

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

Э.К. Ибрагимов¹, Д.Т. Абдурахманов¹, Т.П. Розина^{1,2}, Е.Н. Никулкина¹, Е.Л. Танашук¹, А.В. Одинцов¹, С.В. Паневкина², С.В. Моисеев^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Резюме

Аналоги нуклеоз(т)идов (АН) наиболее часто применяются в лечении хронического гепатита В. Однако необходимая длительность, эффективность и безопасность лечения АН остаются предметом дискуссии.

Цель исследования. Изучение эффективности и безопасности длительной терапии АН больных хроническим гепатитом В (ХГВ).

Материалы и методы. В исследование включены больные ХГВ ($n=101$), которые за период с 2008 по 2017 г. получали лечение тенофовиром, энтекавиром и телбивудином в течение как минимум 3 лет (максимально – в течение 9 лет).

Результаты и обсуждение. При длительном лечении энтекавиром и тенофовиром увеличивается кумулятивная частота авиремии (более 95% после 3 лет терапии), сероконверсии HBeAg (93 и 67%, соответственно) и нормализации активности аланинаминотрансферазы (в 95% случаев). Частота развития резистентности при длительном лечении тенофовиром, энтекавиром и телбивудином составила 0; 3,1 и 43,5%, соответственно. При длительном лечении АН наблюдается регресс фиброза печени (с 8,92 до 7,18 кПа; $p<0,0001$) и уменьшение доли больных с выраженным фиброзом (с 48,1 до 13,8%; $p<0,0001$).

Заключение. Энтекавир и тенофовир могут рассматриваться как наиболее эффективные и безопасные препараты при длительном лечении ХГВ.

Ключевые слова: хронический гепатит В, аналоги нуклеоз(т)идов, вирусологический ответ, сероконверсия HBeAg, клиренс HBsAg, нормализация аланинаминотрансферазы, безопасность.

Для цитирования: Ибрагимов Э.К., Абдурахманов Д.Т., Розина Т.П. и др. Эффективность и безопасность длительной терапии хронического гепатита В нуклеозидными и нуклеотидными аналогами. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (2): 40–47. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000073

Efficacy and safety of long-term therapy with nucleos(t)ide analogues in chronic hepatitis B

E.K. Ibragimov¹, D.T. Abdurakhmanov¹, T.P. Rozina^{1,2}, E.N. Nikulkina¹, E.L. Tanaschuk¹, A.V. Odintsov¹, S.V. Panevkina², S.V. Moiseev^{1,2}

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia;

²M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Nucleos(t)ide analogues are first-line therapies for the treatment of chronic hepatitis B. However, the efficacy and safety of long-term treatment and the necessary duration of therapy remains the subject of discussion.

Aim. To assess the efficacy and safety of long-term treatment with nucleos(t)ide analogues in patients with chronic hepatitis B.

Materials and methods. We conducted an observational study in 101 chronic hepatitis B (HBeAg-negative and HBeAg-positive) patients treated (≥ 3 years) with entecavir, tenofovir or telbivudine.

Results and discussion. Treatment with entecavir and tenofovir was associated with high rate of virologic and biochemical response ($>95\%$) and HBeAg seroconversion (93% and 67%, respectively). Cumulative rate of virologic resistance was 0; 3.1% and 43.5% for tenofovir, entecavir and telbivudine, respectively. Long-term nucleos(t)ide analogues treatment resulted in a regress of liver fibrosis (from 8.92 to 7.18 kPa, $p<0.0001$) and reduction in the number of patients with advanced fibrosis (from 48.1% to 13.8%, $p<0.0001$). Entecavir and tenofovir were safe and well tolerated, while treatment with telbivudine was associated with development of myopathy in 13% of cases.

Conclusion. Entecavir and tenofovir might be recommended for the treatment of chronic hepatitis B because of having potent antiviral effect, high genetic barriers against resistance and good safety.

Key words: chronic hepatitis B, nucleos(t)ide analogues, virologic response, HBeAg seroconversion, HBsAg clearance, ALT normalization, safety.

For citation: Ibragimov E.K., Abdurakhmanov D.T., Rozina T.P., et al. Efficacy and safety of long-term therapy with nucleos(t)ide analogues in chronic hepatitis B. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (2): 40–47. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000073

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АН – аналоги нуклеозидов и нуклеотидов
АСТ – аспаргатаминотрансфераза
ВГВ – вирус гепатита В
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома
ДИ – доверительный интервал
ОР – отношение рисков
ХГВ – хронический гепатит В
ЦП – цирроз печени

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), около 257 млн человек в мире страдают хроническим гепатитом В (ХГВ) [1, 2]. ХГВ определяется как пер-

систирующее воспалительное заболевание печени, вызванное вирусом гепатита В (ВГВ), которое может привести к циррозу и раку печени. После инфицирования вирусом хронизация инфекции (без специфической иммунопрофилактики) наблюдается у новорожденных от вирус-инфици-

рованных матерей в 50–90% случаев, детей и подростков – в 20–30% и взрослых – менее 5% [3]. По оценкам экспертов, в 2012 г. в России число больных ХГВ, нуждающихся в противовирусной терапии, составляло 12,6 на 100 тыс. населения [4], а число носителей HBeAg – около 3 млн [5]. Несмотря на то что течение ХГВ варибельное, у трети пациентов в конечном итоге развиваются наиболее грозные осложнения данного заболевания – цирроз печени (ЦП) и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) [6]. Кумулятивный риск развития ЦП при ХГВ в течение 5 лет составляет 8–20%, у пациентов с диагностированным циррозом декомпенсация функции печени развивается в 20% случаев. Пятилетняя выживаемость больных при декомпенсированном ЦП без лечения составляет около 15–40% [7]. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) энтекавир или тенофовир (аналоги нуклеозидов или нуклеотидов, которые обладают прямым противовирусным действием) и пегилированный интерферон-альфа (обладает иммуномодулирующим действием) – препараты выбора в лечении ХГВ [8]. В настоящее время для лечения ХГВ чаще всего применяют аналоги нуклеозидов и нуклеотидов (АН). К преимуществам АН относят выраженное противовирусное действие, удобный режим дозирования и низкую частоту нежелательных явлений [9], однако необходимая длительность, эффективность и безопасность лечения АН остаются предметом дискуссии.

Цель нашего исследования – изучение эффективности и безопасности длительной терапии АН больных ХГВ.

Материалы и методы

Исходные характеристики пациентов. В исследование включены больные ХГВ ($n=101$), которые за период с 2008 по 2017 г. получали противовирусную терапию АН (тенофовир дизороксил фумарат, энтекавир и телбивудин) в течение не менее 3 лет (максимально – в течение 9 лет) в клинике им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Показания к лечению АН основаны на рекомендациях EASL 2008 г. (ДНК ВГВ >2000 МЕ/мл, активность сывороточной аланинаминотрансферазы – АЛТ – выше нормы, умеренная или тяжелая степень фиброза по данным биопсии печени или неинвазивных исследований) [10].

Сведения об авторах:

Ибрагимов Эльхан Кямранович – аспирант, каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Розина Тэона Павловна – к.м.н., доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», факультет фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»

Никулкина Елена Николаевна – ассистент, каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Танащук Елена Львовна – к.м.н., доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Одинцов Алексей Владимирович – врач, клиника ревматологии, нефрологии и профпатологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Паневкина София Владимировна – студентка ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»

Моисеев Сергей Валентинович – проф., зав. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», факультет фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»

Исходные характеристики больных

Характеристика	Тенофовир (n=25)	Энтекавир (n=65)	Телбивудин (n=23)	Всего (n=113)
Возраст, годы	43±13	44±14	35±12	42±14
Пол, мужской, n (%)	21 (84)	45 (69)	4 (17)	85 (75)
HBeAg-позитивные, n (%)	12 (48)	14 (22)	6 (26)	32 (28)
Масса тела, кг	75±13	76±15	77±13	76,06±14
ДНК ВГВ, log ₁₀ , МЕ/мл	7,9±2,1	7,4±2,9	7,1±2,6	7,6±2,5
Эластометрия, кПА	10,0±3,1	8,9±2,2	8,2±1,5	9±2,4
Цирроз, n (%)	5 (20)	5 (8)	0	10 (9)
АСТ, МЕ/мл	75±53	93±75	79±34	86±64
АЛТ, МЕ/мл	121±83	100±69	110±52	108±70
Длительность лечения, мес	43±10	68±28	64±31	61±30

Уровень вирусемии, активность печеночных ферментов, уровень креатинина и серологические маркеры (HBeAg и anti-HBe у HBeAg-позитивных пациентов) оценивали каждые 6 мес, тяжесть фиброза по данным эластометрии печени – каждые 12 мес. Стадию и динамику фиброза печени оценивали с помощью эластометрии печени (Fibroscan) по шкале METAVIR [11]. Вирусологический ответ рассматривался как достижение неопределяемого уровня вирусемии (ДНК ВГВ <50 МЕ/мл), биохимический ответ – нормализация активности АЛТ и аспартатаминотрансферазы (АСТ) – менее 40 ЕД/л.

Статистический анализ. Статистический анализ выполнялся с использованием SPSS версии 22.0. Результаты представлены как среднее ± стандартное отклонение. Тест Колмогорова–Смирнова использован для определения нормальности распределения количественных показателей. При сравнении категориальных величин использовался точный критерий Фишера, для определения различий между группами в количественных показателях – тесты Манна–Уитни и Вилкоксона для ненормального распределения. Кумулятивную частоту авирусемии, нормализации АЛТ и сероконверсии HBeAg оценивали с помощью анализа Каплана–Майера и сравнивали при помощи log-rank теста. Выявление независимых прогностических факторов осуществляли с помощью множественной логистической регрессии с использованием прямого пошагового метода. Уровни ДНК ВГВ логарифмически преобразованы. Уровень $p<0,05$ расценивался как статистически значимый.

Результаты

Длительное лечение АН (энтекавиром, тенофовиром или телбивудином) получал 101 больной ХГВ (см. таблицу). В ходе исследования у 12 пациентов лечение изменили (замена одного АН на другой), поэтому общее число наблюдений составило 113.

Контактная информация:

Абдурахманов Джамал Тинович – д.м.н., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; тел.: +7(926)280-34-31; e-mail: abdjamal@mail.ru

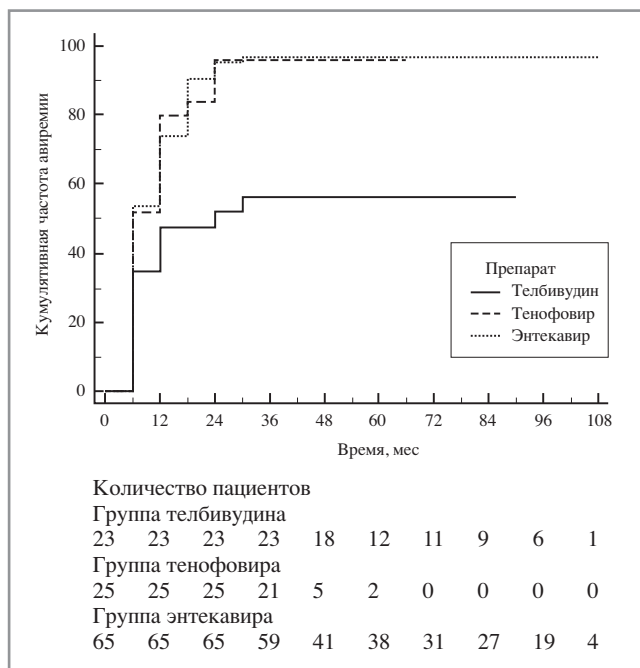


Рис. 1. Кривые Каплана–Майера кумулятивной частоты авиремии при лечении тенофовиром, энтекавиром и телбивудином.

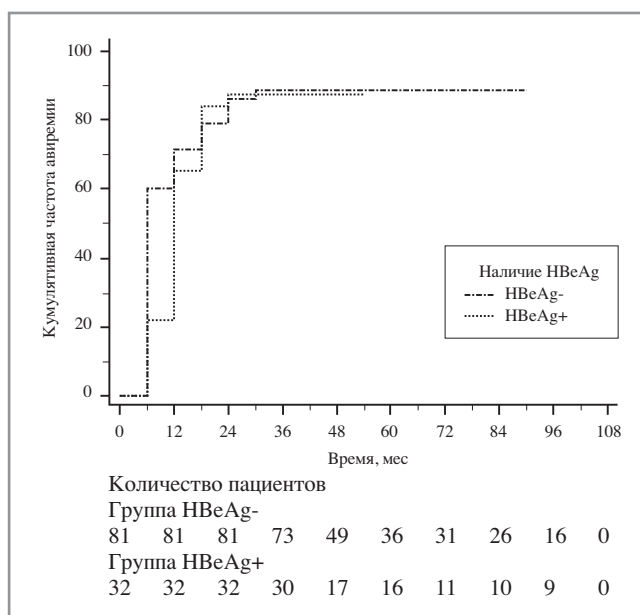


Рис. 2. Кумулятивная частота авиремии у больных HBeAg-положительным и HBeAg-негативным гепатитом В.

Вирусологический ответ. К концу наблюдения авиремия достигнута у 98 пациентов (97%) из 101 начавшего терапию. Вирусологический ответ достигнут в группе тенофовира, энтекавира и телбивудина у 24 (95,5%), 63 (96,9%) и 13 (56,5%) пациентов, соответственно (рис. 1). Отмечена более низкая частота авиремии при лечении телбивудином по сравнению с тенофовиром и энтекавиром (значимость log-rank критерия при сравнении групп тенофовира и энтекавира $p=0,89$; тенофовира и телбивудина – $p=0,002$; энтекавира и телбивудина – $p<0,0001$).

В течение первых 6 мес лечения авиремия наблюдалась в половине случаев (49,6%). Показано, что быстрота разви-

тия авиремии зависит от исходной вирусной нагрузки ($p<0,0001$). Наиболее поздний случай авиремии отмечен к 30 мес лечения. Среднее время от начала приема препарата до достижения авиремии при лечении тенофовиром, энтекавиром и телбивудином составило $10,5\pm 6,2$, $10,6\pm 6,1$ и $9,8\pm 8,0$ мес, соответственно (статистически значимых отличий не выявлено). Тем не менее при лечении тенофовиром и энтекавиром к 6-му месяцу лечения авиремия наблюдалась в 52% случаев, в то время как при лечении телбивудином – лишь в 34,7% случаев. Показано, что кумулятивная частота авиремии не различалась у HBeAg-негативных и HBeAg-положительных пациентов (89 и 87,5%, соответственно; $p=0,26$; рис. 2). Однако у HBeAg-положительных пациентов авиремия развивалась в среднем позже, чем у HBeAg-негативных пациентов ($12,2\pm 4,8$ и $9,9\pm 6,7$ мес, соответственно; $p=0,003$).

Исходный уровень ДНК ВГВ $\leq 6,5 \log_{10}$ МЕ/мл [отношение рисков (ОР)=8,1; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,9–22,6; $p<0,0001$] и отсутствие ЦП (ОР=0,2; 95% ДИ 0,03–0,97; $p=0,047$) оказались независимыми прогностическими факторами развития авиремии в течение первых 6 мес лечения.

Сероконверсия HBeAg. Сероконверсия HBeAg в результате лечения тенофовиром, энтекавиром и телбивудином достигнута в 8/12 (67%), 13/14 (93%) и 2/6 (33%) случаев, соответственно. Анализ Каплана–Майера продемонстрировал достоверно более высокую частоту сероконверсии HBeAg при лечении энтекавиром по сравнению с телбивудином (log-rank $p=0,033$). Скорость развития сероконверсии HBeAg достоверно не различалась при лечении исследуемыми препаратами.

Клиренс HBsAg. Клиренс HBsAg в ходе лечения отмечен всего у 3 (3%) пациентов, в том числе у 1 (4,3%) пациента, получавшего телбивудин, и 2 (3,1%) пациентов, получавших энтекавир. Клиренс HBsAg наблюдался в 2 (6,2%) и 1 (1,2%) случае при HBeAg-положительном и HBeAg-негативном гепатите В, соответственно.

Биохимический ответ. К 108-му месяцу наблюдения нормализация активности АЛТ и АСТ отмечена в 107 случаях (95%). Кумулятивная частота нормализации АЛТ статистически выше при лечении тенофовиром и энтекавиром по сравнению с телбивудином (log-rank $p<0,001$ и log-rank $p<0,0001$; рис. 3). Нормализация активности АЛТ наступала позже при лечении телбивудином по сравнению с тенофовиром ($p<0,0001$) и энтекавиром ($p<0,0001$).

Динамика фиброза печени. Динамическое определение эластичности печени (FIBROSCAN) проведено в 108 случаях. Среднее время между первым (исходным) и последним исследованием составило 49 ± 10 мес. В ходе лечения отмечено снижение средней ригидности ткани печени (с 8,92 до 7,18 кПа; $p<0,0001$) и стадии фиброза по METAVIR (с 1,82 до 1,1 балла; $p<0,0001$). Регресс фиброза на 1 балл и более отмечен в 57% случаев (61/108), а в целом – 98% (106/108) (рис. 4, а). За время исследования доля пациентов с отсутствием или минимальным фиброзом (F0/F1) увеличилась с 52% (56/108) до 86% (93/108; $p<0,00001$). При этом доля пациентов с выраженным фиброзом ($\geq F2$), уменьшилась с 48% (52/108) до 14% (15/108; $p<0,0001$).

У больных ЦП наблюдался незначительный регресс фиброза (медиана снижения плотности ткани печени составила 1,85 кПа; $p<0,05$; рис. 4, б).

Генотипическая резистентность и вирусологический «прорыв». Развитие резистентности наблюдалось в 12 (11%) из 113 случаев, в 10 (43%) случаях лечения телбивудином, в 2 (3%) случаях – энтекавиром.

В 9 случаях в результате развития резистентности отмечен вирусологический «прорыв» (повторное появление вiremии в ходе лечения) и в трех случаях – сохранение вiremии. При лечении энтекавиром вирусологический прорыв наблюдали у одного пациента, еще у одного пациента не достигнута авиремия (только снижение вирусной нагрузки). При лечении телбивудином вирусологический прорыв наблюдали в 8 случаях, сохранение вiremии – в двух случаях. В среднем вирусологический «прорыв» наблюдался через 45,0±20,1 мес лечения. У пациентов с резистентностью к энтекавиру и телбивудину выявлены мутации I169T+V173L+L180M+M204V+M250V и M204+L180M, соответственно. Статистически значимых различий в частоте развития резистентности между HBeAg-позитивными и HBeAg-негативными пациентами не отмечено (12,5 и 11,4%; $p=0,53$).

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

Безопасность. У 3 (13%) пациентов, принимавших телбивудин, отмечено развитие клинически выраженной миопатии, вследствие чего лечение препаратом прекращено. Других серьезных нежелательных явлений при лечении АН не отмечено.

Обсуждение

Подавление репликации вируса – главная цель противовирусной терапии и основное условие профилактики прогрессирования ХГВ, развития ЦП и ГЦК [5]. В настоящее время энтекавир и тенофовир наиболее часто применяются в мире и в России для лечения ХГВ.

Настоящее исследование представляет собой анализ эффективности и безопасности длительной терапии (в среднем в течение 61±30 мес) АН большой группы ($n=101$) больных ХГВ. Наши данные подтверждают высокую эффективность (более чем в 95% случаев достигнут вирусологический ответ) длительной терапии энтекавиром и тенофовиром у больных ХГВ. В работах А. Оно и соавт. и J. Luo и соавт. авиремия наблюдалась у 93 и 97,6% больных по завершении 5- и 4-летней терапии энтекавиром, соответственно [12, 13]. М. Buti и соавт. и P. Lampertico и соавт. отметили развитие авиремии у 99,3 и 97% больных при лечении тенофовиром в течение 7 и 4 лет, соответственно [14, 15]. В небольшом российском исследовании при лечении энтекавиром 30 больных ХГВ кумулятивная частота авиремии составила 87; 82 и 86% на 1, 2, 3-м году соответственно. При этом необходимо отметить, что ко 2-му и 3-му году лечения проанализировано только 11 и 7 больных, соответственно [16].

Мы не ставили целью сравнение эффективности АН между собой, так как исследование не было рандомизированным. Как и в большинстве других исследований, достоверных различий в частоте авиремии между энтекавиром и тенофовиром не отмечено. Так, в 3-летнем исследовании Т. Stripayoon и соавт. кумулятивная частота вирусологического ответа при лечении энтекавиром и тенофовиром составила 91 и 94%, соответственно [17]. Другие авторы также не обнаружили достоверных различий в частоте вирусологического ответа между тенофовиром и энтекавиром:

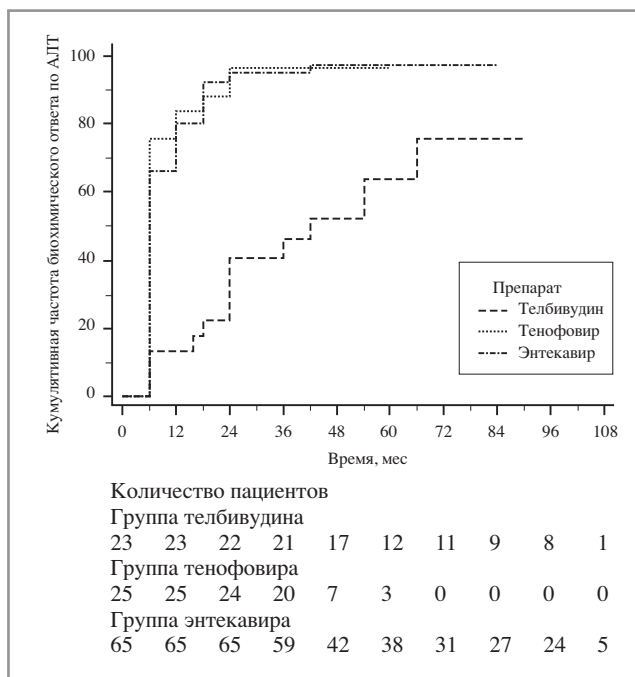


Рис. 3. Кумулятивная частота нормализации АЛТ при лечении тенофовиром, энтекавиром и телбивудином.

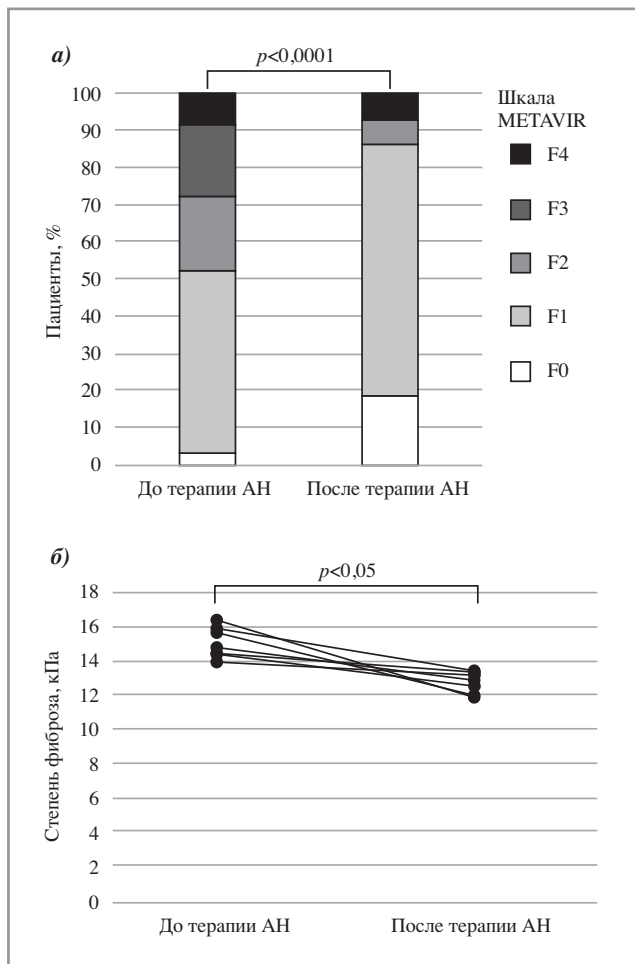


Рис. 4. Распределение стадий фиброза по METAVIR до и после терапии АН (а) и динамика регресса фиброза печени у пациентов с ЦП (б).

91,5 и 92,5%, соответственно, через 2 года [18] и 94 и 87% через 3 года терапии, соответственно [19].

В нашем исследовании, как и в других работах, продемонстрирована более низкая эффективность телбивудина (вирусологический ответ на 3-м году лечения составил 56,5%). Показано, что с увеличением длительности лечения эффективность снижается вследствие развития вирусологического «прорыва», обусловленного развитием резистентности вируса к препарату. Y. Wang и соавт. показали, что кумулятивная частота авиремии при лечении телбивудином у больных HBeAg-негативным и HBeAg-позитивным гепатитом В через 4 года составила 86 и 76,2%, соответственно [20]. В рандомизированных исследованиях отмечена более низкая кумулятивная частота авиремии при лечении телбивудином по сравнению с энтекавиром в течение первого года лечения (86,4 и 94,5%, соответственно; 74,8 и 96,5%, соответственно) [21, 22]. Стоит отметить, что в работе российских коллег телбивудин показал сопоставимую с энтекавиром эффективность: через 24 нед терапии вирусологический ответ достигнут у 86 и 79% пациентов, соответственно [23]. Но, как показали наше и другие исследования, с увеличением длительности терапии этот положительный эффект телбивудина может утрачиваться.

Среднее время достижения вирусологического ответа при лечении тенофовиром, энтекавиром и телбивудином оказалось сопоставимым и составило 10,5±6,2; 10,6±6,1 и 9,8±8,0 мес, соответственно. Аналогичные данные получены в исследовании A. Batriel и соавт., в котором среднее время наступления авиремии составило 11,5±8,9 и 12,9±10,8 мес при лечении тенофовиром и энтекавиром, соответственно [24].

Мы не выявили статистически достоверных отличий в кумулятивной частоте достижения авиремии у HBeAg-позитивных и HBeAg-негативных пациентов. При этом авиремия развивалась у HBeAg-позитивных пациентов позже, чем у HBeAg-негативных пациентов (в среднем через 13,0±5,7 и 10,4±7,2 мес, соответственно). Это, на наш взгляд, обусловлено более высоким исходным уровнем вирусемии у HBeAg-позитивных пациентов по сравнению с HBeAg-негативными (7,8±8,2 и 7,4±7,9 log₁₀ МЕ/мл; $p < 0,0001$). Аналогичные данные о более быстром развитии авиремии у HBeAg-негативных пациентов получены R. Idilman и соавт. [25].

В нашей работе уровень исходной ДНК ВГВ ≤6,5 log₁₀ МЕ/мл и отсутствие ЦП являлись независимыми предикторами достижения авиремии в первые 6 мес терапии (ОР=8,1; 95% ДИ 2,9–22,6; $p < 0,0001$ и ОР=0,2; 95% ДИ 0,03–0,97; $p = 0,047$). В исследовании J.W. Park и соавт. исходный уровень ДНК ВГВ, отсутствие ЦП и HBeAg оказались независимыми прогностическими факторами вирусологического ответа в первый год терапии [19]. В работе A. Ono и соавт. отмечено, что исходный уровень ДНК ВГВ ≤7,6 log₁₀ копий/мл оказался независимым прогностическим фактором вирусологического ответа к 3-му году лечения [13].

В нашем исследовании не обнаружено достоверных различий в частоте сероконверсии HBeAg между энтекавиром и тенофовиром (93 и 67%, соответственно). Аналогичные результаты показаны R. Idilman и соавт. (25,5 и 33,3%, соответственно, через 6 лет терапии) [25], A. Batriel и соавт. (39 и 24%, соответственно, через 5 лет) [24] и B. Kayaaslan и соавт. (7,6 и 6,5% через 6 лет) [26]. Более высокие результаты при лечении энтекавиром в нашем исследовании могут быть обусловлены большей продолжительностью лечения (68±28 мес) по сравнению с тенофовиром (43±10 мес) и телбивудином (64±31 мес). При лечении

телбивудином сероконверсия HBeAg наблюдалась в 33,3% случаев. В других исследованиях получены схожие результаты (J. Wang и соавт. – 27,3% через 2 года терапии; J. Sun и соавт. – 23,7% через 2 года терапии; M.K. Osborn и соавт. – 29,6% через 2 года терапии) [27–29].

Нормализация АЛТ достигнута в 107 (95%) случаев, реже – при лечении телбивудином (87%), чем энтекавиром и тенофовиром (>95%). В среднем нормализация активности АЛТ отмечалась через 11,9±11,1 мес после начала лечения. Другие исследования также демонстрируют высокую частоту нормализации АЛТ при лечении энтекавиром и тенофовиром (>90%) [24, 26, 30].

У абсолютного большинства пациентов (98,1%) отмечен регресс фиброза печени, у 56,5% – уменьшение стадии фиброза по шкале METAVIR на 1 балл и более. Показано, что в результате терапии увеличивается (с 52 до 86%) доля пациентов с минимальным фиброзом (F0/F1) и, соответственно, уменьшается (с 48 до 14%) – с выраженным фиброзом (≥F2). Наши данные согласуются с результатами длительного лечения тенофовиром (в течение 5 лет), которые демонстрируют увеличение доли пациентов (с 39 до 63%) с минимальным фиброзом (F0/F1) и, соответственно, уменьшение (с 38 до 12%) – с тяжелым фиброзом (Ishak >4 баллов) [31]. В двух исследованиях при лечении энтекавиром в течение 7 и 3 лет у 68 и 88% пациентов отмечено уменьшение фиброза на 1 балл и более по шкале Ishak, соответственно [32, 33]. T.T. Chang и соавт. также отметили увеличение доли пациентов с минимальным фиброзом (0–1 балл по Ishak) до 75% через 3 года терапии энтекавиром [32]. Наиболее выраженное уменьшение фиброза в нашем исследовании, как и в других работах, отмечено у больных с умеренным фиброзом печени (F2/F3) [16]. Несмотря на то что лишь у 1 из 11 больных с исходным ЦП отмечено уменьшение стадии фиброза по шкале METAVIR (на 1 балл), в целом регресс фиброза оказался статистически значимым (медиана снижения плотности ткани печени составила 1,85 кПа, $p = 0,004$). Тенофовир, энтекавир и телбивудин оказались одинаково эффективны в отношении уменьшения выраженности фиброза.

Появление или селекция в ходе лечения резистентных к препарату вариантов вируса – одна из проблем лечения АН. Резистентность к ламивудину обусловлена мутациями M204V, L108M, к адефовиру – мутациями N236T, A181V, к энтекавиру – мутациями I169T, M250V, T184G, к телбивудину – мутациями M204I/V [34]. Энтекавир обладает высоким барьером к развитию резистентности, ламивудин и телбивудин – низким. При лечении тенофовиром резистентные штаммы вируса пока не выявлены, хотя мутация A194T, ассоциирующаяся с резистентностью к тенофовиру, обнаружена у нескольких ВИЧ-инфицированных больных с ХГВ [35].

В нашем исследовании резистентность отмечена у 2 (3,1%) из 65 пациентов, принимавших энтекавир в течение 68±28 мес. У одного из них при генотипическом анализе выявлены мутации V173L+L180M+M204V+M250V (второму больному исследованию не проводилось). Эти данные сопоставимы с результатами других исследований, в которых также отмечена низкая частота развития резистентности при лечении энтекавиром (от 2,7 до 7% в течение 5–7 лет) [21, 24, 36]. Резистентность наблюдалась у 10 (43,5%) из 23 больных, принимавших телбивудин. При этом кумулятивная частота резистентности составила 4; 13; 35; 39 и 44% через 2, 3, 4, 7 и 8 лет лечения телбивудином, соответственно. В исследовании Y. Wang и соавт. резистентность наблюдалась у 10,6% HBeAg-позитивных и 10,0% HBeAg-негативных пациентов, получавших телби-

вудин 4 года [20]. Но необходимо отметить, что в этом исследовании в 3-й и 4-й годы лечения включались только пациенты, у которых не имелось резистентности в первые 2 года терапии. Поэтому реальная частота резистентности к телбивудину в этой работе существенно занижена. В 5- и 7-летнем исследовании Н.-У. Рап и соавт. и М.-С. Tsai и соавт. резистентность к телбивудину наблюдалась у 15,7 и 23% пациентов, соответственно [21, 30]. Ни у одного больного, принимавшего тенофовир, в нашем исследовании, как и в других работах, не отмечено развития резистентности и вирусологического «прорыва».

У 9 из 12 пациентов с резистентностью в нашем исследовании отмечен вирусологический «прорыв», у троих – сохранение виремии. У 9 (90%) из 10 пациентов после замены телбивудина или энтекавира на тенофовир достигнута авиремия и у одного пациента – выраженное снижение вирусной нагрузки. У одного из двух пациентов после замены телбивудина на энтекавир отмечена авиремия. Аналогичные результаты получены и J.W. Choi и соавт., которые показали более высокую эффективность тенофовира по сравнению с энтекавиром у пациентов, ранее принимавших телбивудин (100 и 77%, соответственно) [37]. Поэтому EASL в настоящее время рекомендует тенофовир в качестве препарата выбора при лечении ХГВ и развитии резистентности к аналогу нуклеозидов (ламивудин, телбивудин и энтекавир) [7].

Клиренс и сероконверсия HBsAg рассматриваются как основная цель терапии и излечение от ХГВ. Клиренс HBsAg в нашем исследовании наблюдался у 3 (3%) пациентов: у одного пациента (4,3%), получавшего телбивудин, и двоих (3,1%) – энтекавир. Клиренс HBsAg наблюдался в двух (6,2%) и одном (1,2%) случае при HBeAg-положительном и HBeAg-негативном гепатите В, соответственно. Данные литературы также указывают на более высокую частоту клиренса HBsAg у больных HBeAg-положительным гепатитом В. Так при лечении тенофовиром в течение 7 лет клиренс HBsAg отмечен в 11,8 и 0,3% случаев при HBeAg-положительном и HBeAg-негативном гепатите В, соответственно [14].

В целом, у больных HBeAg-негативным гепатитом В даже при длительном (>5 лет) лечении аналогами нуклеоз(т)идов клиренс HBsAg отмечается крайне редко (около 1% случаев) [38, 39]. У больных HBeAg-положительным гепатитом В сероконверсия и клиренс HBsAg наблюдаются чаще – в среднем в 5–10% случаев при лечении более 3–5 лет.

При лечении энтекавиром и тенофовиром серьезных нежелательных явлений, связанных с препаратом, не выявлено. Как и другие авторы, мы отметили достаточно высокий риск развития миопатии при длительном лечении телбивудин (в 13% случаев) [28].

Заключение

Таким образом, при длительном лечении энтекавиром и тенофовиром увеличивается кумулятивная частота авиремии (более 95% после 3 лет терапии), сероконверсии HBeAg (93 и 67%, соответственно) и нормализации активности АЛТ (в 95% случаев). Клиренс HBsAg при лечении АН отмечен в 3% случаев, чаще при HBeAg-положительном, чем HBeAg-негативном гепатите В (6,2 и 1,2%, соответственно).

Развитие резистентности к препарату – основная причина неудачи лечения (рецидив или сохранение виремии в ходе лечения); частота развития резистентности при длительном лечении тенофовиром, энтекавиром и телбивудин составила 0; 3,1 и 43,5%, соответственно.

По данным эластометрии печени в результате длительного лечения АН наблюдается регресс фиброза печени (с 8,92 до 7,18 кПа; $p < 0,0001$) и уменьшение доли больных с выраженным фиброзом (с 48 до 14%; $p < 0,0001$). Лечение телбивудин ассоциируется с риском развития миопатии.

Работа поддержана «Проектом повышения конкурентоспособности ведущих российских университетов среди ведущих мировых научно-образовательных центров».

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- World Health Organization. Global hepatitis report 2017; April 21, 2017; Geneva. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (Accessed September 15, 2018).
- World Health Organization. Guidelines for the Prevention Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection: March 2015; March 12, 2015; Geneva. Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/154590/?sequence=1> (Accessed September 15, 2018).
- Абдурахманов Д.Т., Отрашевская А.В. Энтекавир в лечении хронического гепатита В: многоцентровые рандомизированные исследования и реальная клиническая практика. *Терапевтический архив*. 2014;86(11):100-4 [Abdurakhmanov DT, Otrshchenskaya AV. Entekavir for treatment chronic hepatitis B. / Multi-center randomized studies and real practice. *Therapeutic Archive*. 2014;86(11):100-4 (In Russ.)].
- Юшук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О., Кареткина Г.Н., Максимов С.Л., Маев И.В. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014 [Yushchuk ND, Klimova EA, Znoiko OO, Karetkina GN, Maksimov SL, Mayev IV. *Virusniye hepatity: clinica, diagnostica, lecheniye* [Viral hepatitis: clinical presentation, diagnosis, treatment]. Moscow: GEOTAR-Media, 2014 (In Russ.)].
- Ивашкин В.Т., Юшук Н.Д., Маевская М.В., Знойко О.О., Дудина К.Р., Кареткина Г.Н., Климова Е.А., Максимов С.Л., Мартынов Ю.В., Шестакова И.В., Маев И.В., Павлов Ч.С., Федосыина Е.А., Буеверов А.О., Абдурахманов Д.Т., Малышев Н.А., Никитин И.Г., Мойсюк Я.Г., Кожевникова Г.М., Жданов К.В., Рахманова А.Г., Чуланов В.П., Шахгильдян И.В., Сюткин В.Е., Богомолов П.О. Диагностика и лечение гепатита В у взрослых: консенсус экспертов. *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение*. 2013;4(5):75-102 [Ivashkin VT, Yushchuk ND, Mayevskaya MV, Znoyko OO, Dudina KR, Karetkina GN, Klimova EA, Maksimov SL, Martynov YV, Shestakova IV, Mayev IV, Pavlov ChS, Fedosyina EA, Buyeverov AO, Abdurakhmanov DT, Malyshev NA, Nikitin IG, Moysyuk YG, Kozhevnikova GM, Zhdanov KV, Rakhmanov AG, Clossets VP, Shakhgildyan IV, Syutkin VE, Bogomolov PO. Hepatitis B: diagnosis and treatment in adults. Expert consensus. *Infektsionnye Bolezni: Novosti. Mneniya. Obuchenie*. 2013;4(5):75-102 (In Russ.)].
- Абдурахманов Д.Т., Моисеев С.В. Выбор аналога нуклеоз(т)идов для лечения хронического гепатита В. *Клиническая фармакология и терапия*. 2014;23(1):10-6 [Abdurakhmanov DT, Moiseev SV. The choice of nucleos(t)ide analogue for the treatment of chronic hepatitis B. *Klinicheskaya Farmakologiya I Terapiya*. 2014;23(1):10-6 (In Russ.)].
- 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
- European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67(2):370-98. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021
- Ивашкин В.Т., Юшук Н.Д., Маевская М.В., Знойко О.О., Дудина К.Р., Кареткина Г.Н., Климова Е.А., Максимов С.Л., Мартынов Ю.В., Маев И.В., Павлов Ч.С., Федосыина Е.А., Буеверов А.О., Абдурахманов Д.Т., Малышев Н.А., Никитин И.Г., Мойсюк Я.Г., Кожевникова Г.М., Жданов К.В., Рахманова А.Г., Чуланов В.П., Шахгильдян И.В., Сюткин В.Е., Богомолов П.О. Диагностика и лечение гепатита В у взрослых: консенсус экспертов. *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение*. 2013;4(5):75-102 [Ivashkin VT, Yushchuk ND, Mayevskaya MV, Znoyko OO, Dudina KR, Karetkina GN, Klimova EA, Maksimov SL, Martynov YV, Shestakova IV, Mayev IV, Pavlov ChS, Fedosyina EA, Buyeverov AO, Abdurakhmanov DT, Malyshev NA, Nikitin IG, Moysyuk YG, Kozhevnikova GM, Zhdanov KV, Rakhmanov AG, Clossets VP, Shakhgildyan IV, Syutkin VE, Bogomolov PO. Hepatitis B: diagnosis and treatment in adults. Expert consensus. *Infektsionnye Bolezni: Novosti. Mneniya. Obuchenie*. 2013;4(5):75-102 (In Russ.)].

- Буверов А.О., Абдурахманов Д.Т., Малышев Н.А., Никитин И.Г., Мойсюк Я.Г., Лапина Т.Л., Труханов А.С., Кожевникова Г.М., Жданов К.В., Рахманова А.Г., Чуланов В.П., Шахгильдян И.В., Сюткин В.Е., Богомолов П.О. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российской общества по изучению печени по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом В. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014;24(3):58-88 [Ivashkin VT, Yushchuk ND, Mayevskaya MV, Znoyko OO, Dudina KR, Karetkina GN, Klimov EA, Maksimov SL, Martynov YuV, Mayev IV, Pavlov ChS, Fedosyina EA, Buyeverov AO, Abdurakhmanov DT, Malyshev NA, Nikitin IG, Moysyuk YaG, Lapina TL, Trukhmanov AS, Kozhevnikova GM, Zhdanov KV, Rakhmanov AG, Chulanov VP, Shakhgildyan IV, Syutkin VE, Bogomolov PO. Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and the Russian society on studying of liver diseases on diagnostics and treatment of adult patients with hepatitis B. *Rossiiskii Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 2014;24(3):58-88 (In Russ.)].
10. European Association for The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2009;50(2):227-42. doi: 10.1016/j.jhep.2008.10.001
 11. Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, de Lédinghen V, Beaugrand M. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int*. 2009;29(2):242-7. doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01802.x
 12. Luo J, Li X, Wu Y, Lin G, Pang Y, Zhang X, Ao Y, Du Z, Zhao Z, Chong Y. Efficacy of entecavir treatment for up to 5 years in nucleos(t)ide-naïve chronic hepatitis B patients in real life. *Int J Med Sci*. 2013;10(4):427-33. doi: 10.7150/ijms.5472
 13. Ono A, Suzuki F, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Suzuki Y, Saitou S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, Mineta R, Kumada H. Long-term continuous entecavir therapy in nucleos(t)ide-naïve chronic hepatitis B patients. *J Hepatol*. 2012;57(3):508-14. doi: 10.1016/j.jhep.2012.04.037
 14. Buti M, Tsai N, Petersen J, Flisiak R, Gurel S, Krastev Z, Aguilar Schall R, Flaherty JF, Martins EB, Charuworn P, Kitrinis KM, Subramanian GM, Gane E, Marcellin P. Seven-year efficacy and safety of treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B virus infection. *Dig Dis Sci*. 2015;60(5):1457-64. doi: 10.1007/s10620-014-3486-7
 15. Lampertico P, Soffredini R, Yurdaydin C, Idilman R, Papatheodoridis GV, Margariti A, Buti M, Esteban R, Zaltron S, Vavassori A, Castelli F, Viganò M, Rumi MG, Vinci M, Belli LS, Cologni G, Rizzi M, Milanese M, Strazzabosco M, Minola E, Giorgini AM, Zuin M, Salmi A, Colombo S, Fracassetto O, Del Poggio P, Bruno S, Pasulo L, Fagioli S, Andreoletti M, Colli A, Colombo AE, Bellati G, Angeli E, Gubertini GA, Rizzardini G, Fasano M, Santantonio T, Terreni NM, Spinzi G, Facchetti F, Invernizzi F, Mangia G, Colombo M. Four years of tenofovir monotherapy for NUC naïve field practice European patients suppresses HBV replication in most patients with a favorable renal safety profile but does not prevent HCC in patients with or without cirrhosis. *Dig Liv Dis*. 2014;46(suppl 1):e14. doi: 10.1016/j.dld.2014.01.033
 16. Мамонова Н.А., Сухарева Г.В., Чуланов В.П., Карандашова И.В., Лебедева Е.Б., Пименов Н.Н. Эффективность энтекавира у ламивудин-рефрактерных больных хроническим гепатитом В при раннем переключении с ламивудина на энтекавир: предварительный анализ результатов трехлетнего исследования. *Инфекционные болезни*. 2014;12(1):81-6 [Mamonova NA, Sukhareva GV, Chulanov VP, Karandashova IV, Lebedeva EB, Pimenov NN. Efficacy of entecavir in lamivudine-refractory patients with chronic hepatitis in early lamivudine-to-entecavir switching: preliminary analysis of the results of a three-year study. *Infektsionnye Bolezni*. 2014;12(1):81-6 (In Russ.)].
 17. Sriprayoon T, Mahidol C, Ungtrakul T, Chun-On P, Soonklang K, Pongpun W, Laohapand C, Dechma J, Pothijaroen C, Auewarakul C, Tanwadee T. Efficacy and safety of entecavir versus tenofovir treatment in chronic hepatitis B patients: A randomized controlled trial. *Hepatol Res*. 2017;47(3):E161-E168. doi: 10.1111/hepr.12743
 18. Köklü S, Tuna Y, Gülşen MT, Demir M, Köksal AŞ, Koçkar MC, Aygün C, Coban S, Ozdil K, Ataseven H, Akin E, Pürnak T, Yüksel I, Ataseven H, Ibiş M, Yildirim B, Nadir I, Küçükazman M, Akbal E, Yüksel O, Başar O, Alkan E, Baykal O. Long-term efficacy and safety of lamivudine, entecavir, and tenofovir for treatment of hepatitis B virus-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(1):88-94. doi: 10.1016/j.cgh.2012.10.003
 19. Park JW, Kwak KM, Kim SE, Jang MK, Suk KT, Kim DJ, Park SH, Lee MS, Kim HS, Park CK. Comparison of the long-term efficacy between entecavir and tenofovir in treatment-naïve chronic hepatitis B patients. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):39. doi: 10.1186/s12876-017-0596-7
 20. Wang Y, Thongsawat S, Gane EJ, Liaw YF, Jia J, Hou J, Chan HL, Papatheodoridis G, Wan M, Niu J, Bao W, Trylesinski A, Naoumov NV. Efficacy and safety of continuous 4-year telbivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*. 2013;20(4):e37-46. doi: 10.1111/jvh.12025
 21. Pan HY, Pan HY, Song WY, Zheng W, Tong YX, Yang DH, Dai YN, Chen MJ, Wang MS, Huang YC, Zhang JJ, Huang HJ. Long-term outcome of telbivudine versus entecavir in treating higher viral load chronic hepatitis B patients without cirrhosis. *J Viral Hepat*. 2017;24(suppl 1):29-35. doi: 10.1111/jvh.12794
 22. Tsai MC, Chen CH, Hung CH, Lee CM, Chiu KW, Wang JH, Lu SN, Tseng PL, Chang KC, Yen YH, Hu TH. A comparison of efficacy and safety of 2-year telbivudine and entecavir treatment in patients with chronic hepatitis B: a match-control study. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(2):O90-O100. doi: 10.1111/1469-0691.12220
 23. Ефремова О.С., Кожевникова Г.М., Вознесенский С.Л., Аликеева Г.К. Эффективность современных нуклеозидных аналогов в лечении больных HBeAg-негативным хроническим гепатитом В. *Инфекционные болезни*. 2013;11(4):5-11 [Efremova OS, Kozhevnikova GM, Voznesenskiy SL, Alikeeva GK. Effectiveness of modern nucleoside analogues in treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Infektsionnye Bolezni*. 2013;11(4):5-11 (In Russ.)].
 24. Batirel A, Guclu E, Arslan F, Kocak F, Karabay O, Ozer S, Turanli M, Mert A. Comparable efficacy of tenofovir versus entecavir and predictors of treatment-naïve patients with chronic hepatitis B: a multicenter real-life study. *Int J Infect Dis*. 2014;28:153-9. doi: 10.1016/j.ijid.2014.09.004
 25. Idilman R, Gunsar F, Koruk M, Keskin O, Meral CE, Gulsen M, Elhan AH, Akarca US, Yurdaydin C. Long-term entecavir or tenofovir disoproxil fumarate therapy in treatment-naïve chronic hepatitis B patients in the real-world setting. *J Viral Hepat*. 2015;22(5):504-10. doi: 10.1111/jvh.12358
 26. Kayaaslan B, Akinci E, Ari A, Tufan ZK, Alpat SN, Gunal O, Tosun S, Guner R, Tabak F. A long-term multicenter study: Entecavir versus Tenofovir in treatment of nucleos(t)ide analogue-naïve chronic hepatitis B patients. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2018;42(1):40-7. doi: 10.1016/j.clinre.2017.06.008
 27. Osborn MK. Safety and efficacy of telbivudine for the treatment of chronic hepatitis B. *Ther Clin Risk Manag*. 2009;5:789-98. doi: 10.2147/term.s5318
 28. Sun J, Xie Q, Tan D, Ning Q, Niu J, Bai X, Fan R, Chen S, Cheng J, Yu Y, Wang H, Xu M, Shi G, Wan M, Chen X, Tang H, Sheng J, Dou X, Shi J, Ren H, Wang M, Zhang H, Gao Z, Chen C, Ma H, Jia J, Hou J. The 104-week efficacy and safety of telbivudine-based optimization strategy in chronic hepatitis B patients: a randomized, controlled study. *Hepatol*. 2014;59(4):1283-92. doi: 10.1002/hep.26885
 29. Wang J, Du LY, Zhu X, Chen EQ, Tang H. The predictive value of early indicators for HBeAg seroconversion in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with Telbivudine treatment for 104 weeks. *Ind J Med Microbiol*. 2015;33(5):20-5. doi: 10.4103/0255-0857.148827
 30. Tsai MC, Chen CH, Tseng PL, Hung CH, Chiu KW, Wang JH, Lu SN, Lee CM, Chang KC, Yen YH, Lin MT, Chou YP, Hu TH. Comparison of renal safety and efficacy of telbivudine, entecavir and tenofovir treatment in chronic hepatitis B patients: real world experience. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(1):95. doi: 10.1016/j.cmi.2015.05.035
 31. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, Washington MK, Germanidis G, Flaherty JF, Aguilar Schall R, Bornstein JD, Kitrinis KM, Subramanian GM, McHutchison JG, Heathcote EJ. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet*. 2013;381(9865):468-75. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61425-1
 32. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han KH, Lai CL, Safadi R, Lee SS, Halota W, Goodman Z, Chi YC, Zhang H, Hindes R, Iloeje U, Beebe S, Kreter B. Long-term entecavir therapy results in the reversal

- of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010;52(3):886-93. doi: 10.1002/hep.23785
33. Wang JL, Du XF, Chen SL, Yu YQ, Wang J, Hu XQ, Shao LY, Chen JZ, Weng XH, Zhang WH. Histological outcome for chronic hepatitis B patients treated with entecavir vs lamivudine-based therapy. *World J Gastroenterol: WJG*. 2015;21(32):9598-606. doi: 10.3748/wjg.v21.i32.9598
34. Чуланов В.П. Резистентность к противовирусным препаратам при хроническом гепатите В. *Фарматека*. 2010;(4):20-6 [Chulanov VP. Resistance to antiviral drugs in chronic hepatitis B. *Farmateka*. 2010;(4):20-6 (In Russ.)].
35. Абдурахманов Д.Т., Моисеев С.В. Безопасность длительной терапии тенофовиром у больных хроническим гепатитом В. *Клиническая фармакология и терапия*. 2014;23(2):20-5 [Abdurakhmanov DT, Moiseev SV. The safety of long-term tenofovir treatment in patients with chronic hepatitis B. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2014;23(2):20-5 (In Russ.)].
36. Kim SS, Hwang JC, Lim SG, Ahn SJ, Cheong JY, Cho SW. Effect of virological response to entecavir on the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis B viral cirrhotic patients: comparison between compensated and decompensated cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(8):1223-33. doi: 10.1038/ajg.2014.145
37. Choi JW, Kim SH, Seo JH, Cho YS, Won SY, Park BK, Jeon HH, Lee YK, Lee CK. Real World Experience of Telbivudine Versus Entecavir in Patients with Chronic Hepatitis B, Including Long-Term Outcomes after Treatment Modification. *Yonsei Med J*. 2018;59(3):383-8. doi: 10.3349/ymj.2018.59.3.383
38. Tanwandee T, Charatcharoenwithaya P, Chainuvati S, Chotiyaputta W, Nimanong S. Efficacy and Safety of Entecavir Treatment of Chronic Hepatitis B Patients in Real-world clinical Practice: 968. *Hepatology*. 2013;58:672A. doi: 10.1002/hep.26856
39. Marcellin P, Gane EJ, Flisiak R, Trinh HN, Petersen J, Gure S, et al. Long Term Treatment with Tenofovir Disoproxil Fumarate for Chronic Hepatitis B Infection is Safe and Well Tolerated and Associated with Durable Virologic Response with no Detectable Resistance: 8 Year Results from Two Phase 3 Trials: 229. *Hepatology*. 2014;60:313A-314A. doi: 10.1002/hep.27486

Поступила 20.09.2018