

На правах рукописи



Ибрагимов Эльхан Кямранович

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

14.01.04 – Внутренние болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Абдурахманов Джамал Тинович

Официальные оппоненты:

Климова Елена Анатольевна - доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии, профессор кафедры

Сюткин Владимир Евгеньевич - доктор медицинских наук, доцент, «Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства, кафедра хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства, профессор кафедры

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»

Защита диссертации состоится «20» сентября 2022 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.11 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « _____ » _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Дроздов Владимир Николаевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Хронический гепатит В (ХГВ) определяется Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) как наличие поверхностного антигена (HBsAg) в крови или сыворотке более 6 месяцев. По данным ВОЗ на март 2015 г., в мире насчитывается около 257 млн больных ХГВ [Ogawa E., et al. Tenofovir alafenamide in the treatment of chronic hepatitis B: design, development, and place in therapy // *Drug Des. Devel. Ther.* – 2017. – Vol. 11. – P. 3197-3204].

В России, по оценкам экспертов на 2019 г., заболеваемость ХГВ составляет 8,7 на 100 тыс. человек, а число носителей HBsAg – около 3 млн [Ивашкин В.Т., и др. Диагностика и лечение гепатита В у взрослых: консенсус экспертов // *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение.* – 2013. – Т. 4, № 5; О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. – 300 с.]. После инфицирования вирусом хронизация инфекции (без специфической иммунопрофилактики) наблюдается у новорожденных от вирус-инфицированных матерей в 50–90% случаев, детей и подростков – в 20–30% и взрослых – менее 5% [Terrault N.A., et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B // *Hepatology.* – 2016. – Vol. 63, N 1. – P. 261].

По разным данным, в течение 5 лет после инфицирования кумулятивный риск развития ЦП составляет 8–20%, при этом у лиц с уже диагностированным ЦП декомпенсация развивается в 20% случаев [Chotiayputta W., et al. Adherence to nucleos(t)ide analogues for chronic hepatitis B in clinical practice and correlation with virological breakthroughs // *J. Viral Hepat.* – 2012. – Vol. 19, N 3. – P. 205-212]. При декомпенсированном ЦП пятилетняя выживаемость (без лечения) составляет около 15–40% [Chotiayputta W., et al. Adherence to nucleos(t)ide analogues for chronic hepatitis B in clinical practice and correlation with virological breakthroughs // *J. Viral Hepat.* – 2012. – Vol. 19, N 3. – P. 205-212].

За прошедшие два десятилетия было одобрено 8 препаратов для лечения ХГВ: интерферон-альфа (простой и пегилированный) и 6 аналогов нуклеозидов и нуклеотидов (АН): ламивудин, телбивудин, адефовир, энтекавир, тенофовира дизопроксил фумарат (ТДФ) и тенофовира алафенамид фумарат (ТАФ). При лечении пегилированным интерфероном (ПЕГ-ИФН) стойкое подавление репликативной активности вируса и ремиссия воспалительного процесса в печени наблюдаются в 15–25% случаев [Fried M.W., et al. HBeAg and hepatitis B virus DNA as outcome predictors during therapy with peginterferon alfa-2a for HBeAg-positive chronic hepatitis B // *Hepatology.* – 2008. – Vol. 47, N 2. – P. 428-434; Janssen H.L.A., et al. Pegylated interferon alfa-2b

alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial // *Lancet*. – 2005. – Vol. 365, N 9454. – P. 123-129; Perrillo R.P., et al. A randomized, controlled trial of interferon alfa-2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – Vol. 323, N 5. – P. 295-301; Wong D.K.H., et al. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B // *Ann. Intern. Med.* – 1993. – Vol. 119, N 4. – P. 312-323]. При этом лечение сопровождается большим количеством нежелательных явлений и противопоказаний (пациенты с декомпенсированным ЦП, аутоиммунными заболеваниями). Согласно рекомендациям Европейского общества по изучению печени (EASL), на сегодняшний день аналоги нуклеотидов (АН) являются наиболее эффективными и часто применяемыми препаратами в терапии ХГВ [European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection // *J. Hepatol.* – 2017. – Vol. 67, N 2. – P. 370-398].

АН представляют собой производные нуклеозидов и нуклеотидов, которые блокируют ДНК-полимеразу вируса гепатита В (ВГВ), что приводит к нарушению процесса обратной транскрипции и воспроизведения вирусного генома. Особенностью терапии АН при ХГВ является необходимость их длительного (возможно, даже пожизненного) приема для сохранения достигнутого клинического эффекта. В связи с этим очень актуальной является оценка эффективности, безопасности и приверженности пациентов к лечению при длительном приеме АН.

Кроме того, в настоящее время не установлены оптимальная продолжительность лечения АН и критерии его прекращения. Среди возможных биомаркеров безопасной отмены АН рассматривается количество HBsAg (qHBsAg) в сыворотке крови [Cornberg M., et al. The role of quantitative hepatitis B surface antigen revisited // *J. Hepatol.* – 2017. – Vol. 66, N 2. – P. 398-411; Kim G.A., et al. HBsAg seroclearance after nucleoside analogue therapy in patients with chronic hepatitis b: Clinical outcomes and durability // *Gut*. – 2014. – Vol. 63, N 8. – P. 1325-1332; Seto W.-K., et al. Reduction of hepatitis B surface antigen levels and hepatitis B surface antigen seroclearance in chronic hepatitis B patients receiving 10 years of nucleoside analogue therapy // *Hepatology*. – 2013. – Vol. 58, N 3. – P. 923-931].

Цель исследования

Изучить эффективность и безопасность длительной терапии нуклеозидными и нуклеотидными аналогами ХГВ.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность длительной противовирусной терапии аналогами нуклеоз(т)идов (частота достижения вирусологического, серологического и биохимического ответа, изменение выраженности фиброза, риск развития резистентности).
2. Изучить профиль почечной и мышечной безопасности при длительной терапии нуклеоз(т)идными аналогами.
3. Оценить приверженность к терапии и сохранение на терапии пациентов при лечении нуклеоз(т)идными аналогами.
4. Изучить прогностические факторы клинко-вирусологической ремиссии и частоту рецидива у пациентов после прекращения длительной терапии нуклеоз(т)идными аналогами.

Научная новизна исследования

Впервые изучены эффективность и безопасность основных нуклеоз(т)идных аналогов при длительном (более 3 лет) лечении больных ХГВ в России. Показано, что частота клиренса и сероконверсии HBeAg достоверно не отличаются при лечении тенофовиром, энтекавиром и телбивудином у больных хроническим HBeAg-позитивным гепатитом В.

Показано, что длительная терапия АН приводит к регрессу фиброза у большинства больных, в том числе пациентов с ЦП.

Получены новые данные о приверженности и сохранении пациентов на длительной терапии АН в России.

Показано, что количество HBsAg на момент прекращения терапии АН может определять частоту и риск рецидива гепатита В. Показано, что уровень qHBsAg менее 500 МЕ/мл в момент окончания терапии АН ассоциируется со стабильной ремиссией ХГВ и клиренсом HBsAg.

Практическая значимость работы

Обосновано применение тенофовира и энтекавира в качестве препаратов 1-й линии при лечении ХГВ. Показано, что использование телбивудина ассоциировано с относительно низкой эффективностью, безопасностью и приверженностью пациентов к лечению. Выявлены факторы, влияющие на достижение терапевтического эффекта.

Подтвержден высокий профиль безопасности и приверженности к длительной терапии энтекавиром и тенофовиром.

Показано, что прекращение терапии АН при достижении вирусологического, биохимического и серологического ответов возможно при низком уровне qHBsAg в конце терапии.

Методология и методы исследования

Данное исследование было открытым параллельным неконтролируемым нерандомизированным проспективным. Набор пациентов в исследуемые группы проводился исходя из их соответствия критериям включения: моноинфекция ХГВ, наличие показаний к лечению, индивидуальное согласие пациента на участие в исследовании, возраст более 18 лет. Диагноз ХГВ был установлен на основании документированного наличия HBsAg в крови в течение 6 месяцев и более, наличия ДНК ВГВ, повышенного уровня сывороточной аланинаминотрансферазы (АЛТ). Показания к лечению были основаны на рекомендациях EASL 2008 г. (ДНК ВГВ >2000 МЕ/мл, уровень сывороточной АЛТ выше нормы и/или умеренный либо выраженный фиброз печени по данным биопсии или неинвазивных методов). В исследование не включались больные с ко-инфекцией HCV, HIV, HDV, а также с другими сопутствующими невирусными поражениями печени (алкогольный гепатит, аутоиммунные и лекарственные поражения печени и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК)).

Исследование проводилось с 2008 по 2017 гг. в клинике им. Е.М. Тареева ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). За этот период под наблюдением находился 101 больной ХГВ. Все пациенты получали терапию одним из АН (ТДФ, энтекавир и телбивудин) в течение не менее 3 лет (максимально в течение 9 лет). За период наблюдения у 12 пациентов отмечена резистентность к терапии, вследствие чего была произведена модификация лечения (замена одного АН на другой), в результате количество наблюдений составило 113 случаев.

В 65 случаях пациенты принимали АН энтекавир (Бараклюд, Bristol-Myers Squibb, США) в дозе 0,5 мг/день, в 25 случаях – АН ТДФ (Виреад, Gilead Sciences, США) в дозе 300 мг/день и в 23 случаях – АН телбивудин (Себиво, Novartis, Швейцария) в дозе 600 мг/день.

Эффективность терапии АН оценивали на основании вирусологического (уровень ДНК ВГВ <150 МЕ/мл), серологического (клиренс или сероконверсия HBeAg у HBeAg-положительных пациентов) и биохимического (нормализация активности АЛТ и АСТ) ответа.

Резистентность к проводимой терапии определяли по наличию вирусологического прорыва (повторное появление ДНК ВГВ по данным полимеразной цепной реакции [ПЦР] после достижения авиремии) или сохранению виремии ≥ 36 месяцев. У всех пациентов с выявленной

резистентностью проводилось генетическое тестирование для выявления мутаций в Р-гене ВГВ, связанных с устойчивостью к АН.

Оценку безопасности терапии осуществляли с помощью общеклинических методов (жалобы пациента, общий осмотр), а также мониторинга активности АЛТ и аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинфосфокиназы (КФК), уровня сывороточного креатинина и скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Для оценки почечной безопасности определяли СКФ по формуле СКD-EPI (в мл/мин/1,73 м²).

Оценка нежелательных явлений, сохранения на терапии и приверженности к лечению проводилась при очередном осмотре пациента или в ходе телефонного опроса каждые 3–6 месяцев. Сохранение на терапии определяли, как процент от числа пациентов, продолжавших лечение исходно назначенным препаратом. Приверженность пациентов к лечению оценивали на основании количества пропусков приема препарата за 1 месяц [0–1 – «хорошая» (более 97% должного количества препарата); 2–3 – «удовлетворительная» (90–97% должного количества); более 3 (менее 90% должного количества) – «плохая»].

После достижения вирусологического и биохимического ответа рассматривали вопрос о возможности прекращения терапии АН. Критериями отмены препаратов были: длительность лечения более 36 месяцев, неопределяемый уровень ДНК ВГВ (<150 МЕ/мл) в течение >24 месяцев, отсутствие HBeAg в течение ≥12 месяцев (для HBeAg-положительных пациентов), индивидуальное согласие пациентов на прекращение приема АН и дальнейшее наблюдение.

После отмены препарата критерием отсутствия рецидива был уровень ДНК ВГВ <300 МЕ/мл. Под вирусологическим рецидивом понимали уровень ДНК ВГВ >300 МЕ/мл при нормальных значениях АЛТ и АСТ, под клиническим рецидивом – уровень ДНК ВГВ >2000 МЕ/мл и повышение активности АЛТ и АСТ более 2 норм по результатам 2 последовательных измерений с разницей 1–2 месяца.

Материалом для всех лабораторных исследований была венозная кровь, взятая из локтевой вены натощак. Лабораторные исследования были выполнены с помощью коммерческих тест-систем. Все пациенты исходно были обследованы на наличие в крови маркеров вирусных гепатитов В, С и D с помощью коммерческих тест-систем методами иммуноферментного и хемилюминесцентного анализов, антител к вирусу иммунодефицита человека методом иммуноферментного анализа.

Биохимический анализ крови, включающий такие показатели, как АЛТ, АСТ и креатинин, проводился стандартным методом до начала исследования, затем – каждые 6 месяцев у всех пациентов. Расчет уровня СКФ по формуле СКD-EPI проводили исходно, далее – каждые 6

месяцев с использованием полученного результата по сывороточному креатинину. Оценку уровня КФК осуществляли ультрафиолетовым кинетическим методом каждые 12 месяцев у всех пациентов.

Уровень ДНК ВГВ в сыворотке венозной крови исследовали при помощи метода ПЦР до начала исследования, далее – каждые 6 месяцев. Количественные значения ДНК ВГВ оценивали в \log_{10} МЕ/мл.

Серологические маркеры (HBeAg и anti-HBe у HBeAg-позитивных пациентов) оценивали с использованием иммунохемилюминесцентного анализа до начала терапии, и далее – каждые 6 месяцев.

Количественное измерение уровня HBsAg [в десятичных логарифмах (\log_{10}) в пересчете из МЕ/мл] методом иммуноферментного анализа было произведено в момент отмены препарата, а также через 12, 24 и 36 месяцев после отмены.

Плотность ткани печени прослеживали при помощи транзиентной фиброэластометрии (в кПа) на аппарате «Фиброскан», которая проводилась перед началом терапии, в ходе лечения и в момент отмены АН. Стадию фиброза печени определяли по шкале METAVIR: F0 – отсутствие фиброза ($\leq 5,8$ кПа), F1 – фиброз портальных трактов (слабый фиброз) (5,9–7,2 кПа), F2 – фиброз с немногочисленными септами (умеренный фиброз) (7,3–9,5 кПа), F3 – фиброз с многочисленными септами (выраженный фиброз) (9,6–12,5 кПа) и F4 – ЦП ($> 12,5$ кПа).

Статистический анализ выполнялся с использованием SPSS версии 22.0, а также MedCalc 11.2. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. 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 использованы ранговые тесты Манна–Уитни, Вилкоксона, Крускала–Уоллиса и критерий Джонкхиера–Терпстры для ненормального распределения. Кумулятивную частоту авиремии, биохимического ответа, сероконверсии по HBeAg и клинического рецидива оценивали с помощью анализа Каплана–Майера и сравнивали при помощи \log -rank теста. Оценка комплаентности пациентов проводилась по результатам U-теста Манна–Уитни при сравнении медианы наблюдений количества принятых таблеток в группе каждого препарата за 3 месяца.

Положения, выносимые на защиту

1. Тенофовир и энтекавир являются препаратами выбора в качестве 1-й линии длительной терапии ХГВ, в связи с высокой частотой вирусологического, серологического и биохимического ответов, а также уменьшения выраженности фиброза в печени.
2. Энтекавир является наиболее безопасным препаратом при длительной терапии ХГВ. При лечении тенофовира дизопроксил фумаратом необходимо регулярно контролировать почечную функцию. При лечении телбивудином, требуется мониторинга уровня КФК, в связи с высоким риском развития миопатии.
3. При длительной терапии нуклеоз(т)идными аналогами требуется осуществлять регулярный динамический контроль таких параметров, как ДНК ВГВ, уровень трансаминаз, а также оценивать приверженность и безопасность, в первую очередь – у пациентов, принимающих телбивудин.
4. Уровень qHBsAg менее 500 МЕ/мл, длительная терапия не менее 4 лет и авиремия в течение не менее 3 лет, может быть условием прекращения терапии АН.

Степень достоверности р и апробация результатов проведенных исследований

Научные положения и результаты исследования имеют высокую степень достоверности и аргументации. Использованные автором методики обследования информативны и современны. Выводы, полученные в ходе проведения исследования, полностью соответствуют поставленным целям и задачам, опираются на полученные клинические и экспериментальные данные и результаты статистической обработки материала. Практические рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы результатами проведенных исследований и могут служить руководством в работе. Статистические методы обработки, клинические данные, полученные автором, тщательный анализ собственного материала и глубокое изучение большого числа привлеченных источников литературы позволяют считать результаты, выводы и рекомендации, представленные в работе, убедительными и обоснованными.

Основные материалы диссертации поэтапно докладывались и обсуждались на заседаниях кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

Апробация диссертации проведена на заседании кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 16 июня 2021 г.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Основные научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.04 – Внутренние болезни, а именно областям исследования согласно пунктам 3 и 4.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 4 печатные работы, в том числе научных статей отражающих основные результаты диссертации – 3 статьи, из них 2 – в журналах из списка ВАК РФ, 1 – публикации в журнале 1 и 2 квартиля («Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology», выпускаемом издательским домом Elsevier), 1 публикация – в сборнике материалов международной научной конференции The Liver Meeting Digital Experience 2020.

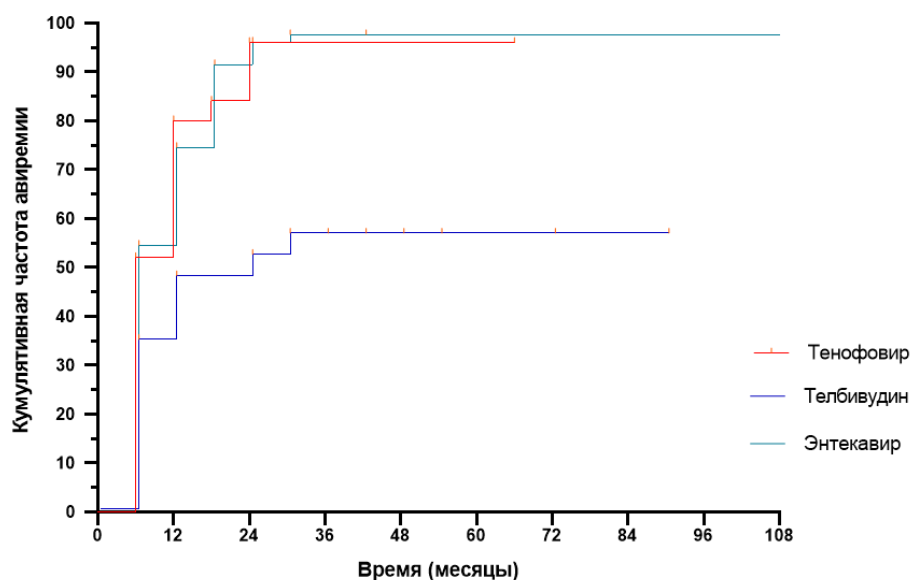
Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 143 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований и их обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 39 рисунками, 10 таблицами и 3 клиническими примерами. Обзор литературы проведен на основании анализа 226 источников, в том числе 15 отечественных и 211 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты и обсуждения

Вирусологический ответ был достигнут при лечении тенофовиром, энтекавиром и телбивудином в 24 (95,5%), 63 (96,9%) и 13 (56,5%) случаев соответственно (рис. 1). Частота авиремии при лечении телбивудином была ниже 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 – $p<0,0001$).



	Количество пациентов									
Тенофовир	25	25	25	21	5	2	0	0	0	0
Телбивудин	23	23	23	23	18	12	11	9	6	1
Энтекавир	65	65	65	59	41	38	31	27	19	4

Рисунок 1- Кривые Каплана–Майера кумулятивной частоты авиремии при лечении тенофовиром, энтекавиром и телбивудином

К 6-му месяцу после начала лечения авиремия наблюдалась в целом у половины больных, при лечении тенофовиром – в 52% случаев, при лечении энтекавиром – в 53,8% случаев и при лечении телбивудином – в 30,4% случаев. Наиболее поздний случай авиремии отмечен на 30-м месяце лечения. При лечении тенофовиром значимое снижение уровня ДНК ВГВ наблюдалось также и через 12 и 24 месяцев терапии.

У HBeAg-положительных пациентов, получавших тенофовир, частота авиремии к концу наблюдения составила 100%, у HBeAg-негативных пациентов – 92%. При лечении энтекавиром среди HBeAg-положительных и HBeAg-негативных пациентов частота авиремии составила 93 и 80% через 108 месяцев терапии соответственно. У HBeAg-положительных пациентов, получавших телбивудин, частота авиремии составила 50% через 72 месяца, у HBeAg-негативных пациентов – 65% через 72 месяца терапии.

Было показано, что время наступления авиремии зависит от исходной вирусной нагрузки: высокий уровень исходной вирусной нагрузки прямо коррелирует с длительностью достижения вирусологического ответа (значимость критерия Спирмена: $p < 0,0001$).

Было отмечено, что исходный уровень ДНК ВГВ $\leq 6,5 \log_{10}$ МЕ/мл (OR=8,1; 95% ДИ 2,9–22,6; $p < 0,0001$) и отсутствие ЦП (OR=0,2; 95% ДИ 0,03–0,97; $p = 0,047$) являются независимыми прогностическими факторами развития авиремии в течение первых 6 месяцев лечения АН.

Серологический ответ

Сероконверсия HBeAg в результате лечения тенофовиром, энтекавиром и телбивудином была достигнута в 8/12 (67%), 13/14 (93%) и 2/6 (33%) случаев соответственно.

Было показано, что частота HBeAg сероконверсии достоверно выше при лечении энтекавиром в сравнении с телбивудином (log-rank $p = 0,033$). Среднее время от начала лечения до сероконверсии составило 27,0 (13,5–36,0), 27,0 (12,0–34,5) и 24,0 (12,0–45,0) месяцев при лечении тенофовиром, телбивудином и энтекавиром соответственно и достоверно не различалось между препаратами.

Биохимический ответ

Нормализация активности АЛТ была отмечена у 96% пациентов при лечении тенофовиром, у 96,9% пациентов – энтекавиром, у 56,5% пациентов – телбивудином. Кумулятивная частота нормализации АЛТ была достоверно ниже при лечении телбивудином в сравнении с тенофовиром (log rank $\chi^2 = 16,3$; $p < 0,0001$) и энтекавиром (log rank $\chi^2 = 21,1$; $p < 0,00001$). Было показано, что нормализация активности АЛТ наступала позже при лечении телбивудином по сравнению с тенофовиром ($p < 0,0001$) и энтекавиром ($p < 0,0001$).

Генотипическая резистентность и вирусологический «прорыв»

Резистентность к лечению была отмечена в 12 (10,6%) из 113 случаев, 10 (43,5%) из которых – при лечении телбивудином, 2 (3,1%) – при лечении энтекавиром.

В 9 из 12 случаев резистентность сопровождалась вирусологическим прорывом и в 3 случаях – сохранением виремии. При лечении энтекавиром вирусологический прорыв наблюдали у 1 пациента, также у 1 пациента не была достигнута авиремия, однако отмечалось снижение вирусной нагрузки. При лечении телбивудином вирусологический прорыв наблюдали в 8 случаях, в 2 случаях – сохранение виремии (табл. 7).

В среднем вирусологический прорыв наблюдали на $45,0 \pm 20,1$ месяце лечения. Статистически значимых различий в частоте развития резистентности между HBeAg-положительными и HBeAg-негативными пациентами выявлено не было (12,5 и 11,4% соответственно; $p = 0,53$).

Во всех случаях развития резистентности терапия была изменена (10 пациентов начали прием тенофовира и 2 – прием энтекавира). У 9 из 10 пациентов, начавших лечение тенофовиром, наступила авиремия, еще у 1 пациента отмечали выраженное снижение вирусной нагрузки, и при дальнейшем наблюдении можно ожидать достижения авиремии. Среди 2 пациентов, начавших

лечение энтекавиром, авиремия отмечена у одного, у второго пациента – летальный исход по причине, не связанной с гепатитом В и лечением.

Динамика фиброза печени

Повторная транзиентная эластометрия печени была проведена в 108 случаях (исходно, во время лечения, а также в 34 случаях перед отменой АН).

Среднее время между первым (исходным) и последним исследованием составило 49 ± 10 месяцев. При лечении АН отмечено снижение плотности ткани печени с 8,2 (7,4–10,1) кПа до 6,7 (6,0–7,8) кПа ($p < 0,0001$) (рис. 2). Медиана снижения плотности ткани печени составила 1,4 (1,1–2,2) кПа, или 17,5% (12,3–24,3). У 98% (106/108) пациентов наблюдали снижение плотности ткани печени после лечения АН. Регресс фиброза на 1 балл и более по шкале METAVIR был отмечен в 57% (61/108) случаев.

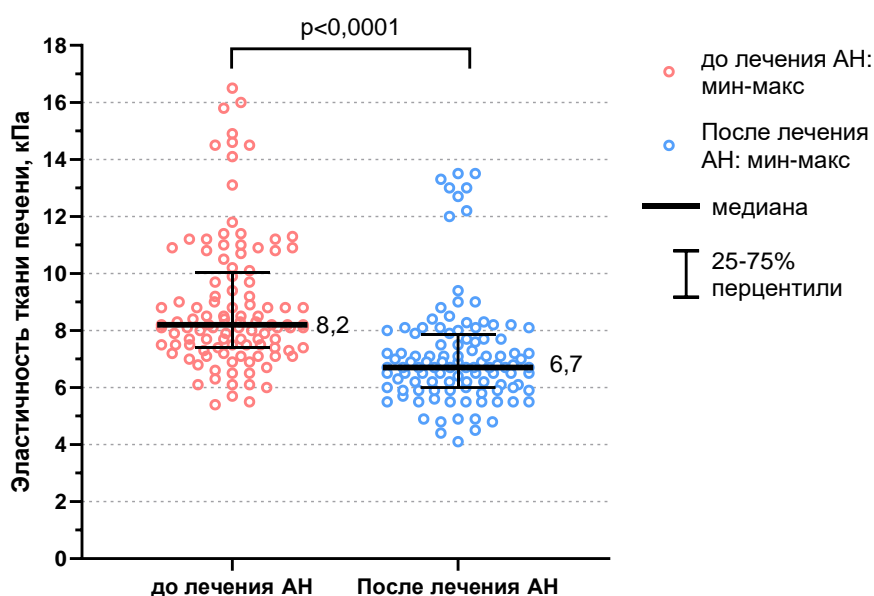


Рисунок 2- Снижение плотности ткани печени по данным эластометрии; p – уровень статистической значимости

У 12/108 (11,1%) пациентов наблюдали выраженное снижение плотности ткани печени (на 30% и более). У абсолютного большинства пациентов (74,1%) отмечалось уменьшение плотности ткани печени на 10–29,9%; у 13 (12%) – менее 10%, у 2 пациентов – отсутствие изменений и в 1 случае наблюдали повышение показателя.

За время исследования доля пациентов с выраженным фиброзом ($\geq F2$) уменьшилась с 48% (52/108) до 14% (15/108) ($p < 0,0001$). Уменьшение стадии фиброза печени (≥ 1 балла по METAVIR) наблюдалось у всех пациентов с исходной стадией фиброза F2 и F3. При этом у пациентов с ЦП был отмечен регресс фиброза (медиана снижения плотности ткани печени

составила 1,85 кПа; $p < 0,05$). Ни у одного пациента с ЦП не выявлено повышения плотности ткани печени в кПа.

Значительное снижение плотности ткани печени наблюдалось при лечении энтекавиром в 51,6% (у 33/64), при лечении тенофовиром – в 20% (у 5/25), при лечении телбивудином – в 36,8% (у 7/19) случаев. При этом пациенты во всех трех группах значимо не отличались по показателям исходной плотности ткани печени. Стоит отметить, что длительность терапии тенофовиром была статистически значимо ниже, чем телбивудином и энтекавиром (медианы: 42 месяцев, 66 месяцев и 54 месяца, соответственно; $p = 0,001$). Кроме того, в группе тенофовира наблюдалась наибольшая доля пациентов с ЦП (20, 0 и 8% при лечении тенофовиром, телбивудином и энтекавиром соответственно; $p = 0,05$).

Почечная безопасность

Уровень креатинина сыворотки при лечении энтекавиром, телбивудином и тенофовиром оставался в пределах референсных значений на протяжении всего периода лечения. При лечении тенофовиром уровень креатинина сыворотки у пациентов в среднем увеличился на 5,9 мкмоль/л (1,2–9,2) за 4 года, что составило +7,2% (1,5–10,4) от исходного (рис. 3). В результате терапии энтекавиром уровень креатинина сыворотки у пациентов в среднем снизился на 6,6 мкмоль/л (-10,1–7,9) к 8 году лечения, что составило -7,5% (-11,5–8,2) от исходного. Лечение телбивудином сопровождалось снижением сывороточного креатинина на 8,1 мкмоль/л (-10,35–1,35) или -9,8% (-11,6–1,5) от исходного.

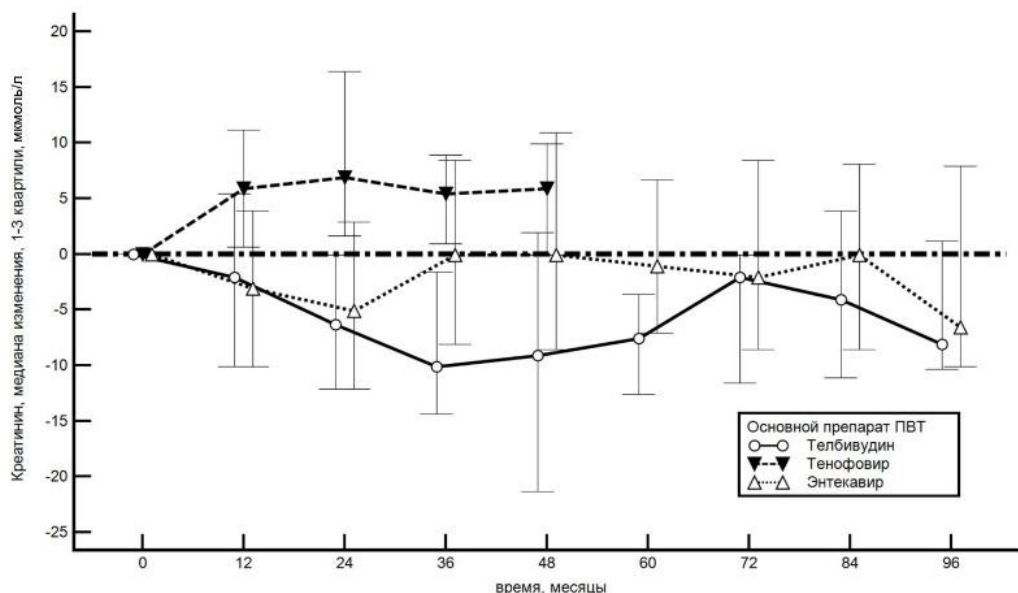


Рисунок 3- Изменение уровня креатинина сыворотки (мкмоль/л) от исходного при терапии АН

Стоит отметить, что абсолютные значения уровня сывороточного креатинина при терапии АН значимо не отличались от исходного уровня. Через 5 лет лечения тенофовиром медиана уровня сывороточного креатинина составила 90,0 мкмоль/л (80,0–92,0), что достоверно не отличается от исходных значений ($p=0,273$). Тем не менее, при лечении тенофовиром увеличение уровня креатинина сыворотки на 10% и более от исходного наблюдалось у 17 (68%) пациентов, от 5 до 10% исходного – у 6 (24%) пациентов.

При лечении телбивудином медиана уровня креатинина через 8 лет составила 84,0 (78,5–88,5) мкмоль/л. Увеличение уровня креатинина на 10% и более от исходного отмечено у 11 (17%) пациентов, от 5 до 10% от исходного – у 10 (15,4%) пациентов.

Через 8 лет терапии энтекавиром медиана уровня креатинина составила 80,5 (77,0–94,8) мкмоль/л, что также значимо не отличалось от исходных значений ($p=0,106$). Повышение уровня сывороточного креатинина от 5 до 10% от исходного наблюдалось у 3 (13%) пациентов, и не отмечено ни одного случая повышения креатинина на 10% и более.

При лечении тенофовиром СКФ в среднем снизилась на 12,3 мл/мин/1,73 м² (–21,8–(–6,8)) к 5-му году, что составило –13,5% (–24–(–7,5%)). У 4 (16%) пациентов наблюдалось снижение СКФ на 15% и более от исходного (Рисунок 4).

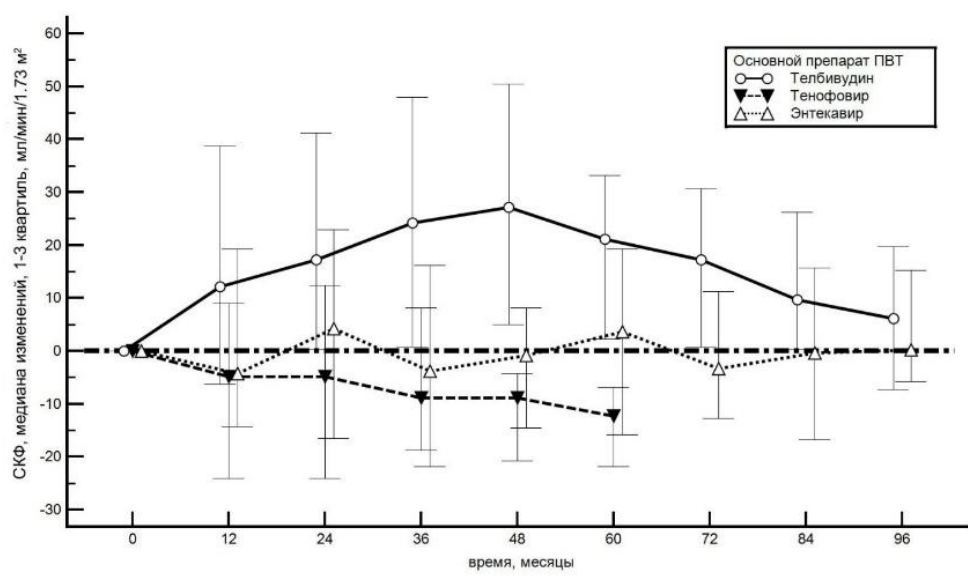


Рисунок 4- Изменения СКФ (мл/мин/1,73 м²) по СКД-ЕРІ при терапии АН

Однако к концу лечения тенофовиром у 14/25 (65%) пациентов СКФ составляла ≥ 90 мл/мин, у 11/23 (35%) пациентов – от 60 до 90 мл/мин. У 4/25 (16%) пациентов с исходной СКФ 60–90 мл/мин наблюдали ее повышение до ≥ 90 мл/мин через 5 лет терапии. У 3/25 (12%) пациентов с исходной СКФ ≥ 90 мл/мин отмечено ее снижение до 60–90 мл/мин. Медиана СКФ через 5 лет

терапии тенофовиром составила 83,5 (75,2–89,5) мл/мин/1,73 м², что достоверно не отличалось от исходного уровня (p=0,248).

При лечении телбивудином СКФ в среднем увеличилась на 6,2 мл/мин/1,73 м² (19,7–(-7,3)) к 8-му году, что составило 5,9% исходного (рис. 4). В ходе терапии снижение СКФ на $\geq 20\%$ от исходного уровня наблюдали у 2/23 (8,7%) пациентов, тем не менее к концу наблюдений у 18/23 (78,3%) пациентов СКФ составила ≥ 90 мл/мин, у 5/23 (21,7%) – от 60 до 90 мл/мин. У 1/23 (4,3%) пациента с исходной СКФ 60–90 мл/мин отмечено ее повышение до ≥ 90 мл/мин к концу терапии. Через 96 месяцев медиана СКФ составила 102,0 (89,5–114,0) мл/мин, что значимо не отличалось от исходного уровня (p=0,76).

При лечении энтекавиром СКФ практически не изменилась (+0,2 мл/мин/1,73 м² (-5,8–(+15,2)) к 8-му году, что составило +0,21% (-6,1–16) (рис. 4). В ходе лечения у 7/65 (10,8%) пациентов СКФ снизилась на 20% и более от исходного уровня. К концу наблюдения у 41/65 (63,1%) пациентов СКФ составила ≥ 90 мл/мин, у 24/65 (36,9%) – от 60 до 90 мл/мин. У 13/55 (20%) пациентов с исходной СКФ 60–90 мл/мин наблюдали ее повышение до ≥ 90 мл/мин через 8 лет терапии. У 3/65 (4,6%) пациентов с исходной СКФ ≥ 90 мл/мин отмечено ее снижение до 60–90 мл/мин. Медиана СКФ через 8 лет терапии энтекавиром составила 96,0 (90,2–111,0) мл/мин и превысила исходные значения на 7,5 (1,7–8,7) мл/мин (p=0,199).

Мышечная безопасность

Медиана КФК не превышала верхнюю границу нормы на всем протяжении терапии энтекавиром и тенофовиром (рис. 5). Однако при лечении телбивудином было отмечено повышение медианы КФК на 48-м, а также на 72–96-м месяцах терапии. Значения медианы КФК при терапии телбивудином были достоверно выше, чем при лечении энтекавиром и тенофовиром на протяжении всего периода наблюдения.

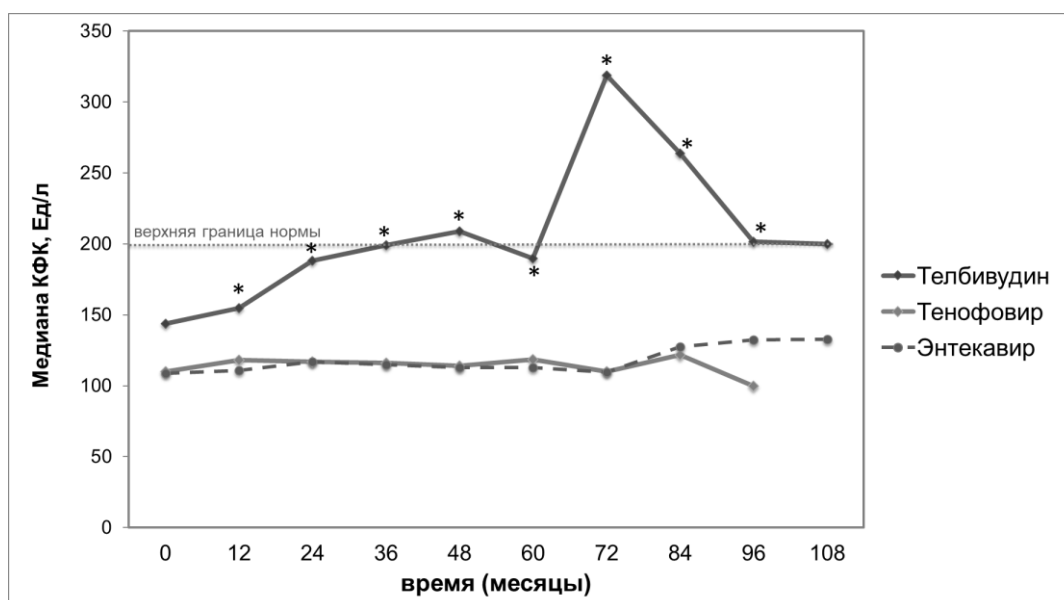


Рисунок 5 - Значения медианы КФК при лечении тенофовиром, энтекавиром и телбивудином. *статистически значимые различия между исследуемыми группами

У 3 (4,6%) пациентов, принимавших энтекавир, и 1 (4%) – тенофовир отмечено незначительное транзиторное повышение КФК (менее 3 норм), без клинических признаков миопатии.

При лечении телбивудином у 12 пациентов (52,2%) отмечена различная степень повышения активности КФК сыворотки крови в среднем через 19 ± 8 месяцев. У 7/12 (30,4%) пациентов повышение КФК имело транзиторный характер, без клинических проявлений, и не потребовало коррекции терапии. У 5 (21,7%) пациентов отмечены признаки миопатии (боли и слабость в мышцах), а у 3 из них – прогрессирование поражения мышц (появились затруднения при ходьбе, вставании с постели или из положения сидя). У пациентов с клиническими проявлениями миопатии отмечалось более выраженное повышение активности КФК сыворотки (у 3 – более 8 норм). У 2 пациентов боли прошли самостоятельно, а у 3 из-за развития миопатии терапия телбивудином была прекращена. После замены телбивудина на тенофовир наблюдали нормализацию уровня КФК и регресс симптомов миопатии.

Другие нежелательные явления при лечении АН

Большинство НЯ в ходе терапии АН имели легкую или умеренную степень выраженности и носили транзиторный характер. Среди наиболее частых нежелательных явлений, связанных с терапией АН, наблюдали повышение активности АЛТ и/или АСТ (в 19,8% случаев), головную боль (в 19,8% случаев), тошноту (в 20,7% случаев) и астенический синдром (в 13,8% случаев) (рис. 6).

Повышение активности АЛТ и/или АСТ за весь период наблюдения отмечено в 20 (19,8%) случаях, в среднем через 13 ± 5 месяцев терапии. При этом у 8 пациентов повышение активности АЛТ и/или АСТ носило преходящий характер, у 12 пациентов было обусловлено развитием резистентности к препарату и рецидивом гепатита В (2 пациента исходно получали энтекавир и 10 – телбивудин). Во всех случаях развития резистентности и вирусологического прорыва терапия была изменена (10 пациентов начали прием тенофовира и 2 – прием энтекавира).

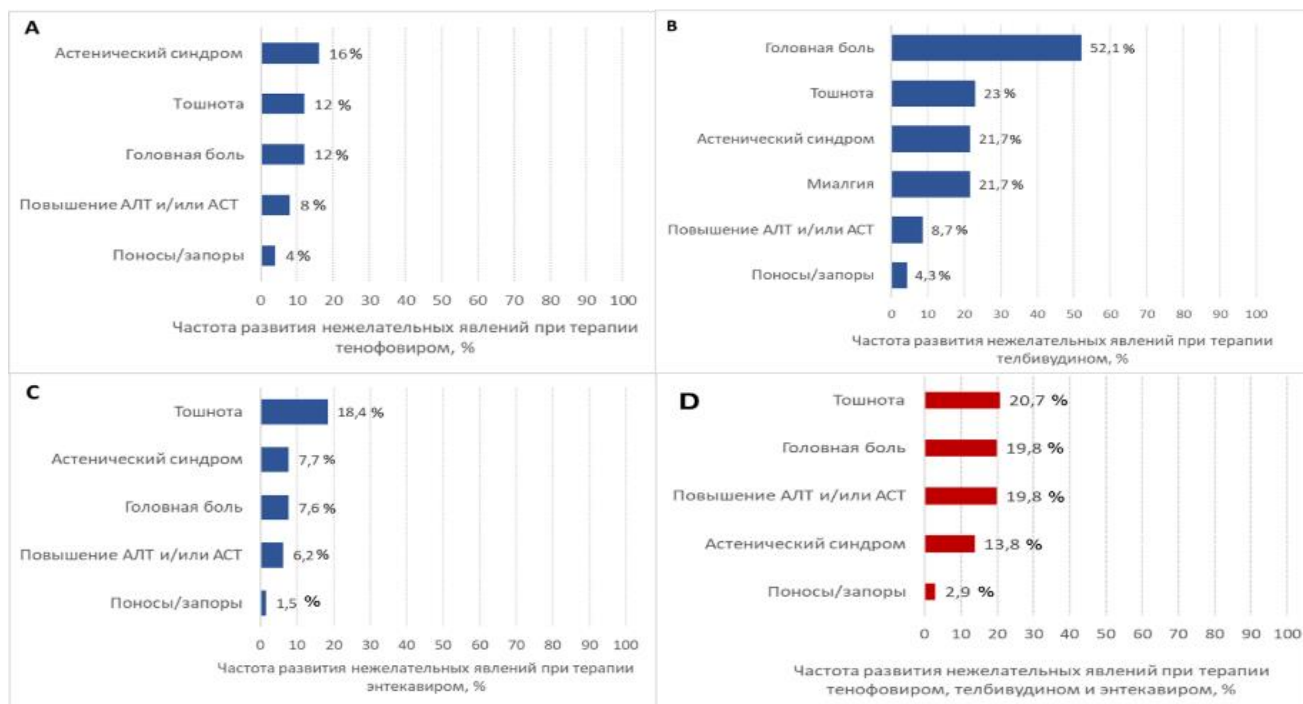


Рисунок 6- Частота нежелательных явлений при лечении тенофовиром (А), телбивудином (В), энтекавиром (С) и суммарная (D)

У 2 пациентов (1,9%) было отмечено развитие злокачественных новообразований: у одного пациента, получавшего тенофовир, – аденокарциномы кишки, у второго пациента без ЦП, принимавшего энтекавир, – ГЦК.

За время наблюдения 2 из 113 (1,9%) пациентов умерли, при этом 1 пациент исходно принимал энтекавир, 1 – телбивудин и после неэффективности терапии продолжил лечение энтекавиром. Один случай не был связан с гепатитом В и лечением, у второго пациента без ЦП с достижением авиремии наблюдали развитие ГЦК.

Сохранение на терапии

Всего за период наблюдения (в среднем 61 ± 30 месяцев) лечение исходно назначенным препаратом по различным причинам прекращено в 25 (22,1%) случаях. Сохранение на терапии снижалось с увеличением длительности лечения и составило 100, 99, 99, 90 и 82% через 12, 24,

36, 48 и 60 месяцев соответственно. Значимость логрангового критерия при сравнении групп тенофовира и энтекавира – $p=0,029$; тенофовира и телбивудина – $p=0,10$; энтекавира и телбивудина – $p<0,0001$.

Лечение телбивудином прекратили 12 (52,1%) из 23 пациентов. К 8-му году лечения уровень сохранения на терапии составил 48%. Среди причин прекращения лечения наблюдались неэффективность лечения (вирусологический прорыв) в 8 случаях, неэффективность лечения и развитие миопатии одновременно в 2 случаях, развитие миопатии в 1 случае, не по медицинским показаниям – в 1 случае.

Лечение энтекавиром прекратили 7 (10,7%) пациентов, соответственно, уровень сохранения на терапии в течение 8 лет составил 89,3%. Из 7 пациентов, прекративших лечение, у 2 (28,6%) наблюдали вирусологический прорыв, 3 пациента (42,8%) прекратили лечение по причине, не связанной с препаратом или заболеванием, 2 пациента (28,6%) умерли.

Лечение тенофовиром прекратили 6 (24%) пациентов (во всех случаях по причине, не связанной с препаратом или заболеванием – в связи с отсутствием материальных возможностей для приобретения препарата) и, соответственно, уровень сохранения на терапии составил 76% за 5 лет наблюдения.

Стоит отметить, что в первые 3 года все пациенты продолжали лечение энтекавиром и тенофовиром. Из 10 пациентов, самостоятельно прекративших лечение при отсутствии медицинских показаний, 6 пациентов (24%) получали тенофовир, 3 (4,6%) – энтекавир и 1 пациент (4,3%) получал телбивудин. Причинами прекращения лечения оказались отсутствие возможности покупать препарат ($n=7$) и планирование беременности ($n=3$).

Приверженность к терапии

Терапия АН была ассоциирована с высоким уровнем приверженности: в 98 случаях (86,7%) больные пропускали не более одной таблетки препарата в месяц. Удовлетворительную приверженность наблюдали в 4 (3,5%) случаях, и в 11 (9,7%) случаях больные пропускали прием более 3 таблеток препарата в месяц.

Было показано, что при лечении телбивудином хорошую приверженность наблюдалась значительно реже, чем при терапии тенофовиром ($p<0,0001$) и энтекавиром ($p<0,0001$). Сравнение групп с удовлетворительной приверженностью не показало значимых различий между тремя препаратами. Также стоит отметить, что плохая приверженность в группе телбивудина наблюдалась достоверно более часто в сравнении с тенофовиром ($p<0,0001$) и энтекавиром ($p<0,0001$). Среди пациентов с плохой приверженностью к лечению телбивудином

чаще наблюдалось развитие резистентности к лечению по сравнению с пациентами с хорошей приверженностью (66 и 35% соответственно, $p < 0,05$).

По результатам опроса среди причин низкой и удовлетворительной приверженности отмечены забывчивость (в 4/15 случаев) и высокая занятость (в 4/15 случаев). У 2 пациентов, получавших тенофовир, причиной несоблюдения режима терапии была также высокая стоимость препарата, который пациенты приобретали самостоятельно.

Частота вирусологического и клинического рецидива после отмены АН

Терапия АН была прекращена у 36 пациентов, достигших вирусологического, биохимического и серологического ответов, из которых 3 пациента получали тенофовир, 7 – телбивудин и 26 – энтекавир.

Через 3 года после отмены препаратов АН вирусологический и клинический рецидивы отмечен у 11/36 (31%) и 14/36 (39%) соответственно. Кумулятивная частота вирусологического рецидива составила 13,9, 25, 25, 25, 31% через 6, 12, 18, 24 и 36 месяцев после отмены АН соответственно; клинического рецидива – 16,6, 30,5, 39, 39, 39 через 6, 12, 18, 24 и 36 месяцев после отмены АН соответственно.

Большинство случаев вирусологического и клинического рецидива отмечено в течение первых 12 месяцев наблюдения (в 100 и 70% случаев соответственно). У пациентов с клиническим рецидивом среднее время между повторным появлением виремии и повышением уровня трансаминаз составило $20,4 \pm 4,6$ недели. Средние значения вирусной нагрузки у пациентов с клиническим рецидивом были достоверно выше, чем у пациентов с вирусологическим рецидивом ($6,34 \pm 1,82$ и $3,86 \pm 0,71 \log_{10}$ /МЕ/мл соответственно, $p < 0,0001$).

Клинический рецидив после отмены терапии наблюдали у 2 (66%) пациентов, принимавших тенофовир, у 3 (43%) пациентов, принимавших телбивудин, и у 9 (31%) пациентов, принимавших энтекавир.

qHBsAg как предиктор стойкого ответа на терапию АН

У пациентов без рецидива наблюдали более низкий уровень qHBsAg в конце терапии, чем у пациентов с вирусологическим или клиническим рецидивом (медиана: 2,31; 3,68 и 3,89 \log_{10} МЕ/мл; $p = 0,001$). Средний уровень qHBsAg на момент окончания терапии (3,35 и 3,25 \log_{10} МЕ/мл соответственно) и частота рецидива после отмены АН значимо не отличались у исходно HBeAg-позитивных и HBeAg-негативных пациентов.

При мультивариантном Cox-регрессионном анализе, включавшем возраст, пол, исходный уровень АЛТ и ДНК ВГВ, наличие HBeAg, уровень HBsAg в конце терапии, длительность терапии и продолжительность авиремии, изменение жесткости печени в ходе лечения, было

показано, что только уровень HBsAg в момент окончания терапии достоверно ассоциирован с отсутствием рецидива после отмены препаратов АН ($p=0,009$; 95% ДИ 0,14–0,76).

Пациенты были разделены на группы исходя из уровня qHBsAg в конце терапии, и отсутствие клинического рецидива наблюдали у пациентов с уровнем qHBsAg <500 МЕ/мл, в отличие от пациентов с уровнем 500–5000 МЕ/мл (37,5%) и более 5000 МЕ/мл (60%) (рис. 7). Было показано, что уровень клинического рецидива значительно отличается между данными группами ($p=0,02$).

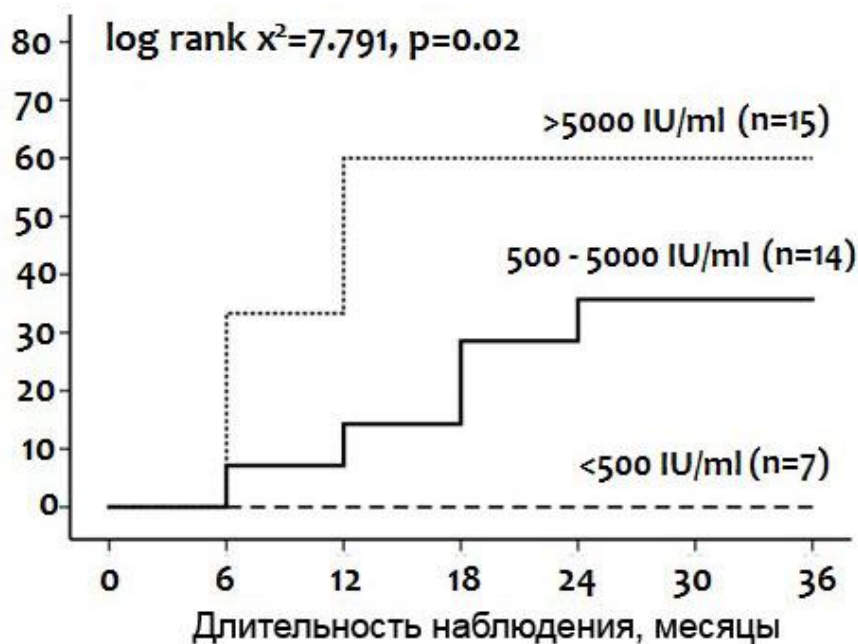


Рисунок 7- Кривые Каплана–Майера кумулятивной частоты клинического рецидива у пациентов с различными уровнями qHBsAg в конце лечения. В скобках указано количество пациентов в каждой группе. Log rank χ^2 – логранговый критерий; p – уровень статистической значимости логрангового критерия

Результаты Соx-регрессионного анализа показали, что конечный уровень qHBsAg <500 МЕ/мл является достоверным предиктором отсутствия клинического рецидива (ОШ=14,43; 95% ДИ 2,18–95,42; $p=0,006$). Стоит отметить, что у пациентов с уровнем qHBsAg в конце лечения <500 МЕ/мл наблюдали значимое снижение уровня qHBsAg (медиана: $-1,211$). У пациентов без рецидива уровень qHBsAg оставался стабильным (медиана: $-0,05$) на протяжении всего периода наблюдений. У двух пациентов с qHBsAg <500 МЕ/мл в конце терапии за время наблюдения qHBsAg снизилось до неопределяемого уровня (<0,05 МЕ/мл).

В течение 36 месяцев наблюдения вирусологическая ремиссия была выявлена в 11 (31%) случаях. Пациенты с вирусологической ремиссией имели более низкий уровень qHBsAg, чем пациенты с рецидивом (медиана 2,31 против 3,83 \log_{10} МЕ/мл; $P=0,001$). Вирусологическая ремиссия

наблюдалась у 7/7 (100%) пациентов с уровнем qHBsAg <500 МЕ/мл и у 4/29 (13,8%) пациентов с уровнем qHBsAg >500 МЕ/мл (P=0,02). У 5 пациентов (13,9%) отмечен клиренс HBsAg и у 1 из них произошла сероконверсия в анти-HBs в течение периода наблюдения. У всех пациентов наблюдался клиренс HBsAg в период от 24 до 36 месяцев наблюдения. Из 11 пациентов с вирусологической ремиссией кумулятивная частота клиренса HBsAg за 36 месяцев составила 45,5%. В группе с клиренсом HBsAg уровень qHBsAg был ниже (медиана 0,7 против 3,6 log₁₀ МЕ/мл; P=0,001), чем в группе без клиренса HBsAg. Клиренс HBsAg имел место у 4/7 (57,1%) пациентов с уровнем qHBsAg <500 МЕ/мл и у 1/29 (3,4%) из пациентов с уровнем EoT qHbAg >500 МЕ / мл (P <0001).

ВЫВОДЫ

1. Энтекавир и тенофовир при длительном лечении ассоциируются с высокой частотой авиремии (более 95% после 3 лет терапии), сероконверсии HBeAg (93 и 67% соответственно) и нормализации активности АЛТ (в 95% случаев). Исходный уровень ДНК ВГВ $\leq 6,5 \log_{10}$ МЕ/мл (ОР=8,1; 95% ДИ 2,9–22,6; p<0,0001) и отсутствие ЦП (ОР=0,2; 95% ДИ 0,03–0,97; p=0,047) ассоциируются с вирусологическим ответом в течение первых 6 месяцев. Лечение телбивудином сопровождается высоким риском развития резистентности (в 43,5% случаев) в сравнении с тенофовиром и энтекавиром (0 и 3,1% случаев соответственно). Клиренс HBsAg во время лечения отмечен в 3% случаев, чаще при HBeAg-позитивном, чем HBeAg-негативном гепатите В (6,2 и 1,2% соответственно).
2. Терапия АН приводит к регрессу фиброза (в среднем с 8,92 кПа до 7,18 кПа, p<0,0001) и уменьшению количества больных с выраженным фиброзом (с 48 до 14%; p<0,0001) у абсолютного большинства пациентов, даже при наличии исходного ЦП.
3. При лечении тенофовиром в течение 5 лет было отмечено снижение рСКФ в среднем на 12,3 мл/мин (на 13,5% исходного). При лечении телбивудином в 56,5% случаев наблюдалось повышение уровня КФК, в том числе с развитием клинически выраженной миопатии, потребовавшей отмены препарата.
4. Наиболее низкий уровень сохранения на терапии наблюдался при лечении телбивудином (48%) в сравнении с тенофовиром (72%) и энтекавиром (89%). Высокая эффективность, низкая частота развития нежелательных явлений и доступность препарата ассоциируются с высоким уровнем сохранения на терапии. Хорошая приверженность пациентов к лечению наблюдалась в 87% случаев, чаще при приеме энтекавира (91%) и тенофовира (92%), чем при приеме телбивудина (70%).

5. При многофакторном регрессионном анализе по Коксу, включавшем пол, возраст, наличие HBeAg, длительность лечения, qHBsAg в конце лечения, показано, что qHBsAg <500 МЕ/мл на момент окончания терапии ассоциируется со стойкой вирусологической ремиссией (ОР 1,22; 95% ДИ 0,027–0,54; p=0,006) и клиренсом HBeAg (ОР 12,43; 95% ДИ 1,29–119,48; p=0,029) после отмены нуклеоз(т)идных аналогов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для лечения хронического гепатита В рекомендуется использовать энтекавир или тенофовир, которые позволяют с высокой вероятностью достичь вирусологического, серологического и биохимического ответов, а также уменьшения выраженности фиброза в печени. Лечение телбивудином, в свою очередь, ассоциировано с более высоким риском развития резистентности и высокой частотой нежелательных явлений.

2. Длительность терапии должна составлять не менее 3 лет после наступления авиремии (у больных с HBeAg-негативным гепатитом В) или не менее 1 года после сероконверсии HBeAg в сочетании с авиремией (у больных с HBeAg-позитивным гепатитом).

3. Энтекавир может рассматриваться как наиболее безопасный препарат при длительной терапии ХГВ. При лечении тенофовира дизопроксил фумаратом необходим регулярный (не реже 1 раза в 3 месяца) контроль почечной функции (оценка рСКФ, креатинина, фосфора сыворотки крови и белка в моче). Терапия телбивудином ассоциируется с риском развития миопатии и требует мониторинга уровня КФК (не реже 1 раза в 3 месяца).

4. В ходе длительной терапии нуклеоз(т)идными аналогами необходим регулярный динамический контроль таких параметров, как ДНК ВГВ, уровень трансаминаз, а также оценка приверженности и безопасности, в первую очередь – у пациентов, принимающих телбивудин. Для повышения уровня приверженности могут быть использованы различные цифровые устройства и программные среды (таблетницы с таймером, цифровые диспенсеры для лекарственных препаратов, различные приложения для смартфонов, девайсы, оснащенные функцией напоминания).

5. Безопасное прекращение терапии АН возможно при условии длительности лечения не менее 4 лет, авиремии в течение не менее 3 лет, уровня qHBsAg менее 500 МЕ/мл и должно сопровождаться тщательным мониторингом вирусологических и биохимических показателей (не реже 1 раза в 3 месяца в течение первого года после прекращения лечения)

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Ибрагимов Э.К.** Безопасность и приверженность длительной терапии нуклеозидными и нуклеотидными аналогами у больных хроническим гепатитом В / Д.Т. Абдурахманов, Е.Н.

- Никулкина, Т.П. Розина, Е.Л. Танащук, С.В. Паневкина, А.Л. Филатова, В.В. Карпов // **Клиническая фармакология и терапия.** – 2018. – Т. 27, №. 5. [**Web of Science**].
2. **Ибрагимов Э.К.** Эффективность и безопасность длительной терапии хронического гепатита В нуклеозидными и нуклеотидными аналогами / Д.Т. Абдурахманов, Т.П. Розина, Е.Н. Никулкина, Е.Л. Танащук, А.В. Одинцов, С.В. Паневкина, С.В. Моисеев // **Терапевтический архив.** – 2019. – Т. 91, №. 2. – С. 40-47. [**Scopus**].
 3. Abdurakhmanov D. HBsAg levels as a guide for finite treatment duration of chronic hepatitis B / **E. Ibragimov, S. Panevkina, T. Rozina, E. Nikulkina, N. Mazurchik** // **Clinics and research in hepatology and gastroenterology.** – 2019. – V. 43, N 5. – P. e73-e75. [**PubMed**].
 4. Abdurakhmanov D. End-of-treatment quantitative HBsAg < 500 IU/ml can predict sustained remission and HBsAg loss after discontinuation of nucleos(t)ide analogues in chronic hepatitis B / **E. Ibragimov, T. Rozina, E. Nikulkina, N. Mazurchik** // **Hepatology.** – 2020. – V. 72. – P. 483a-483a. [**PubMed**].

