



Опыт применения энтекавира у больных вирусным гепатитом В в условиях амбулаторно-поликлинической службы

Мельникова Л.И. • Ильченко Л.Ю.

Мельникова Любовь Ивановна – канд. мед. наук, заведующая инфекционным отделением¹

Ильченко Людмила Юрьевна – д-р мед. наук, профессор, заведующая отделением вирусных гепатитов²
✉ 142782, г. Москва, поселение Московский, поселок Института полиомиелита, 27 км Киевского шоссе, Российская Федерация.
Тел.: +7 (916) 925 66 25.
E-mail: ilchenko-med@yandex.ru

Цель – ретроспективная оценка эффективности и безопасности энтекавира у пациентов с гепатитом В, ранее не получавших противовирусной терапии.

Материал и методы. По амбулаторным картам проанализированы результаты проведенного клинико-вирусологического и инструментального обследования 36 пациентов, страдающих хроническим гепатитом В, 6 из которых были HBeAg-положительными, и 1 больного с прогрессивным течением острого гепатита В высокой степени активности. Длительность применения энтекавира в дозе 0,5–1 мг в сутки составила 48 недель.

Результаты. Применение энтекавира у большинства больных хроническим гепатитом В, независимо от статуса по HBeAg, способствовало получению вирусологического ответа (94,4%), сероконверсии HBeAg с появлением антител к HBe-антигену вируса гепатита В (83,3%), что

сопровождалось клиническим улучшением, нормализацией уровня активности ферментов, снижением выраженности фиброза печени на 1 балл (по данным фиброэластометрии). Динамики содержания HBeAg в крови на фоне противовирусной терапии получено не было. Представлено клиническое наблюдение успешной терапии энтекавиrom инфекции, вызванной вирусом гепатита В.

Заключение. Препарат энтекавир – высокоэффективное и надежное средство, способное подавлять репликацию вируса при различных формах острого и хронического гепатита В. Относительно быстрое восстановление репликации вируса после отмены терапии обосновывает продолжение исследований по оптимизации лечения хронического гепатита В.

Ключевые слова: острый гепатит В, хронический гепатит В, лечение, энтекавир.

¹ ФГБУЗ «Центральная медико-санитарная часть № 165» Федерального медико-биологического агентства России; 115230, г. Москва, Каширское шоссе, 13Г, Российская Федерация

² ФГБНУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова»; 142782, г. Москва, поселение Московский, поселок Института полиомиелита, 27 км Киевского шоссе, Российская Федерация



Вирус гепатита В, содержащий дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), существует на Земле более 1500 лет [1]. Известны его два варианта, различающиеся по способности продуцировать белок-антиген HBeAg: HBe-позитивный, или так называемый дикий вариант, и HBe-негативный, то есть неспособный продуцировать HBeAg в связи с мутациями в pre-core участке генома вируса (ответственен за трансляционный дефект). Данная генетическая вариабельность распространена повсеместно, но встречается в основном у пациентов, инфицированных генотипом D вируса [2, 3], доминирование которого в мире все более укрепляется. Так, на территории стран Средиземноморья, Южной Европы, Ближнего Востока он встречается в 50–70% случаев, а в Российской Федерации, где также преобладает генотип D вируса, более чем у 80% пациентов наблюдается HBeAg-негативный вариант хронического гепатита В (ХГВ). Увеличение длительности инфицирования способствует росту удельного веса мутантных штаммов, а значит, инфекция pre-core/promoter штаммом вируса гепатита В является не самостоятельной нозологической формой, а стадией хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита В [4].

Следует подчеркнуть, что эта инфекция имеет значительный диапазон проявлений – от бессимптомного, латентного течения до выраженной клинической симптоматики, может протекать в острой или хронической форме и приводить к формированию цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [5, 6].

Вследствие особенностей организации генома и наличия собственной обратной транскриптазы вирус гепатита В наряду с репродуктивной инфекцией может вызывать и интегративную инфекцию. Это обусловлено его способностью внедрять свою ДНК в состав ДНК инфицированной клетки в виде ковалентно замкнутой кольцевидной ДНК (cccDNA) [7].

По оценкам Всемирной организации здравоохранения, более трети населения Земли имеют какие-либо маркеры перенесенной или текущей инфекции вирусного гепатита В. Во всем мире насчитывается до 240 млн человек с ХГВ, особенно в странах с низким и средним уровнем экономического развития. Примерно у 20–30% развиваются тяжелые осложнения цирроза печени, из-за которых ежегодно погибают до 650 тыс. человек [8]. В России от 3 до 5 млн человек болеют ХГВ, из них около 750 тыс. имеют высокий риск развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной

карциномы, вследствие чего нуждаются в эффективной противовирусной терапии [9].

Таким образом, вирусный гепатит В остается одной из самых значимых проблем здравоохранения, что объясняется как достаточно высокой распространенностью (2–5% населения), так и развитием необратимых форм болезни [10, 11].

Естественное течение хронического гепатита В

Взаимоотношения иммунной системы организма человека и вируса во многом определяют естественное течение и исходы вирусного гепатита В. В течении инфекции выделяют несколько фаз, которые не всегда последовательно сменяют одна другую. Фазы заболевания характеризуются наличием или отсутствием в крови пациента HBeAg (HBe-позитивный и HBe-негативный варианты ХГВ), степенью активности аланиновой аминотрансферазы (АЛТ) и уровнем виремии, а также гистологической картиной заболевания [5, 10].

Наиболее ранний период инфекционного процесса – фаза иммунной толерантности, при которой в высоких концентрациях обнаруживается ДНК вируса гепатита В (10^8 – 10^{11} коп/мл и более), выявляются HBsAg и HBeAg, определяется нормальный уровень активности АЛТ или незначительная гиперферментемия. Далее развивается фаза иммунной активности, характеризующаяся еще более значительным уровнем виремии и усилением цитолиза. Как правило, в крови больных присутствует HBeAg, особенно если инфицирование произошло в раннем возрасте. При этом длительная персистенция HBeAg ассоциирована с высокой частотой цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. На следующем этапе развития инфекционного процесса (фаза иммунного контроля) происходит значительное снижение виремии (количество ДНК вируса гепатита В уменьшается до 10^3 коп/мл), нормализация активности АЛТ, в сыворотке крови при наличии HBsAg исчезает HBeAg и появляются антитела к HBe-антигену вируса гепатита В (anti-HBe); наблюдается также снижение морфологической активности процесса. Последней фазе (фаза выхода из иммунитета, или реактивация) присущи значительный уровень виремии (количество ДНК вируса гепатита В составляет не менее 10^7 – 10^9 коп/мл), стойкая гиперферментемия, в сыворотке крови может появиться HBeAg.

Определение фазы инфекции имеет значение для решения вопроса о назначении

**Таблица 1.** Критерии назначения противовирусной терапии при вирусном гепатите В (Источник [13])

Критерий	EASL 2012 [14]	AASLD 2009 [15]	APASL 2012 [16]
ДНК вируса гепатита В, МЕ/мл			
HBeAg(+)	2000	20 000	20 000
HBeAg(-)	2000	2000–20 000	2000
АЛТ	> ВГН	> 2 × ВГН	> 2 × ВГН
Биопсия печени	Умеренные или выраженные некрвоспалительные изменения или фиброз	Не применяется. Учитывается лишь для отдельных групп	Не применяется. Учитывается лишь для отдельных групп

EASL – European Association for the Study of the Liver (Европейская ассоциация по изучению печени), AASLD – American Association for the Study of Liver Diseases (Американская ассоциация по изучению заболеваний печени), APASL – Asia Pacific Association for the Study of the Liver (Азиатско-Тихоокеанская ассоциация по изучению печени), HBeAg(+) – HBeAg-позитивные больные, HBeAg(-) – HBeAg-негативные больные, АЛТ – аланин-аминотрансфераза, ВГН – верхняя граница нормы

противовирусной терапии. Так, противовирусная терапия не проводится в фазы иммунной толерантности и иммунного контроля, при латентной инфекции вирусного гепатита В.

Лечение хронического гепатита В

Основная цель лечения ХГВ – профилактика прогрессирующего поражения печени, приводящего к развитию цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Достижение этой цели возможно лишь при стойком подавлении репликативной активности вируса гепатита В, то есть исчезновении его ДНК из крови [12]. Сегодня для оценки эффективности противовирусной терапии используются также суррогатные маркеры: клиренс или сероконверсия HBeAg (для HBeAg-позитивных больных), нормализация активности АЛТ (до верхней границы нормы (ВГН): не более 30 МЕ/л у мужчин и 19 МЕ/л у женщин), улучшение гистологической картины печени. При назначении противовирусной терапии учитывают наличие виремии и ее уровень, активность АЛТ, а также значение индекса гистологической активности или фиброза по шкале METAVIR (табл. 1) [13].

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени (EASL – European Association for the Study of the Liver), применяемым в Российской Федерации, противовирусная терапия проводится при повышении активности АЛТ, уровне виремии выше 2000 МЕ/мл и индексе гистологической активности или фиброзе более 1 балла по шкале METAVIR. Если пациент с ХГВ соответствует критериям назначения лечения по уровню виремии и гистологической

активности, противовирусная терапия может быть начата и при АЛТ на уровне ВГН или ниже. До начала противовирусной терапии необходимо оценить следующие факторы: возраст пациента и его общее состояние, наследственность по гепатоцеллюлярной карциноме, а также наличие внепеченочных проявлений ХГВ.

В Российской Федерации для лечения ХГВ применяются препараты интерферона-α («короткие» и пегилированные), а также аналоги нуклеозидов/нуклеотидов. Однако, по имеющимся данным, применение пегилированных интерферонов-α у пациентов с наличием HBeAg позволяет получить стойкое и длительное подавление репликации ДНК вируса гепатита В и нормализацию АЛТ лишь в 7–14 и 32–41% случаев соответственно. Сероконверсия по HBeAg в этой группе пациентов достигает 29–32%, клиренс HBeAg – 3–7% (при длительном периоде наблюдения). Не внушают оптимизма и показатели эффективности интерферонотерапии при HBeAg-негативном ХГВ, наиболее распространенном варианте вирусного гепатита В на территории России.

Появление новых лекарственных противовирусных средств, относящихся к классу аналогов нуклеозидов/нуклеотидов, дало возможность безопасно и эффективно подавлять ДНК вируса гепатита В и тем самым осуществлять надежный контроль за инфекцией [17]. Среди зарегистрированных на сегодня новых препаратов для лечения ХГВ можно отметить телбивудин, энтекавир, тенофовир. Механизм их действия основан главным образом на структурном сходстве с естественными нуклеозидами/нуклеотидами



(ложные медиаторы), благодаря чему они могут встраиваться в синтезируемую вирусом при размножении цепь рибонуклеиновой кислоты (РНК) или ДНК и блокировать дальнейшее построение молекулы вируса. Препараты назначаются внутрь (1 таблетка в сутки). Подавление репликации вируса гепатита В после одного года противовирусной терапии достигается у 95% пациентов с ХГВ независимо от статуса по HBeAg [18].

Энтекавир – один из высокоактивных противовирусных препаратов – представляет собой карбоциклический аналог 2'-деоксигуанидина, быстро превращается в клетке в активную 5'-трифосфатную форму, обладает способностью мощно и селективно подавлять репликацию вируса гепатита В на всех ее этапах (инициация, элонгация, терминация). На экспериментальной модели была показана уникальная способность энтекавира, заключающаяся в уменьшении уровня сссDNA. Кроме того, включение препарата в состав противовирусной терапии прерывает процесс создания новых частиц вируса гепатита В. Энтекавир относится к препаратам с высоким уровнем «генетического барьера» и низким показателем резистентности: при противовирусной терапии в течение 5–7 лет резистентность вируса гепатита В не превышала 1,2% [19]; для сравнения: резистентность ламивудина после пятилетнего приема достигает 50% [20].

Энтекавир применяют в дозах 0,5 мг/сут для первичных больных и 1 мг/сут – для больных с резистентностью к ламивудину (противови-

русная эффективность энтекавира значительно превышает таковую ламивудина) и при декомпенсированном циррозе печени [21]. Поскольку препарат выводится из организма преимущественно почками, необходимы контроль клиренса креатинина и коррекция дозы у больных с почечной недостаточностью.

Длительность терапии у HBeAg-положительных пациентов с ХГВ осуществляется до наступления сероконверсии HBeAg (~ 80%) и продолжается еще 6–12 месяцев (консолидирующая терапия); у HBeAg-негативных пациентов с ХГВ – до 3 и более лет (окончательная длительность лечения не определена к настоящему времени), а при циррозе печени – пожизненно. Наилучшим результатом лечения признано исчезновение HBsAg с последующей сероконверсией HBsAg/anti-HBs.

Следует напомнить, что исследование уровня вирусной нагрузки считается одним из наиболее важных показателей, определяющих терапевтическую тактику при инфекции, вызванной вирусом гепатита В, – критерием прогноза течения заболевания и эффективности противовирусной терапии (табл. 2). В ряде исследований показано, что длительно сохраняющаяся высокая степень виремии (более 100 000 коп/мл, или 20 000 МЕ/мл) в сочетании с гиперферментемией, некрвоспалительными изменениями в печени ассоциируется с более высоким риском осложнений ХГВ – цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [22, 23, 24].

Таблица 2. Характеристика вирусологического ответа при лечении аналогами нуклеозидов/нуклеотидов (Источник [14])

Показатель эффективности / неэффективности	Критерий
Первичная резистентность	Снижение концентрации ДНК вируса гепатита В менее чем в 10 раз (на 10 ¹) от начального уровня на 3-м месяце лечения
Вирусологический ответ	Неопределяемая ДНК вируса гепатита В при использовании теста с высокой чувствительностью (не ниже 20 МЕ/мл). Оценивается каждые 3–6 месяцев в зависимости от тяжести поражения печени* и используемого препарата**
Частичный вирусологический ответ	Определяемая ДНК вируса гепатита В на 6-м месяце лечения при условии, что ее концентрация снизилась более чем в 10 раз (на 10 ¹) от начального уровня
Вирусологический прорыв	Подтвержденное возрастание концентрации ДНК вируса гепатита В более чем в 10 раз (на 10 ¹) от минимального уровня, достигнутого в процессе лечения
Генотипическая резистентность	Устойчивость вируса гепатита В к противовирусным препаратам, подтвержденная выявлением мутаций в геноме вируса. При лечении препаратами с высоким «генетическим барьером» (энтекавир, тенофовир) исследование ДНК проводится 1 раз в 6 месяцев

* Пациентам на стадии цирроза печени исследование проводится каждые 3 месяца

** Три месяца – при противовирусной терапии с применением аналогов нуклеозидов/нуклеотидов с низким уровнем «генетического барьера», 6 месяцев – при противовирусной терапии с применением аналогов нуклеозидов/нуклеотидов с высоким уровнем «генетического барьера»

Опыт применения энтекавира у больных с хроническим гепатитом В

Внедрение в практику препаратов прямого противовирусного действия – аналогов нуклеозидов/нуклеотидов – стало существенным этапом в эволюции лечения ХГВ, поставив при этом ряд вопросов, требующих разрешения, а именно: стойкость подавления вирусной репликации, резистентность вируса гепатита В к аналогам нуклеозидов/нуклеотидов, длительность лечения, влияние на морфологические изменения в печени (прежде всего на обратное развитие фиброза).

Благодаря финансированию лабораторного обследования и контроля за лечением пациентов за счет средств Федерального медико-биологического агентства России, начиная с 2007 г. в Центре диагностики и лечения хронических вирусных гепатитов (структурное подразделение ФГБУЗ «Центральная медико-санитарная часть № 165» ФМБА России, клиническая база отдела вирусных гепатитов ФГБНУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова») было проведено клинико-вирусологическое обследование 142 пациентов (из числа прикрепленного контингента) с наличием маркеров инфицирования вирусом гепатита В. Из них 37 больных по Протоколу открытого доступа (предварительно одобренному Локальным этическим комитетом) в течение 48 недель получали препарат энтекавир.

Целью нашего исследования была ретроспективная оценка эффективности и безопасности энтекавира при инфекции вирусом гепатита В у пациентов, ранее не получавших противовирусной терапии.

Критериями включения в клиническое исследование были возраст 18 лет и старше, наличие ДНК вируса гепатита В, гиперферментемия и/или наличие фиброза печени, подписанное информированное согласие на все процедуры и публикацию результатов. *Критериями невключения* – наличие маркеров вирусов гепатитов D и C, цирроза печени, ВИЧ-инфекции; индекс массы тела более 28 кг/м²; употребление психоактивных веществ и алкоголя в течение 6 месяцев, предшествовавших включению в исследование; онкологические и онкогематологические заболевания; беременность; лактация; декомпенсированные соматические заболевания; отсутствие информированного согласия на участие в исследовании. *Критериями исключения* из клинического исследования – желание пациентов выйти из исследования (без объяснения причин), невыполнение условий исследования.

Клиническая характеристика пациентов и методы исследования

По амбулаторным картам проанализированы результаты проведенного клинико-вирусологического обследования 36 пациентов, страдающих ХГВ, и 1 больного с прогрессирующим (затянувшимся) течением острого гепатита В (ОГВ) высокой степени активности (описание данного клинического наблюдения представлено ниже). Группу больных ХГВ составили 18 мужчин и 18 женщин в возрасте от 18 до 70 лет (38 ± 12,4 года).

Оценивали данные физикального обследования, показатели клинического анализа крови и мочи. Функциональное состояние печени (активность АЛТ и аспарагиновой аминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы, γ -глутамилтранспептидазы, содержание билирубина, общего белка, альбумина, глюкозы, креатинина, мочевины, С-реактивного белка, сывороточного железа, протромбиновый индекс) исследовали с помощью биохимического анализатора Konelab 30i (Финляндия). Ответ выражался в международных единицах.

Серологические маркеры инфицирования вирусами гепатита В, D и С (HBsAg (с чувствительностью 0,01 нг/мл), anti-HBc, HBeAg, anti-HBe, anti-HBs, anti-HDV, anti-HCV) были определены с использованием иммуноферментных тест-систем в соответствии с инструкцией производителя (НПО «Диагностические системы», г. Нижний Новгород). У 9 (25%) пациентов в сыворотке крови оценивали количественное содержание HBsAg (МЕ/мл) методом иммунофлюоресценции с использованием набора Elecsys HBsAg II Kit и Diluent for HBsAg quantification на автоматическом анализаторе ELECSYS 2010 (Roche, Швейцария) согласно инструкции производителя на 24- и 48-й неделях противовирусной терапии.

Во всех образцах сыворотки крови в полимеразной цепной реакции определяли ДНК вируса гепатита В и уровень виремии. Выделение нуклеиновых кислот из образцов сывороток крови проводили методом экстракции фенол-хлороформом с помощью набора для выделения ДНК/РНК из сыворотки или плазмы крови (ООО НПФ «ЛИТЕХ»). Чувствительность метода определения ДНК вируса гепатита В составила 120 коп/мл (в 2007–2009 гг.) и 150 МЕ/мл (начиная с 2010 г.). При перерасчете исходили из того, что 1 МЕ/мл ДНК вируса гепатита В соответствует 5 коп/мл.

Для определения генотипа вируса гепатита В использовали метод секвенирования



участка генома вируса (S-ген) с помощью набора GenomeLab Methods Development Kit (Beckman Coulter) и последующего филогенетического анализа полученных последовательностей в автоматическом анализаторе CEQ 8800 (Beckman Coulter).

С целью оценки стадии фиброза проводилась фиброэластометрия на аппарате Fibroscan 502 фирмы Echosens S.A. (Франция).

Всем пациентам выполняли ультразвуковое исследование (УЗИ) печени, желчного пузыря, селезенки, почек, щитовидной железы на аппарате Sonoline Versa Plus и Sonoline Elegra (Германия).

Критерием назначения энтекавира служили клинические, вирусологические (количество ДНК вируса гепатита В более 10 000 коп/мл или 2000 МЕ/мл), биохимические (активность АЛТ выше 1,5–2 ВГН) показатели, а также выраженность фиброза (F-1 и более по шкале METAVIR). Препарат назначался 30 пациентам в дозе 0,5 мг в сутки и 6 больным – 1 мг в сутки (при наличии фиброза 3–4 балла). Длительность применения энтекавира составила 48 недель. Комплексное обследование пациентов проводилось до начала лечения, на фоне противовирусной терапии (на 12-, 24- и 48-й неделях лечения), а также через 24 и более недель после его окончания.

Статистическая обработка цифровых величин производилась с использованием программы Statistica 7.0 (StatSoft, Inc., США).

Результаты и обсуждение

Доминирующими жалобами в группе пациентов с ХГВ были слабость, утомляемость, тяжесть в правом подреберье. HBeAg-негативный ХГВ установлен в 30 (83,3%) случаях, хронический HBeAg-позитивный ХГВ – у 6 (16,7%) пациентов, что соответствует частоте распространения HBeAg-негативного варианта ХГВ в мире. У половины пациентов анализируемой группы (18 человек) сопутствующие заболевания отсутствовали, что обусловлено их относительно молодым возрастом. У остальных чаще регистрировались заболевания желудочно-кишечного тракта в ремиссии, что не оказывало влияния на исход инфекции и эффективность противовирусной терапии.

Средний уровень ДНК вируса гепатита В составил 235 000 МЕ/мл, это послужило одним из важных критериев назначения энтекавира. Достоверно ($p < 0,05$) различались пациенты с наличием и отсутствием HBeAg по уровню вирусемии и активности АЛТ до начала противовирусной терапии (при HBeAg-позитивном ХГВ

отмечена более высокая вирусологическая и биохимическая активность инфекции).

Прямое секвенирование фрагмента генома вируса гепатита В величиной 713 нт, соответствующего перекрывающимся участкам генов S и Р вируса, позволило определить генотип вируса и аминокислотную последовательность домена обратной транскриптазы для всех изолятов вируса, выделенных от инфицированных пациентов. Филогенетический анализ полученных последовательностей установил почти абсолютное преобладание генотипа D (у 35 (97,2%) из 36 обследованных), что чаще встречается у HBeAg-негативных пациентов с ХГВ [25]. В одном случае также в отсутствие HBeAg был определен минорный генотип А.

До начала противовирусной терапии у 6 (16,7%) из 36 больных уровень фиброза соответствовал 3–4-й степени, то есть тяжелому фиброзу. Однако у этих пациентов клинические проявления цирроза печени отсутствовали. При инструментальном обследовании не были выявлены признаки портальной гипертензии; отмечено лишь незначительное увеличение селезенки, отсутствовала тромбоцитопения, имелась сохранная белково-синтетическая функция печени. У остальных больных ХГВ (83,3%) выраженность фиброза была незначительной.

Быстрый вирусологический ответ – неопределяемый уровень ДНК вируса гепатита В после 24 недель приема энтекавира – получен у 35 (97,2%) из 36 пациентов. Отсутствие вирусологического ответа к 24-й неделе противовирусной терапии отмечено у 1 (2,8%) больного ХГВ. Вирусологический ответ на 48-й неделе зарегистрировали у 34 (94,4%) из 36 больных ХГВ, продолживших противовирусную терапию. Вирусологический ответ отсутствовал у 2 (5,6%) пациентов: в 1 случае наблюдалась персистенция HBeAg, еще в 1 зарегистрировано повторное появление ДНК вируса гепатита В у HBeAg-негативного пациента.

В 6 наблюдениях с HBeAg-позитивным ХГВ (средний возраст – $48,0 \pm 10,2$ года) у 5 (83,3%) больных к 48-й неделе противовирусной терапии были получены сероконверсия с появлением anti-HBe и неопределяемый уровень ДНК вируса гепатита В, а у 1 (16,7%), не ответившего на прием энтекавира, эффективный результат получен к 96-й неделе самостоятельно продолженной терапии энтекавиром. Средний уровень ДНК вируса гепатита В составил 624 500 МЕ/мл.

Спонтанная потеря HBeAg происходит со скоростью от 10 до 20% в год. Более высокие

темпы спонтанного клиренса HBeAg наблюдаются у лиц пожилого возраста, при значительном уровне активности АЛТ и виремии, а также генотипе В вируса гепатита В (в отличие от спонтанного исчезновения HBsAg – 0,5–1,0% в год). Наличие и реализация этих факторов также могут способствовать увеличению распространенности HBeAg-негативного варианта инфекции.

«Вирусологический прорыв» – повторное появление ДНК вируса гепатита В 7200 МЕ/мл наблюдалось в 1 (2,8%) случае на 48-й неделе терапии энтекавиром при отрицательных тестах определения ДНК вируса гепатита В на 12 и 24-й неделях, что свидетельствовало о развитии вторичной резистентности вируса к препарату [21]. Однако нельзя исключить самостоятельный отказ пациента от продолжения приема энтекавира (отсутствие контакта с персоналом, любого вида связи) и, вследствие этого, рецидив инфекции.

По уровню HBsAg можно прогнозировать ответ на противовирусную терапию у больных ХГВ. Учитывая данные литературы о кинетике HBsAg [26, 27], у 25% оценивали влияние энтекавира на уровень HBsAg до начала лечения, во время курса противовирусной терапии (на 24-й неделе) и после его окончания (на 48-й неделе). Однако достоверного снижения количества HBsAg получено не было. Требуются продолжительные курсы приема энтекавира [26, 28].

В известном исследовании BE-LOW была изучена связь между уровнем HBsAg и ответом на лечение аналогами нуклеозидов/нуклеотидов (энтекавиром и тенофовиром). В проанализированной группе пациентов с различным HBeAg-статусом, не получавших ранее аналогов нуклеозидов/нуклеотидов, более выраженное снижение уровня HBsAg в течение 96 недель лечения наблюдалось у HBeAg-позитивных больных, особенно при достижении элиминации HBeAg [26].

В нашем исследовании статистический анализ с применением метода непараметрических корреляций не выявил связи между уровнем виремии и содержанием HBsAg, с одной стороны, и длительностью заболевания и возрастом пациентов – с другой.

Вирусологический ответ на 48-й неделе противовирусной терапии у всех пациентов (34/36) сопровождался улучшением общего самочувствия, уменьшением слабости, исчезновением чувства тяжести в правом подреберье. Отмечалось достоверное ($p < 0,05$) снижение биохимической активности до референсных

значений и уменьшение степени выраженности фиброза на 1 балл. Хотя при оценке биохимического ответа использовались лабораторные нормы, принятые в ЦМСЧ № 165 ФМБА России, тем не менее у пациентов с вирусологическим ответом активность АЛТ была ниже 30 МЕ/л у мужчин и 19 МЕ/л у женщин, что соответствует международным нормам.

При обследовании пациентов с ХГВ, по личным причинам прекративших лечение энтекавиром (таких оказалось большинство из включенных в исследование), на фоне неопределяемого уровня ДНК вируса гепатита В и нормализации активности АЛТ в динамике через 24–48 недель после получения вирусологического ответа у всех было зарегистрировано появление ДНК вируса гепатита В. Средний уровень ДНК вируса гепатита В составил 6400 МЕ/мл, АЛТ – 2 ВГН. В 1 случае рецидива ХГВ отмечено повышение уровня фиброза на 1 балл. Эти данные свидетельствуют о необходимости продолжительной супрессии ДНК вируса гепатита В, которую может обеспечить лишь длительный прием энтекавира [26].

В единичных наблюдениях при проведении противовирусной терапии были зарегистрированы незначительные побочные эффекты (головная боль, диспепсия), не потребовавшие отмены энтекавира. Отрицательного влияния препарата на функциональное состояние почек не выявлено.

Следует подчеркнуть: у пациентов с ХГВ, получавших энтекавир, наблюдалось также улучшение качества жизни, купирование астенического синдрома, восстановление работоспособности. Кроме того, как отмечают некоторые исследователи, лечение энтекавиром (в сравнении с отсутствием противовирусной терапии) сопряжено со снижением экономического бремени государства в средне- и долгосрочной перспективе, в первую очередь благодаря уменьшению расходов на лечение цирроза печени, осложнений ХГВ, а также с уменьшением смертности (в 2,5 раза) у пациентов после трансплантации печени [9].

Лекарственные средства с прямым противовирусным действием – аналоги нуклеозидов и нуклеотидов – рекомендованы в случаях фульминантного гепатита, а их роль в лечении ОГВ с прогрессивным течением не ясна. В качестве иллюстрации опыта такого применения приведем описание нашего наблюдения – случай пациента с ОГВ затяжного течения, угрозой формирования ХГВ, успешно леченного энтекавиром.



Клиническое наблюдение

Пациент N., 36 лет, служащий, почетный донор России. HBeAg выявлен при обследовании во время сдачи крови 20.08.2013 (отсутствовал при определении 05.06.2013). Через 3 недели после выявления HBeAg пациент жалоб по-прежнему не предъявлял, физикальное обследование патологии не обнаружило, показатели общего анализа крови и общего анализа мочи, функциональные пробы печени в пределах референсных значений. Вирусологический статус: HBeAg (+), HBeAg (+), anti-HBs (-), anti-HBe IgM (-), anti-HBe IgG (-), anti-HBe (-), anti-HCV (-), anti-HAV IgM (-), anti-HAV IgG (-), HBV DNA (+), anti-HDV (-), HDV RNA (-). Уровень виремии (ДНК вируса гепатита В) составил $1,0 \times 10^7$ МЕ/мл. На основании данных клинико-лабораторного и вирусологического обследования пациенту был установлен диагноз «ОГВ, фаза иммунной толерантности». Рекомендован клинико-биохимический мониторинг каждые 2 недели.

При обследовании 30.09.2013 впервые выявлено повышение АЛТ до 10 ВГН и АСТ до 6 ВГН. Кроме того, пациент отметил появление слабости и тяжести в правом подреберье. Нарастание уровня гиперферментемии (АЛТ 37 ВГН и АСТ 11 ВГН) стало причиной госпитализации в инфекционную больницу, где пациент находился в период с 05.10.2013 до 28.10.2013 с диагнозом «ОГВ средней степени тяжести, безжелтушный вариант». По данным УЗИ органов брюшной полости определялась незначительная гепатомегалия. В стационаре проведена терапия препаратом Фосфоглив с рекомендациями продолжить его прием; при выписке: АЛТ – 12 ВГН, АСТ – 3 ВГН. Однако у пациента сохранялась слабость, появились артралгии и повышение температуры до $37,3$ °С.

По данным обследования, проведенного 08.11.2013, зарегистрирован повторный эпизод нарастания активности АЛТ до 30 ВГН, АСТ – до 12 ВГН. Уровень HBeAg достигал 46 963 МЕ/мл, уровень ДНК вируса гепатита В – более $1,0 \times 10^8$ МЕ/мл. После повторного курса лечения препаратом Фосфоглив, проведенного в инфекционной больнице (с 14.11.2013 по 25.11.2013), уровень АЛТ снизился до 8 ВГН, АСТ – 3,5 ВГН. Активность γ -глутамилтранспептидазы составила 3 ВГН. На этапе амбулаторного наблюдения у пациента сохранялись жалобы на слабость, боли в коленных и локтевых суставах, повышение температуры до $37,3$ – $37,5$ °С. Выявлена урогенитальная инфекция (*Mycoplasma hominis*), по поводу которой он получал антибактериальную терапию. Кроме того, периодически регистрировали выраженную гиперферментемию (АЛТ 8–11 ВГН, АСТ 5–7 ВГН), высокий

уровень виремии (уровень ДНК вируса гепатита В превышал $1,0 \times 10^8$ МЕ/мл), HDV RNA (-), наличие HBeAg и anti-HBe IgM. И хотя выявление в крови HBeAg (50 995 МЕ/мл – от 05.12.2013) в отличие от HBeAg или ДНК вируса гепатита В не является критерием продолжающейся репликативной активности вируса, однако его длительная циркуляция (тем более в высокой концентрации) указывает на прогрессивное течение ОГВ. Аутоантитела не обнаружены. В анализе от 23.01.2014 в крови выявлена РНК вируса гепатита G. Наличие микст-инфекций (ДНК вируса гепатита В, РНК вируса гепатита G), по нашему мнению, также могло способствовать прогрессивному течению ОГВ.

При УЗИ органов брюшной полости отмечена небольшая спленомегалия (площадь селезенки составила 65 см^2 (норма – до 40 см^2)), признаки портальной гипертензии (*v. porta* – 1,3 см (норма – до 1,2 см), *v. lienalis* – 1,1 см (норма – до 0,8 см)). По результатам транзитной эластометрии установлен фиброз II стадии по шкале METAVIR. Полученные данные о наличии портальной гипертензии и фиброза свидетельствовали, прежде всего, о выраженном воспалении (ОГВ), а не о развитии хронического заболевания печени; планировалось повторное обследование в процессе лечения. От проведения противовирусной терапии пациент категорически отказывался. Прием в течение 2 месяцев адеметионина (800–1600 мг/сут), урсокислот (500–750 мг/сут) влияния на уровень виремии и гиперферментемии не оказывал (АЛТ – 10–19 ВГН, АСТ – 5–7 ВГН).

С 12.02.2014 пациентом начат прием энтекавира в дозе 0,5 мг/сут. Через 4 недели противовирусной терапии препаратом из группы аналогов нуклеозидов/нуклеотидов на фоне сохраняющейся гиперферментемии зарегистрировано снижение уровня ДНК вируса гепатита В (на 10^4) и HBeAg (в 3 раза), а также сероконверсия HBeAg и появление anti-HBe. Отмечалось улучшение общего самочувствия, аппетита, уменьшение слабости, исчезновение болей в суставах, стойкая нормализация температуры.

При обследовании от 15.06.2014 (17 недель противовирусной терапии) зарегистрированы нормальные активности АЛТ и АСТ, элиминация HBeAg и неопределяемый уровень ДНК вируса гепатита В, а от 27.10.2014 (33 недели противовирусной терапии) – в крови впервые выявлены anti-HBeIgG. При УЗИ брюшной полости и транзитной фиброэластометрии патологических отклонений не отмечено. К 42-й неделе противовирусной терапии стали определяться anti-HBs > 10 мМЕ/мл. Полученные результаты противовирусной терапии можно трактовать как клиническую, биохимическую и вирусологическую ремиссию. Противовирусная терапия продолжена до 48 недель.



Выделим следующие особенности описанного клинического случая:

- диагностика ОГВ в фазу толерантности инфекции, вызванной вирусом гепатита В;
- затяжное течение ОГВ – отсутствие в дебюте заболевания anti-HBc IgM (в течение 2 месяцев), их появление во время второго эпизода гиперферментемии и длительная персистенция (более 6 месяцев);
- наличие микст-вирусной (ДНК вируса гепатита В, РНК вируса гепатита G) и урогенитальной (*Mycoplasma hominis*) инфекций, способных индуцировать аутоиммунные проявления (артралгии, субфебрилитет). Однако решить вопрос о роли вирусного гепатита G (ко-инфекция или суперинфекция) не представляется возможным, поскольку определение этого маркера впервые проведено на 4-м месяце заболевания;
- выраженность воспалительного процесса в печени у пациента, относящегося к группе риска (донор крови), – раннее появление признаков портальной гипертензии и регистрация по данным инструментальных методов исследования фиброза II стадии (менее 6 месяцев от момента инфицирования вирусом гепатита В), а также регрессия этих признаков на фоне эффективной противовирусной терапии.

Таким образом, затяжное течение ОГВ соответствует прогредиентному развитию инфекционного процесса с высокой вероятностью формирования хронического гепатита и обусловлено слабым иммунным ответом, персистенцией вируса гепатита В, высоким уровнем репликации, наличием микст-инфекций. Длительно сохраняющаяся гиперферментемия (до 5–20 ВГН) с высоким уровнем вирусемии, прогредиентное течение ОГВ диктуют необходимость применения противовирусной терапии. Уже после 17 недель терапии энтекавиром в дозе 0,5 мг отмечена элиминация HBsAg, подавление репликации вируса гепатита В, нормализация клинико-биохимических показателей, на 42-й не-

деле противовирусной терапии отмечено появление anti-HBs. Данное наблюдение свидетельствует о том, что энтекавир может применяться не только в тяжелых случаях ОГВ, но и при затяжном течении инфекции. Ранняя диагностика и прогнозирование затяжного течения ОГВ выступают непрерывным условием для своевременного проведения противовирусной терапии в целях предупреждения хронизации процесса [29].

Длительность курса лечения аналогами нуклеозидов/нуклеотидов еще точно не определена, однако рекомендуется проводить противовирусную терапию не менее 3 месяцев после сероконверсии HBsAg и образования anti-HBs или 12 месяцев после HBeAg-сероконверсии в отсутствие потери HBsAg [14, 16].

Заключение

Препарат энтекавир является высокоэффективным и надежным средством, позволяющим добиться подавления репликации вируса при различных формах острого и хронического вирусного гепатита В. После 48 недель применения препарата в нашем исследовании у большинства больных ХГВ, независимо от статуса по HBeAg, получены вирусологический ответ (94,4%) и сероконверсия HBeAg с появлением anti-HBe (83,3%). Развитие вторичной лекарственной резистентности не превышало 2,8%. Вирусологический эффект сопровождался клиническим улучшением и биохимическим ответом. На фоне терапии энтекавиром зарегистрировано достоверное снижение выраженности фиброза печени (на 1 балл) по данным фиброэластографии. Динамика содержания HBsAg в крови на фоне противовирусной терапии получено не было. Однако относительно быстрое восстановление репликации вируса после отмены препарата обосновывает продолжение терапии на более длительный период, а также необходимость дальнейшей оптимизации выбора существующих схем противовирусной терапии ХГВ ввиду невозможности эрадикации cccDNA существующими методами лечения. ©

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и финансовой заинтересованности в ходе написания данной статьи.

Литература

1. Zhou Y, Holmes EC. Bayesian estimates of the evolutionary rate and age of hepatitis B virus. *J Mol Evol.* 2007;65(2):197–205.
2. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B: natural history and treatment. *Semin Liver Dis.* 2006;26(2):130–41.
3. Manesis EK. HBeAg-negative chronic hepatitis B: from obscurity to prominence. *J Hepatol.* 2006;45(3):343–6.
4. Hunt CM, McGill JM, Allen MI, Condearey LD. Clinical relevance of hepatitis B viral mutations. *Hepatology.* 2000;31(5):1037–44.
5. Fattovich G. Natural history of hepatitis B. *J Hepatol.* 2003;39 Suppl 1:S50–8.
6. McMahon BJ. Epidemiology and natural history of hepatitis B. *Semin Liver Dis.* 2005;25 Suppl 1:3–8.
7. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, Buendia MA, Chen DS, Colombo M, Craxi A, Donato F, Ferrari C, Gaeta GB, Gerlich WH, Levre-ro M, Locarnini S, Michalak T, Mondelli MU, Pawlotsky JM, Pollicino T, Prati D, Puoti M, Samuel D, Shouval D, Smedile A, Squadrito G, Trépo C, Villa E, Will H, Zanetti AR, Zoulim F. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2008;49(4):652–7. doi: 10.1016/j.jhep.2008.07.014.



8. World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. MARCH 2015. World Health Organization; 2015. 134 p. Available from: www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html
9. Воробьев ПА, Чуланов ВП, Телегина ИВ, Борисенко ОВ. Анализ воспринимаемой ценности при реализации стратегии лечения больных хроническим гепатитом В препаратом энтекавира. *Инфекционные болезни*. 2011;9(3):5–12.
10. Niederau C. Chronic hepatitis B in 2014: great therapeutic progress, large diagnostic deficit. *World J Gastroenterol*. 2014;20(33):11595–617. doi: 10.3748/wjg.v20.i33.11595.
11. Dooley JS, Look ASF, Burroughs AK, Heathcote EJ, editors. *Sherlock's diseases of the liver and biliary system*. 12th edition. WILEY-BLACKWELL; 2011. 771 p.
12. Ayoub WS, Keeffe EB. Review article: current antiviral therapy of chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(10):1145–58. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04869.x.
13. Santantonio TA, Fasano M. Chronic hepatitis B: advances in treatment. *World J Hepatol*. 2014;6(5):284–92. doi: 10.4254/wjh.v6.i5.284.
14. European Association For The Study Of The Liver. *EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection*. *J Hepatol*. 2012;57(1):167–85. doi: 10.1016/j.jhep.2012.02.010.
15. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*. 2009;50(3):661–2. doi: 10.1002/hep.23190.
16. Liaw YF, Leung N, Kao JH, Piratvisuth T, Gane E, Han KH, Guan R, Lau GK, Locarnini S; Chronic hepatitis B Guideline Working Party of the Asian-Pacific Association for the Study of the Liver. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatol Int*. 2008;2(3):263–83. doi: 10.1007/s12072-008-9080-3.
17. Koumbi L. Current and future antiviral drug therapies of hepatitis B chronic infection. *World J Hepatol*. 2015;7(8):1030–40. doi: 10.4254/wjh.v7.i8.1030.
18. Dienstag JL. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med*. 2008;359(14):1486–500. doi: 10.1056/NEJMr0801644.
19. Lampertico P, Soffredini R, Viganò M, Minola E, Cologni G, Rizzi M, Zaltron S, Vavassori A, Castelli F, Angeli E, Gubertini GA, Magni C, Rizzardi G, Testa A, D'Offizi G, Vinci M, Pinzello G, Fatta E, Fargion S, Colombo S, Fracassetti O, Del Poggio P, Coco B, Brunetto MR, Andreoletti M, Colli A, Fasano M, Santantonio T, Colloredo G, Pasulo L, Fagioli S, Colombo AE, Bellati G, Milanese M, Strazzabosco M, Pozzi M, Terreni N, Spinzi G, Quagliuolo M, Borzoi M, Lunghi G, Facchetti F, Invernizzi F, Colombo M. 5-year entecavir treatment in NUC-naïve, field-practice patients with chronic hepatitis B showed excellent viral suppression and safety profile but no prevention of HCC in cirrhotics. *J Hepatol*. 2013;58(1):S306–7 [abstract 755].
20. Ye XG, Su QM. Effects of entecavir and lamivudine for hepatitis B decompensated cirrhosis: meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(39):6665–78. doi: 10.3748/wjg.v19.i39.6665.
21. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, Pokornowski KA, Eggers BJ, Fang J, Wichroski MJ, Xu D, Yang J, Wilber RB, Colonno RJ. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology*. 2009;49(5):1503–14. doi: 10.1002/hep.22841.
22. Chen CF, Lee WC, Yang HI, Chang HC, Jen CL, Iloeje UH, Su J, Hsiao CK, Wang LY, You SL, Lu SN, Chen CJ; Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer in HBV (REVEAL-HBV) Study Group. Changes in serum levels of HBV DNA and alanine aminotransferase determine risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2011;141(4):1240–8. e1–2. doi: 10.1053/j.gastro.2011.06.036.
23. Chan HL, Tse CH, Mo F, Koh J, Wong VW, Wong GL, Lam Chan S, Yeo W, Sung JJ, Mok TS. High viral load and hepatitis B virus subgenotype ce are associated with increased risk of hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(2):177–82. doi: 10.1200/JCO.2007.13.2043.
24. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, Huang GT, Iloeje UH; REVEAL-HBV Study Group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*. 2006;295(1):65–73.
25. Lin CL, Kao JH. Hepatitis B virus genotypes: clinical relevance and therapeutic implications. *Curr Hepatitis Rep*. 2013;12:124–32. doi: 10.1007/s11901-013-0166-6.
26. Zoulim F, Carosi G, Greenbloom S, Mazur W, Nguyen T, Jeffers L, Brunetto M, Yu S, Llamoso C, Zoulim F, Carosi G, Greenbloom S, Mazur W, Nguyen T, Jeffers L, Brunetto M, Yu S, Llamoso C. Quantification of HBsAg in nucleos(t) ide-naïve patients treated for chronic hepatitis B with entecavir with or without tenofovir in the BE-LOW study. *J Hepatol*. 2015;62(1):56–63. doi: 10.1016/j.jhep.2014.08.031.
27. Reijnders JG, Rijckborst V, Sonneveld MJ, Scherbeijn SM, Boucher CA, Hansen BE, Jansen HL. Kinetics of hepatitis B surface antigen differ between treatment with peginterferon and entecavir. *J Hepatol*. 2011;54(3):449–54. doi: 10.1016/j.jhep.2010.07.046.
28. Громова НИ. Эффективность противовирусной терапии больных ХГВ. *Инфекционные болезни*. 2012;10(1):15–20.
29. Tillmann HL, Zachou K, Dalekos GN. Management of severe acute to fulminant hepatitis B: to treat or not to treat or when to treat? *Liver Int*. 2012;32(4):544–53. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02682.x.

References

1. Zhou Y, Holmes EC. Bayesian estimates of the evolutionary rate and age of hepatitis B virus. *J Mol Evol*. 2007;65(2):197–205.
2. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B: natural history and treatment. *Semin Liver Dis*. 2006;26(2):130–41.
3. Manesis EK. HBeAg-negative chronic hepatitis B: from obscurity to prominence. *J Hepatol*. 2006;45(3):343–6.
4. Hunt CM, McGill JM, Allen MI, Condey LD. Clinical relevance of hepatitis B viral mutations. *Hepatology*. 2000;31(5):1037–44.
5. Fattovich G. Natural history of hepatitis B. *J Hepatol*. 2003;39 Suppl 1:S50–8.
6. McMahon BJ. Epidemiology and natural history of hepatitis B. *Semin Liver Dis*. 2005;25 Suppl 1:3–8.
7. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, Buendia MA, Chen DS, Colombo M, Craxi A, Donato F, Ferrari C, Gaeta GB, Gerlich WH, Llevro M, Locarnini S, Michalak T, Mondelli MU, Pawlotsky JM, Pollicino T, Prati D, Puoti M, Samuel D, Shouval D, Smedile A, Squadrito G, Trépo C, Villa E, Will H, Zanetti AR, Zoulim F. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2008;49(4):652–7. doi: 10.1016/j.jhep.2008.07.014.
8. World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. MARCH 2015. World Health Organization; 2015. 134 p. Available from: www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html
9. Vorob'ev PA, Chulanov VP, Telegina IV, Borisenko OV. Analiz vosprinimaemoy tsennosti pri realizatsii strategii lecheniya bol'nykh khronicheskim gepatitom B preparatom entekavira [An analysis of the perceived value in realization of treatment strategy using the drug entecavir in patients with chronic hepatitis B]. *Infectious Diseases Journal*. 2011;9(3):5–12 (in Russian).
10. Niederau C. Chronic hepatitis B in 2014: great therapeutic progress, large diagnostic deficit. *World J Gastroenterol*. 2014;20(33):11595–617. doi: 10.3748/wjg.v20.i33.11595.
11. Dooley JS, Look ASF, Burroughs AK, Heathcote EJ, editors. *Sherlock's diseases of the liver and biliary system*. 12th edition. WILEY-BLACKWELL; 2011. 771 p.
12. Ayoub WS, Keeffe EB. Review article: current antiviral therapy of chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(10):1145–58. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04869.x.



- ment Pharmacol Ther. 2011;34(10):1145–58. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04869.x.
13. Santantonio TA, Fasano M. Chronic hepatitis B: advances in treatment. *World J Hepatol.* 2014;6(5):284–92. doi: 10.4254/wjh.v6.i5.284.
 14. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2012;57(1):167–85. doi: 10.1016/j.jhep.2012.02.010.
 15. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology.* 2009;50(3):661–2. doi: 10.1002/hep.23190.
 16. Liaw YF, Leung N, Kao JH, Piratvisuth T, Gane E, Han KH, Guan R, Lau GK, Locarnini S; Chronic hepatitis B Guideline Working Party of the Asian-Pacific Association for the Study of the Liver. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatol Int.* 2008;2(3):263–83. doi: 10.1007/s12072-008-9080-3.
 17. Koumbi L. Current and future antiviral drug therapies of hepatitis B chronic infection. *World J Hepatol.* 2015;7(8):1030–40. doi: 10.4254/wjh.v7.i8.1030.
 18. Dienstag JL. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med.* 2008;359(14):1486–500. doi: 10.1056/NEJMra0801644.
 19. Lampertico P, Soffredini R, Viganò M, Minola E, Cologni G, Rizzi M, Zaltron S, Vavassori A, Castelli F, Angeli E, Gubertini GA, Magni C, Rizzardini G, Testa A, D'Offizi G, Vinci M, Pinzello G, Fatta E, Fargion S, Colombo S, Fracassetti O, Del Poggio P, Coco B, Brunetto MR, Andreoletti M, Colli A, Fasano M, Santantonio T, Colloredo G, Pasulo L, Fagioli S, Colombo AE, Bellati G, Milanesi M, Strazzabosco M, Pozzi M, Terreni N, Spinzi G, Quagliuolo M, Borzio M, Lunghi G, Facchetti F, Invernizzi F, Colombo M. 5-year entecavir treatment in NUC-naïve, field-practice patients with chronic hepatitis B showed excellent viral suppression and safety profile but no prevention of HCC in cirrhotics. *J Hepatol.* 2013;58(1):S306–7 [abstract 755].
 20. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, Pokornowski KA, Eggers BJ, Fang J, Wichroski MJ, Xu D, Yang J, Wilber RB, Colonno RJ. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology.* 2009;49(5):1503–14. doi: 10.1002/hep.22841.
 21. Ye XG, Su QM. Effects of entecavir and lamivudine for hepatitis B decompensated cirrhosis: meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2013;19(39):6665–78. doi: 10.3748/wjg.v19.i39.6665.
 22. Chen CF, Lee WC, Yang HI, Chang HC, Jen CL, Iloeje UH, Su J, Hsiao CK, Wang LY, You SL, Lu SN, Chen CJ; Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer in HBV (REVEAL-HBV) Study Group. Changes in serum levels of HBV DNA and alanine aminotransferase determine risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2011;141(4):1240–8. doi: 10.1053/j.gastro.2011.06.036.
 23. Chan HL, Tse CH, Mo F, Koh J, Wong VW, Wong GL, Lam Chan S, Yeo W, Sung JJ, Mok TS. High viral load and hepatitis B virus subgenotype ce are associated with increased risk of hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* 2008;26(2):177–82. doi: 10.1200/JCO.2007.13.2043.
 24. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, Huang GT, Iloeje UH; REVEAL-HBV Study Group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA.* 2006;295(1):65–73.
 25. Lin CL, Kao JH. Hepatitis B virus genotypes: clinical relevance and therapeutic implications. *Curr Hepatitis Rep.* 2013;12:124–32. doi: 10.1007/s11901-013-0166-6.
 26. Zoulim F, Carosi G, Greenbloom S, Mazur W, Nguyen T, Jeffers L, Brunetto M, Yu S, Llamoso C, Zoulim F, Carosi G, Greenbloom S, Mazur W, Nguyen T, Jeffers L, Brunetto M, Yu S, Llamoso C. Quantification of HBsAg in nucleos(t) ide-naïve patients treated for chronic hepatitis B with entecavir with or without tenofovir in the BE-LOW study. *J Hepatol.* 2015;62(1):56–63. doi: 10.1016/j.jhep.2014.08.031.
 27. Reijnders JG, Rijckborst V, Sonneveld MJ, Scherbeijn SM, Boucher CA, Hansen BE, Janssen HL. Kinetics of hepatitis B surface antigen differ between treatment with peginterferon and entecavir. *J Hepatol.* 2011;54(3):449–54. doi: 10.1016/j.jhep.2010.07.046.
 28. Gromova NI. Effektivnost' protivovirusnoy terapii bol'nykh khronicheskim gepatitom B [The efficacy of antiviral therapy in HBV patients]. *Infectious Diseases Journal.* 2012;10(1):15–20 (in Russian).
 29. Tillmann HL, Zachou K, Dalekos GN. Management of severe acute to fulminant hepatitis B: to treat or not to treat or when to treat? *Liver Int.* 2012;32(4):544–53. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02682.x.

The experience of entecavir use in patients with hepatitis B viral infection on an outpatient basis

Mel'nikova L.I. • Il'chenko L.Yu.

Aim: To evaluate retrospectively the efficacy and safety of entecavir in treatment-naïve patients with hepatitis B viral infection.

Materials and methods: Based on patient medical documentation, we analyzed the results of clinical, virologic and instrumental assessment of 36 patients with chronic hepatitis B, 6 of whom were HBeAg-positive, and 1 had a highly active progression of acute hepatitis B. Duration of entecavir therapy (at a dose of 0,5–1 mg daily) was 48 weeks.

Results: In most patients with chronic hepatitis B, treatment with entecavir, regardless of the HBeAg status, promoted a virologic response (94.4%) and HBeAg serum conversion with anti-HBe formation (83.3%), which was associated with a clinical

improvement, normalization of liver enzyme activity, reduction of liver fibrosis by 1 point (assessed by fibroelastometry). There were no changes in serum HBsAg during the antiviral therapy. A clinical case of successful entecavir therapy of hepatitis B viral infection is presented.

Conclusion: Entecavir is a highly effective and reliable agent that can suppress viral replication in various forms of acute and chronic hepatitis B viral infection. A relatively rapid recurrence of viral replication after withdrawal of the drug justifies further research to optimize treatment of chronic hepatitis B.

Key words: acute hepatitis B, chronic hepatitis B, treatment, entecavir.

Mel'nikova Lyubov' Ivanovna – PhD, Head of Department of Infectious Diseases¹

Il'chenko Lyudmila Yur'evna – MD, PhD, Professor, Head of Department of Viral Hepatitis²

✉ 27 km Kievskogo shosse, poselok Instituta poliomiellita, poselenie Moskovskiy, Moscow, 142782, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 925 66 25. E-mail: ilchenko-med@yandex.ru

¹The Central Medical Unit No. 165 of the Federal Biomedical Agency of Russia; 13G Kashirskoe shosse, Moscow, 115230, Russian Federation

²Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis; 27 km Kievskogo shosse, poselok Instituta poliomiellita, poselenie Moskovskiy, Moscow, 142782, Russian Federation