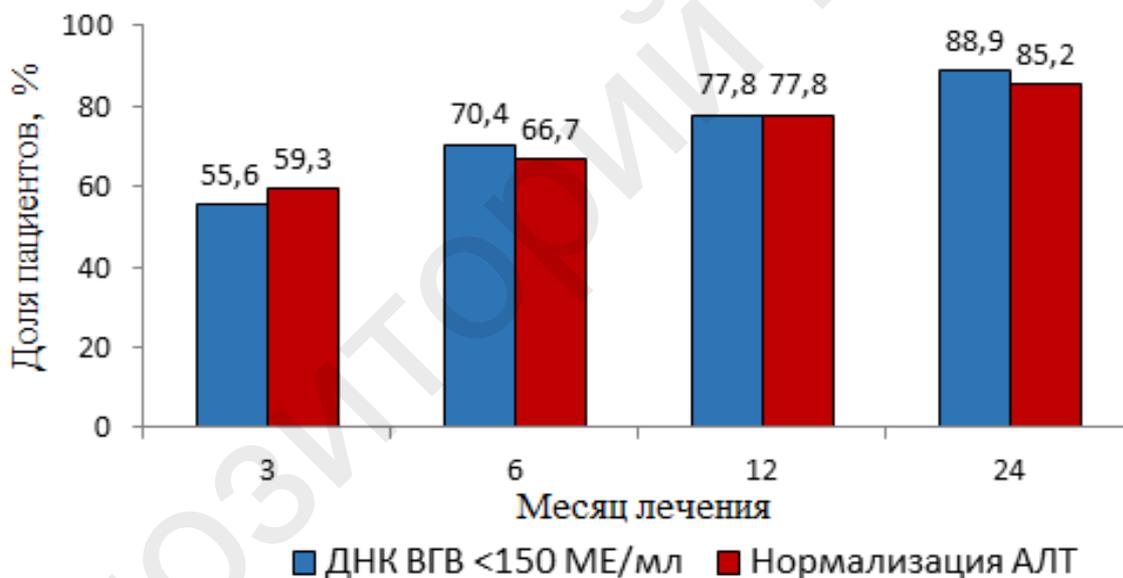


Рисунок 2. Лабораторные показатели пациентов с хронической ВГВ-инфекцией в разные сроки лечения тенофовиром
Figure 2. Laboratory parameters of the patients with chronic HBV infection at different periods of tenofovir treatment

Снижение вирусной нагрузки ДНК ВГВ не менее, чем в 10 раз от исходного уровня через 3 месяца ПВТ было отмечено у всех пациентов. Через 6 месяцев вирусологический ответ (ДНК ВГВ не определялась или имела подпороговые значения < 150 МЕ/мл) зафиксирован у 19 пациентов (70,4 %), биохимический ответ (нормализация АЛТ) — у 18 пациентов (66,7 %), а через 24 месяца ПВТ — у 24 (88,9 %) и 23 (85,2 %) соответственно. Среди НВеАg-отрицательных пациентов через 24 месяца приема

тенофовира у 17 из 19 (89,5 %) констатирован вирусологический и биохимический ответ на ПВТ. Среди НВеАg-положительных пациентов через 24 месяца противовирусного лечения 7 из 8 (87,5 %) имели вирусологический ответ, 6 человек (75 %) — биохимический ответ на терапию. При этом у 2 НВеАg-положительных пациентов отмечена сероконверсия НВеАg. В процессе наблюдения не выявлено побочного действия тенофовира у пациентов, получающих ПВТ.

Заключение

1. В последние годы хронические формы ВГВ-инфекции преимущественно встречаются у мужчин (73,1 %) и у лиц в возрастной группе 30–39 лет (35,5 %), причем клинически значимый фиброз печени (стадия F2 и выше) выявляется у 38,4 % пациентов, а цирроз печени — у 19,8 %.

2. HBeAg-негативные лица преобладают среди пациентов с хронической ВГВ-инфекцией (86,8 %), для них характерны более низкие уровни АЛТ ($p = 0,03$) и вирусной нагрузки ($p < 0,001$) по сравнению с HBeAg-позитивными. Латентная форма хронической ВГВ-инфекции встречается у 1,3 % пациентов и может протекать с прогрессированием заболевания печени.

3. В целом, показания к проведению ПВТ установлены у 48,7 % пациентов с хронической ВГВ-инфекцией, дополнительно еще 9,4 % нуждаются в мониторинге лабораторных показателей на протяжении от 3 до 6 месяцев и более для оценки необходимости назначения ПВТ. Лечение тенофовиром позволяет достичь биохимического и вирусологического ответа у большинства пациентов, однако в связи с неограниченной длительностью ПВТ и высокой стоимостью критически важными являются вопросы приверженности к лечению.

Список литературы

1. Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization, 2017. [date of access 2021 July 16]. Available from: <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>
2. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: Special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol.* 2008;48(2):335-352. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.11.011>
3. Bengsch B, Chang KM. Evolution in our understanding of hepatitis B virus virology and immunology. *Clin Liver Dis.* 2016;20(4):629-644. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cld.2016.06.001>
4. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen H, Papatheodoridis G, Zoulim F, Tacke F. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67(2):370-398. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>
5. Bertolotti A, Kennedy PT. The immune tolerant phase of chronic HBV infection: new perspectives on an old concept. *Cell Mol Immunol.* 2015;12(3):258-263. DOI: <https://doi.org/10.1038/cmi.2014.79>
6. Croagh CM, Lubel JS. Natural history of chronic hepatitis B: phases in a complex relationship. *World J. Gastroenterol.* 2014;20(30):10395-10404. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i30.10395>
7. Invernizzi F, Viganò M, Grossi G, Lampertico P. The prognosis and management of inactive HBV carriers. *Liver Int.* 2016;36(S1):100-104. DOI: <https://doi.org/10.1111/liv.13006>
8. Raimondo G., Locarnini S, Pollicino T, Levrero M, Zoulim F, Lok AS, et al. Update of the statements on biology and

- clinical impact of occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2019;71(2):397-408. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.03.034>
9. Terrault NA, Lok AS, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Brown Jr RS, Bzowej NH, Wong JB. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Hepatology.* 2018;67(4):1560-1599. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.29800>
10. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HLY, Chen CJ, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int.* 2016;10(1):1-98. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12072-015-9675-4>
11. Lok AS, McMahon BJ, Brown RS, Wong JB, Ahmed AT, Farah W, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2016;63(1):284-306. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.28280>
12. Терешков ДВ, Мицура ВМ, Гасич ЕЛ, Жаворонок СВ. Клиническая характеристика хронической гепатит В вирусной инфекции и возможности противовирусной терапии. *Медицинский журнал.* 2020;(2):73-79.
13. Con D, Goodwin T, Majeed A, Roberts S, Kemp W. Comparison of 48 week efficacy of tenofovir vs entecavir for patients with chronic hepatitis B: A network meta analysis. *J Viral Hepat.* 2021;28(1):40-50. DOI: <https://doi.org/10.1111/jvh.13400>
14. Viganò M, Grossi G, Loglio A, Lampertico P. Treatment of hepatitis B: Is there still a role for interferon? *Liver Int.* 2018;38(S1):79-83. DOI: <https://doi.org/10.1111/liv.13635>

References

1. Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization, 2017. [date of access 2021 July 16]. Available from: <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>
2. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: Special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol.* 2008;48(2):335-352. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.11.011>
3. Bengsch B, Chang KM. Evolution in our understanding of hepatitis B virus virology and immunology. *Clin Liver Dis.* 2016;20(4):629-644. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cld.2016.06.001>
4. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen H, Papatheodoridis G, Zoulim F, Tacke F. EASL 2017 Clinical

- Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67(2):370-398. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>
5. Bertolotti A, Kennedy PT. The immune tolerant phase of chronic HBV infection: new perspectives on an old concept. *Cell Mol Immunol.* 2015;12(3):258-263. DOI: <https://doi.org/10.1038/cmi.2014.79>
6. Croagh CM, Lubel JS. Natural history of chronic hepatitis B: phases in a complex relationship. *World J. Gastroenterol.* 2014;20(30):10395-10404. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i30.10395>
7. Invernizzi F, Viganò M, Grossi G, Lampertico P. The prognosis and management of inactive HBV carriers. *Liver Int.* 2016;36(S1):100-104. DOI: <https://doi.org/10.1111/liv.13006>

8. Raimondo G., Locarnini S, Pollicino T, Levrero M, Zoulim F, Lok AS, et al. Update of the statements on biology and clinical impact of occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2019;71(2):397-408.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.03.034>
9. Terrault NA, Lok AS, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Brown Jr RS, Bzowej NH, Wong JB. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Hepatology.* 2018;67(4):1560-1599.
DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.29800>
10. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HLY, Chen CJ, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int.* 2016;10(1):1-98.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s12072-015-9675-4>
11. Lok AS, McMahon BJ, Brown RS, Wong JB, Ahmed AT, Farah W, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2016;63(1):284-306.
DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.28280>
12. Tereshkov DV, Mitsura VM, Gasich EL, Zhavoronok SV. Clinical characteristics of chronic hepatitis B virus infection and possibilities of antiviral therapy. *Medical Journal.* 2020;(2):73-79. (in Russ.).
13. Con D, Goodwin T, Majeed A, Roberts S, Kemp W. Comparison of 48 week efficacy of tenofovir vs entecavir for patients with chronic hepatitis B: A network meta analysis. *J Viral Hepat.* 2021;28(1):40-50.
DOI: <https://doi.org/10.1111/jvh.13400>
14. Viganò M, Grossi G, Loglio A, Lampertico P. Treatment of hepatitis B: Is there still a role for interferon? *Liver Int.* 2018;38(S1):79-83.
DOI: <https://doi.org/10.1111/liv.13635>

Информация об авторах / Information about the authors

Терешков Дмитрий Валерьевич, заведующий инфекционным отделением № 4, У «Гомельская областная инфекционная клиническая больница», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1974-5355>

e-mail: tereshkovd@tut.by

Мицура Виктор Михайлович, д.м.н., доцент, заместитель директора по научной работе, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Беларусь; профессор кафедры инфекционных болезней, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0449-5026>

e-mail: mitsura_victor@tut.by

Dzmitry V. Tserashkou, Head of Infectious Department No.4, Gomel Regional Infectious Clinical Hospital, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1974-5355>

e-mail: tereshkovd@tut.by

Viktar M. Mitsura, DMedSc, Associate Professor, Deputy Director for Research, Republican Research and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus; Professor at the Department of Infectious Diseases, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0449-5026>

e-mail: mitsura_victor@tut.by

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Терешков Дмитрий Валерьевич

e-mail: tereshkovd@tut.by

Dzmitry V. Tserashkou

e-mail: tereshkovd@tut.by

Поступила в редакцию / Received 20.04.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 26.04.2022

Принята к публикации / Revised 21.06.2022