

ВЫБОР ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В ПОСЛЕ ЗАВЕРШЕНИЯ ДОЛГОСРОЧНОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

Е.В. Эсауленко¹, К.А. Захаров¹, И.С. Аликиан², А.А. Сухорук¹, Т.А. Стасишкис²,
А.Ю. Ковеленов²

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

²Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия

Selecting the management of patients with chronic hepatitis B after the completion of the long-term antiviral therapy

E.V. Esaulenko¹, K.A. Zakharov¹, I.S. Alikian², A.A. Sukhoruk¹, T.A. Stasishkis², A.U. Kovelenuv²

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

²Center for the prevention and control of AIDS and infectious diseases, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: провести анализ результатов клинико-лабораторного мониторинга у больных хроническим гепатитом В после отмены долгосрочной противовирусной терапии с использованием нуклеозидных аналогов с целью определения дальнейшей тактики ведения.

Материалы и методы: проведено ретроспективно-проспективное наблюдение за 106 пациентами с диагнозом хронический гепатит В HBeAg-негативный на фоне противовирусной терапии с использованием нуклеозидных аналогов. Средняя продолжительность терапии составила $190,1 \pm 77,7$ недель. Со второго по пятый год терапия была прекращена 29 пациентам, которые наблюдались от 6 месяцев до 6 лет. В ходе мониторинга проводилось определение активности aminotransferases, уровень ДНК вируса гепатита В и эластометрия печени. Развитие рецидива после отмены терапии подразумевало наличие вирусной нагрузки при уровне ДНК вируса гепатита В более 2000 МЕ/мл в плазме крови пациента и/или повышение активности АлАТ более референсных значений.

Результаты. В 86,2% случаев при определении ДНК вируса гепатита В через 6 месяцев после отмены терапии уровень вирусной нагрузки варьировал от $4,0 \times 10^2$ МЕ/мл до $2,87 \times 10^2$ МЕ/мл. В дальнейшем медианы вирусной нагрузки в различные сроки наблюдения были не более $2,5 \times 10^3$ МЕ/мл. У 62,1% пациентов количество ДНК ВГВ было более 2000 МЕ/мл, что позволило диагностировать у них рецидив. В 13,8% случаев клинический рецидив не был диагностирован при длительности наблюдения от 6 месяцев до 2 лет. В продолжении проведения противовирусной терапии не нуждаются 37,9%, в остальных случаях необходимо рассмотреть возможность предоставления противовирусных препаратов.

Заключение: после отмены противовирусной терапии должно проводиться диспансерное наблюдение с периодическим клинико-лабораторным и инструментальным обследованием с целью своевременного выявления рецидива заболевания и его прогрессирования для решения вопроса о необходимости продолжения противовирусной терапии.

Ключевые слова: хронический гепатит В, прекращение терапии, нуклеозидные аналоги, рецидив.

Abstract

Study aims: The study purpose was to analyze the results of the clinical and laboratory monitoring of HBeAg-negative chronic hepatitis B patients after discontinuation of long-term nucleosides analogues antiviral therapy in order to determine further management.

Materials and methods: A retrospective-prospective investigation was performed in 106 patients with diagnosis of HBeAg-negative chronic hepatitis B during the course of antiviral therapy using nucleosides analogues. Average treatment duration was $190,1 \pm 77,7$ weeks. The therapy was discontinued for 29 patients in the period of time from two to five years of the treatment, they were followed up from 6 months to 6 years. The activity of aminotransferases, the levels of HBV DNA were evaluated, the liver elastometry was performed during the patients monitoring. The relapse of disease after the treatment discontinuation was considered when the viral load exceeded 2.0×10^3 IU/ml and/or alanine aminotransferase levels were above the reference values.

Results: The viral load varied from $4,0 \times 10^2$ IU/ml to $2,87 \times 10^2$ IU/ml at 86,2% cases after the 6 months of discontinuation of the treatment. However median levels of viral load were not higher than $2,5 \times 10^3$ IU/ml at different timepoints of observation. The VL was higher than $2,0 \times 10^3$ IU/ml in 62,1% patients and it matched to relapse criterion. Clinical relapse was not revealed in 13,8% cases at observational period from 6 months to 2 years. The second course of antiviral therapy was not required for 37,9% patients, at the same time it was necessary to consider it for the rest ones.

Conclusion: Regular medical checkups with periodical clinical, laboratory and instrumental examinations after antiviral treatment discontinuation are required for timely detection of relapse and decision regarding the next course of antiviral therapy.

Key words: Chronic hepatitis B, stopping therapy, treatment discontinuation, nucleosides analogues, relapse.

Введение

В настоящее время считается абсолютно доказанным, что вирус гепатита В (ВГВ) при длительной персистенции в организме инфицированного может приводить к развитию цирроза печени, его осложнений и гепатоцеллюлярной карциноме [1 – 5]. Согласно опубликованным результатам эпидемиологических и клинических исследований, основным фактором, определяющим скорость прогрессирования патологического процесса в печени и исход хронического гепатита В (ХГВ) является уровень вирусной нагрузки, в том числе и у HBeAg-негативных пациентов, которые в настоящее время преобладают на территории Российской Федерации (РФ) [2, 6].

Благодаря прогрессу в разработке и внедрению в клиническую практику новых терапевтических препаратов, относящихся к группе нуклеозидных аналогов (НА), появилась возможность контроля естественного течения хронической ВГВ-инфекции путем подавления репликации вируса до неопределяемого уровня, что привело к снижению не только заболеваемости, но и смертности, связанной с данной инфекцией [7, 8].

Несмотря на все преимущества [9 – 11], к одному из наиболее значимых недостатков терапии с использованием НА относят неопределенность оптимальной длительности курса у HBeAg-негативных пациентов. В соответствии с рекомендациями Европейской (EASL) и Американской (AASLD) ассоциаций по изучению печени рекомендуется продолжать терапию до достижения клиренса HBsAg с наличием сероконверсии или без нее или пожизненно [12, 13]. Однако в рекомендациях Азиатско-Тихоокеанской ассоциации по изучению печени (APASL) рассматривается возможность остановки терапии после двух лет лечения при условии трехкратного неопределяемого уровня дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) ВГВ при проведении исследований с интервалом в 6 месяцев [14].

К сожалению, в реальной клинической практике проведение долгосрочной противовирусной терапии (ПВТ) не всегда удается по различным причинам, как объективным, так и субъективным. В настоящее время доступ к противовирусным препаратам в ряде стран ограничен, а приверженность пациентов с увеличением длительности терапии снижается. Кроме того, длительное использование НА может привести к еще одной проблеме — развитию мутаций ВГВ и, как следствие, лекарственной резистентности с последующим вирусологическим прорывом и развитием острой печеночной недостаточности [15].

В настоящее время недостаточно данных о дальнейшем течении заболевания после прекращения

терапии при длительном использовании НА у пациентов с ХГВ HBeAg-негативным, в частности о частоте развития рецидивов и необходимости продолжения ПВТ [16, 17].

Именно поэтому в последние несколько лет фокус исследований клиницистов различных стран сместился с изучения эффективности и безопасности НА на определение оптимальной длительности терапии, а также на поиск достоверных предикторов, которые смогут прогнозировать течение заболевания после прекращения терапии [18, 19].

Цель исследования — провести анализ результатов клиничко-лабораторного мониторинга у больных ХГВ после отмены долгосрочной противовирусной терапии с использованием НА с целью определения дальнейшей тактики ведения.

Задачи исследования

1. Выявить частоту и сроки развития рецидива после отмены долгосрочной противовирусной терапии с использованием НА.
2. Охарактеризовать клиничко-лабораторные проявления при рецидиве заболевания.
3. Разработать алгоритм дальнейшего ведения пациентов с рецидивом ХГВ, включая показания для продолжения противовирусной терапии.

Материалы и методы

Для определения частоты и сроков развития рецидива после прекращения терапии и его клиничко-лабораторной характеристики было проведено ретроспективно-проспективное динамическое наблюдение 106 пациентов (69 мужчин и 37 женщин) в возрасте от 18 до 70 лет, длительно получавших ПВТ. Диагноз ХГВ был установлен анамнестически и подтвержден наличием в крови маркеров ВГВ и фиброза ткани печени.

Терапия была инициирована HBsAg-положительным HBeAg-негативным пациентам преимущественно трудоспособного возраста, мужского пола, с наличием фиброза печени (F2–4 по METAVIR), инфицированным ВГВ генотипа D с вирусной нагрузкой (ВН) более 2000 МЕ/мл, с нормальной или умеренно повышенной цитолитической активностью (табл. 1).

Для лечения пациентов использовались препараты из группы нуклеозидных аналогов:

- энтекавир (Бараклюд®, производство Бристол-Майерс Сквибб Компани, США) назначали по 0,5 мг один раз в сутки внутрь натощак;
- телбивудин (Себиво®, производство Новартис Фарма АГ, Швейцария) назначали по 600 мг один раз в сутки внутрь независимо от приема пищи.

Средняя длительность ПВТ составила $190,1 \pm 77,7$ недель. Мониторинг за эффективнос-

Общая характеристика пациентов на старте ПВТ

Критерий	Значение	
Средний возраст, лет	41,9±12,8	
Гендерная структура, %	Мужчины	65,1
	Женщины	34,9
Степень фиброза (по METAVIR), %	0	20,4
	1	36,2
	2	22,2
	3	13,6
	4	7,6
Медиана уровня общего билирубина, мкмоль/л (Ме (25/75%))	13,3 (10,8 / 23,2)	
Медиана активности АлАТ, МЕ/л (Ме (25/75%))	40,5 (27,1 / 70,4)	
Медиана активности АсАТ, МЕ/л (Ме (25/75%))	34,6 (25,2 / 54,0)	
Частота выявления HBsAg, %	100,0	
Частота выявления HBeAg, %	0,0	
Медиана вирусной нагрузки, МЕ/мл (Ме (25/75%))	2,5×10 ⁴ (2,2×10 ³ / 4,2×10 ⁵)	
Генотипы ВГВ, %	A	24,4
	D	68,9
	Не типизируется	6,7

тью терапии осуществлялся с использованием биохимических показателей крови и молекулярно-биологических маркеров ВГВ в сроки 12 недель (W), 24W, 36W, 52W в первый год наблюдения, затем один раз в год.

Последующая средняя длительность наблюдения после ее прекращения была равна 22,9±10,3 месяцам. После прекращения ПВТ первое клинико-биохимическое и вирусологическое обследование пациентам проводили через 6 месяцев, а затем один раз в год.

Оценку наличия и выраженности цитолитического синдрома проводили путем определения активности в крови ферментов: аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ). Кроме того, определяли протромбиновый индекс (ПТИ), активности гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) и щелочной фосфатазы (ЩФ), концентрацию общего билирубина (О. билирубин). Биохимические анализы выполнены на автоматическом биохимическом анализаторе Architect с8000 (Abbot Laboratories, США).

Качественное выявление наличия ДНК ВГВ в плазме крови, а также ее количественное определение (уровень ВН) проводили методами обратной транскрипции и ПЦР в режиме реального времени (тест-система «РеалБест ДНК ВГВ», ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Определение генотипа ВГВ выполняли с помощью тест-системы «АмплиСенс HBV-генотип-FL» (производство ЦНИИЭ, Россия).

Определение степени выраженности фиброза печени (F) по шкале METAVIR проводили в амбулаторных условиях с использованием неинвазивного метода — транзитная непрякая ультразвуковая эластометрия печени (аппарат FibroScan, Франция) — на старте ПВТ, при ее завершении, а также через 2—3 года наблюдения.

В рамках статистического анализа проведена оценка типа распределения количественных признаков, которое выполняли с помощью теста Колмогорова — Смирнова. Использованы методы описательной статистики: в выборках с нормальным распределением высчитывали среднее значение показателей (M), определяли стандартное отклонение (SD), в остальных случаях вычисляли медиану и интерквартильные интервалы (Ме; 25/75). Значимость различий (p) между выборками оценивали с помощью тестов Манна — Уитни (для независимых выборок) или Уилкоксона (для зависимых выборок). Различия считали достоверными при достигнутом $p \leq 0,05$. При оценке статистической погрешности использовали «точный» интервал Клоппера — Пирсона (95% ДИ).

Результаты и обсуждение

В отсутствие фармакологических средств, обладающих возможностью приводить к элиминации ВГВ, основной задачей терапии ХГВ по-прежнему является стойкое подавление репликации вируса [9, 12]. В РФ активное использование НА было на-

чато более 10 лет назад после регистрации и разрешения к применению первых препаратов из данной фармакологической группы. Следовательно, в настоящее время стало возможным оценить не только эффективность длительной ПВТ, но и клиническое течение заболевания после ее прекращения.

Длительность нашего наблюдения в период ПВТ колебалась от 52 до 416 W. Первоначально терапия была инициирована 106 пациентам, но с течением времени их число постепенно снижалось в связи с прекращением ПВТ по разным причинам – от объективных до субъективных (отсутствие бесплатного доступа к препаратам, личные причины или нежелание пациента принимать препараты). К окончанию второго года терапии препараты принимали 67% пациентов, третьего – 57%, четвертого – 44,4%, пятого – 38%.

Для оценки отдаленных результатов ПВТ были проанализированы результаты лабораторно-инструментального обследования 29 пациентов из завершивших лечение.

Длительность ПВТ пациентов анализируемой группы составила в среднем $190,1 \pm 77,7$ W.

Средняя длительность наблюдения после завершения терапии – $22,9 \pm 10,3$ месяца (рис. 1).

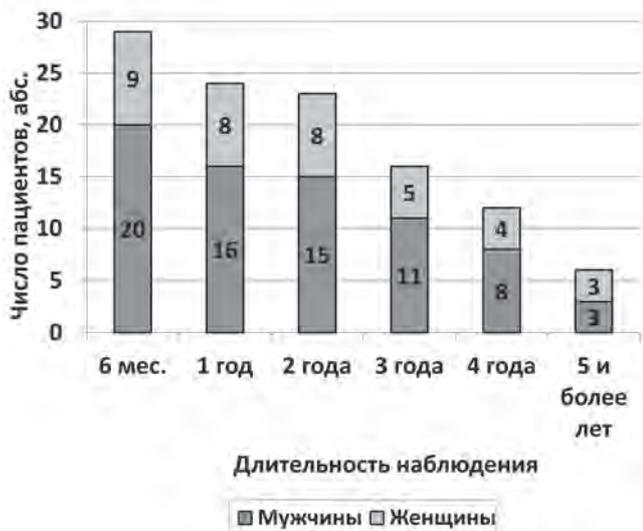


Рис. 1. Длительность наблюдения после завершения ПВТ, число пациентов и их распределение по полу

На старте ПВТ уровень ВН составил $3,39 \times 10^6 \pm 5,2 \times 10^5$ МЕ/мл. На момент окончания терапии у всех пациентов был неопределяемый уровень ВН при наличии HBsAg, что подтверждает факт о незначительной доле лиц с клиренсом поверхностного антигена в результате длительной ПВТ [7, 18]. Активность АЛАТ, снизившись до референсных значений к 12 W терапии, в дальнейшем не превышала нормальных значений, включая показатели на момент ее окончания.

При решении вопроса о развитии рецидива большинство исследователей, описывающих клиническое течение заболевания после прекращения ПВТ, ориентировались на наличие в плазме крови ДНК ВГВ, активность АЛАТ и различные временные параметры. Первоначально в различных исследованиях не учитывался уровень ВН, а термин «рецидив» и его диагностические критерии отсутствовали. В настоящее время в литературе встречается термин «клинический рецидив», в понятие которого входит молекулярно-биологический (уровень ВН) и биохимический критерии (активность АЛАТ) [20, 21].

Следует отметить, что клинический рецидив может быть частичным, одним из которых является «вирусологический». Развитие вирусологического рецидива после отмены ПВТ подразумевает наличие ВН при уровне ДНК ВГВ более 2000 МЕ/мл в плазме крови пациента [22, 23]. Из всех наблюдаемых нами пациентов только у четырех (13,8%) ВН оставалась на неопределяемом уровне, но сроки их наблюдения были относительно короткими – от 6 мес. до 2 лет.

У остальных при определении ДНК ВГВ через 6 мес. после отмены терапии уровень ВН варьировал от $4,0 \times 10^2$ МЕ/мл до $2,87 \times 10^7$ МЕ/мл. При обследовании через 2 года медиана ВН составила $2,2 \times 10^3$ МЕ/мл, через 4 – $1,8 \times 10^3$ МЕ/мл, через 6 лет – $2,4 \times 10^3$ МЕ/мл.

За весь период наблюдения у семи пациентов (24,1%) уровень ВН не превышал $2,0 \times 10^3$ МЕ/мл (среднее значение – $955,4 \pm 500,1$ МЕ/мл), что не соответствовало критериям развития «вирусологического рецидива».

У 18 пациентов (62,1%) через 6 месяцев наблюдения ВН превысила $2,0 \times 10^4$ МЕ/мл и оставалась на высоком уровне весь период наблюдения.

Под клиническим рецидивом подразумевается выделение, кроме вирусологического рецидива, биохимического, для которого характерно повышение активности АЛАТ более 1N, 1,5N или 2N [20, 21].

Развитие вирусологического рецидива заболевания сопровождалось незначительными изменениями в биохимическом анализе крови. Через 6 месяцев наблюдения у 34,5% пациентов активность АсАТ превышала нормальные значения ($69,8 \pm 25,5$ МЕ/л).

Шестилетний динамический мониторинг показателей биохимического анализа крови не выявил выраженных отклонений от референсных значений (табл. 2).

Цитолитическая активность (активность АЛАТ и АсАТ), а также маркеры синдрома холестаза (активность ЩФ и ГГТП) весь период наблюдения находились в пределах референсных значений. Только в единичных случаях отмечалось транзи-

Динамика изменения показателей биохимического анализа крови

Показатель	Средние значения показателей, М±SD					
	1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет	6 лет
АсАТ, МЕ/л (N 11 – 40)	30,2±10,5	21,3±6,7	24,8±7,7	24,9 ±6,3	27,8±4,1	31,8±11,9
АлАТ, МЕ/л (N 11 – 40)	32,3±19,6	21,1±6,9	28,1±10,9	29,8 ±9,8	30,5± 11,7	36,2**±20,4
О. билирубин, мкмоль/л (N 3,4 – 20,5)	27,1±13,9	19,7±16,3	15,6 ± 4,1	13,9* ±5,1	15,3 ±4,9	19,2 ±5,8
ГГТП, МЕ/л (N 9 – 64)	19,0±8,9	15,5±2,4	23,5±12,8	33,3±11,7	25,4±8,7	21,3±9,4
ЩФ, МЕ/л (N 40 – 150)	109,4±75,9	98,9±33,8	75,1±25,7	54,9±13,9	80,5±20,0	110,7***±21,2

* p = 0,05 при сравнении с уровнем общего билирубина через 1 год после отмены ПВТ;

** p = 0,01 при сравнении с активностью АлАТ через 2 года после отмены ПВТ;

*** p = 0,004 при сравнении с активностью ЩФ через 4 года после отмены ПВТ.

торное повышение цитолитической активности не более 1,5N. Вместе с тем, обращает на себя внимание статистически достоверное повышение активности АлАТ и ЩФ через 6 лет после отмены ПВТ, что может свидетельствовать об активации некро-воспалительного процесса в печени.

Определение степени выраженности фибротических изменений в печени на старте ПВТ и при ее завершении было выполнено 26 пациентам, через 2–3 года после завершения ПВТ – 22 пациентам. Распределение пациентов по степени выраженности фиброза на различных этапах лечения и наблюдения представлено на рисунке 2.

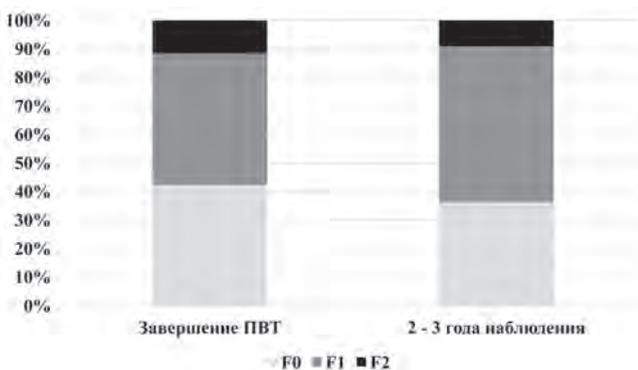


Рис. 2. Распределение пациентов по степени выраженности фиброза печени

Установлено, что к завершению курса ПВТ удельный вес пациентов с F2 снизился с 19,2% до 11,5%, однако эта разница не была статистически достоверной. Через 2–3 года после завершения ПВТ у большинства обследованных (91,7%; 95% ДИ: 73,0% – 98,9%) фибротические изменения в ткани

печени отсутствовали или были минимальными. Несмотря на то, что F2 был диагностирован только в 2 случаях, обращает на себя внимание тенденция к увеличению доли пациентов с F1 и уменьшению с F0 (с 46,2% до 52,4% и с 42,3% до 38,1% соответственно).

Таким образом, можно сделать вывод, что у значительной части пациентов в течение нескольких лет после завершения ПВТ развивается рецидив заболевания, требующий проведения терапии. Вместе с тем, данных о вирусологических, биохимических и гистологических последствиях рецидива ХГВ HBeAg-негативного, скорости его прогрессирования в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному недостаточно, что обуславливает дальнейшее проведение исследований в данной области [24].

Заключение

В настоящее время в международных и российских клинических рекомендациях представлена информация о том, когда необходимо начинать ПВТ при ХГВ. Однако нет четкого понимания относительно того, когда прекращать лечение, особенно у пациентов, которые отвечают на терапию. Необходим дальнейший поиск предикторов, позволяющих выявить пациентов, которым можно остановить терапию.

Хорошо известно, что после остановки приема противовирусных препаратов у пациентов может развиваться клинический рецидив, и тогда перед врачом встанет вопрос о необходимости продолжения курса терапии. Пациенты с ХГВ HBeAg-негативным после остановки длительной ПВТ с использованием НА развивают рецидив в первые 6 месяцев в большинстве случаев – 62,1%. У данной категории необходимо рассмотреть вопрос о необходимости

назначения противовирусных средств. В случае незначительного повышения активности АлАТ при наличии низкой вирусной нагрузки (уровень ДНК ВГВ менее 2000 МЕ/мл) пациенты все еще могут наблюдаться без возобновления лечения — 24,1%. В 13,8% случаев клинический рецидив у пациентов может не развиваться в течение длительного времени. Следовательно, не нуждаются в продолжении терапии 37,9% пациентов.

Возможный алгоритм тактики ведения пациентов, завершивших ПВТ, представлен на рисунке 3.

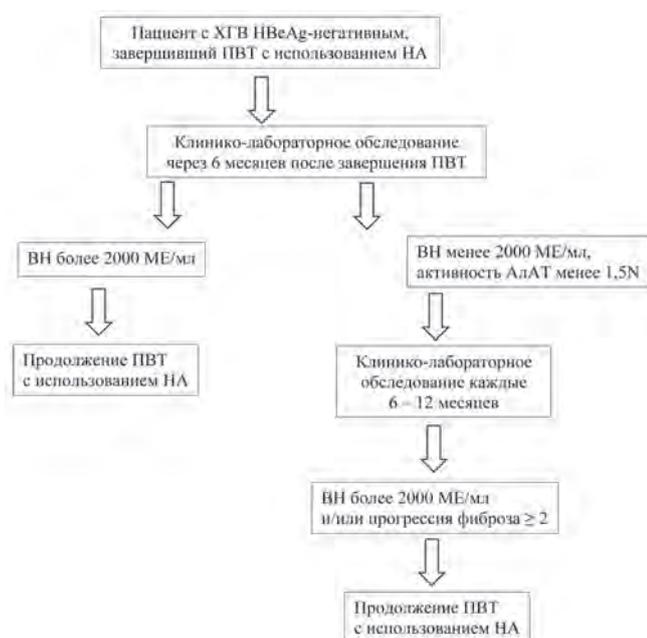


Рис. 3. Алгоритм тактики ведения пациентов, завершивших ПВТ

Литература

- ВОЗ. Информационный бюллетень, 2017 [Internet]. Женева: Всемирная Организация здравоохранения [cited 2017, Oct 30]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/ru/>
- Chen CJ, Yang HI, Su J et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*. 2006; 295 (1): 65-73.
- El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2012; 142 (6): 1264-73.
- Новак, К.Е. Клинико-морфологическая характеристика субкомпенсированного и декомпенсированного цирроза печени вирусной этиологии / К.Е. Новак // *Ж. Педиатр*. — 2011. — Т. 2, № 2 — С. 47–50.
- Новак, К.Е. Постморральная морфологическая характеристика печени больных хроническими вирусными гепатитами с клиническими признаками цирроза / К.Е. Новак [и др.] // *Российский медицинский журнал* — 2011. — № 2. — С. 8–11.

- Эсауленко, Е.В. Вирусная нагрузка при хроническом гепатите В: корреляции с лабораторно-морфологическими показателями / Е.В. Эсауленко [и др.] // *Ж. Инфектологии*. — 2012. — Т. 4, № 2 — С. 67–72.

- Su TH, Hu TH, Chen CY, et al. Four-year entecavir therapy reduces hepatocellular carcinoma, cirrhotic events and mortality in chronic hepatitis B patients. *Liver Int*. 2016; 36:1755-64.

- Vigano M, Mangia G, Lampertico P. HBeAg-negative chronic hepatitis B: why do I treat my patients with nucleos(t)ide analogues? *Liver International*. 2014; 34:120-6.

- WHO. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection (2015) [Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2017, Oct 30]. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-b-guidelines-policy/en/>

- 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.

- Эсауленко, Е.В. Эффективность препарата энтекавир в терапии хронического гепатита В / Е.В. Эсауленко [и др.] // *Ж. Инфектологии*. — 2009. — Т. 1, № 4. — С. 72–75.

- European Association for the Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017; 67:370-98.

- Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2016; 63:261-83.

- Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: A 2015 update. *Hepatol Int*. 2016; 10:1-98.

- Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues. *Gastroenterology*. 2009; 137:1593-1608.

- Berg T, Simon KG, Mauss S et al. Long-term response after stopping tenofovir disoproxil fumarate in non-cirrhotic HBeAg-negative patients — FINITE study. *J Hepatol*. 2017; 67(5): 918-24.

- Subic M, Zoulim F. How to improve access to therapy in hepatitis B patients. *Liver Int*. 2018; 38, Suppl 1:115-21.

- Boglione L, D'Avolio A, Cariti G, et al. Kinetics and prediction of HBsAg loss during therapy with analogues in patients affected by chronic hepatitis B HBeAg negative and genotype D. *Liver Int*. 2013; 33:580-85.

- Chi H, Hansen BE, 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; 41:867–76.

- Paik YH, Kim JK, Kim do Y, et al. Clinical efficacy of a 24-months course of lamivudine therapy in patients with HBeAg negative chronic hepatitis B: a long-term prospective study. *J Korean Med Sci*. 2010; 25:882-7.

- Chien RN, Liaw YF. Short-term lamivudine therapy in HBeAg negative chronic active hepatitis B in Taiwan. *Antivir Ther*. 2006; 11:947-52.

- Jeng WJ, Sheen IS, Chen YC, et al. Off-therapy durability of response to entecavir therapy in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients. *Hepatology*. 2013; 58:1888-96.

- Kim YJ, Kim K, Hwang SH, et al. Durability after discontinuation of nucleos(t)ide therapy in chronic HBeAg negative hepatitis patients. *Clin Mol Hepatol*. 2013; 19:300-4.

- Chang TT, Lai CL, Kew Yoon S, et al. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010; 51:422-30.

References

1. WHO. Fact Sheets, 2017 [Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2017, Oct 30]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/ru/> (in Russian)
2. Chen CJ, Yang HI, Su J et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. JAMA. 2006; 295 (1): 65-73.
3. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. J. Gastroenterology, 2012;142 (6):1264-73.
4. Novak K.E. *Pediatr.* 2011;2 (2): 47-50. (in Russian).
5. Novak K.E. *Rossijskij medicinskij zhurnal.* 2011;2: 8-11 (in Russian).
6. Esaulenko E.V. *Zh. Infektologii.* 2012;4(2): 67-72 (in Russian).
7. Su TH, Hu TH, Chen CY, et al. Four-year entecavir therapy reduces hepatocellular carcinoma, cirrhotic events and mortality in chronic hepatitis B patients. *Liver Int.* 2016; 36:1755-64.
8. Viganò M, Mangia G, Lampertico P. HBeAg-negative chronic hepatitis B: why do I treat my patients with nucleos(t)ide analogues? *Liver International.* 2014; 34:120-6.
9. WHO. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection (2015) [Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2017, Oct 30]. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-b-guidelines-policy/en/>
10. Esaulenko E.V. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii.* 2011;5: 21-5 (in Russian).
11. Esaulenko E.V. *Zh. Infektologii.* 2009;1(4): 72-5 (in Russian).
12. European Association for the Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017; 67:370-98.
13. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2016; 63:261-83.
14. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: A 2015 update. *Hepatol Int.* 2016; 10:1-98.
15. Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues. *Gastroenterology.* 2009; 137 :1593-608.
16. Berg T, Simon KG, Mauss S et al. Long-term response after stopping tenofovir disoproxil fumarate in non-cirrhotic HBeAg-negative patients – FINITE study. *J Hepatol.* 2017; 67(5): 918-24.
17. Subic M, Zoulim F. How to improve access to therapy in hepatitis B patients. *Liver Int.* 2018; 38 Suppl 1:115-21.
18. Boglione L, D'Avolio A, Cariti G, et al. Kinetics and prediction of HBeAg loss during therapy with analogues in patients affected by chronic hepatitis B HBeAg negative and genotype D. *Liver Int.* 2013; 33:580-5.
19. Chi H, Hansen BE, 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; 41:867-76.
20. Paik YH, Kim JK, Kim do Y, et al. Clinical efficacy of a 24-months course of lamivudine therapy in patients with HBeAg negative chronic hepatitis B: a long-term prospective study. *J Korean Med Sci.* 2010; 25:882-7.
21. Chien RN, Liaw YF. Short-term lamivudine therapy in HBeAg negative chronic active hepatitis B in Taiwan. *Antivir Ther.* 2006; 11:947-52.
22. Jeng WJ, Sheen IS, Chen YC, et al. Off-therapy durability of response to entecavir therapy in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients. *Hepatology.* 2013; 58:1888-96.
23. Kim YJ, Kim K, Hwang SH, et al. Durability after discontinuation of nucleos(t)ide therapy in chronic HBeAg negative hepatitis patients. *Clin Mol Hepatol.* 2013; 19:300-4.
24. Chang TT, Lai CL, Kew Yoon S, et al. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2010; 51:422-30.

Авторский коллектив:

Эсауленко Елена Владимировна — заведующая кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-921-324-30-50, e-mail: eve-gpmu@mail.ru

Захаров Константин Анатольевич — аспирант кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; тел.: +7-921-950-29-91, e-mail: konstantin.zakharov@mail.ru

Аликян Ирина Саркисовна — врач-инфекционист Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: +7-911-927-65-69, e-mail: lenoblspid@lenoblspid.ru

Сухорук Анастасия Александровна — ассистент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-921-975-31-75, e-mail: amaranta1981@mail.ru

Стасишук Татьяна Алексеевна — врач-инфекционист Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н.; тел.: +7-911-927-65-69, e-mail: lenoblspid@lenoblspid.ru

Ковеленов Алексей Юрьевич — главный врач Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, д.м.н.; тел.: +7-911-927-65-69, e-mail: lenoblspid@lenoblspid.ru