



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-2-124-131

УДК 616.36-002.2-085.281.8

EDN: PYHQXH



Т.Х. Нгуен^{*1}, Л.Ю. Ильченко¹, Л.И. Мельникова²,
К.К. Кюрегян³, И.В. Гордейчук⁴

¹ — ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

² — ФГБУЗ КБ № 85 ФМБА России, Москва, Россия

³ — ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

⁴ — ФГАНУ ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН, Москва, Россия

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ АНАЛОГАМИ НУКЛЕОЗ(Т)ИДОВ И ЕЕ ПРЕДИКТОРЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В

T.H. Nguyen^{*1}, L.Yu. Ilchenko¹, L.I. Melnikova²,
K.K. Kyuregyan³, I.V. Gordeychuk⁴

¹ — Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² — Clinical hospital № 85 FMBA of Russia, Moscow, Russia

³ — The Federal Budget Institute of Science Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia

⁴ — Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune and Biological Products, Moscow, Russia

Efficacy and its Predictors of Antiviral Therapy with Nucleos(T)ide Analogs in Patients with Chronic Hepatitis B

Резюме

Актуальность. Противовирусная терапия аналогами нуклеоз(т)идов хронического гепатита В направлена на предотвращение прогрессирования заболевания и развития осложнений. Однако существующая терапия не позволяет ликвидировать вирус гепатита В, и для сохранения клинического эффекта у большинства пациентов требуется длительное лечение. В связи с этим изучение факторов, ассоциированных с эффективностью аналогов нуклеоз(т)идов, является актуальным. **Цель** — оценка эффективности и выявление предикторов ответа на противовирусную терапию аналогами нуклеоз(т)идов у пациентов с хроническим гепатитом В. **Материалы и методы.** Ретроспективно-проспективное обсервационное исследование включало 71 пациента с хроническим гепатитом В, получавших аналоги нуклеоз(т)идов в Центре диагностики и лечения хронических вирусных гепатитов в период с 2008 г. по 2023 г. Эффективность терапии аналогами нуклеоз(т)идов оценивалась через 24, 48 и 96 недель приема препаратов. Были изучены прогностические факторы, ассоциированные с получением вирусологического ответа через год противовирусной терапии и с достижением выраженного снижения плотности печени при транзитной эластометрии. **Результаты.** Частота вирусологического и биохимического ответа увеличивалась по мере продолжения противовирусной терапии, а через 96 недель приема аналогов нуклеоз(т)идов составила 92,6 %. Исходный уровень вирусной нагрузки представляет собой независимый прогностический фактор достижения авиремии через 48 недель терапии ($p=0,022$). Клиренс HBsAg наблюдался у 2 (2,8 %) пациентов, клиренс HBeAg — у 5 HBeAg-позитивных пациентов. На фоне приема аналогов нуклеоз(т)идов было отмечено значимое снижение фиброза печени по данным транзитной эластометрии, при этом ее высокий уровень в начале противовирусной терапии является фактором, связанным с выраженным снижением плотности печени (на 25 % и более) ($p=0,022$). **Заключение.** Противовирусная терапия аналогами нуклеоз(т)идов продемонстрировала высокую эффективность при подавлении репликации вируса гепатита В, нормализации активности аминотрансфераз и уменьшении фиброза печени. Исходные уровни вирусной нагрузки и транзитной эластометрии являются наиболее важными прогностическими факторами, ассоциированными с эффективностью противовирусной терапии аналогами нуклеоз(т)идов.

Ключевые слова: противовирусная терапия, аналоги нуклеоз(т)идов, эффективность, фиброз печени

*Контакты: Тхи Хань Нгуен, e-mail: drhanh@mail.ru

*Contacts: Thi H. Nguyen, e-mail: drhanh@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0807-4736>

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 02.02.2024 г.

Принята к публикации 14.03.2024 г.

Для цитирования: Нгуен Т.Х., Ильченко Л.Ю., Мельникова Л.И. и др. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ АНАЛОГАМИ НУКЛЕОЗ(Т)ИДОВ И ЕЕ ПРЕДИКТОРЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(2): 124-131. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-2-124-131. EDN: PYNQXH

Abstract

Background: Antiviral therapy with nucleos(t)ide analogs for chronic hepatitis B is aimed at preventing disease progression and the development of complications. However, current therapies do not allow elimination of hepatitis B virus, and long-term treatment is required to maintain clinical effect in most patients. In this regard, the study of associated factors with the efficacy of antiviral therapy of nucleos(t)ide analogs is actual. **Aim:** To evaluate efficacy and identify predictors of response to antiviral therapy with nucleos(t)ide analogs in patients with chronic hepatitis B. **Materials and methods:** This retrospective-prospective observational study included 71 patients with chronic hepatitis B who received nucleos(t)ide analogs at the Center for Diagnosis and Treatment of Chronic Viral Hepatitis from 2008 to 2023. The efficacy of antiviral therapy with nucleos(t)ide analogs was evaluated after 24, 48, and 96 weeks of drug intake. The prognostic factors associated with obtaining a virologic response after one year of antiviral therapy and with achieving a significant decrease in liver density by transient elastometry were examined. **Results:** The virologic and biochemical response rate increased as antiviral therapy continued, and after 96 weeks of taking nucleos(t)ide analogs was 92.6 %. Baseline viral load level was an independent prognostic factor for achieving aviremia after 48 weeks of antiviral therapy ($p=0.022$). HBsAg clearance was observed in 2 (2.8 %) patients, HBeAg clearance — in 5 HBeAg-positive patients. On nucleos(t)ide analogs treatment there was a significant decrease of liver fibrosis measured by transient elastometry, and a high level of transient elastometry at the beginning of antiviral therapy is a factor associated with a significant decrease in liver density (by 25 % or more) ($p=0.022$). **Conclusion:** Antiviral therapy with nucleos(t)ide analogs has demonstrated high efficacy in suppressing hepatitis B virus replication, normalizing aminotransferase activity, and reducing liver fibrosis. Baseline viral load and transient elastometry levels are the most important prognostic factors associated with the efficacy of antiviral therapy with nucleos(t)ide analogs.

Key words: Antiviral therapy, nucleoside and nucleotide analogs, efficacy, liver fibrosis

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 02.02.2024

Accepted for publication on 14.03.2024

For citation: Nguyen T.H., Ilchenko L.Yu., Melnikova L.I. et al. Efficacy and its Predictors of Antiviral Therapy with Nucleos(T)Ide Analogs in Patients with Chronic Hepatitis B. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(2): 124-131. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-2-124-131. EDN: PYNQXH

АЛТ — аланинаминотрансфераза, АН — аналоги нуклеоз(т)идов, АСТ — аспаратаминотрансфераза, ВГВ — вирус гепатита В, ВО — вирусологический ответ, ВСПП — выраженное снижение плотности печени, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ЛАМ — ламивудин, ПВТ — противовирусная терапия, ТБВ — телбивудин, ТДФ — тенофовир дизопроксил фумарат, ТЭ — транзитная эластометрия, ФП — фиброз печени, ХГВ — хронический гепатит В, ЭТВ — энтекавир

Введение

Несмотря на наличие эффективной вакцины против вируса гепатита В (ВГВ), хронический гепатит В (ХГВ) остается серьезной глобальной проблемой здравоохранения. По данным Всемирной организации здравоохранения, около 300 млн человек страдают ХГВ и подвергаются риску развития тяжелых осложнений со стороны печени [1]. Ежегодно в мире умирает почти 1 миллион человек из-за развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [2]. В 2022 г., по представленному анализу Роспотребнадзора, заболеваемость ХГВ в Российской Федерации составила 6,37 случаев на 100 тыс. населения (9297 случаев), увеличилась на 42,5 % в сравнении с 2021 г. [3].

В настоящее время излечение хронической ВГВ-инфекции остается нерешенной задачей из-за интеграции ДНК вируса в геном хозяина, а препараты, обладающие способностью блокировать или разрушать ковалентно замкнутую кольцевую ДНК ВГВ, находятся на стадии доклинической и ранней клинической оценки.

Основной целью терапии пациентов с ХГВ является повышение продолжительности и качества жизни путем предотвращения прогрессирования болезни [4].

В соответствии с клиническими рекомендациями аналоги нуклеоз(т)идов (АН) являются препаратами первой линии для проведения противовирусной терапии (ПВТ) пациентам с ХГВ благодаря их высокой противовирусной активности и безопасности [4-6]. Однако при использовании АН наблюдается вариабельность в скорости достижения авиремии и степени уменьшения выраженности фиброза. Неполный вирусологический ответ (ВО), определяемый содержанием ДНК ВГВ в крови после 12 месяцев терапии, отмечается у 10-30 % пациентов, получавших АН [4, 7]. Такая проблема может привести к снижению приверженности лечению пациентов.

В связи с этим **цель** настоящего исследования — оценка эффективности ПВТ АН и выявление предикторов ответа на неё у пациентов с ХГВ.

Материалы и методы

В ретроспективно-проспективное обсервационное исследование был включен 71 пациент с ХГВ, получавший АН при наблюдении в Центре диагностики и лечения хронических вирусных гепатитов в период 2008–2023 гг.

- Критерии включения в исследование:
1. пациенты с ХГВ;
 2. возраст 18 лет и более, пол мужской и женский;
 3. получение ПВТ АН.
- Критерии не включения:
1. пациенты с наличием маркеров ВИЧ-инфекции, гепатита С, гепатита D;
 2. беременные и женщины в период грудного вскармливания.

Пациенты получили следующие препараты АН: 50 (70,4 %) — энтекавир (ЭТВ), 13 (18,3 %) — телбивудин (ТБВ), 5 (7,0 %) — тенофовира дизопроксила фумарат (ТДФ), 3 (4,2 %) — ламивудин (ЛАМ). Длительность терапии составила от 6 до 192 месяцев, в среднем — 15,0 [12,0-31,0] месяцев.

- Эффективность ПВТ АН оценивалась на основании:
- вирусологического ответа (уровень ДНК ВГВ <50 МЕ/мл);
 - биохимического ответа (уровень аланиновой аминотрансферазы (АЛТ) ≤ 40 Ед/л);
 - серологического ответа (клиренс / сероконверсия HBeAg, клиренс / сероконверсия HBeAg у HBeAg-положительных пациентов);
 - снижения выраженности фиброза.

Динамика фиброза печени (ФП) при проведении ПВТ оценена методом транзистентной эластометрии (ТЭ) с помощью аппарата Fibroscan® (модель 502 Touch Echosens, Франция) в соответствии со стандартными операционными процедурами. Выраженное снижение плотности печени (ВСПП) определяется как снижение показателя ТЭ на 25 % и более от исходного значения.

Статистическая обработка проведена с использованием статистической программы обеспечения SPSS (версия 25.0; SPSS Inc., США). Категориальные клинические данные между независимыми группами сравнивались с помощью теста хи-квадрат и точного теста Фишера, а числовые данные — с помощью теста Манна-Уитни. Для оценки динамики числовых данных в ходе лечения использовался тест Вилкоксона, а для категориальных данных — тест хи-квадрат по методу МакНемара. Для расчета вероятности наступления события в зависимости от значений независимых переменных использовалась бинарная логистическая регрессия. Анализ операционных характеристик приемника (ROC) для оценки эффективности факторов при прогнозировании ответа на терапии был выполнен для расчета чувствительности, специфичности, площади под кривой ROC (AUROC) и оптимального порогового значения. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

На проведение исследования получено разрешение локального этического комитета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (протокол № 213 от 13 декабря 2021).

Результаты

В анализируемой группе 36 пациентов являлись мужчинами, 35 — женщинами. На начало терапии средний возраст больных составил 47,0 [30,0-57,0] лет. Большинство пациентов (81,7 %) были HBeAg-негативными. Исходные характеристики HBeAg-негативных и HBeAg-положительных пациентов представлены в таблице 1.

По сравнению с HBeAg-негативными, HBeAg-положительные пациенты отличались более молодым возрастом и высоким уровнем активности АЛТ, аспаратаминотрансферазы (АСТ) и ДНК ВГВ.

Таблица 1. Сравнительные исходные характеристики HBeAg-негативных и HBeAg-положительных пациентов, получавших аналоги нуклеоз(т)идов
Table 1. Comparative baseline characteristics of HBeAg-negative and HBeAg-positive patients treated with nucleos(t)ide analogs

Показатели/ Parameter	HBeAg-негативные/ HBeAg-negative n=58	HBeAg-положительные/ HBeAg-positive n=13	p
Возраст, годы/ Age, years	48,0 [33,0-58,0]	30,0 [27,0-43,0]	<0,05
Доля мужчин, n (%)/ Male, n (%)	28 (48,3)	8 (61,5)	>0,05
Тромбоциты, 10 ⁹ /л/ Platelets, 10 ⁹ /l	227 [183-267]	219 [200-250]	>0,05
ДНК ВГВ, log ₁₀ МЕ/мл/ HBV DNA, log ₁₀ IU/mL	4,0 [3,5-4,8]	7,9 [4,3-8,0]	<0,05
Аланинаминотрансфераза, Ед/л/ Alanine aminotransferase, IU/L	33,5 [18,5-60,0]	60,6 [45,0-90,0]	<0,05
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л/ Aspartataminotransferase, IU/L	27,4 [20,1-46,5]	53,8 [34,2-70,0]	<0,05
Транзистентная эластометрия, кПа/ Transient elastometry, kPa	6,8 [5,4-10,4]	6,1 [5,4-11,8]	
Стадия фиброза F0-1, n (%)/ Fibrosis stage F0-1, n (%)	23 (50,0)	6 (60,0)	
Стадия фиброза F2, n (%)/ Fibrosis stage F2, n (%)	9 (19,6)	1 (10,0)	>0,05
Стадия фиброза F3, n (%)/ Fibrosis stage F3, n (%)	8 (17,4)	1 (10,0)	
Стадия фиброза F4, n (%)/ Fibrosis stage F4, n (%)	6 (13,0)	2 (20,0)	

Примечания: данные представлены в виде медианы [25-й-75-й процентиля], либо количества (%); p — уровень значимости (жирным шрифтом выделены статистические значимые различия)
Notes: data are presented as median [25th-75th percentiles] or number (%); p — significance level (statistically significant differences in bold)

Вирусологический ответ

Через 24, 48, 96 недель ПВТ частота вирусологического ответа (ВО) составила 69,0 % (47/71), 87,6 % (57/65) и 92,6 % (25/27), соответственно (рис. 1).

На 24-й неделе ПВТ ВО был достигнут в 77,6 % (45/78) случаях HBeAg-негативных и 30,8 % (4/13) HBeAg-положительных, при этом на фоне приема ЭТВ, ТБВ, ТДФ и ЛАМ — у 36/50, 10/13, 0/5 и 3/3 случаев, соответственно.

Через 48 недель лечения авиремия зарегистрирована у 92,7 % (50/54) HBeAg-негативных и 63,6 % (7/11) HBeAg-положительных пациентов. ВО наблюдался при применении ЭТВ у 42/46, ТБВ — у 10 /12, ТДФ — у 2/4 и ЛАМ — у 3/3 пациентов.

Частота авиремии на 96-й неделе ПВТ составила 95,2 % (20/21) у HBeAg-негативных пациентов и 83,3 % (5/6) — у HBeAg-положительных.

Было установлено, что частота достижения ВО через 24 и 48 недель ПВТ АН у HBeAg-положительных пациентов ниже, чем у HBeAg-негативных ($p < 0,05$). Однако через 96 недель терапии различие не наблюдалось ($p > 0,05$) (рис. 1).

С помощью одномерной модели логистической регрессии, включавшей пол, возраст, уровень тромбоцитов, исходный статус HBeAg, исходный уровень ДНК ВГВ, АЛТ, АСТ, показатель ТЭ, было показано, что статус HBeAg ($p = 0,016$, 95 % доверительного интервала (ДИ) 0,028-0,690), уровень ДНК ВГВ ($p = 0,001$, 95 % ДИ

0,259-0,711) и АЛТ ($p = 0,048$, 95 % ДИ 0,876-1,000) в момент начала терапии достоверно ассоциированы с развитием авиремии на 48-й неделе ПВТ. Согласно результатам многомерного анализа, лишь исходный уровень ДНК ВГВ (отношение шансов (ОШ)=0,534; 95 % ДИ 0,312-0,914; $p = 0,022$) является независимым прогностическим фактором достижения ВО.

Анализ ROC-кривой показал, что исходный уровень ДНК ВГВ при пороговом значении $\leq 5,1 \log_{10}$ ($\leq 10^5$) МЕ/мл был хорошим предиктором ВО на 48-й неделе лечения (AUROC=0,894; 95 % ДИ 0,804-0,984; $p < 0,001$) с чувствительностью 87,5 % и специфичностью 82,5 % (рис. 2).

Биохимический ответ

Через 24, 48, 96 недель ПВТ биохимический ответ наблюдался в 84,5 % (60/71), 89,2 % (58/65) и 92,6 % (25/27) случаях, соответственно (рисунок 3).

На 24-й неделе терапии нормализация активности АЛТ была отмечена у 96,5 % (56/58) HBeAg-негативных и 30,8 % (4/13) HBeAg-положительных пациентов; на 48-й неделе — у 98,1 % (53/54) и 45,5 % (5/11), соответственно; на 96-й неделе — у 95,2 % (20/21) и 83,3 % (5/6), соответственно.

Было показано, что через 24 и 48 недель ПВТ АН частота достижения биохимического ответа у HBeAg-положительных пациентов была значимо ниже, чем у HBeAg-негативных ($p < 0,05$), однако через 96 недель лечения не различалась ($p > 0,05$) (рис. 3).

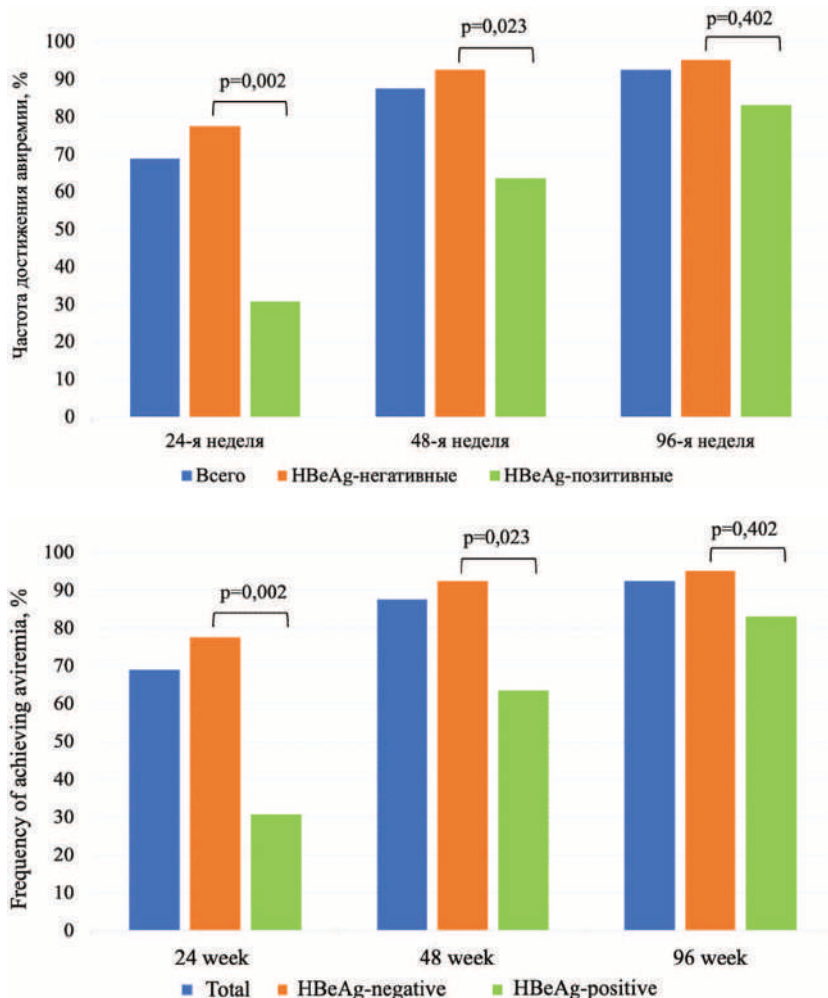


Рисунок 1. Частота достижения вирусологического ответа у HBeAg-негативных и HBeAg-положительных пациентов через 24, 48 и 96 недель терапии

Figure 1. Frequency of virologic response in HBeAg-negative and HBeAg-positive patients after 24, 48 and 96 weeks of therapy

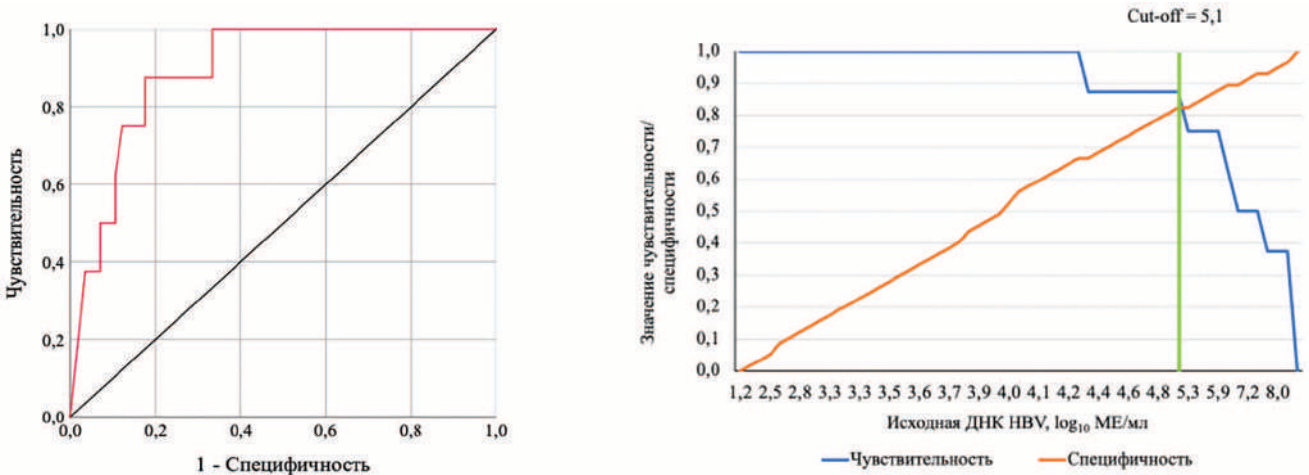


Рисунок 2. Исходный уровень ДНК ВГВ, как предиктор вирусологического ответа на 48-й неделе терапии

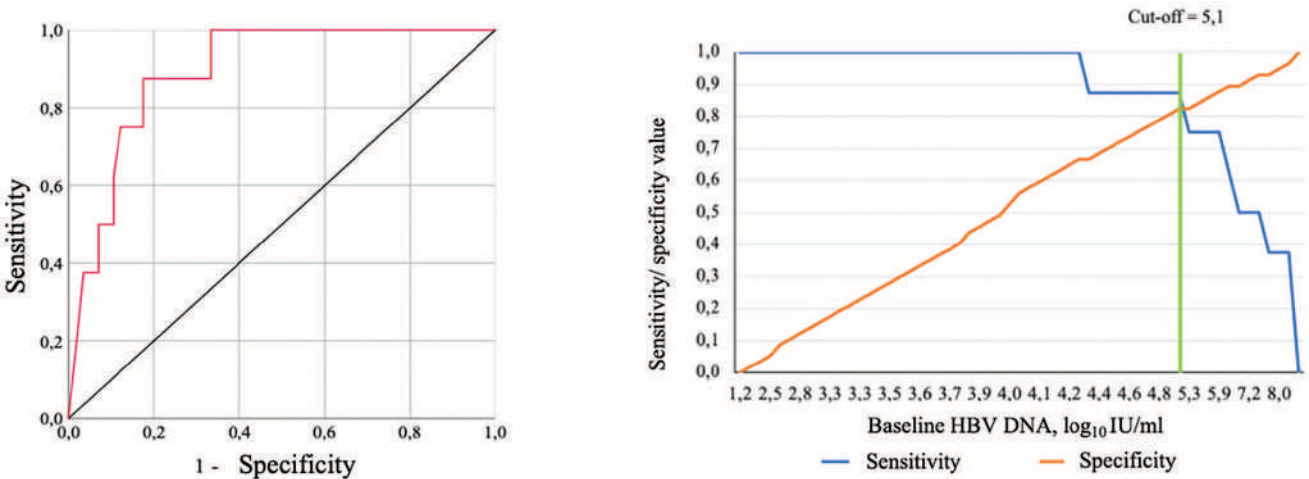


Figure 2. Baseline HBV DNA level as a predictor of virologic response at week 48 of therapy

Серологический ответ

У 2 (2,8 %) пациентов, принимавших ЭТВ, отмечен клиренс HBsAg. Сероконверсия HBsAg (anti-HBsAg) была отмечена у одного пациента спустя 27 месяцев после окончания приема ЭТВ. Клиренс HBsAg был зафиксирован только у HBeAg-положительных (2/13).

Клиренс HBeAg был получен у 5/13 (38,5 %) HBeAg-положительных пациентов, у 4 из них — сероконверсия HBeAg. Клиренс HBeAg был достигнут при терапии ЭТВ в 3 случаях, ТБВ — в 1, ТДФ — в 1 случае.

Динамика фиброза печени

Динамика ФП оценивалась с помощью методом ТЭ в 43 случаях со средним интервалом между первой и повторной процедурой — 21,0 [12,0–30,0] месяца.

В соответствии со шкалой METAVIR по данным ТЭ была установлена стадия F0-1 в начале ПВТ у 22 (51,2 %) пациентов, F2 — у 8 (18,6 %), F3 — 6 (14,0 %) и F4 — у 7 (16,3 %).

На фоне терапии было отмечено снижение показателя ТЭ с 6,7 [5,3–11,1] кПа до 5,3 [4,3–6,8] кПа ($p<0,001$), при этом у пациентов с F2-4 такое уменьшение было

статистически значимым (с 11,1 [7,8–14,6] кПа до 6,8 [6,0–8,9] кПа ($p<0,001$)) (рис. 4).

Регресс ФП на 1 балл и более наблюдался в 55,8 % случаях. Доля пациентов со стадией ФП F0-1 увеличилась с 51,2 % до 76,7 % на фоне ПВТ. У большинства (72,1 %) больных было получено снижение показателя ТЭ на 10 % и более, при этом ВСПП (на 25 % и более) было достигнуто в 15 (34,9 %) случаях.

По результатам одномерной логистической регрессии, факторами, ассоциированными с ВСПП, являлись возраст ($p=0,027$, 95 % ДИ 1,006–1,102), пол ($p=0,048$, 95 % ДИ 1,028–13,515) и показатель ТЭ в начале ПВТ ($p=0,008$, 95 % ДИ 1,086–1,710). При многомерном анализе было установлено, что исходный уровень ТЭ (ОШ=1,345; 95 % ДИ 1,044–1,732; $p=0,022$) следует рассматривать в качестве независимого прогностического фактора достижения ВСПП.

Анализ ROC-кривой продемонстрировал значение показателя ТЭ в начале ПВТ при пороговом значении $\geq 7,9$ кПа как предиктор ВСПП (AUROC=0,851; $p<0,001$) с чувствительностью 73,3 % и специфичностью 85,7 % (рис.5).

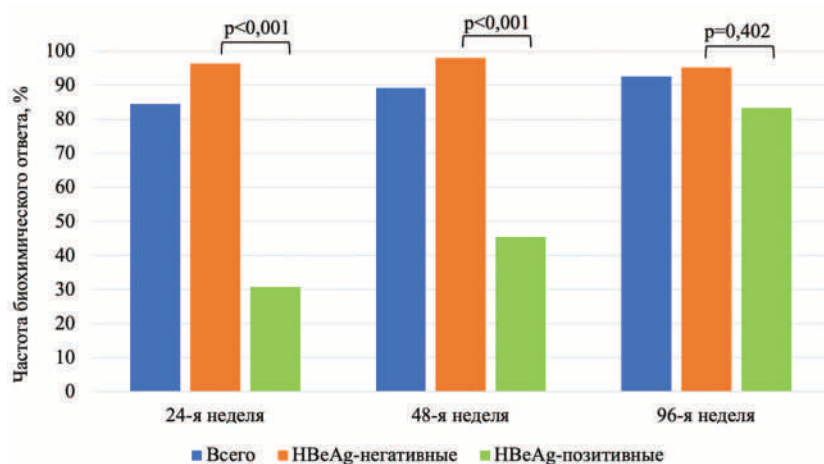


Рисунок 3. Частота достижения биохимического ответа у НВeAg-негативных и НВeAg-позитивных пациентов через 24, 48 и 96 недель терапии

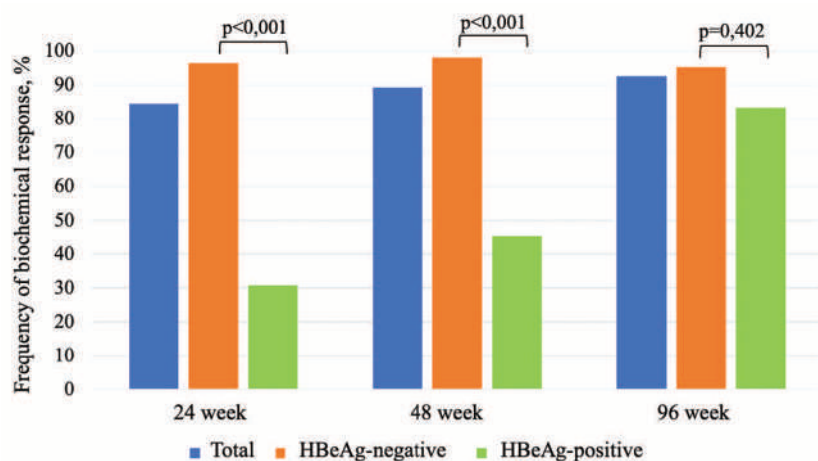


Figure 3. Frequency of biochemical response in HBeAg-negative and HBeAg-positive patients after 24, 48 and 96 weeks of therapy

Обсуждение

АН в настоящее время рекомендуются в качестве препаратов первой линии терапии для пациентов с хронической ВГВ-инфекцией на основании высокой эффективности подавления вирусной репликации и профилактики прогрессирования заболевания [4-6].

Настоящее исследование продемонстрировало увеличение частоты достижения неопределяемого уровня ДНК ВГВ и нормализации активности АЛТ при продолжении ПВТ АН. В работе J.-Y. Cho и соавт. развитие авиремии отмечалось у 80,0 %, 95,6 % и 99,4 % пациентов на 1, 3 и 5 годах терапии ЭТВ соответственно [8]. F. Suzuki и соавт. отметили вирусологический ответ у 81 %, 89 % и 91 % пациентов при лечении ЭТВ через 1, 2 и 3 года, соответственно [9].

Наши данные показали, что частота вирусологического и биохимического ответа через 24, 48 недель лечения у НВeAg-позитивных пациентов была значимо ниже, чем у НВeAg-негативных. Однако через 96 недель терапии статистически значимых различий не было отмечено. Данный результат может быть обусловлен более высоким уровнем ДНК ВГВ и трансаминаз в начале ПВТ у НВeAg-позитивных пациентов по сравнению с НВeAg-негативными. Быстрое достижение авиремии и нормализация активности АЛТ у НВeAg-негативных пациентов было также установлено в работе Э.К. Ибрагимова и соавт. [10] и I.M. Jacobson и соавт [11].

В нашем исследовании уровень ДНК ВГВ в начале ПВТ $>10^5$ МЕ/мл явился независимым предиктором отсроченного достижения вирусологического ответа в первый год лечения. Аналогичные данные о задержке авиремии у пациентов с высоким исходным содержанием ДНК ВГВ были получены Н. Zhou и соавт [12].

В ранее проведенных исследованиях было показано, что снижение показателя ТЭ коррелирует с уменьшением выраженности ФП [13, 14]. Так, W. Xu и соавт. показали, что снижение значений ТЭ на 25 % и более является оптимальным для прогнозирования регресса ФП по данным биопсии печени [14].

На фоне ПВТ было отмечено уменьшение выраженности ФП по данным ТЭ, при этом значимое снижение показателя ТЭ получено у больных с F2-F4. Доля пациентов со стадией F0/F1 возросла с 51,2 % до 76,7 %.

ВСПП (снижение ТЭ ≥ 25 %) наблюдалось у 34,9 % пациентов, получавших АН. Анализ ROC-кривой показал, что исходный показатель ТЭ при пороговом значении $\geq 7,9$ кПа является хорошим предиктором ВСПП с чувствительностью 73,3 % и специфичностью 85,7 %. Полученные результаты позволили установить, что эффективность ПВТ АН была более выражена у пациентов с выраженным фиброзом, чем с минимальным, что подчеркивает приоритетность назначения ПВТ при циррозе печени и выраженном фиброзе [15].

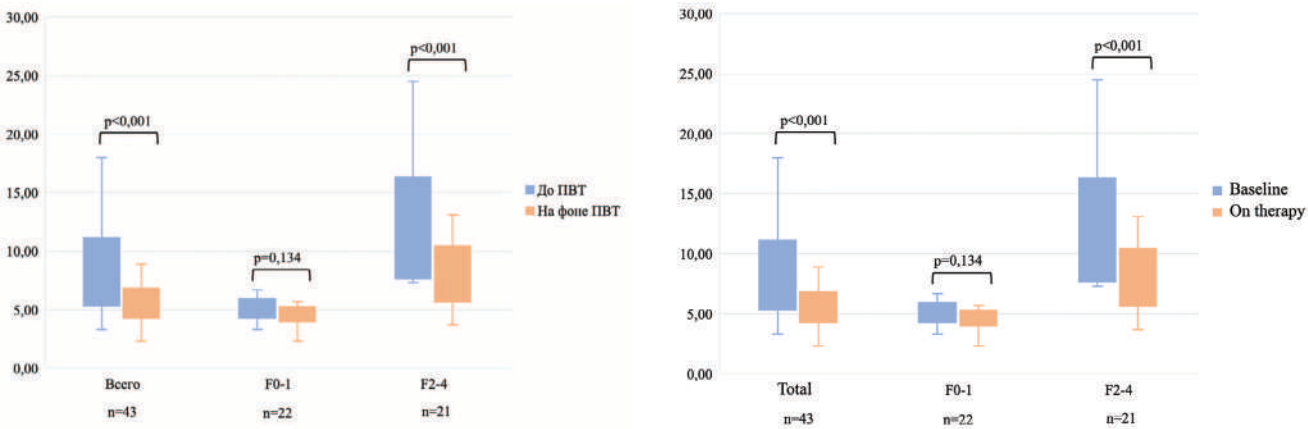


Рисунок 4. Динамика фиброза печени на фоне терапии аналогами нуклеоз(т)идов по данным транзистентной эластометрии

Figure 4. Dynamics of liver fibrosis during therapy with nucleos(t)ide analogs according to transient elastometry data

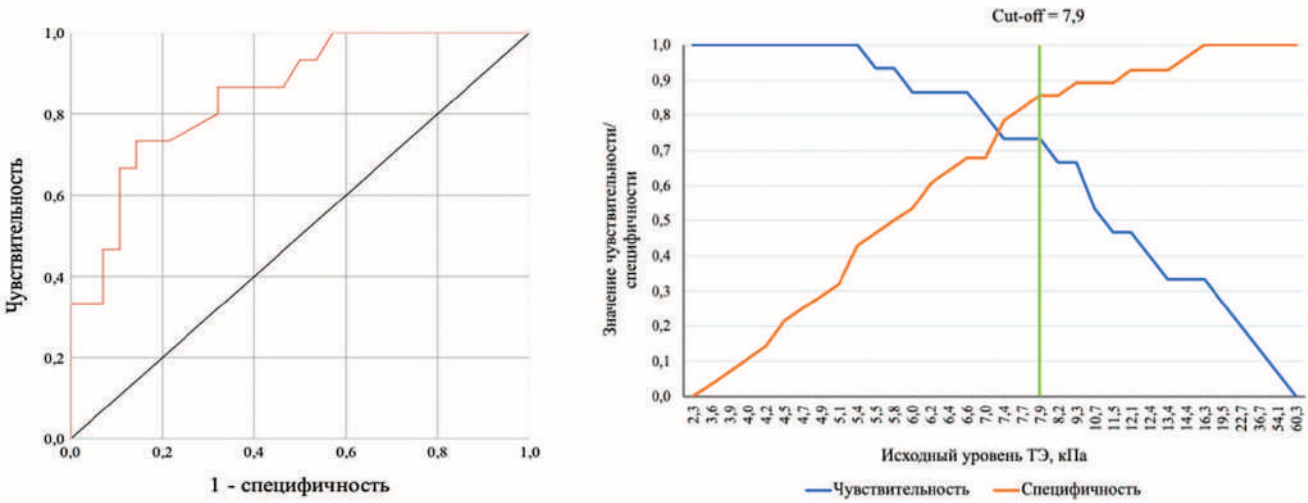


Рисунок 5. Исходный уровень показателя транзистентной эластометрии, как предиктор достижения выраженного снижения плотности печени на фоне терапии

Figure 5. Baseline level of transient elastometry index as a predictor of achieving a significant decrease in liver density during therapy

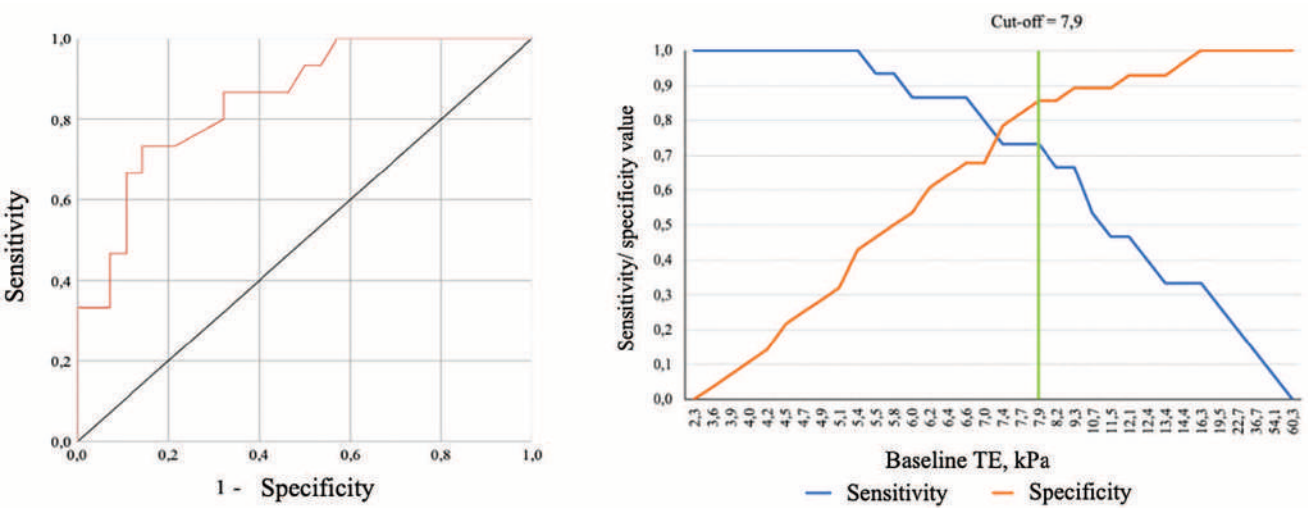


Figure 5. Baseline level of transient elastometry index as a predictor of achieving a significant decrease in liver density during therapy

Выводы

АН эффективно подавляют вирусную репликацию, приводят к нормализации функционального состояния печени и уменьшают выраженность ФП. Низкий уровень ДНК ВГВ в начале ПВТ является независимым прогностическим фактором достижения авиремии в первый год лечения. Использование ТЭ в клинической практике позволяет эффективно мониторировать динамику ФП на фоне ПВТ АН у пациентов с ХГВ.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Нгуен Т.Х. (Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0003-0807-4736>): концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста

Ильченко Л.Ю. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6029-1864>): концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование текста

Мельникова Л.И. (Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0001-8703-1982>): концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста

Кюрегян К.К. (Orcid ID: <http://orcid.org/0000-0002-3599-117X>): концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, написание текста

Гордейчук И.В. (Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0002-4551-7535>): анализ полученных данных, написание текста

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Nguyen T.H. (Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0003-0807-4736>): concept and design of the study, collection and processing of material, analysis of the obtained data, writing the text

Ilchenko L.Yu. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6029-1864>): the concept and design of the study, writing the text, editing the text

Melnikova L.I. (Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0001-8703-1982>): concept and design of the study, collection and processing of material, writing the text

Kyuregyan K.K. (Orcid ID: <http://orcid.org/0000-0002-3599-117X>): concept and design of the study, analysis of the obtained data, writing the text

Gordeychuk I.V. (Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0002-4551-7535>): analysis of the obtained data, writing the text

Список литературы/References:

1. World Health Organization. Hepatitis B Fact Sheet [Electronic resource]. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>. (date of the application: 18.07.2023)
2. World Health Organization. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021 [Electronic resource]. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240027077>. (date of the application: 15.01.2024)
3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году. Государственный доклад. М, Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2023; 368 с. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2022. State report. M, Federal

- Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. 2023; 368 p. [in Russian].
4. EASL. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology*. 2017; 67(2): 370-398. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.021.
5. Terrault N.A., Lok A.S., McMahon B.J., et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018; 67(4): 1560-1599. DOI: 10.1002/hep.29800.
6. Знойко О.О., Климова Е.А., Малинникова Е.Ю. и др. Хронический вирусный гепатит В (ХВГВ) у взрослых. Клинические рекомендации. М, Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2019; 70 с. Znojko O.O., Klimova E.A., Malinnikova E.Yu. et al. Chronic viral hepatitis B (CHBV) in adults. *Clinical recommendations*. M, Ministry of Health of the Russian Federation. 2019; 70 p. [in Russian].
7. Yim H., Kim I., Suh S., et al. Switching to tenofovir vs continuing entecavir for hepatitis B virus with partial virologic response to entecavir: a randomized controlled trial. *Journal of Viral Hepatitis*. 2018; 25(11): 1321-1330. DOI: 10.1111/jvh.12934.
8. Cho J.-Y., Sohn W., Sinn D.-H., et al. Long-term real-world entecavir therapy in treatment-naïve hepatitis B patients: base-line hepatitis B virus DNA and hepatitis B surface antigen levels predict virologic response. *The Korean journal of internal medicine*. 2017; 32(4): 636-646. DOI: 10.3904/kjim.2016.096.
9. Suzuki F., Hosaka T., Suzuki Y., et al. Long-term outcome of entecavir treatment of nucleos (t) ide analogue-naïve chronic hepatitis B patients in Japan. *Journal of Gastroenterology*. 2019; 54(2): 182-193. DOI: 10.1007/s00535-018-1502-y.
10. 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. Ibragimov E.K., Abdurakhmanov D.T., Rozina T.P. et al. Efficacy and safety of long-term therapy of chronic hepatitis B with nucleoside and nucleotide analogs. *Therapeutic Archives*. 2019; 91(2): 40-47. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000073. [in Russian].
11. Jacobson I.M., Washington M.K., Buti M., et al. Factors associated with persistent increase in level of alanine aminotransferase in patients with chronic hepatitis B receiving oral antiviral therapy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017; 15(7): 1087-1094. e1082. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.01.032.
12. Huikun Z., Jiang J., Minghua S., et al. Efficacy of entecavir versus tenofovir disoproxil fumarate in treatment of chronic hepatitis B patients with high viral load. *Journal of Clinical Hepatology*. 2022; 38(3): 532-536. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.03.008.
13. Sun J., Li Y., Sun X., et al. Dynamic Changes of the Aspartate Aminotransferase-to-Platelet Ratio and Transient Elastography in Predicting a Histologic Response in Patients With Chronic Hepatitis B After Entecavir Treatment. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2019; 38(6): 1441-1448. DOI: 10.1002/jum.14822.
14. Xu W., Hu Q., Chen C., et al. Non-invasive Assessment of Liver Fibrosis Regression in Patients with Chronic Hepatitis B: A Retrospective Cohort Study. *Infectious Diseases and Therapy*. 2022; 12(2): 487-498. DOI: 10.1007/s40121-022-00738-1.
15. World Health Organization. Guidelines for the prevention care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection [Electronic resource]. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549059>. (date of the application: 11.01.2024)