

На правах рукописи

НГУЕН ТХИ ХАНЬ

**ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ
С ОТВЕТом НА ПРОТИВОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ,
У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В**

3.1.18. Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена на кафедре госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Ильченко Людмила Юрьевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, доцент

Чуланов Владимир Петрович

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора по научной работе и инновационному развитию

доктор медицинских наук, профессор

Иваников Игорь Олегович

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, научный руководитель – врач гастроэнтеролог

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «__» _____ 2024 года в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.058.01 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6 и на сайте <http://rsmu.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2024 года.

Ученый секретарь диссертационного совета:

доктор медицинских наук, профессор



Духанин Александр Сергеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Хронический гепатит В (ХГВ) представляет собой глобальную проблему здравоохранения, являясь основной причиной смертности среди людей, страдающих заболеваниями печени. Согласно отчету Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2019 г., около 300 млн. человек во всем мире болеют ХГВ, что приводит к более чем 800 000 летальных исходов вследствие развития цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) (ВОЗ, 2022). В Российской Федерации (РФ) заболеваемость ХГВ в 2022 г. была зарегистрирована на уровне 6,37 случая на 100 тысяч населения, при этом около 3 млн человек были определены как «носители» вируса гепатита В (HBV) или больные ХГВ (Роспотребнадзор, 2023; С.Д. Подымова, 2018).

В настоящее время пациентам с диагнозом ХГВ проводится терапия пегилированными интерферонами-альфа (ПЭГ-ИФН α) и аналогами нуклеоз(т)идов (АН). ПЭГ-ИФН α позволяет добиться длительного иммунологического контроля при относительно короткой продолжительности лечения. Однако большой спектр противопоказаний и частое возникновение побочных эффектов являются факторами, ограничивающими применение ПЭГ-ИФН α .

Основной терапевтический подход к лечению пациентов с ХГВ предполагает долгосрочное применение АН, что поддерживается современными международными рекомендациями (EASL, 2017; S. Sarin et al., 2016; N. A. Terrault et al., 2018). К преимуществам препаратов АН относятся их высокая противовирусная эффективность, меньшая частота побочных эффектов, возможность применения у пациентов с декомпенсированной ЦП, а также удобство в применении (EASL, 2017; N.A. Terrault et al., 2018). Препараты АН подавляют процесс вирусной репликации, который сопровождается нормализацией активности трансаминаз и улучшением гистологического состояния печени. Однако в контексте применения АН существует вариабельность в скорости достижения авиремии и степени снижения плотности тканей. Таким образом, изучение факторов, связанных с эффективностью противовирусной терапии (ПВТ) АН, является актуальной задачей для дальнейших исследований.

Перспектива прекращения терапии АН в настоящее время - предмет постоянных дискуссий. Оптимальное завершение терапии характеризуется клиренсом HBsAg с/без его сероконверсии, что достигается, однако, с очень низкой вероятностью (Y.-C. Hsu et al., 2022; Y.-C. Hsu et al., 2021; P. Marcellin et al., 2019; F. Suzuki et al., 2019). Прекращение терапии АН может вызвать развитие рецидива. Следовательно, ПВТ АН обычно проводится в течение длительного времени с неопределенной продолжительностью, что сопряжено с такими проблемами, как отсутствие приверженности, побочные эффекты и финансовые затраты, которые могут способствовать несоблюдению пациентом режима лечения. В связи с этим достижение функционального излечения и разработка критериев безопасности для прекращения приема АН является актуальным и крайне важным вопросом.

Цель исследования

Определить прогностические факторы ответа на противовирусную терапию аналогами нуклеоз(т)идов и ее прекращения у пациентов с хроническим гепатитом В.

Задачи исследования

1. Создать базу данных пациентов с хроническим гепатитом В, наблюдавшихся в Центре диагностики и лечения хронических вирусных гепатитов, и определить генетические варианты вируса гепатита В.
2. Оценить эффективность противовирусной терапии аналогами нуклеоз(т)идов (частота вирусологического, биохимического и серологического ответа, динамика фиброза).
3. Выявить факторы, ассоциированные с вирусологическим ответом и выраженным снижением плотности печени (на 25% и более) у пациентов с хроническим гепатитом В на фоне приема аналогов нуклеоз(т)идов.
4. Определить частоту рецидива и установить его прогностические факторы у пациентов с хроническим гепатитом В.
5. Охарактеризовать клинико-вирусологическую картину и оценить эффективность противовирусной терапии хронического гепатита В у спортсменов высших достижений.

Научная новизна

У больных ХГВ впервые проведен многомерный анализ прогностических факторов, ассоциированных с эффективностью ПВТ препаратами АН. Показано, что вирусная нагрузка на момент начала терапии является независимым фактором для достижения вирусологического ответа через год лечения.

Впервые дана сравнительная оценка динамики показателей неинвазивных методов диагностики ФП: ТЭ (транзиентной эластометрии), APRI (индекса отношения аспартатаминотрансферазы к тромбоцитам), FIB-4 (индекса фиброза на основе четырех факторов). Впервые установлены прогностические факторы, связанные со снижением плотности печени у пациентов с ХГВ на фоне ПВТ АН. Показано, что показатели ТЭ, APRI, FIB-4 снижаются при терапии АН. Однако только высокое значение исходной ТЭ является независимым фактором выраженного снижения плотности печени (ВСПП; на 25% и более) при ПВТ АН.

Получены новые данные, подтверждающие связь уровня HBsAg в конце терапии с развитием рецидива после прекращения терапии АН.

Впервые представлена клинико-вирусологическая характеристика ХГВ и оценена эффективность ПВТ у спортсменов высших достижений.

Теоретическая и практическая значимость работы

Получены данные о факторах, ассоциированных с эффективностью ПВТ АН, что позволит улучшить подходы к лечению и прогнозирование результатов ПВТ у пациентов с ХГВ.

Индексы APRI и FIB-4 показали невысокую диагностическую точность для оценки достижения ВСПП на фоне терапии АН. Среди неинвазивных методов (ТЭ, APRI, FIB-4) многофакторный анализ установил наибольшую эффективность ТЭ, которая может быть использована для оценки ФП у больных ХГВ как в начале, так и в процессе ПВТ.

Результаты исследования установили ассоциацию между уровнем HBsAg в конце терапии и риском развития рецидива после прекращения ПВТ, что позволяет уточнить длительность терапии АН у больных с ХГВ.

Полученные новые данные об особенностях ХГВ и эффективности ПВТ способствуют структурировать подход к обследованию и лечению спортсменов высших достижений.

Внедрение результатов работы в клиническую практику позволит персонализировать лечение пациентов с ХГВ, повысить эффективность их терапии, а также снизить медицинские затраты.

Методология и методы исследования

Проведенное ретроспективное и обсервационное проспективное исследование состояло из 2 этапов, в которое вошли 267 пациентов:

1. создание регистра из 225 пациентов, не имеющих спортивной квалификации, и 42 спортсменов высших достижений с верифицированным ХГВ;
2. оценка эффективности ПВТ у 71 пациента и 18 спортсменов с ХГВ и выявление прогностических факторов, ассоциированных с ответом на ПВТ и рецидивом HBV.

В работе использовались стандартные клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Серологические маркеры HBV (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, HBeAg, anti-HBe) были определены методом иммуноферментного анализа (ИФА). Выявление ДНК HBV в крови выполнялось с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Генотипирование HBV проводилось методом филогенетического анализа полученных нуклеотидных последовательностей или ИФА субтипов HBsAg в тех случаях, когда дезоксирибонуклеиновая кислота вируса (ДНК HBV) не обнаруживалась. ФП оценивался при ТЭ на аппарате Fibroscan®, а также с помощью индексов APRI и FIB-4.

Положения, выносимые на защиту

1. Хроническая HBV-инфекция у наблюдаемых пациентов Центра диагностики и лечения хронических вирусных гепатитов за период 2007-2023 гг. является длительным прогрессирующим заболеванием и характеризуется малосимптомной клинической картиной, сопряженной с риском развития цирроза печени (5,3%) и гепатоцеллюлярной карциномы (0,4%). Установлены три генотипа HBV – А, С и D, с преобладанием генотипа D.

2. Частота вирусологического и биохимического ответа возрастала в процессе терапии аналогами нуклеоз(т)идов. У HBeAg-негативных в сравнении с HBeAg-позитивными пациентами отмечено более быстрое развитие авиремии и нормализация активности аланинтрансферазы.

3. Уровень виремии на старте терапии является независимым прогностическим фактором вирусологического ответа через 12 месяцев лечения аналогами нуклеоз(т)идов. Стадия фиброза печени, по данным транзистентной эластометрии в начале лечения, позволяет прогнозировать вероятность достижения выраженного снижения плотности печени (на 25% и более).

4. После прекращения терапии аналогами нуклеоз(т)идов со средней продолжительностью 20,0 месяцев отмечена высокая частота развития вирусологического рецидива (62,5% через 3 года). Уровень HBsAg <450 МЕ/мл на момент завершения лечения позволяет прогнозировать вероятность отсутствия рецидива HBV.

5. ХГВ характеризовался малосимптомным течением и чаще встречался у спортсменов контактных видов спорта. Терапия ХГВ аналогами нуклеоз(т)идов у спортсменов высших достижений продемонстрировала высокую частоту авиремии через относительно короткий период лечения (12 недель). Наблюдавшиеся случаи возобновления виремии (n=7) связаны с прекращением приема препаратов.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследования обеспечивается соблюдением принципов доказательной медицины, использованием стандартных методов исследования и современных методов статистической обработки данных.

Основные положения диссертационного исследования были представлены на XIV Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (Москва, 28–30 марта 2022 г.); VIII конгрессе Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (Санкт-Петербург, 17–19 мая 2022 г.); Международной научно-практической конференции «Новое в диагностике, лечении и профилактике социально значимых инфекций» (Уфа, 27–28 октября 2022 г.); XII Съезде Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов (Москва, 26–28 октября 2022 г.); XII Международной (XVII Всероссийской) практической медицинской конференции студентов и молодых ученых Гаазовские чтения «Спешите делать добро...» (Москва, 24–25 декабря 2022 г.); Российской научно-практической конференции «Управляемые и другие социально значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 7–8 февраля 2023 г.); XV Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (Москва, 27–29 марта 2023 г.); Научно-практической конференции «Инфекционные болезни: Мультидисциплинарный взгляд» (Санкт-Петербург, 18–19 апреля 2023 г.); VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Петербургская весна гепатологии» (Санкт-Петербург, 18 апреля 2023 г.); Российской научно-практической конференции «Управляемые инфекции: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 6–7 февраля 2024 г.); XVI Ежегодном Всероссийском Конгрессе

по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (Москва, 25-27 марта, 2024г.).

Апробация диссертации проведена на заседании кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (протокол № 7 от «21» февраля 2024 г.).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую деятельность гастроэнтерологического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова Департамента здравоохранения города Москвы» и Центра диагностики и лечения хронических вирусных гепатитов ФГБУЗ «Клиническая больница № 85 Федерального медико-биологического агентства». Материалы исследования используются в учебном процессе кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), а именно областям исследования согласно пунктам 2, 3 и 4.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, в том числе 5 – в журналах, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией (ВАК) при Министерстве образования и науки РФ (4 – в журналах, входящих в перечень ВАК и 1 – в журнале, включенном в международную базу данных Scopus).

Личный вклад автора

Определение темы диссертационного исследования, его цели и задач осуществлялось совместно с научным руководителем.

Автор лично выполнила анализ литературных источников, разработала основные теоретические и практические положения диссертационного исследования.

Автором лично проведен анализ медицинской документации, набор клинического материала, проанализированы полученные данные с проведением их статистической обработки, а также самостоятельно написаны публикации по теме исследования и все разделы диссертации.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 3 глав результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических

рекомендаций и списка литературы, включающего 196 источников литературы (32 отечественных и 164 зарубежных). Диссертационная работа изложена на 143 страницах печатного текста и иллюстрирована 17 таблицами, 28 рисунками и 3 клиническими наблюдениями.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Дизайн исследования

Работа проводилась в Центре диагностики и лечения хронических вирусных гепатитов «КБ № 85 ФМБА» и в лаборатории молекулярной эпидемиологии вирусных гепатитов ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора» в период 2021–2024 гг. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (протокол № 213 от «13» декабря 2021 г.).

В соответствии с поставленными задачами исследование было проведено в 2 этапа.

Первый этап работы – создание базы данных пациентов, наблюдавшихся по поводу хронической HBV-инфекции в период 2007–2023 гг.

Критерии включения: пациенты мужского и женского пола старше 18 лет, не имевшие спортивной квалификации; спортсмены высших достижений; документированное наличие HBsAg в крови в течение 6 месяцев и более.

Критерии невключения: наличие ко-инфекций вирусами иммунодефицита человека (HIV), гепатита С (HCV), гепатита D (HDV); беременность и лактация.

Все пациенты при первом визите дали согласие на проведение исследования, лечение и публикацию результатов анонимно.

Сформированная в соответствии с вышеуказанными критериями группа включала 225 пациентов, не имевших спортивной квалификации и 42 спортсмена высших достижений (рисунок 1). Был проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных и инструментальных данных в двух группах в зависимости от фазы заболевания (HBeAg-негативные и HBeAg-позитивные), забор образцов крови и определение генотипа HBV.

Второй этап исследования – оценка эффективности ПВТ у 71 пациента и у 18 спортсменов высших достижений с ХГВ. Нами изучены эффективность и установлены прогностические факторы терапии АН, частота рецидива после отмены АН и предикторы безопасного прекращения терапии.

Для лечения пациентов с ХГВ использовались следующие препараты из группы АН: Ламивудин (ЛАМ), Телбивудин (ТБВ), Энтекавир (ЭТВ) и Тенофовир дизопроксил фумарат (ТДФ).

Эффективность терапии АН оценивали на основании вирусологического (уровень ДНК HBV <50 МЕ/мл), серологического (клиренс или сероконверсия HBeAg у HBeAg-позитивных пациентов, клиренс или сероконверсия HBsAg), биохимического (нормализация активности аланиновой аминотрансферазы (АЛТ)) ответа и гистологического ответа (уменьшение выраженности фиброза).

Устойчивый вирусологический ответ определяется уровнем ДНК HBV сыворотки <2000 МЕ/мл через 12 месяцев после окончания терапии АН. Под вирусологическим рецидивом понимали уровень ДНК HBV >2000 МЕ/мл в двух последовательных измерениях с интервалом не менее 3

месяцев после прекращения лечения АН, клиническим рецидивом - повышение уровня АЛТ > 2 раз от верхней границы нормы (ВГН; 40 Ед/л) и ДНК HBV >2000 МЕ/мл.

Динамика фиброза печени при проведении ПБТ оценена с помощью неинвазивных методов (ТЭ, APRI, FIB-4). Выраженное снижение плотности печени (ВСПП) определялось как снижение показателя ТЭ не менее чем на 25% от исходного значения. Процент снижения показателя ТЭ рассчитывали по формуле: $(ТЭ1 - ТЭ2)/ТЭ1 \times 100\%$.



Рисунок 1. Дизайн исследования

Методы исследования

Всем пациентам проводилось обследование, включавшее анализ жалоб и анамнестических данных заболевания, физикальный осмотр. Регистрировались следующие данные: пол, возраст, время первого обнаружения HBsAg и продолжительность HBV-инфекции, сопутствующие заболевания. Физикальный осмотр включал помимо осмотра, пальпацию, перкуссию и аускультацию. Особое внимание уделялось выявлению признаков ЦП.

Клинический анализ крови выполнен стандартным методом с помощью гематологического анализатора UniCel DxH 800 (Beckman Coulter, США).

Биохимические показатели – общий белок, альбумин, АЛТ, аспартатаминотрансфераза (АСТ), общий билирубин, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), общий холестерин определены на автоматическом биохимическом анализаторе (Architect c8000, Abbot Laboratories, США).

Расчетные индексы фиброза APRI и FIB-4 рассчитывали по следующими формулами (Q. Li et al., 2018):

$$(1) APRI = \frac{АСТ / АСТ (ВГН)}{Тромбоциты (10^9 / л)} \times 100$$

$$(2) FIB - 4 = \frac{\text{Возраст (лет)} \times \text{АСТ (Ед/л)}}{\text{Тромбоциты (10}^9\text{/л)} \times \sqrt{\text{АЛТ(Ед/л)}}}$$

Серологическое исследование проводилось методом ИФА, при этом маркеры инфицирования HBV (HBsAg; антитела к HBsAg – anti-HBs; антитела к сердцевинному антигену HBV – anti-HBc; HBeAg; антитела к HBeAg – anti-HBe) определяли с помощью тест-систем «Вектогеп В–HBs-антиген», «ВектоHBsAg-антитела», «ВектоHBcAg-антитела», «ВектоHBe-антиген», «ВектоHBe-IgG» (производство ЗАО «Вектор-Бест», Россия); антитела к HCV (anti-HCV) – тест-системы «Anti-HCVAb» (производство Abbot Laboratories, США); антитела к HDV (anti-HDV) – тест-системы «Вектогеп D-антитела» (производство ЗАО «Вектор-Бест», Россия) и антитела к HIV (anti-HIV) – тест-системы Genscreen Ultra HIV Ag/Ab (производство BioRad Laboratories, Франция).

Качественное и количественное определение ДНК HBV в плазме крови выполнялось с помощью ПЦР в режиме реального времени (тест-система «РеалБест ДНК ВГВ», ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Количественные значения ДНК HBV и HBsAg оценивали в log₁₀ МЕ/мл.

Генотипирование HBV проводили методом филогенетического анализа полученных нуклеотидных последовательностей по алгоритму Максимального правдоподобия (Maximum Likelihood, ML), реализованного в пакете PhyML 3.1.

Для образцов, в которых ДНК HBV не была выявлена или находилась в низкой концентрации, недостаточной для проведения генотипирования вируса молекулярными методами, генотип HBV определяли методом ИФА с использованием наборов реагентов «Субтип/генотип ВГВ-ИФА-БЕСТ» производства АО «Вектор-Бест» г. Новосибирск, согласно инструкции производителя. Данный набор, в котором используются моноклональные антитела к HBsAg разных серотипов, позволяет определять основные циркулирующие на территории РФ варианты субтипов HBsAg/генотипов ВГВ: ayw2/D, ayw3/D, adw2/A, adrq+/C.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов гепатобилиарной системы и селезенки выполняли на аппарате Aixplorer SuperSonic Imagine, Франция.

Оценка выраженности ФП проводилась при помощи ТЭ (Fibroscan®, модель 502 Touch Echosens, Франция). Стадия фиброза определялась в соответствии с классификацией METAVIR.

Пациентам с клиническими признаками ЦП, с целью выявления варикозного расширения вен пищевода проводили эзофагогастродуоденоскопию, которая выполнялась с помощью аппарата Olympus GIF-E3 (Япония).

Статистические методы обработки данных

Для статистической обработки полученных результатов были сформированы сводные таблицы, анализ которых проводили с использованием лицензионной программы SPSS версии 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. Логистический регрессионный анализ использовался для определения факторов, связанных с достижением авиремии и выраженного снижения плотности печени во время ПВТ. Корреляция между показателями ТЭ, APRI и FIB-4 оценивалась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Кумулятивную частоту вирусологического рецидива после отмены ПВТ оценивали с помощью анализа Каплана–Майера и сравнивали при помощи log-rank теста. Регрессионный анализ Кокса использовался для оценки взаимосвязи между факторами риска и вирусологическим рецидивом. Кривые операционной характеристики приемника (ROC) и площади под ROC-кривыми (AUROC) использовались для оценки эффективности факторов при прогнозировании ответа на ПВТ. При определении порогового значения использовался индекс Юдена. Уровни ДНК HBV и HBsAg в сыворотке крови были проанализированы после логарифмической трансформации. Критическое значение уровня статистической значимости (p) при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Клинико-лабораторная и вирусологическая характеристика

пациентов с ХГВ

В исследование включено 124 (55,1%) мужчины и 101 (44,9%) женщина. По данным анализа 225 медицинских карт средний возраст пациентов при первичном визите составил 50,0 [36,0–58,0] лет. В клинической картине ХГВ преобладали жалобы на слабость (81,8%) и тяжесть в правом подреберье (75,1%). Индекс массы тела не превышал 26,4 кг/м².

Анализ сопутствующей патологии у пациентов с ХГВ выявил преобладание заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта (21,3%), на втором месте - сердечно-сосудистые заболевания, такие как артериальная гипертензия (15,6%), ишемическая болезнь сердца (4,9%). У 6 (2,7%) пациентов имел место сахарный диабет 2 типа в стадии компенсации.

Большинство пациентов (92,4%) были HBeAg-негативными. По сравнению с HBeAg-негативными, HBeAg-позитивные пациенты отличались более молодым возрастом и более высоким уровнем активности АЛТ и АСТ, виремии и HBsAg.

Генотипирование HBV было проведено 95 пациентам. Наблюдалось преобладание генотипа D HBV (93,7%) по сравнению с генотипами А (5,3%) и С (1,1%).

По данным УЗИ органов брюшной полости 186 пациентов, у большинства выявлены диффузные изменения печени и поджелудочной железы (79,6% и 72,6%, соответственно); увеличение размеров печени и/или селезенки установлены почти у трети (28,4%) пациентов, изменения билиарной системы (деформация желчного пузыря, сладж) - более чем в половине случаев (57,5%).

На основании ТЭ 161 пациентов, в 75,8% случаев ФП отсутствовал или был минимальным (F0-1), умеренный фиброз (F2) установлен в 12,4% случаев, выраженный фиброз (F3) – в 4,3% и ЦП

(F4) – в 7,5%. В сравнении с пациентами с F0-1, у пациентов с F2-4 медиана возраста и значения активности АЛТ, АСТ и ГГТП значимо были выше (все $p < 0,05$).

У 12 (5,3%) пациентов ЦП (9 - класса А, 3 - класса В по шкале Child-Pugh) установлен в период от 2 до 30 лет от момента документально подтвержденного первого обнаружения HBeAg. В одном случае диагностирована ГЦК. Однако формирование ЦП и ГЦК отмечено среди пациентов с ХГВ в течение пяти лет. Следует подчеркнуть, что во всех случаях до постановки диагноза ЦП и ГЦК ПВТ не проводилась.

Эффективность ПВТ АН и прогностические факторы

Во второй этап исследования был включен 71 пациент, получавший ПВТ с использованием АН. Большинство пациентов этой группы относились к HBeAg-негативным (58; 81,7%). ЭТВ наиболее часто использовался как у HBeAg-негативных, так и у HBeAg-позитивных пациентов (50; 70,4%). Другими противовирусными препаратами был ТБВ, назначенный 13 (18,3%) пациентам, ТДФ – 5 (7,0%) и ЛАМ – 3 (4,2%). Длительность терапии АН находилась в диапазоне от 6 до 192 месяцев и в среднем составила 15,0 [12,0-31,0] месяцев.

Вирусологический ответ (ВО). Через 24, 48, 96 недель ПВТ ВО был достигнут в 49/71 (69,0%), 57/65 (87,6%) и 25/27 (92,6%) случаев, соответственно (рисунок 2).

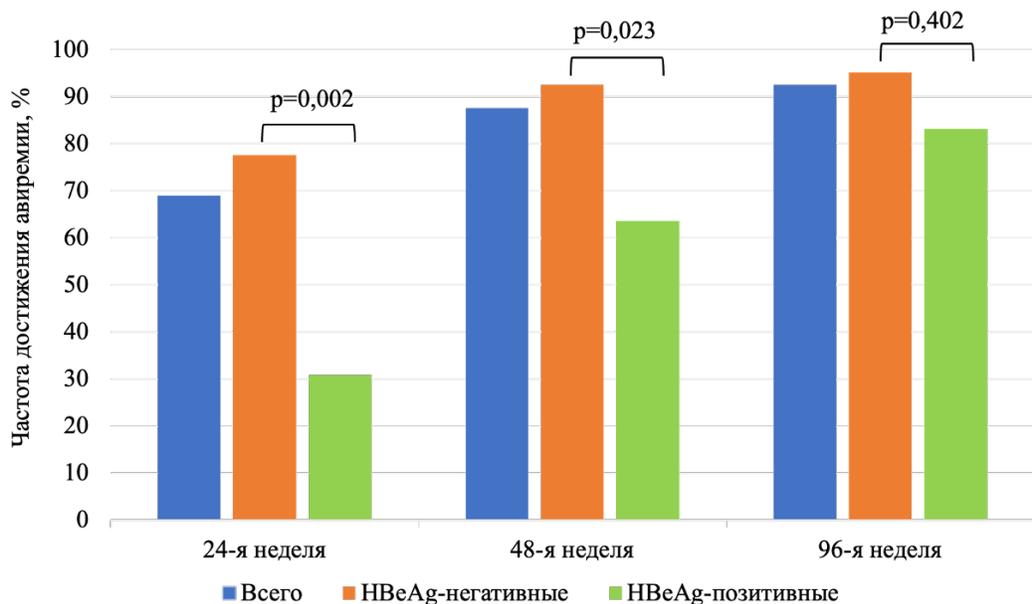


Рисунок 2. Сравнительная частота авиремии у HBeAg-негативных и HBeAg-позитивных пациентов

На 24-й неделе после начала лечения ВО наблюдался у 45/58 (77,6%) HBeAg-негативных и 4/13 (30,8%) HBeAg-позитивных пациентов, при этом на фоне приема ЭТВ, ТБВ, ТДФ и ЛАМ – у 36/50 (72,0%), 10/13, 0/5 и 3/3 случаев, соответственно.

Отсутствие виремии через 48 недель ПВТ зарегистрировано у 50/54 (92,7%) HBeAg-негативных и 7/11 (63,6%) HBeAg-позитивных пациентов. Этот ответ был достигнут при применении ЭТВ у 42/46 (91,3%), ТБВ - у 10 /12, ТДФ - у 2/4 и ЛАМ - у 3/3 пациентов.

У HBeAg-негативных пациентов частота авиремии к 96-й неделе ПВТ составила 95,2% (20/21 пациентов), а у HBeAg-позитивных - 83,3% (5/6 пациентов).

Было показано, что у HBeAg-позитивных пациентов частота достижения ВО через 24 и 48 недель приема АН ниже, чем у HBeAg-негативных ($p < 0,05$). Однако такое различие через 96 недель лечения не наблюдалось ($p > 0,05$) (рисунок 2). Из этого следует, что в сравнении с группой HBeAg-негативных пациентов, у HBeAg-позитивных во время терапии АН отмечено более позднее развитие авиремии.

Согласно результатам одномерного анализа, выделены факторы, ассоциированные с авиремией на 48-й неделе терапии: исходный позитивный статус HBeAg (отношение шансов (ОШ)=0,140; 95% доверительного интервала (ДИ) 0,028-0,690; $p=0,016$), уровень ДНК HBV (ОШ=0,429 для увеличения ДНК HBV на каждый 1 \log_{10} МЕ/мл; 95% ДИ 0,259-0,711; $p=0,001$) и АЛТ (ОШ=0,936 для увеличения АЛТ на каждые 10 Ед/мл; 95% ДИ 0,876-1,000; $p=0,048$). При многофакторном анализе было показано, что лишь исходный уровень ДНК HBV (ОШ=0,534 для увеличения ДНК HBV на каждые 1 \log_{10} МЕ/мл; 95% ДИ 0,312-0,914; $p=0,022$) является независимым прогностическим фактором развития авиремии.

В связи с этим может быть сделан вывод о том, что для пациентов с ХГВ каждое увеличение исходного уровня вирусной нагрузки на старте лечения АН на 1 \log_{10} МЕ/мл снижает почти в 2 раза вероятность достижения ВО на 48-й неделе лечения.

По результате анализа ROC-кривой было показано, что уровень ДНК HBV в начале терапии был хорошим предиктором ВО на 48-й неделе лечения (AUROC=0,894; 95% ДИ 0,804-0,984; $p < 0,001$) (рисунок 3А).

Исходный уровень ДНК HBV при пороговом значении $\leq 5,1 \log_{10}$ ($\approx 10^5$) МЕ/л предсказывал ВО на 48-й неделе терапии АН с чувствительностью 87,5% и специфичностью 82,5% (рисунок 3Б).

Между пациентами с исходным уровнем ДНК HBV $\leq 10^5$ МЕ/л и $> 10^5$ МЕ/л, наблюдались значительные различия в достижении авиремии на 48-й неделе ПВТ: 97,9% и 61,1%, соответственно ($p < 0,001$).

Серологический ответ. В процессе лечения клиренс HBeAg был достигнут у 5/13 (38,5%) пациентов, у 4 из них получена сероконверсия HBeAg. На фоне приема ЭТВ клиренс HBeAg был отмечен в 3 случаях, ТБВ и ТДФ - по 1 случаю.

У 2/71 (2,8%) пациентов, получавших ЭТВ, наблюдался клиренс HBsAg, а анти-HBs были обнаружены у одного пациента. Сероконверсия HBsAg была отмечена спустя 27 месяцев после завершения приема ЭТВ. Клиренс HBsAg был зарегистрирован только у HBeAg-позитивных, у HBeAg-негативных пациентов - не наблюдался.

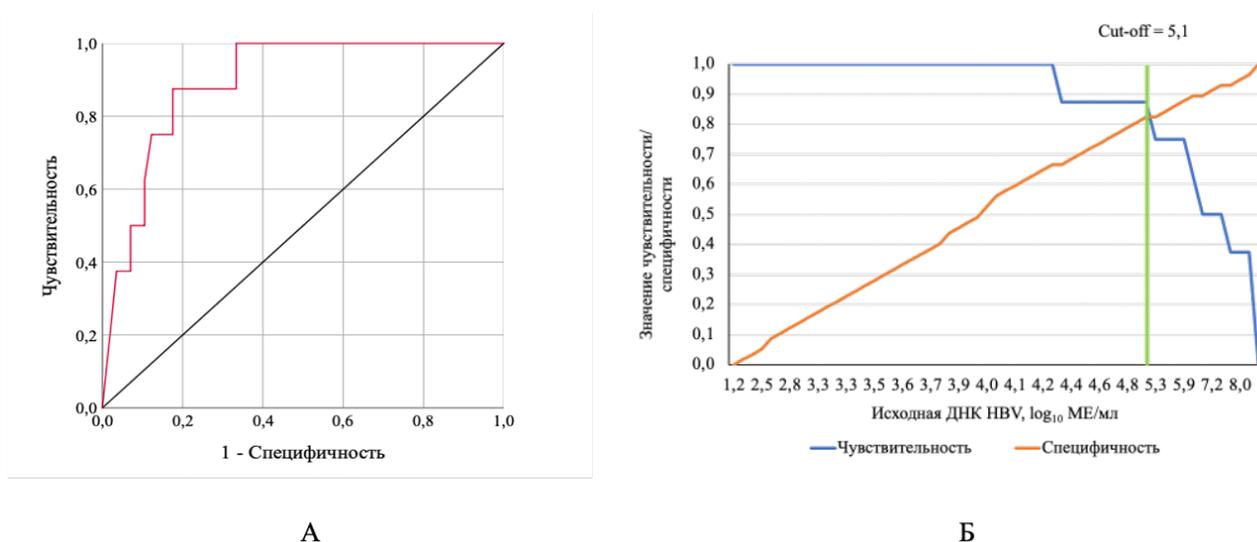


Рисунок 3. Уровень ДНК HBV на старте ПВТ, как прогностический фактор, ассоциированный с ВО на 48-й неделе терапии АН

А. ROC-кривая исходного уровня ДНК HBV для прогнозирования достижения ВО на 48-й неделе терапии АН

Б. График соотношения чувствительности и специфичности для различных значений исходного уровня ДНК HBV

Биохимический ответ. Нормализация активности АЛТ через 24, 48, 96 недель была отмечена у 60/71 (84,5%), 58/65 (89,2%) и 25/27 (92,6%) пациентов, соответственно (рисунок 4).

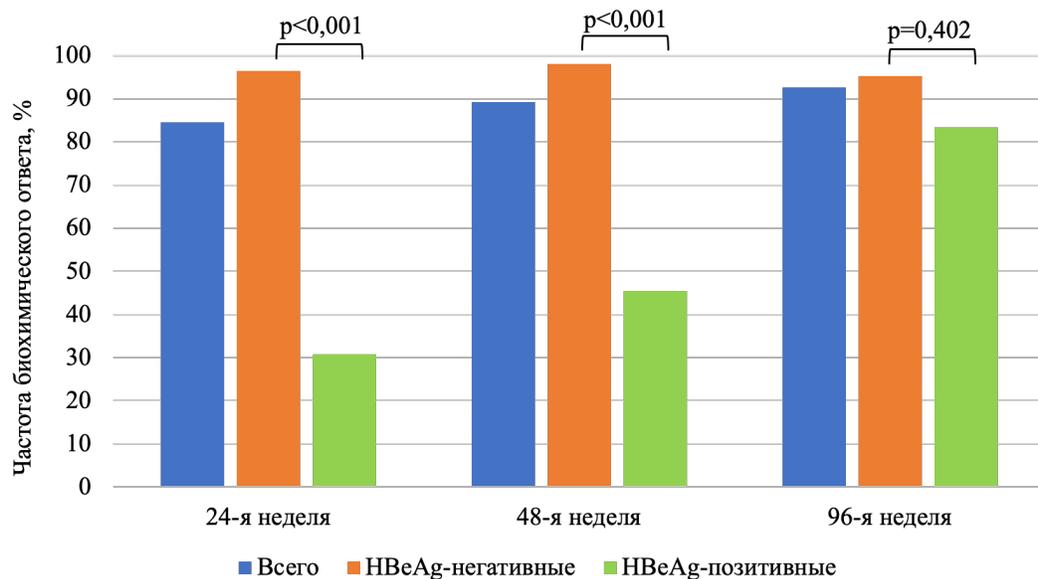


Рисунок 4. Сравнительная частота биохимического ответа у HBeAg-негативных и HBeAg-позитивных пациентов

При обследовании на 24-й неделе ПВТ АН биохимический ответ был получен у 56/58 (96,5%) HBeAg-негативных и 4/13 (30,8%) HBeAg-позитивных пациентов.

Для HBeAg-негативных больных нормализация активности АЛТ через 48 и 96 недель лечения достигнута у 53/54 (98,1%) и 20/21 (95,2%) пациентов, а для HBeAg-позитивных - у 5/11 (45,5%) и 5/6 (83,3%), соответственно.

Было показано, что частота нормализации активности АЛТ через 24 и 48 недель терапии АН у HBeAg-позитивных пациентов была значимо ниже в сравнении с HBeAg-негативными ($p < 0,05$), однако не различалась через 96 недель лечения ($p > 0,05$) (рисунок 4).

Динамика фиброза печени. Оценка фиброза печени с помощью неинвазивных методов (ТЭ, APRI, FIB-4) до и во время ПВТ была проведена в 43 случаях. На фоне ПВТ АН было получено снижение плотности печени при ТЭ с 6,7 [5,3–11,1] кПа до 5,3 [4,3–6,8] кПа ($p < 0,001$). У 36 (83,7%) пациентов наблюдалось снижение значения ТЭ; медиана составила 1,1 [0,5–3,6] кПА.

У пациентов F2-4 на фоне ПВТ было отмечено значимое уменьшение показателя ТЭ с 11,1 [7,8-14,6] кПа до 6,8 [6,0-8,9] кПа ($p < 0,001$), но при этом у пациентов с F0-1 оно было статистически незначимым (с 5,3 [4,3-5,9] кПа до 5,0 [4,0-5,2] кПа; $p = 0,134$) (рисунок 5).

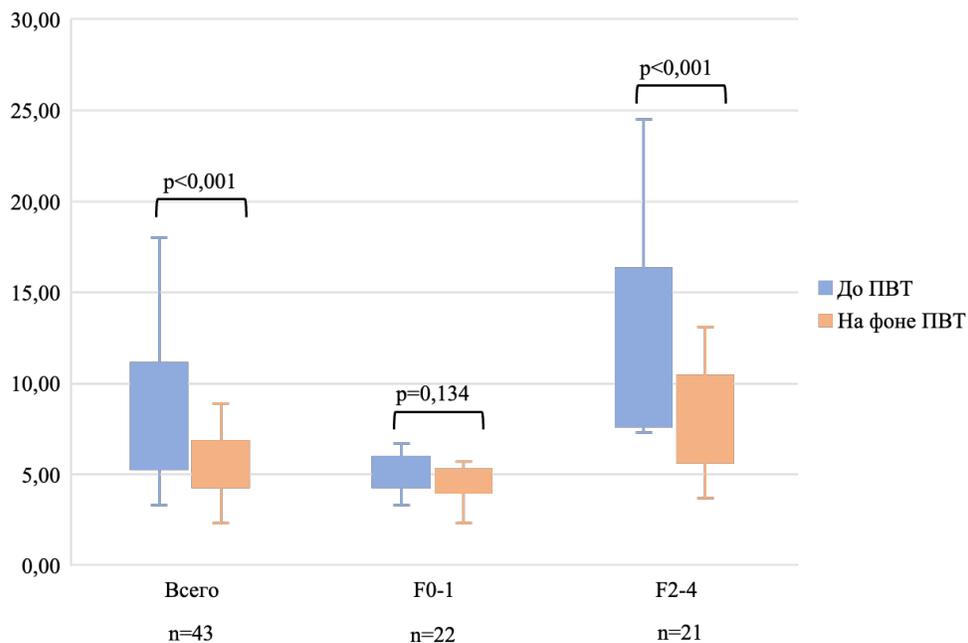


Рисунок 5. Динамика фиброза печени по данным ТЭ на фоне ПВТ АН

У 42 (97,7%) пациентов отмечалась стабилизация или уменьшение выраженности фиброза в печени, при этом регресс ФП на 1 балл и более по шкале METAVIR наблюдался в 24 (55,8%) случаев ($p < 0,001$). Доля больных ХГВ с отсутствием ФП/минимальным фиброзом (F0-1) увеличилась с 51,2% до 76,7% ($p = 0,003$).

На фоне ПВТ у большинства пациентов (31/43; 72,1%) было отмечено снижение плотности ткани печени на 10% и более, при этом ВСПП (на 25% и более) было достигнуто у 15 (34,9%) пациентов. У 5 (11,6%) пациентов наблюдалось снижение плотности ткани печени на менее 10%, у 1 (2,3%) – отсутствие изменений и у 6 (14,0%) – отмечено повышение показателя ТЭ.

Пациенты с ВСПП ($\geq 25\%$) в сравнении с пациентами без него ($< 25\%$) относились к старшей возрастной группе с преобладанием женщин и отличались более высоким исходным уровнем ФП при ТЭ и FIB-4 ($p < 0,05$).

Согласно результатам одномерного анализа, возраст (ОШ=1,053 для увеличения возраста на каждый 1 год; 95% ДИ 1,006-1,102; $p=0,027$), пол (ОШ=3,6 для женского пола; 95% ДИ 1,028-13,515; $p=0,048$) и исходный уровень ТЭ (ОШ=1,363 для увеличения ТЭ на каждый 1 кПа; 95% ДИ 1,086-1,710; $p=0,008$) оказались связанными с ВСПП. При многофакторном анализе было показано, что уровень ТЭ в начале ПВТ (ОШ=1,345 для увеличения ТЭ на каждый 1 кПа; 95% ДИ 1,044-1,732; $p=0,022$) является независимым прогностическим фактором достижения ВСПП.

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что для пациентов с ХГВ увеличение плотности ткани печени при ТЭ в начале лечения АН на 1 кПа повышает вероятность достижения ВСПП примерно на 35%.

Наряду с этим анализ ROC-кривой продемонстрировал значение повышенного уровня показателя ТЭ на старте ПВТ в качестве предиктора ВСПП (AUROC=0,851; 95% ДИ 0,736-0,967; $p < 0,001$) (рисунок 6А).

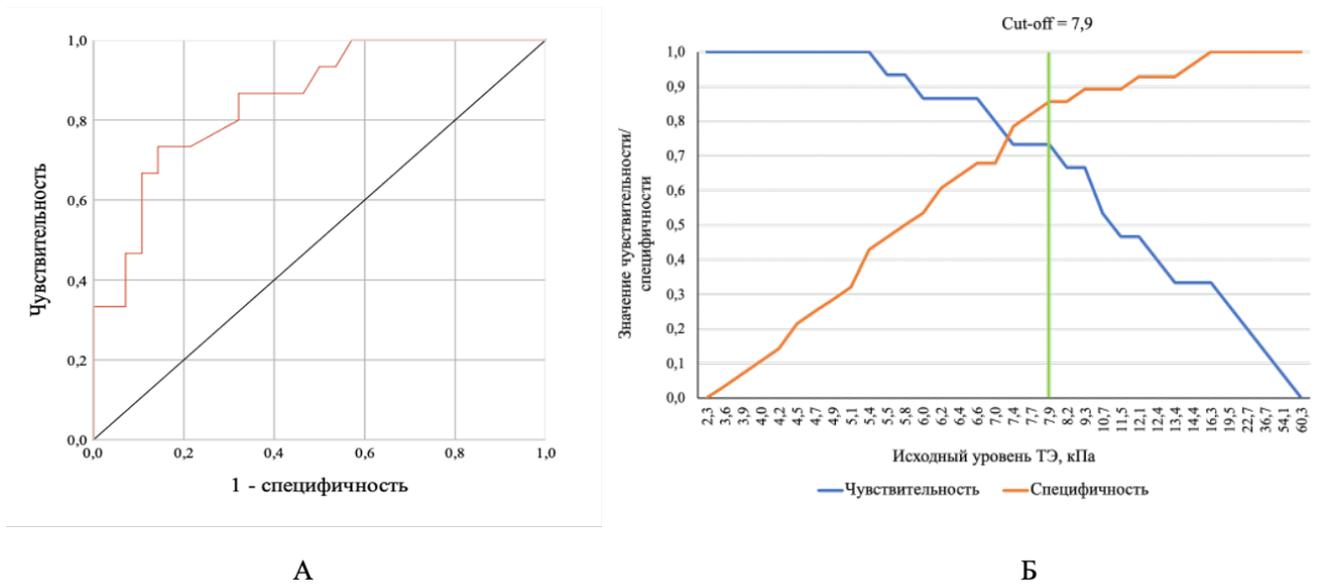


Рисунок 6. Уровень ТЭ на старте ПВТ, как прогностический фактор, ассоциированный с ВСПП

А. ROC-кривая исходного уровня ТЭ для прогнозирования ВСПП

Б. График соотношения чувствительности и специфичности для различных значений исходного уровня ТЭ

Показатель ТЭ в начале ПВТ при пороговом значении $\geq 7,9$ кПа предсказывал ВСПП с чувствительностью 73,3% и специфичностью 85,7% (рисунок 6Б). Для пациентов с исходным уровнем ТЭ $\geq 7,9$ кПа и $< 7,9$ кПа, частота достижения ВСПП значительно различалась, и составила 73,3% и 14,3%, соответственно ($p < 0,001$).

На фоне проведения ПВТ было отмечено уменьшение значения индекса APRI с 0,30 [0,24-0,66] до 0,21 [0,17-0,28] ($p < 0,001$).

Индекс FIB-4 на фоне лечения АН также значительно уменьшился с 1,13 [0,70-1,70] до 0,93 [0,54-1,52] ($p = 0,001$).

Прямые корреляции были обнаружены между исходными значениями APRI и FIB-4 ($r = 0,649$; $p < 0,001$), ТЭ и APRI ($r = 0,340$; $p = 0,026$) и ТЭ и FIB-4 ($r = 0,425$; $p = 0,004$).

На фоне ПВТ также были установлены прямые корреляционные связи между APRI и FIB-4 ($r = 0,648$; $p < 0,001$), ТЭ и APRI ($r = 0,507$; $p = 0,001$) и ТЭ и FIB-4 ($r = 0,316$; $p = 0,039$).

Однако, результат анализа ROC-кривой показал низкую диагностическую точность динамики показателей APRI и FIB-4 для прогнозирования достижения ВСПП на фоне проводимой терапии АН (AUROC - 0,643 и 0,586, соответственно, $p > 0,05$).

Анализ рецидива HBV у пациентов, завершивших ПВТ

С целью оценки отдаленных результатов ПВТ АН в исследование были включены 30 пациентов, завершивших терапию после достижения вирусологического и биохимического ответа. Длительность ПВТ до ее завершения составила в среднем 20,0 [12,0-28,0] месяцев, а средняя длительность наблюдения после прекращения терапии – 26,0 [12,0-66,0] месяцев.

За весь период наблюдения вирусологический рецидив был отмечен у 17/30 (56,7%) пациентов. Кумулятивная частота вирусологического рецидива через 6, 12, 24 и 36 месяцев окончания терапии АН составила 31,0%, 54,0%, 57,8% и 62,5%, соответственно. При этом следует подчеркнуть, что большинство случаев вирусологического рецидива было установлено в течение первых 12 месяцев после завершения терапии (15/17; 88,2%).

У пациентов с вирусологическим рецидивом наблюдался более высокий уровень HBsAg на момент окончания терапии, чем у пациентов с отсутствием рецидива (3,4 [3,3-4,0] \log_{10} МЕ/мл и 1,9 [1,4-2,5] \log_{10} МЕ/мл, соответственно, $p < 0,001$). Регрессионный анализ по методу Кокса показал, что уровень HBsAg в конце терапии является независимым предиктором развития вирусологического рецидива после прекращения терапии АН (отношение риска (OR)=2,891; 95% ДИ 1,553-5,382; $p = 0,001$).

На основании этих результатов можно сделать вывод, что для пациентов с ХГВ, завершивших ПВТ АН, увеличение уровня HBsAg в конце терапии на 1 \log_{10} МЕ/л повышает вероятность развития вирусологического рецидива после прекращения лечения примерно в 3 раза.

При анализе ROC-кривой также было показано, что уровень HBsAg в конце терапии является наилучшим предиктором вирусологического рецидива (AUROC=0,910; 95% ДИ 0,789-1,000; $p < 0,001$) (рисунок 7А). Определение порогового значения HBsAg в конце терапии проводилось с помощью индекса Юдена. Уровень HBsAg $\geq 2,65 \log_{10}$ МЕ/мл (≈ 450 МЕ/мл) оказался наиболее оптимальным для прогнозирования вирусологического рецидива с чувствительностью 88,2% и специальностью 84,6% (рисунок 7Б).

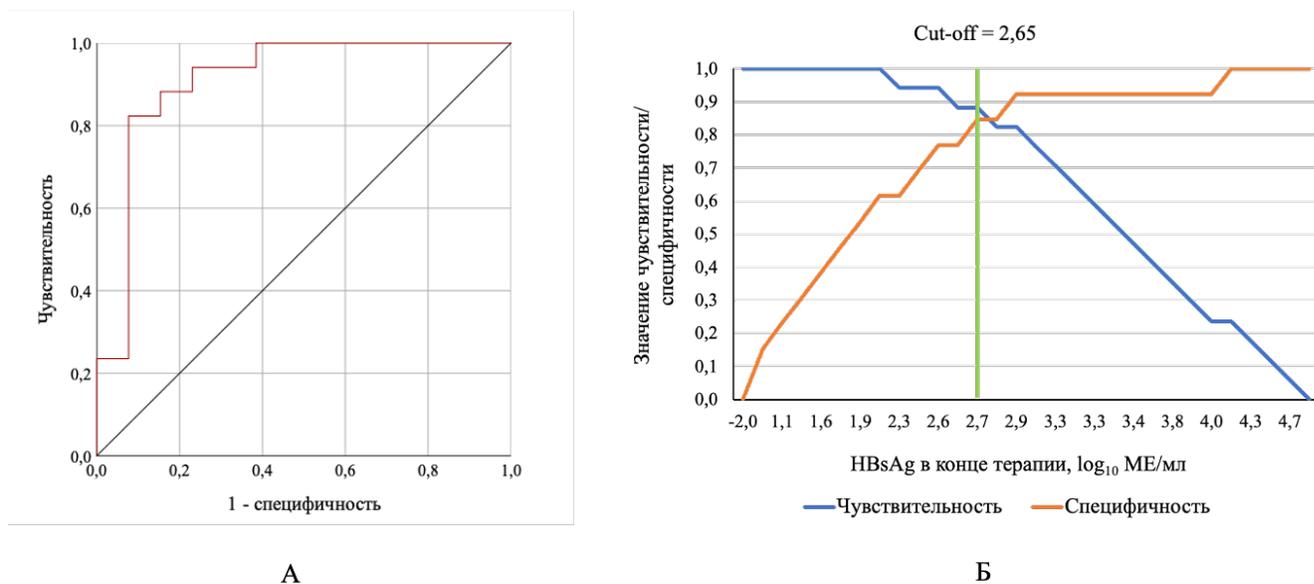


Рисунок 7. Уровень HBsAg в конце ПВТ, как прогностический фактор, ассоциированный с вирусологическим рецидивом

А. ROC-кривая уровня HBsAg в конце ПВТ для прогнозирования развития вирусологического рецидива

Б. График соотношения чувствительности и специфичности для различных значений уровня HBsAg в конце ПВТ

В качестве порогового значения был использован уровень HBsAg 450 МЕ/мл. Среди пациентов с HBsAg < 450 МЕ/мл и \geq 450 МЕ/мл в конце терапии кумулятивная частота вирусологических рецидивов составила 20,0% и 91,2% ($p < 0,001$), соответственно (рисунок 8).

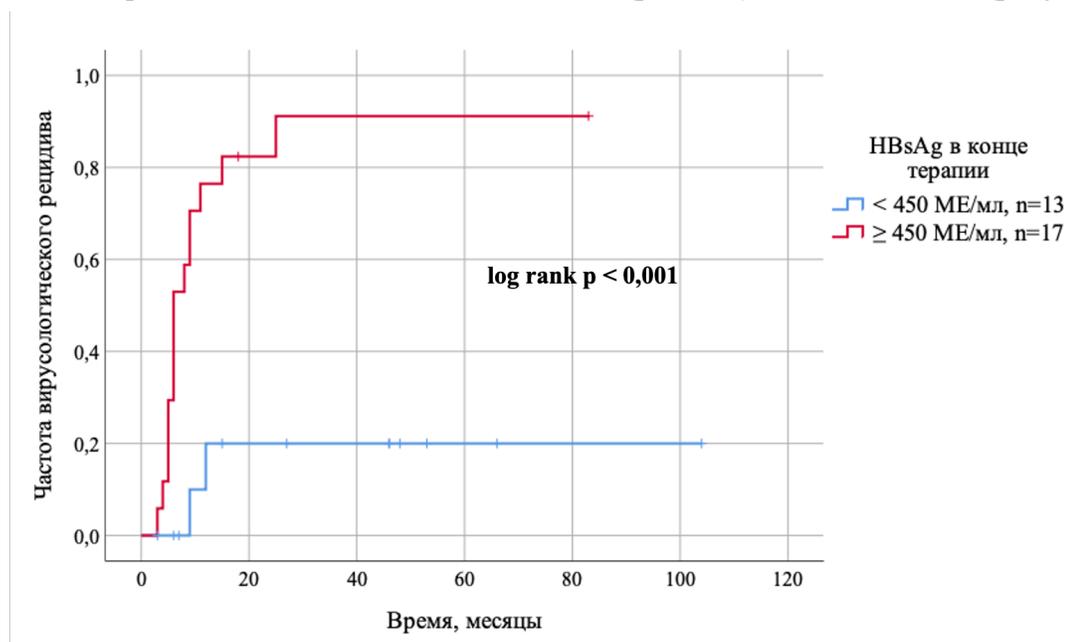


Рисунок 8. Кривые Каплана–Майера частоты вирусологического рецидива с учетом уровня HBsAg в конце ПВТ

Хронический гепатит В у спортсменов высших достижений

42 спортсмена высших достижений с диагнозом ХГВ в возрасте от 15 до 45 лет (медиана возраста – 25,0 [20,0-33,0] лет) были включены в исследование. Преобладали спортсмены мужского пола (33; 71,4%). Спортсмены занимались различными видами спорта, при этом более половины из них (22; 52,4%) – контактными видами.

Клиническая картина ХГВ у спортсменов характеризовалась минимальными проявлениями. Только 8 (19,0%) спортсменов периодически отмечали небольшую слабость и 15 (35,7%) - тяжесть в правом подреберье.

Большинство (39; 92,9%) спортсменов были НВсAg-негативными. ДНК HBV обнаружена у всех спортсменов, при этом ее уровень ≥ 200 МЕ/мл отмечен у 31 (73,8%), максимально достигая 10^8 МЕ/мл.

Генотип HBV был определен у 29/42 (69,0%) спортсменов, преобладал генотип D HBV (89,7%), по сравнению с генотипами А и С (6,9% и 3,4%, соответственно).

У двух третей (24/36; 66,7%) спортсменов наблюдались диффузные изменения печени. Вместе с тем, у 7 (19,4%) из них при углубленном медицинском обследовании была выявлена гепатомегалия или спленомегалия. По данным УЗИ органов брюшной полости у трети (14; 38,9%) спортсменов имелись диффузные изменения поджелудочной железы, у 61,1% (22/36) - деформация желчного пузыря.

При ТЭ, проведенной 30 спортсменам, стадия F0-1 по шкале METAVIR установлена у 22 (71,0%), F2 - у 6 (19,3%), F3 - у 3 (9,7%).

Не было получено различий по показателям возраста, активности АЛТ, АСТ, ГГТП, уровню НВсAg и ДНК HBV у спортсменов с F0-1 и F2-3 ($p>0,05$), по-видимому, в связи с преобладанием в этой группе лиц с F0-1.

За период наблюдения в Центре 18 спортсменам назначена ПВТ: в 9 случаях - ЭТВ, в 6 – ТДФ, в 1 – ПЭГ-ИФН α , в 2 – ПЭГ-ИФН α с последующей заменой на АН (ЭТВ или ТДФ). Таким образом, АН использовали 17 спортсменов (10 – ЭТВ и 7 – ТДФ). Длительность ПВТ АН варьировала от 6 до 118 месяцев, в среднем составила 15,0 [10,0-32,0] месяцев.

На фоне приема АН неопределяемый уровень ДНК HBV и нормализация активности АЛТ достигнуты у всех спортсменов в среднем через 3,0 и 4,5 месяца от начала терапии, соответственно. Не было обнаружено различий по показателю среднего времени достижения вирусологического и биохимического ответов при лечении ЭТВ или ТДФ ($p>0,05$).

Было установлено, что скорость достижения ВО зависит от исходного уровня ДНК HBV: высокая исходная вирусная нагрузка прямо коррелирует с длительностью наступления авиремии ($r=0,617$; $p=0,014$).

Сероконверсия НВсAg была достигнута в 1 случае в результате лечения ТДФ. Клиренса НВсAg не наблюдалось, тем не менее, было отмечено его некоторое снижение (с $4,0 \log_{10}$ МЕ/мл до $3,8 \log_{10}$ МЕ/мл, $p=0,044$) в среднем через 18,0 [12,0-40,0] месяцев терапии.

Динамика ФП во время лечения была оценена с помощью ТЭ в 11 случаях в среднем через 24,0 [12,0-30,0] месяца ПВТ. У 4 получено снижение ФП на 1 балл и более, у 6 – стабилизация ФП и у 1 – увеличение ФП на 1 балл.

После получения авиремии от начала ПВТ (в среднем 8 месяцев) повторно выявлена ДНК HBV у 7/17 спортсменов. Возобновление виремии обусловлено, по-видимому, чрезмерной физической нагрузкой, а также кратковременным прекращением приема АН в процессе спортивной деятельности (длительность перерыва ПВТ неизвестна). Уровень ДНК HBV находился в диапазоне 150-650 МЕ/мл. Не было отмечено повышения активности АЛТ. После повторного начала ПВТ ранее назначенными препаратами в прежних дозах во всех случаях была получена авиремия в среднем через 5,0 месяцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АН в настоящее время являются препаратами выбора для лечения ХГВ, оказывая ингибирующий эффект на репликацию HBV. Однако достижение излечения от этой инфекции остается сложной задачей из-за интеграции вирусной ДНК в геном хозяина и отсутствия в клинической практике препаратов, способных воздействовать на кольцевую ковалентно-замкнутую ДНК HBV в ядре гепатоцита. Терапия АН проводится неопределенно длительный период из-за отсутствия критериев ее окончания без риска рецидива заболевания.

Таким образом, выявление прогностических факторов, связанных с эффективностью ПВТ АН и определение предикторов ее безопасного прекращения являются ключевыми моментами, определяющими тактику ведения пациентов.

Полученные нами результаты продемонстрировали увеличение частоты достижения вирусологического и биохимического ответа по мере продолжения терапии АН. По сравнению с группой HBeAg-негативных пациентов, у HBeAg-позитивных пациентов наблюдалось более позднее получение неопределяемого уровня ДНК HBV и нормализации активности трансаминаз. Установлено, что независимым прогностическим фактором, определяющим вероятность развития авиремии в течение первого года ПВТ АН, является уровень вирусной нагрузки в начале терапии: высокая вирусная нагрузка приводит к отсроченной авиремии. Представленные результаты свидетельствуют о необходимости учета исходного статуса HBeAg и уровня ДНК HBV при оценке эффективности ПВТ АН и выборе тактики лечения пациентов.

В то же время в ходе терапии АН наблюдалась регрессия ФП, которая была наиболее значима у пациентов с более выраженной стадией фиброза. Результаты нашего исследования подчеркивают эффективность ТЭ как наиболее эффективного неинвазивного метода для мониторинга динамики ФП в процессе терапии.

Изучение отдаленных результатов ПВТ АН продемонстрировало высокую частоту развития вирусологического рецидива после отмены лечения. Установленная корреляция между уровнем HBsAg к моменту окончания терапии и риском рецидива заболевания может означать возможность завершения лечения у пациентов, достигших низкого уровня HBsAg. Однако для определения

оптимального срока терапии и установления общепринятых критериев прекращения приема АН настоятельно необходимы дальнейшие исследования.

Результаты работы позволили выделить клинико-вирусологические особенности ХГВ и нацелить врачей на профилактику возобновления виремии у спортсменов высших достижений, а также предложить более адекватный подход к их обследованию и лечению.

Таким образом, применение полученных данных в клинической практике будет способствовать оказанию персонализированной терапии пациентам с ХГВ, что позволит повысить эффективность их лечения и уменьшить медицинские затраты.

ВЫВОДЫ

1. В анализируемой когорте из 225 пациентов Центра диагностики и лечения хронических вирусных гепатитов HBeAg-негативный ХГВ явился преобладающим вариантом инфекции и отличался более низким уровнем активности трансаминаз, вирусной нагрузки по сравнению с HBeAg-позитивным ХГВ. Определены 3 основных генотипа HBV: А, С, D с доминированием генотипа D (5,3%, 1,1% и 93,7%, соответственно). Среди пациентов с ХГВ в течение пятилетнего наблюдения отмечено формирование ЦП и ГЦК в 12 (5,3%) и 1 (0,4%) случаев, соответственно.

2. Частота достижения недетектируемого уровня вирусной нагрузки и нормализации активности трансаминаз увеличивалась по мере продолжения терапии АН. Через 24, 48, 96 недель ПВТ частота вирусологического ответа составила 69,0%, 87,6% и 92,6% и биохимического ответа – 84,5%, 89,2% и 92,6%, соответственно. Более низкий исходный уровень ДНК HBV оказался независимым прогностическим фактором достижения вирусологического ответа на 48-й неделе терапии АН ($p=0,022$). Клиренс HBeAg наблюдался в 5 случаях, а сероконверсия HBeAg – в 4. У 2 HBeAg-позитивных пациентов был получен клиренс HBsAg.

3. Терапия АН приводила к уменьшению выраженности фиброза печени, по данным транзientной эластометрии (с 6,7 [5,3–11,1] кПа до 5,3 [4,3–6,8] кПа; $p<0,001$). При этом доля пациентов с минимальным фиброзом увеличилась с 51,2% до 76,7%. Выраженное снижение плотности печени (на 25% и более) отмечено в 34,9% случаев. Более высокое исходное значение показателей транзientной эластометрии явилось независимым предиктором достижения выраженного снижения плотности печени ($p=0,022$).

4. Кумулятивная частота вирусологического рецидива возрастала и через 36 месяцев после прекращения терапии АН составила 62,5%. Уровень HBsAg в конце терапии более 450 МЕ/мл оказался оптимальным для прогнозирования вирусологического рецидива с чувствительностью 88,2% и специфичностью 84,6%.

5. ХГВ спортсменов высших достижений характеризовался малосимптомным течением, быстрым достижением авиремии при терапии АН. Возобновление виремии получено в 7 случаях при прекращении приема АН.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При оценке прогноза достижения вирусологического ответа ПВТ АН следует учитывать исходный уровень ДНК HBV: вирусная нагрузка $\geq 10^5$ МЕ/мл определяет отсроченное достижение авиремии.
2. Транзиентная эластометрия является наиболее эффективной среди неинвазивных методов оценки фиброза у пациентов с ХГВ и может быть использована как в начале, так и в процессе терапии АН.
3. Уровень HBsAg 450 МЕ/мл или ниже, полученный при ПВТ АН, можно рассматривать при решении вопроса о возможном прекращении терапии АН у пациентов с ХГВ. Пациентам с ХГВ, завершившим прием АН, необходимо проводить тщательное наблюдение за вирусологическими и биохимическими показателями (не реже одного раза в 3 месяца в течение первого года после завершения лечения) с целью своевременного выявления рецидива заболевания.
4. Спортсменам высших достижений с ХГВ (особенно при контактных видах спорта) следует рекомендовать прием АН при наличии вирусной нагрузки ≥ 200 МЕ/мл. Раннее начало ПВТ имеет решающее значение для предотвращения передачи инфекции. В тех случаях, когда виремия диагностирована повторно, необходимо устранить её возможные причины и своевременно возобновить ПВТ АН.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшая разработка данной темы, посвященная изучению факторов, ассоциированных с эффективностью ПВТ АН у пациентов с ХГВ, открывает перспективы для совершенствования терапевтических стратегий и прогнозирования результатов ПВТ. Актуальным остается определение возможных предикторов прекращения ПВТ АН с учетом рисков развития рецидива HBV, что позволит определить оптимальную продолжительность терапии.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ

1. Nguyen Thi-Hanh. Инфицированность вирусами гепатитов В, С и ТTV высококвалифицированных спортсменов / Л.И. Мельникова, Т.В. Кожанова, Л.Ю. Ильченко, И.А. Морозов, Н.В. Соболева, **Thi-Hanh Nguyen**, И.В. Круглова, И.В. Гордейчук // Медицина экстремальных ситуаций. – 2022. – № 1. – С. 62–68. – DOI: 10.47183/mes.2022.005.
2. Nguyen Thi-Hanh. Клинико-вирусологическая характеристика хронического гепатита В и ответ на противовирусную терапию / **Thi-Hanh Nguyen**, Л.И. Мельникова, Л.Ю. Ильченко, К.К. Кюрегян, И.В. Гордейчук, Н.Л. Бондаренко // Медицина экстремальных ситуаций. – 2023. – №1. – С. 59–67. – DOI: 10.47183/mes.2023.003.
3. Нгуен Тхи Хань. Предикторы эффективности лечения хронического гепатита В аналогами нуклеоз(т)идов / **Т.Х. Нгуен**, Л.Ю. Ильченко, Л.И. Мельникова, К.К. Кюрегян, И.В.

Гордейчук, Н.Л. Бондаренко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2023. – № 4. – С. 77-85. – DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-212-4-77-85.

4. Нгуен Тхи Хань. Информативность неинвазивных методов оценки фиброза печени у пациентов с хроническим гепатитом В на фоне противовирусной терапии аналогами нуклеозидов и нуклеотидов / **Т.Х. Нгуен**, Л.Ю. Ильченко, Л.И. Мельникова, К.К. Кюрегян, И.В. Гордейчук // Альманах клинической медицины. – 2023. – Т. 51, № 3. – С.171–179. – DOI: 10.18786/2072-0505-2023-51-020.

5. Нгуен Тхи Хань. Эффективность противовирусной терапии аналогами нуклеоз(т)идов и ее предикторы у пациентов с хроническим гепатитом В / **Т.Х. Нгуен**, Л.Ю. Ильченко, Л.И. Мельникова, К.К. Кюрегян, И.В. Гордейчук // Архивъ внутренней медицины. – 2024. – Т. 14, № 2. – С. 124-131. – DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-2-124-131.

6. Nguyen Thi-Hanh. Длительное наблюдение пациентки с циррозом печени HBV-этиологии / **Thi-Hanh Nguyen**, Л.И. Мельникова, Л.Ю. Ильченко // Трудный диагноз в клинике внутренних болезней / Под редакцией И.Г. Никитин, Л.Ю. Ильченко. – М. : Издательство Перо, 2023. – С. 162-169.

7. Nguyen Thi-Hanh. Длительное течение хронической HBV- инфекции у пациентки, перенесшей нейробластому средостения в раннем постнатальном периоде / Л.И. Мельникова, Л.Ю. Ильченко, **Thi-Hanh Nguyen**, О.Н. Клыкова // Материалы VIII конгресса Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням. – Санкт-Петербург, Россия, 2022. С. 80-81.

8. Nguyen Thi-Hanh. Клинико-вирусологическая характеристика пациентов с хроническим гепатитом В / **Thi-Hanh Nguyen**, Л.И. Мельникова, Л.Ю. Ильченко, К.К. Кюрегян, О.Н. Клыкова // Материалы XIV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы». – Москва, Россия, 2022. – С. 121-122.

9. Нгуен Тхи Хань. Эффективность терапии хронического гепатита В аналогами нуклеоз(т)идов / **Т.Х. Нгуен**, Л.И. Мельникова, Л.Ю. Ильченко, К.К. Кюрегян, О.Н. Клыкова // Материалы международной научно-практической конференции «Новое в диагностике, лечении и профилактике социально значимых инфекций». – Уфа, Россия, 2022. – С. 56-57.

10. Nguyen Thi-Hanh. Эффективность противовирусной терапии у пациентов с хроническим гепатитом В / **Thi-Hanh Nguyen**, Л.И. Мельникова, Л.Ю. Ильченко, К.К. Кюрегян, О.Н. Клыкова // Материалы XII Съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. – Москва, Россия, 2022. – С. 542-543.

11. Нгуен Тхи Хань. 17 лет лечения ламивудином у пациентов с хроническим гепатитом В / **Т.Х. Нгуен**, Л.И. Мельникова, Л.Ю. Ильченко // Сборник тезисов докладов XII Международной (XVII Всероссийской) практической медицинской конференции студентов и молодых ученых Гаазовские чтения «Спешите делать добро...». – Москва, Россия, 2022. – С. 103-104.

12. Nguyen Thi-Hanh. Динамика фиброза печени у пациентов с хроническим гепатитом В, получавших аналоги нуклеоз(т)идов / **Thi-Hanh Nguyen**, Л.И. Мельникова, Л.Ю. Ильченко, К.К.

Кюрегян, И.В. Гордейчук, Н.Л. Бондаренко // Материалы Российской научно-практической конференции «Управляемые и другие социально значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика». Журнал инфекциологии. – Санкт-Петербург, Россия, 2023. – С. 115.

13. Нгуен Тхи Хань. Предикторы безопасного прекращения терапии аналогами нуклеоз(т)идов у пациентов с хроническим гепатитом В / **Т.Х. Нгуен**, Л.И. Мельникова, Л.Ю. Ильченко, И.В.Гордейчук, К.К. Кюрегян // Сборник трудов XV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы». – Москва, Россия, 2023. – С. 159.

14. **Nguyen Thi-Hanh**. Эффективность аналогов нуклеоз(т)идов в терапии хронического гепатита В / Л.И. Мельникова, **Thi-Hanh Nguyen**, Л.Ю. Ильченко, К.К. Кюрегян, Н.Л. Бондаренко // Материалы научно-практической конференции «Инфекционные болезни: Мультидисциплинарный взгляд». – Санкт-Петербург, Россия, 2023. – С. 186.

15. Нгуен Тхи Хань. Безопасное прекращение терапии аналогами нуклеоз(т)идов у пациентов с хроническим гепатитом В / **Т.Х. Нгуен**, Л.И. Мельникова, Л.Ю. Ильченко, К.К. Кюрегян, И.В.Гордейчук // Материалы Российской научно-практической конференции «Управляемые инфекции: диагностика, лечение и профилактика». – Санкт-Петербург, Россия, 2024. – С. 71.

16. Нгуен Тхи Хань. Хронический гепатит В у спортсменов / **Т.Х. Нгуен**, Л.И. Мельникова, Л.Ю. Ильченко, К.К. Кюрегян, И.В. Гордейчук // Материалы XVI ежегодного всероссийского конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы». – Москва, Россия, 2024. – С. 144.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза	ТДФ – тенофовир дизопроксил фумарат
АН – аналоги нуклеоз(т)идов	ТЭ – транзитная эластометрия
АСТ – аспаргатаминотрансфераза	УЗИ – ультразвуковое исследование
ВГН – верхняя граница нормы	ФП – фиброз печени
ВО – вирусологический ответ	ХГВ – хронический гепатит В
ВСПП – выраженное снижение плотности печени	ЦП – цирроз печени
ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза	ЭТВ – энтекавир
ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома	APRI – индекс отношения аспаргатаминотрансферазы к тромбоцитам
ДИ – доверительный интервал	AUROC – площадь под кривыми операционных характеристик приёмника
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота	FIB-4 – индекса фиброза на основе четырех факторов
ИФА – иммуноферментный анализ	НВеAg – «е» антиген вируса гепатита В
ЛАМ – ламивудин	
ОШ – отношение шансов	

ПВТ – противовирусная терапия

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПЭГ-ИФН α – пегилированный интерферон альфа

РФ – Российская Федерация

ТБВ – телбивудин

HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита В

HBV – вирус гепатита В

HCV – вирус гепатита С

HDV – вирус гепатита D

HIV – вирус иммунодефицита человека

БЛАГОДАРНОСТИ

Выражаю глубокую и искреннюю признательность моему научному руководителю, доктору медицинских наук, профессору Ильченко Людмиле Юрьевне, профессору кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» за важнейшие советы и помощь на всех этапах выполнения диссертации.

Искренне благодарю моего научного консультанта, доктора биологических наук, профессора РАН Кюрегяна Карена Кареновича, заведующего лабораторией молекулярной эпидемиологии вирусных гепатитов ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора» за помощь в планировании, выполнении настоящего исследования и значимые замечания при подготовке публикаций.

Выражаю благодарность кандидату медицинских наук Мельниковой Любови Ивановне, руководителю Центра диагностики и лечения хронических вирусных гепатитов ФГБУЗ «Клиническая больница № 85 ФМБА» за предоставление возможности набора и обследовании пациентов, значимые замечания и помощь при выполнении диссертации.