

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЁЛЫХ ФОРМ ОСТРОГО ГЕПАТИТА В

Е.В. Эсауленко¹, Е.Н. Прийма¹, А.А. Сухорук¹, М.В. Понятишина¹, А.В. Кузьмин², И.В. Хомченко², А.А. Яковлев³

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

² Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

³ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Efficacy of antiviral therapy in the treatment of severe forms of acute hepatitis B

E.V. Esaulenko¹, E.N. Priima¹, A.A. Sukhoruk¹, M.V. Ponyatishina¹, A.V. Kuzmin², I.V. Khomchenko², A.A. Yakovlev³

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

² Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

³ Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель работы: обосновать необходимость и безопасность проведения этиотропной терапии с использованием нуклеозидных аналогов при тяжёлых формах острого гепатита В.

Материалы и методы: обследовано 137 пациентов с острым гепатитом В тяжелой формы, установленным по результатам выявления маркеров вируса гепатита В. У 75 пациентов (54%) регистрировались начальные проявления острой печеночной энцефалопатии, которые явились показаниями для оказания помощи в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. В терапию 25 пациентов включены аналоги нуклеозидов: телбивудин (600 мг/сут) или энтекавир (0,5 мг/сут) — основная группа. Методом «случай — контроль» подобрано 25 пациентов в группу сравнения, не получающую противовирусных средств. Мониторинг клинико-биохимических показателей проводили раз в неделю, вирусной нагрузки — на старте противовирусной терапии и через 4 недели.

Результаты: в основной группе, получавшей этиотропную терапию, отмечалось быстрое купирование основных клинических симптомов заболевания (в течение 3–6 суток). Активность АлАТ в основной группе статистически значимо снижалась уже через неделю противовирусной терапии, а через четыре — достигла $43,6 \pm 18,7$ МЕ/л. Концентрация билирубина через три недели терапии в основной группе стала достоверно ниже ($p \leq 0,05$), чем в группе сравнения ($38,0 \pm 15,0$ и $130,3 \pm 105,1$ мкмоль/л соответственно). Через четыре недели противовирусной терапии вирусная нагрузка снизилась в два раза ($p = 0,0001$). Нежелательных явлений при приёме препаратов не отмечалось.

Заключение: включение в базисную терапию противовирусных средств позволяет в два раза сократить длительность пребывания пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии, предотвратить летальный исход, а также добиться значительного улучшения лабораторных показателей при отсутствии нежелательных явлений.

Ключевые слова: острый гепатит В, противовирусная терапия, нуклеозидные аналоги.

Abstract

Aim of work: to prove necessity and safety of antiviral treatment with nucleoside analogues for severe form of acute hepatitis B.

Materials and methods: The study involved 137 patients with severe form of acute hepatitis B, established by results of the identification of markers of hepatitis B virus. In 75 patients (54%) recorded the initial signs of acute hepatic encephalopathy, which were indications of hospitalization in intensive care unit. The treatment of 25 patients included nucleoside analog: telbivudine (600 mg/day) or entecavir (0,5 mg/day) — the main group. The method of «case — control» matched 25 patients in the comparison group who did not receive antiviral drugs. Monitoring of clinical and biochemical parameters were carried out once a week, the viral load — at the start of antiviral therapy and 4 weeks later.

Results: In the main group noted rapid relief of major clinical symptoms of the disease (within 3–6 days). ALT levels in the main group was significantly decreased after a week of antiviral therapy, after four — reached $43,6 \pm 18,7$ U/L. The concentration of bilirubin in three weeks of therapy in the main group became significantly lower ($p \leq 0,05$), than in the comparison group ($38,0 \pm 15,0$ and $130,3 \pm 105,1$ mmol/L, respectively). After four weeks of antiviral therapy viral load decreased twice ($p = 0,0001$). Adverse events were not marked.

Conclusion: Inclusion in the basic therapy antiviral agents allows halving the duration of stay of the patient in the intensive care unit, to prevent death, to achieve a significant improvement in laboratory parameters, in the absence of adverse events.

Key words: acute hepatitis B, severe form, antiviral therapy, nucleoside analogues.

Введение

Гепатит В относится к инфекциям, управляемым способами специфической профилактики. Мировой опыт по использованию иммунизации населения показал, что данная стратегия играет решающую роль в предотвращении распространения инфекции и дает возможность ее эрадикации в глобальном масштабе [1].

В национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации вакцинация против гепатита В была включена в 2001 г. [2], что позволило добиться значительного снижения уровня заболеваемости острым гепатитом В (ОГВ), и к 2012 г. этот показатель достиг 1,40/0000, а к 2014 — 1,270/0000 [3, 4]. Тем не менее, заболевание до сих пор продолжает регистрироваться повсеместно [3].

Протекающий крайне тяжело с развитием массивного некроза печени и печеночной комы ОГВ может привести к летальному исходу в 15% случаев [1].

Для лечения пациентов с ОГВ, включая тяжелые формы заболевания, не использовались средства этиотропной терапии [1]. Начиная с 1990-х гг., был начат поиск средств, направленных на подавление репликации вируса гепатита В и его элиминацию.

В первую очередь, к таким препаратам можно отнести интерфероны. Однако для тяжелых форм использование препаратов из данной группы ограничено противопоказаниями [2]. Кроме того, в публикациях ряда зарубежных авторов указывается на их низкую эффективность [3, 9, 11, 12].

Следующая группа препаратов с доказанной активностью против вируса гепатита В — нуклеозидные аналоги (НА), широко используются в практике для лечения хронического гепатита В.

В настоящее время появились отдельные публикации, указывающие на возможность использования НА и у пациентов с ОГВ тяжелой степени тяжести. Их применение может значительно улучшить выживаемость таких пациентов, предотвратить летальные исходы и переход в хроническую форму [3]. Кроме того, к преимуществам НА можно отнести благоприятный профиль безопасности, высокую противовирусную активность и пероральный приём [4, 9].

Цель исследования — обосновать необходимость и безопасность проведения этиотропной терапии с использованием НА при тяжёлых формах ОГВ.

Материалы и методы

Обследовано 137 пациентов с диагнозом ОГВ тяжелой формы клинического течения, госпитализированных в 2011–2013 гг. в 29 отделение Клинической инфекционной больницы им.

С.П. Боткина (клиническая база кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета).

Этиологическая принадлежность заболевания подтверждена результатами иммуноферментного анализа: у всех пациентов выявлены маркеры вируса гепатита В (HBsAg, HBeAg и HBcAb). Маркеры других гепатотропных вирусов не обнаружены, что позволило подтвердить моноинфицирование.

Форму тяжести заболевания оценивали на основании общепринятых критериев с учётом выраженности синдрома интоксикации, интенсивности желтухи и уровня билирубина [10]. Наличие у пациентов 2 или 3 критериев: печеночная энцефалопатия; увеличение уровня билирубина > 171 мкмоль/л, международное нормализованное отношение (МНО) > 1,6, снижение уровня протромбинового индекса (ПТИ) < 60% расценивалось нами как показание для перевода пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Оценка клинического течения ОГВ и данных лабораторного обследования показала, что у 75 пациентов (54%) регистрировались начальные проявления острой печеночной энцефалопатии (ОПЭ), которые явились показаниями для оказания помощи в условиях ОРИТ. Спектр клинических проявлений у пациентов с ОГВ тяжелой степени тяжести приведен в таблице 1.

Таблица 1

Частота клинических проявлений у пациентов с ОГВ тяжелой степени тяжести

Клинические проявления	Число пациентов, абс. (%) n = 75
Агрессия, сменяющаяся апатией	46 (61,3%)
Снижение аппетита	45 (60,0%)
Заторможенность, сменяющаяся возбудимостью	44 (58,7%)
Тошнота	34 (45,3%)
Негативизм	32 (42,6%)
Инверсия сна	15 (20,0%)
Артралгии	15 (20,0%)
Головная боль	9 (12,0%)

Основную группу составили 25 пациентов, в стандартную терапию которых были включены противовирусные средства, относящиеся к классу НА: телбивудин в дозе 600 мг/сут (19 пациентов) или энтекавир в дозе 0,5 мг/сут (6 пациентов).

Группу сравнения (без этиотропной терапии) составили 25 пациентов, подобранных методом «случай — контроль».

Для определения эффективности противовирусной терапии (ПВТ) пациентам основной группы методом полимеразной цепной реакции определяли вирусную нагрузку в плазме крови в начале терапии и через четыре недели.

Мониторинг биохимических показателей (активность АЛАТ и АсАТ, уровень билирубина и ПТИ) пациентам обеих групп проводили при включении в исследование, а затем с частотой раз в неделю.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием лицензионных пакетов программ Microsoft Excel 2007 и SPSS Statistica 17.0. Описательная статистика количественных признаков представлена средними величинами и стандартными отклонениями. Для оценки достоверности сравниваемых величин в независимых выборках использовался непараметрический критерий Манна – Уитни, в зависимых – Уилкоксона. Статистически значимыми результаты считались при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Возраст пациентов, госпитализированных с диагнозом ОГВ, был в пределах 19–73 лет (средний возраст $46,4 \pm 2,6$ года). Гендерный анализ выявил преобладание мужчин (73 мужчины, 64 женщины).

По данным эпидемиологического анамнеза выявлено отсутствие вакцинации против гепатита В у всех пациентов.

Из 75 пациентов, госпитализированных в ОРИТ, 61 были женщины репродуктивного возраста ($33,3 \pm 9,1$ лет).

В основную группу, в стандартную схему терапии которых были включены НА, вошли 20 женщин и 5 мужчин.

Для оценки необходимости и безопасности введения противовирусных средств из общего числа пациентов с тяжёлой формой ОГВ, госпитализированных в ОРИТ, методом «случай – контроль» была подобрана группа сравнения, получавшая лечение без этиотропной терапии; соотношение женщин и мужчин составило 20:5.

На момент включения в исследование клиническая характеристика и данные лабораторного обследования пациентов основной группы и группы сравнения были сопоставимы (табл. 2). Анализ данных лабораторного обследования пациентов показал значительное увеличение уровня билирубина, снижение концентрации ПТИ, пятидесятикратное превышение нормальных значений активности АЛАТ и АсАТ.

Таблица 2

Клиническая характеристика и данные лабораторного обследования пациентов в основной группе и группе сравнения при включении в исследование

Критерий	Основная группа	Группа сравнения	p
Пол, м/ж	5/20	5/20	–
Возраст, лет	$33,2 \pm 5,4$	$34,1 \pm 4,9$	$\geq 0,05$
Слабость, абс. (%)	16 (64%)	19 (76%)	$\geq 0,05$
Снижение аппетита, абс. (%)	7 (28%)	8 (32%)	$\geq 0,05$
Артралгии, абс. (%)	8 (32%)	9 (36%)	$\geq 0,05$
Кожный зуд, абс. (%)	14 (56%)	13 (52%)	$\geq 0,05$
Тошнота, абс. (%)	17 (68%)	17 (68%)	$\geq 0,05$
Головная боль, абс. (%)	12 (48%)	11 (44%)	$\geq 0,05$
Активность АЛАТ, МЕ/л	$2511,1 \pm 1044,0$	$2055,1 \pm 110,1$	$\geq 0,05$
Активность АсАТ, МЕ/л	$1551,1 \pm 562,1$	$1212,1 \pm 897,3$	$\geq 0,05$
Уровень билирубина, мкмоль/л	$285,1 \pm 141,8$	$213,1 \pm 85,1$	$\geq 0,05$
Уровень ПТИ, %	$76,4 \pm 17,8$	$74,1 \pm 15,1$	$\geq 0,05$

Терапия с использованием НА способствовала быстрому купированию основных клинических симптомов заболевания (табл. 3) и уменьшению сроков пребывания в ОРИТ (основная группа – $4,3 \pm 0,86$ суток, группа сравнения – $8,3 \pm 1,49$ суток; $p = 0,0001$).

Таблица 3

Длительность основных клинических симптомов у пациентов с ОГВ с тяжёлым течением, сутки (M \pm SD)

Симптом	Основная группа (n = 25)	Группа сравнения (n = 25)	p
Слабость	$5,28 \pm 2,2$	$12,05 \pm 4,6$	$\leq 0,0001$
Снижение аппетита	$3,48 \pm 2,3$	$11,42 \pm 5,4$	$\leq 0,0001$
Артралгии	$5,6 \pm 3,5$	$7,63 \pm 5,5$	$\leq 0,0001$
Кожный зуд	$4,72 \pm 1,9$	$8,84 \pm 3,9$	$\leq 0,0001$
Тошнота	$3,4 \pm 1,3$	$6,84 \pm 2,1$	$\leq 0,0001$
Головная боль	$2,72 \pm 1,2$	$3,11 \pm 1,4$	$\leq 0,25$

Контроль биохимических показателей проводился через семь дней (табл. 4).

В основной группе отмечалось достоверно значимое ($p \leq 0,05$), чем в группе сравнения, снижение активности АЛАТ с $2511,1 \pm 1044,0$ МЕ/л до $1476,1 \pm 716,1$ МЕ/л в основной группе и с $2055,1 \pm 110,1$ МЕ/л до $1719,1 \pm 1045,1$ МЕ/л в группе сравнения.

Данные мониторинга биохимических показателей у пациентов ОГВ с тяжелым течением, $M \pm SD$

Показатель	Недели ПВТ/недели наблюдения							
	1		2		3		4	
	Основная группа n=25	Группа сравнения n=25	Основная группа n=25	Группа сравнения n=25	Основная группа n=25	Группа сравнения n=25	Основная группа n=25	Группа сравнения n=25
Билирубин, мкмоль/л	155,9±129,4	160,1±75,2 в	81,0±61,4	123,6±82,9 в	38,0±15,0	130,3±105,1 б	20,4±16,3	122,8±106,6 а
АлАТ, МЕ/л	1476,1±716,1	1719,1±1045,1 б	543,1±208,1	1152,1±887,1 б	141,4±60,1	394,3±304,9 а	43,6±18,7	224,6±102,3 а
АсАТ, МЕ/л	708,7±275,3	703,1±613,4 в	337,8±127,1	547,1±389,0 б	159,5±58,2	263,1±180,1 в	75,5±30,7	166,1±130,1 в
ПТИ, %	72,2±14,6	70,0±18,0 в	92,8±64,1	64,1±15,4 а	82,0±12,0	71,3±16,3 а	86,0±10,2	75,5±12,3 а

а $p \leq 0,01$; б $p \leq 0,05$; в $p \geq 0,05$.

На второй неделе терапии активность АлАТ у основной группы снизилась до $543,1 \pm 208,1$ МЕ/л, что достоверно ниже ($p \leq 0,05$) показателя группы сравнения $1152,1 \pm 887,1$ МЕ/л.

К концу четвёртой недели в основной группе активность АлАТ практически возвращалась к норме ($43,6 \pm 18,7$ МЕ/л), в отличие от группы сравнения, где нормализация показателей достигалась значительно медленнее.

Изменения активности АсАТ у пациентов обеих групп статистически значимо на протяжении четырёх недель наблюдения не различались ($p \geq 0,05$).

К концу первой недели уровень билирубина в основной группе и в группе сравнения статистически значимо не отличался ($p > 0,05$). Только к концу третьей недели терапии концентрация билирубина в основной группе достигла $38,0 \pm 15,0$ мкмоль/л, что достоверно ниже ($p \leq 0,05$), чем в группе сравнения ($130,3 \pm 105,1$ мкмоль/л).

Были определены изменения со стороны ПТИ, и если в первую неделю в основной группе и группе сравнения значимых различий не было ($p \geq 0,05$), то к концу второй недели уровень ПТИ в основной группе стал достоверно выше, чем в группе сравнения ($p \leq 0,001$), что косвенно свидетельствует о нормализации функции печени и указывает на снижение риска развития кровотечений в группе, получающей ПВТ.

На старте терапии у пациентов основной группы медиана вирусной нагрузки составила $5,82 \times 10^5$ МЕ/мл ($7,76 \times 10^3 / 9,06 \times 10^5$ МЕ/мл). Через четыре недели ПВТ отмечается статистически достоверное ($p \leq 0,0001$) снижение вирусной нагрузки до $3,66 \times 10^5$ МЕ/мл ($5,65 \times 10^3 / 4,99 \times 10^5$ МЕ/мл), что подтверждает эффективность проводимой терапии.

Каких-либо нежелательных явлений, связанных с приемом НА, у пациентов не отмечалось.

У троих (12,0%) пациентов из группы сравнения заболевание завершилось летальным исходом.

В настоящее время консенсус по использованию противовирусных средств в терапии ОГВ у пациентов с тяжелыми формами заболевания отсутствует. Причиной является прежде всего недостаточный объем данных, полученных в результате крупных международных исследований. Между тем в литературе последних лет встречаются публикации, в основном в рубрике «случай из практики», которые доказывают необходимость проведения противовирусной терапии данной категории пациентов [5, 9].

Существует опыт по использованию ламивудина при ОГВ тяжелой степени тяжести как в нашей стране, так и за рубежом [5, 8, 9, 17].

Авторы в схему базисной терапии вводили ламивудин, который показал свою эффективность и безопасность при лечении острых форм фульминантного гепатита. По результатам применения ламивудина у пациентов с хроническим гепатитом В отмечена хорошая переносимость препарата и при более длительном его использовании (до 52 недель), а также быстрая и стойкая нормализация биохимических анализов. По данным зарубежной литературы, не отрицается тот факт, что ламивудин имеет потенциал для подавления репликации вируса гепатита В, хорошо переносится, но основным его недостатком является высокий уровень резистентности. Поэтому в настоящее время он практически не используется [7, 17].

Энтекавир и телбивудин являются более мощными противовирусными препаратами [10, 11, 12, 13, 14, 15, 16].

В Германии двум пациенткам с тяжелой формой ОГВ проведена противовирусная терапия НА (энтекавир и адефовир), что позволило избежать летального исхода [10]. Подобный опыт есть и у клиницистов других стран [11, 12, 13, 14, 15].

Результаты нашего исследования совпадают с положительным опытом использования энтекавира и телбивудина в реальной клинической прак-

тике других клиник. Уже через семь дней терапии с включением этих препаратов пациенты были переведены из ОРИТ в отделение вирусных гепатитов с клиническим улучшением, снижением активности АлАТ и АсАТ, а также уровня билирубина. Через четыре недели терапии биохимические показатели достигли нормальных значений, и пациенты были выписаны под наблюдение и продолжение лечения в условиях дневного стационара. Таким образом, использование противовирусных препаратов в комплексной терапии пациентов с ОГВ тяжелой степени тяжести позволяет сократить длительность госпитализации и избежать летального исхода.

Заключение

В 54% случаев отмечается течение ОГВ с развитием острой печёночной недостаточности, требующее перевода в ОРИТ. Включение в базисную терапию противовирусных средств позволяет в два раза сократить длительность пребывания пациента в ОРИТ, предотвратить летальный исход, добиться значительного улучшения лабораторных показателей.

Использование энтекавира и телбивудина у данной категории пациентов является безопасным и эффективным.

Литература

1. Амбалов, Ю.М. Изучение влияния ламивудина на течение и исходы острого гепатита В / Ю.М. Амбалов, Л.П. Сизякина, О.И. Хоменко // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2008. — № 3. — С. 9–12.
2. Бакулин, И.Г. Лечение больных с циррозом печени НВВ-этиологии: успехи, нерешённые вопросы / И.Г. Бакулин, Т.Ю. Хайменова, И.О. Сидорова // Терапевтический архив. — 2013. — № 85 (12). — С. 2–3.
3. Dao DY, Seremba E, Ajmera V, Sanders C, Hynan LS, Lee WM. Use of nucleoside (tide) analogues in patients with hepatitis B-related acute liver failure. *Digestive disease and sciences*. 2012 May;57(5):1349-57.
4. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях (Форма 1) за январь-декабрь 2014. — Режим доступа: http://www.fcgie.ru/5/inform/data_2014-12-01.xls
5. Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE. Hepatitis B Virus Infection: Epidemiology and Vaccination. *Epidemiologic Reviews*. 2006. June; 28:112–25.
6. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 229 от 27.06.01 «О национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемиологическим показаниям» // КонсультантПлюс. — Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_87999/
7. Покровский, В.И. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. 9 выпуск / В.И. Покровский, А.Б. Жебрун. — СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2013. — 148 с.
8. Исаков, В.А. Роль тенофавира в лечении хронического гепатита В / В.А. Исаков // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. — 2014. — № 7 (3). — С. 135–139.

9. Garcia-Alonso FJ, Martin-Mateos RM, Moreira Vicente V. Pharmacological treatment of acute hepatitis B. *Med Clin (Barc)*. 2012 May19;138(14):633-7.
10. Шувалова, Е.П. Инфекционные болезни : учебник / Е.П. Шувалова. — М.: Медицина, 2005. — 352 с.
11. Hurie MB, Saari TN, Davis JP. Impact of the Joint Statement by the American Academy of Pediatrics. US Public Health Service on Thimtrosal in Vaccines on Hospital Infant Hepatitis B Vaccination Practices. *Pediatric*. 2001 Apr;107(4):755-8.
12. Богачёва, Е.А. Значение противовирусной терапии в комплексном лечении фульминантного острого вирусного гепатита В / Е.А. Богачёва, С.В. Писчасов, Е.Ю. Костыгова // Инфекционные болезни и антимикробные средства: материалы 12 науч. конф. — М., 2014. — С. 34.
13. Wang YM, Tang YZ. Antiviral therapy for hepatitis B virus associated hepatic failure. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2009 Feb;8(1):17-24.
14. Chae HB, Kim JH, Kim JK, Yim HJ. Current status of liver diseases in Korea: hepatitis B. *Korean J Hepatol*. 2009; 15(6): 13-24.
15. Яковлев, А.А. Комбинированная терапия фульминантного острого гепатита В / А.А. Яковлев, В.Б. Мусатов, С.Л. Фирсов // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2013. — № 1. — С. 15–18.
16. Эсауленко, Е.В. Эффективность противовирусной терапии аналогами нуклеозидов при хроническом гепатите В / Е.В. Эсауленко [и др.] // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2011. — № 5. — С. 21–25.
17. Schmilovitz-Weiss H, Ben-Ari Z, Sikuler E. Lamivudine treatment for acute severe hepatitis B: a pilot study. *J. Liver Int*. 2004; 24(6): 547-51.

References

1. Ambalov, Ju.M., Sizjakina L.P., Homenko O.I. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza*. 2008; 3: 9 – 12 (in Russian).
2. Bakulin I.G., Hajmenova T.Ju, Sidorova I.O. *Terapevticheskij arhiv*. 2013;85(12): 2 – 3 (in Russian).
3. Dao DY, Seremba E, Ajmera V, Sanders C, Hynan LS, Lee WM. Use of nucleoside (tide) analogues in patients with hepatitis B-related acute liver failure. *Digestive disease and sciences*. 2012 May;57(5):1349-57.
4. Svedenija ob infekcionnyh i parazitarnyh zabojevanijah (Forma 1) za janvar'-dekabr' 2014 [Jelektronnyj resurs] // Rezhim dostupa: http://www.fcgie.ru/5/inform/data_2014-12-01.xls (in Russian).
5. Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE. Hepatitis B Virus Infection: Epidemiology and Vaccination. *Epidemiologic Reviews*. 2006. June; 28:112–25.
6. Prikaz Ministerstva zdoravoohraneniya Rossijskoj Federacii № 229 ot 27.06.01 «O nacional'nom kalendare profilakticheskix privivok i kalendare profilakticheskix privivok po jepidemiologicheskim pokazanijam» [Jelektronnyj resurs] // Konsul'tantPljus. — Rezhim dostupa: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_87999/ (in Russian).
7. Pokrovskij V.I., Zhebrun A.B.(red.). *Virusnye gepatity v Rossijskoj Federacii. Analiticheskij obzor*. 9 vypusk. SPb.: FBUN NIJeM imeni Pastera; 2013. 148 s. (in Russian).
8. Isakov V.A. *Klinicheskaja gastrojenterologija i gepatologija, Russkoe izdanie*. 2014;7(3): 135–9 (in Russian).
9. Garcia-Alonso FJ, Martin-Mateos RM, Moreira Vicente V. Pharmacological treatment of acute hepatitis B. *Med Clin (Barc)*. 2012 May19;138(14):633-7.
10. Shuvalova E.P. *Infekcionnye bolezni: Uchebnik*.- M.: Medicina; 2005. 352 s. (in Russian).

11. Hurie MB, Saari TN, Davis JP. Impact of the Joint Statement by the American Academy of Pediatrics. US Public Health Service on Thimtrosal in Vaccines on Hospital Infant Hepatitis V Vaccination Practices. *Pediatric*. 2001 Apr;107(4):755-8.
12. Bogachjova E.A., Pischasov S.V., Kostygova E.Ju. Infekcionnye bolezni i antimikrobnye sredstva: materialy 12 nauch. konf. — Moskva.: 2014 (in Russian).
13. Wang YM, Tang YZ. Antiviral therapy for hepatitis B virus associated hepatic failure. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2009 Feb;8(1):17-24.
14. Chae HB, Kim JH, Kim JK, Yim HJ. Current status of liver diseases in Korea: hepatitis B. *Korean J Hepatol*. 2009; 15(6): 13-24.
15. Jakovlev A.A., Musatov V.B., Firsov S.L. Klinicheskie perspektivy gastrojenterologii, gepatologii. 2013;1:15–8.
16. Esaulenko E.V., Nikitina O.E., Poreckova E.A., Stukov B.V., Alikjan I.S., Kovelonov A.Ju. Klinicheskie perspektivy gastrojenterologii, gepatologii. 2011;5:21–5.
17. Schmilovitz-Weiss H, Ben-Ari Z, Sikuler E. Lamivudine treatment for acute severe hepatitis B: a pilot study. *J. Liver Int*. 2004; 24(6): 547-51.

Авторский коллектив:

Эсауленко Елена Владимировна — заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)717-28-65, e-mail: infection-gpmu@mail.ru

Прийма Екатерина Николаевна — аспирант кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; тел.: 8(812)274-90-65, e-mail: infection-gpmu@mail.ru

Сухорук Анастасия Александровна — ассистент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(812)274-90-65, e-mail: infection-gpmu@mail.ru

Понятишина Марина Владимировна — доцент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(812)274-90-65, e-mail: infection-gpmu@mail.ru

Кузьмин Антон Валерьевич — заведующий 22 отделением (ОРИТ) Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, к.м.н.; тел.: 8(812)274-90-65

Хомченко Ирина Васильевна — заведующая 29 отделением Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, к.м.н.; тел.: 8(812)274-90-65, e-mail: misskhomchenko@yandex.ru

Яковлев Алексей Авенурович — заведующий кафедрой инфекционных болезней, эпидемиологии и гигиены медицинского факультета Санкт-Петербургского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)274-90-65