

Д. В. Терешков<sup>1</sup>, В. М. Мицура<sup>2</sup>, Е. Л. Гасич<sup>3</sup>, С. В. Жаворонок<sup>4</sup>

## КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ ГЕПАТИТ В ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И ВОЗМОЖНОСТИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

УЗ «Гомельская областная инфекционная клиническая больница»<sup>1</sup>,  
УО «Гомельский государственный медицинский университет»<sup>2</sup>,  
ГУ «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии  
и микробиологии»<sup>3</sup>,  
УО «Белорусский государственный медицинский университет»<sup>4</sup>

Проведен анализ клиничко-лабораторных данных 220 взрослых пациентов с различными формами хронической гепатит В вирусной (ВГВ) инфекции, проходивших лечение в Гомельской областной инфекционной клинической больнице в 2014–2019 гг., оценены возможности их противовирусной терапии. В настоящее время хронические формы ВГВ-инфекции чаще встречаются в возрастной группе 30–39 лет (38,2 %) и у лиц мужского пола (74,1 %). Пациенты с клинически значимым фиброзом печени (степень F2 и выше) составляют 41,1 %, а с циррозом печени – 19,9 %. Доминируют HBeAg-негативные лица (88,2 %), они имеют менее выраженный цитолитический синдром ( $p = 0,02$ ) и более низкий уровень ДНК ВГВ ( $p < 0,001$ ), чем HBeAg-позитивные. Не выявлено различий между HBeAg-позитивными и HBeAg-негативными пациентами по возрасту, степени выраженности фиброза и генотипу ВГВ. HBsAg-негативная (латентная) форма хронической ВГВ-инфекции встречается у 1,4 % пациентов и может протекать с прогрессированием заболевания печени. При хронической ВГВ-инфекции преобладает генотип D ВГВ (74 %), генотип А встречается у 25,2 % пациентов, генотип С – у 0,8 %. Мутации лекарственной резистентности были выявлены только у пациентов, которые получали противовирусное лечение в прошлом. Показания к проведению противовирусной терапии имеют 46,4 % пациентов с хронической ВГВ-инфекцией, еще 23,6 % нуждаются в мониторинге лабораторных показателей в течение 3–6 месяцев для определения необходимости проведения противовирусного лечения. Противовирусная терапия тенофовиром является достаточно эффективной и безопасной, однако требует неопределенно длительного курса и соблюдения режима лечения.

**Ключевые слова:** вирус гепатита В, хронический гепатит В, противовирусная терапия, цирроз печени, генотип.

**D. V. Tereshkov, V. M. Mitsura, E. L. Gasich, S. V. Zhavoronok**

## CLINICAL CHARACTERISTICS OF CHRONIC HEPATITIS B VIRUS INFECTION AND POSSIBILITIES OF ANTIVIRAL THERAPY

We analyzed clinical and laboratory data of 220 adult patients with various forms of chronic hepatitis B virus (HBV) infection, who were admitted to the Gomel Regional Infectious Clinical Hospital in 2014–2019, and estimated the possibilities of their antiviral therapy. Currently, chronic HBV-infection is more common in the age group of 30–39 years (38.2 %), males predominate (74.1 %). Advanced liver fibrosis (stage F2 and higher) was in 41.1 % of patients, and liver cirrhosis – in 19.9 %. Most patients were HBeAg-negative (88.2 %), they had lower serum aminotransferase levels ( $p = 0.02$ ) and DNA HBV viral load ( $p < 0.001$ ) as compared with those HBeAg-positive. No significant differences in the age, liver fibrosis stages, HBV genotype between HBeAg-positive and HBeAg-negative patients have been found. The prevalence of HBsAg-negative (occult) chronic HBV-infection is 1.4 %, patients with occult HBV-infection may have progression of liver disease. HBV genotype distribution in patients with chronic HBV-infection is as follows: genotype D – 74.0 %, genotype A – 25.2 %, genotype C – 0.8 %. Drug-resistance mutations are observed only in patients previously treated with nucleos(t)ide analogues. Indications for antiviral treatment have 46.4 % of patients with chronic HBV-infection, and 23.6 % should be monitored for 3–6 months to determine the necessity of antiviral therapy. Tenofovir therapy is quite effective and safe, but requires an indefinitely long-term treatment and good adherence.

**Key words:** hepatitis B virus, chronic hepatitis B, antiviral therapy, liver cirrhosis, genotype.

**И**нфекция, вызванная вирусом гепатита В (ВГВ), остается одной из актуальных проблем современного здравоохранения. По данным ВОЗ в мире насчитывается более 257 миллионов человек (3,5 % мировой популяции), которые являются хроническими носителями поверхностного антигена ВГВ (HBSAg), от ВГВ-ассоциированных цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) умирает более 800 тыс. человек в год [10]. В Республике Беларусь, несмотря на явное снижение общей заболеваемости всеми формами ВГВ-инфекции, отмечен рост регистрации хронических форм с 5,7 (2002) до 10,0 (2017) случаев на 100 тыс. населения, среднегодовой темп прироста составил +3,3 % [2].

Хроническая ВГВ-инфекция представляет собой динамический процесс, отражающий взаимодействие между репликацией ВГВ и иммунным ответом хозяина. Согласно классификации Европейской ассоциации по изучению болезней печени (EASL) 2017 года, различают пять фаз хронической ВГВ-инфекции, которые не обязательно являются последовательными и учитывают наличие HBeAg, уровни ДНК ВГВ и аланинаминотрансферазы (АЛТ), а также наличие или отсутствие воспаления в печени:

**Фаза 1.** HBeAg-позитивная хроническая ВГВ-инфекция, ранее называемая фазой иммунной толерантности, характеризуется наличием в сыворотке крови HBeAg, очень высоким уровнем ДНК ВГВ и устойчиво нормальным уровнем АЛТ. В печени воспаление или фиброз минимальны либо отсутствуют.

**Фаза 2.** HBeAg-позитивный хронический гепатит В (ХГВ) характеризуется присутствием в сыворотке HBeAg, высоким уровнем ДНК ВГВ и повышенным уровнем АЛТ. Отмечается умеренное или тяжёлое воспаление в печени и ускоренное прогрессирование фиброза.

**Фаза 3.** HBeAg-негативная хроническая ВГВ-инфекция, ранее называемая стадией неактивного носительства, характеризуется наличием в сыворотке антител к HBeAg (анти-HBe), неопределяемым или низким (< 2000 МЕ/мл) уровнем ДНК ВГВ и нормальным значением АЛТ. Некоторые пациенты в этой фазе могут иметь уровень ДНК ВГВ > 2000 МЕ/мл (обычно < 20000 МЕ/мл) сопровождающийся устойчиво нормальной АЛТ, минимальной активностью некровоспалительного процесса в печени и слабым фиброзом.

**Фаза 4.** HBeAg-негативный ХГВ характеризуется отсутствием в сыворотке HBeAg, обычно с определяемыми анти-HBe, и постоянным или волнообразно меняющимся от умеренного до высокого уровня ДНК ВГВ, а также колеблющимися или стойко высокими значениями АЛТ. При гистологическом исследовании печени обнаруживается некрое воспаление и фиброз. Эта фаза ассоциирована с низкой частотой спонтанной ремиссии заболевания.

**Фаза 5.** HBSAg-негативная фаза, также известная как скрытая или латентная ВГВ-инфекция, характеризуется отсутствием в сыворотке HBSAg, положительными антителами к сердцевинному антигену ВГВ (анти-HBcor) и нормальным значением АЛТ [3].

Для латентной ВГВ-инфекции характерно наличие ДНК ВГВ в печени (с определяемой или неопределяемой ДНК ВГВ в сыворотке крови). Лица с латентной ВГВ-инфекцией имеют риск прогрессирования заболевания печени и развития ГЦК, реактивации ВГВ вплоть до фульминантного течения гепатита В при иммуносупрессии, также они могут быть источником ВГВ при гемотрансфузиях и трансплантации органов [6, 8].

Факторами, предрасполагающими к прогрессированию заболевания печени и повышению риска развития ЦП при ВГВ-инфекции, являются: возраст старше 40 лет, мужской пол, высокий уровень ДНК ВГВ, ко-инфекция вирусами гепатита С (ВГС), гепатита D (ВГD) и ВИЧ, воздействие алкоголя, а также, возможно, генетические особенности организма и некоторые сопутствующие состояния (стеатоз печени, сахарный диабет, ожирение) [4]. ВГВ имеет 10 генотипов, обозначенных буквами от А до J, среди которых выделяют около 40 субгенотипов. Генотипы ВГВ имеют устойчивое географическое распределение. В Республике Беларусь превалирует генотип D ВГВ с частотой 80 %, также обнаружены генотипы А (18,7 %), С (0,8 %), В (0,2 %) и рекомбинантные формы вируса А/С и А/Д (0,3 %). Генотип D представлен субгенотипами D1 (20 %), D2 (49,8 %), D3 (29,2 %), D4 (1 %). Генотип А представлен субгенотипом А2, С – субгенотипом С2, В – субгенотипом В4 [1]. Установлено, что разные генотипы ВГВ, а также возможное появление мутаций ВГВ, влияют на клиническое течение и эффективность противовирусной терапии (ПВТ) ВГВ-инфекции [9].

Основная цель ПВТ пациентов с хронической ВГВ-инфекцией – повысить выживаемость и качество жизни путём предупреждения прогрессирования заболевания и развития ГЦК. Показания для лечения HBeAg-позитивного и HBeAg-негативного ХГВ основаны на сочетании трёх критериев: уровне вирусной нагрузки ДНК ВГВ, уровне АЛТ, стадии фиброза печени. Для оценки стадии фиброза печени можно использовать неинвазивные методы исследования (эластография печени и сывороточные маркеры фиброза) [3, 7, 11].

Согласно клиническому протоколу 2019 года «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с хроническими вирусными гепатитами В и С», действующему в Республике Беларусь, показаниями для назначения ПВТ являются: 1) уровень ДНК ВГВ более 2000 МЕ/мл, АЛТ выше верхней границы нормы (ВГН), фиброз печени F2 и выше по шкале METAVIR; 2) уровень ДНК ВГВ более 20 000 МЕ/мл, повыше-

ние АЛТ в 2 и более раза относительно ВГН вне зависимости от стадии фиброза; 3) семейный анамнез ГЦК или внепеченочные проявления ХГВ; 4) наличие ЦП при любом определяемом уровне ДНК ВГВ и независимо от уровня АЛТ. Пациентам с ХГВ назначают нуклеоз(т)идные аналоги (ламивудин, тенофовир, энтекавир) и пегинтерферон альфа-2а.

Препаратами выбора для монотерапии ХГВ являются тенофовир и энтекавир, которые характеризуются низкой частотой формирования мутаций резистентности ВГВ, благоприятным профилем безопасности и позволяют достигнуть длительного подавления вирусной репликации до подпорогового уровня ДНК ВГВ у большинства приверженных пациентов [5, 11].

### Цель

Проанализировать клиничко-лабораторные параметры у пациентов с хронической формой ВГВ-инфекции и оценить возможности противовирусной терапии в современных условиях.

### Материалы и методы

Когортное описательное исследование включало 244 пациента с хроническими формами ВГВ-инфекции, проходивших лечение в Гомельской областной инфекционной клинической больнице в 2014–2019 гг. Для характеристики хронической ВГВ-инфекции нами были исключены из дальнейшего анализа 24 пациента, ко-инфицированные ВГС, ВГD и ВИЧ (ВГВ+ВГС – 7, ВГВ+ВГD – 3, ВГВ+ВИЧ – 5, ВГВ+ВГD+ВГС – 5, ВГВ+ВГD+ВИЧ – 2, ВГВ+ВГС+ВИЧ – 1, ВГВ+ВГD+ВГС+ВИЧ – 1). Всего проанализированы клиничко-лабораторные данные 220 пациентов. Все участники исследования предоставили информированное письменное согласие на участие в исследовании. На момент включения в исследование пациенты не получали ПВТ. У 11 пациентов ПВТ проводилась ранее (ламивудином – 6 чел., пегинтерфероном – 3 чел., в разные периоды пегинтерфероном и ламивудином – 1 чел., пегинтерфероном, ламивудином и энтекавиром – 1 чел.).

У всех пациентов общепринятыми методами определяли показатели биохимического анализа крови – АЛТ, аспартатаминотрансферазу (АСТ), билирубин, гамма-глутамилтранспептидазу (ГГТ), холестерин (ХС), щелочную фосфатазу (ЩФ), общий белок, альбумин, тимоловую пробу; гемограммы – тромбоциты (Тр), гемоглобин; параметры коагулограммы – протромбин (ПТИ), международное нормализованное отношение (МНО).

Методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «Вектор-БЕСТ» (Россия) проводилось исследование на наличие HBsAg, HBeAg, анти-HBcor IgM, анти-HBcor IgG и анти-HBe IgG всем пациентам.

Количественное определение ДНК ВГВ методом ПЦР в режиме реального времени проводилось у 218 пациентов с использованием наборов реагентов «АмплиСенс HBV-Монитор-FL» (ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Россия).

Определение генотипа ВГВ у 40 пациентов выполняли путем молекулярно-генетического анализа на базе научно-исследовательской лаборатории ГГМУ (заведующая Осипкина О. В.). Определение генотипа, субтипа и мутаций лекарственной устойчивости ВГВ к противовирусным лекарственным средствам методом секвенирования с последующим биоинформационным анализом в 79 пробах выполнено в лаборатории диагностики ВИЧ и сопутствующих инфекций ГУ «Республиканского научно-практического центра эпидемиологии и микробиологии» (заведующая д. б. н. Гасич Е. Л.).

Оценка степени выраженности фиброза по классификации METAVIR от F0 (отсутствие фиброза) до F4 (ЦП) проводилась на основании фиброэластографии либо биопсии печени у 156 пациентов.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакетов MS Office Excel 2010 и Statistica 10. Для частот указаны абсолютные значения, сравнение производилось при помощи статистического критерия  $\chi^2$  или точного критерия Фишера. Для количественных переменных данные представлены в виде медиана (Me), интерквартильный размах (25–75 %), уровень  $p$  рассчитан по критерию Манна-Уитни. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Среди 220 пациентов, включенных в исследование, было 163 мужчины (74,1 %) и 57 женщин (25,9 %) от 18 до 87 лет, средний возраст ( $M \pm SD$ )  $40,6 \pm 13,9$  лет. Возрастная структура пациентов: до 30 лет – 40 чел. (18,2 %), 30–39 лет – 84 чел. (38,2 %), 40–49 лет – 35 чел. (15,9 %), 50–59 лет – 37 чел. (16,8 %), 60 лет и старше – 24 чел. (10,9 %). Средний возраст мужчин ( $39,6 \pm 12,8$  лет) и женщин ( $43,5 \pm 16,4$  лет) статистически не различался ( $p = 0,33$ ; тест Манна-Уитни).

Степень фиброза печени определена у 156 пациентов: F0 – 54 чел. (34,6 %), F1 – 38 чел. (24,3 %), F2 – 24 чел. (15,4 %), F3 – 9 чел. (5,8 %), F4 – 31 чел. (19,9 %). В группе пациентов с ЦП было 23 мужчины (74,2 %) и 8 женщин (25,8 %). Средний возраст пациентов с ЦП ( $54,8 \pm 14,7$  лет) был значимо выше, чем у пациентов без ЦП ( $38,3 \pm 12,3$  лет) ( $p < 0,001$ ; тест Манна-Уитни). Пациенты без ЦП жалоб практически не предъявляли, по данным ультразвукового исследования гепатомегалия отмечалась у 47 чел. (24,9 %), спленомегалия – у 14 чел. (7,4 %). По классификации Чайлд-Пью среди пациентов с ЦП класс тяжести А имели 15 чел., В – 8 чел., С – 8 чел. Асцит присутствовал у 11 чел. (35,5 %), при этом у 5 пациентов

асцит сочетался с гидротораксом (16,1 %). Варикозное расширение вен (ВРВ) пищевода выявлено у 16 пациентов (51,6 %): 1 степени – 6 чел., 2 степени – 6 чел., 3 степени – 4 чел. У 2 пациентов с 3 степенью ВРВ пищевода в анамнезе отмечались пищеводные кровотечения. Гепатомегалия отмечалась у 19 чел. с ЦП (61,3 %), спленомегалия – у 20 чел. (64,5 %).

При определении ДНК ВГВ среди 218 пациентов положительный результат отмечен у 215 (98,6 %). У 3 человек вирусная ДНК не выявлялась, несмотря на наличие HBsAg и анти-HBc<sub>tot</sub> IgG, что подтверждает инфицирование ВГВ.

Были проанализированы результаты лабораторных исследований пациентов с ВГВ-инфекцией на момент включения в исследование, данные представлены в таблице 1. Для количественных переменных приведена Me, интерквартильный размах (25–75 %), процент отклонений от граничных значений параметров.

рован в 66,8 % случаев, среди них в диапазоне 2000–20 000 МЕ/мл – у 19,8 % пациентов, выше 20 000 МЕ/мл – у 47 % пациентов.

Все участники исследования имели анти-HBc<sub>tot</sub> IgG (100 %), HBsAg – 217 чел. (98,6 %), HBeAg – 26 чел. (11,8 %), анти-HBc<sub>tot</sub> IgM – 37 чел. (16,8 %), анти-HBe IgG – 200 чел. (90,9 %). У 3 пациентов (1,4 %) результат исследования на HBsAg был отрицательным, при этом в сыворотке крови выявлялись анти-HBc<sub>tot</sub> IgG, анти-HBe IgG и ДНК ВГВ, что может свидетельствовать о латентной форме хронической ВГВ-инфекции. Стоит обратить внимание, что одна пациентка с латентной формой хронической ВГВ-инфекции имела ЦП класса А по классификации Чайлд-Пью, у которой при динамическом наблюдении в течение 3 лет отмечено прогрессирование заболевания печени с утяжелением ЦП до класса В за счет появления асцита и симптомов порто-системной энцефалопатии.

На основании филогенетического анализа 119 образцов было показано, что в обследуемой группе до-

Таблица 1. Лабораторные параметры пациентов с ВГВ-инфекцией

| Лабораторный параметр<br>(граничное значение) | Пациенты без ЦП (n = 125) |              | Пациенты с ЦП (n = 31)  |              |
|---|---------------------------|--------------|-------------------------|--------------|
|   | значение Me (25 %–75 %)   | % отклонений | значение Me (25 %–75 %) | % отклонений |
| Билирубин, мкмоль/л, (> 20,5)                 | 16,2 (12,1–23,0)          | 31,7         | 37,2 (24,4–82,1)        | 77,4         |
| АЛТ, Е/л, (> 40)                              | 51,9 (27,3–101,6)         | 59,8         | 68,8 (39,2–174,6)       | 74,2         |
| АСТ, Е/л, (> 37)                              | 31,3 (24,0–58,9)          | 41,8         | 106,7 (58,7–188,0)      | 96,8         |
| Щелочная фосфатаза, Е/л, (> 279)              | 155,2 (81,9–211,1)        | 6,9          | 220,6 (116,9–326)       | 35,5         |
| ГГТП, Е/л, (> 49)                             | 26,3 (18,2–46,6)          | 24,3         | 57,9 (39,2–120,2)       | 58,1         |
| Холестерин, ммоль/л, (< 3,1)                  | 4,8 (4,2–5,6)             | 1,6          | 3,9 (3,2–4,5)           | 19,4         |
| Общий белок, г/л, (< 65)                      | 69,7 (66,0–73,0)          | 17,1         | 67,0 (64,5–70,5)        | 33,3         |
| Альбумин, г/л, (< 35)                         | 42,5 (39,5–44,5)          | 2,1          | 33,5 (27,9–37,9)        | 58,1         |
| Тимоловая проба, ед., (> 5)                   | 2,7 (1,7–4,6)             | 22,4         | 8,7 (5,6–16,6)          | 80,0         |
| Гемоглобин, г/л, (< 120)                      | 153 (146–163)             | 3,2          | 140 (122–149)           | 19,4         |
| Тромбоциты, $\times 10^9$ /л, (< 180)         | 194 (165–234)             | 39,2         | 120 (73–158)            | 80,6         |
| ПТИ, (< 0,8)                                  | 0,89 (0,84–0,93)          | 10,7         | 0,76 (0,69–0,82)        | 64,5         |
| МНО, (> 1,2)                                  | 1,16 (1,08–1,26)          | 36,8         | 1,4 (1,27–1,6)          | 86,4         |
| ДНК ВГВ, МЕ/мл, (> 2000)                      | 10462 (941–1923186)       | 66,8         | 217000 (645–34230307)   | 74,2         |

Показатели АЛТ, превышающие ВГН, при ВГВ-инфекции отмечены у 74,2 % пациентов с ЦП и у 59,8 % пациентов без ЦП (цитолитический синдром). При этом в группе пациентов без ЦП повышенный уровень АЛТ в диапазоне до 2 ВГН зафиксирован у 51 чел. (27 %), уровень АЛТ выше 2 ВГН – у 62 чел. (32,8 %). Недостаточность белково-синтетической функции печени отражает снижение ПТИ у 64,5 % и альбумина у 58,1 %, а также повышение МНО у 86,5 % пациентов с ЦП. Повышение тимоловой пробы, отражающей гипергаммаглобулинемию, имели 80 % пациентов с ЦП. При ЦП, ассоциированном с ВГВ, часто отмечалась тромбоцитопения (80,6 %). Уровень ДНК ВГВ > 2000 МЕ/мл у пациентов с ВГВ-инфекцией без ЦП, который является одним из критериев для определения показаний к ПВТ, зафиксиро-

минировал генотип D, установленный у 88 пациентов (74 %), в 30 (25,2 %) образцах был выявлен ВГВ генотипа А и в одном (0,8 %) – генотип С. Анализ 79 нуклеотидных последовательностей изученных изолятов показал, что чаще (40 %) изоляты D генотипа вируса представлены субгенотипом D2, доля D3 и D1 составила 36,4 % и 23,6 % соответственно. Генотип А был представлен субгенотипом А2 и генотип С – субгенотипом С2.

Среди 79 пациентов, которым проводилось исследование на мутации лекарственной резистентности, 73 ранее не получали ПВТ аналогами нуклеоз(т)идов, они не имели мутаций лекарственной резистентности. Среди 6 пациентов с противовирусным лечением в анамнезе мутации лекарственной резистентности выявлены у 3 пациентов. Двое из них с субгенотипа-

ми D1 и A2 ВГВ ранее получали ПВТ ламивудином и имели аминокислотные замены в позициях M204V, L180M, обеспечивающие устойчивость высокого уровня к ламивудину, телбивудину и частичную резистентность к энтекавиру. Одна пациентка с субгенотипом D3 в разные периоды получала лечение пегинтерфероном, а также ламивудином и энтекавиром, генотипическая лекарственная резистентность вируса была связана с мутациями в позициях M204I, L80I, определяющими устойчивость к ламивудину и телбивудину, а также частичной резистентностью к энтекавиру – M204I.

Было проведено сравнение клинико-лабораторных показателей пациентов с HBeAg-положительной и HBeAg-негативной хронической ВГВ-инфекцией, данные представлены в таблице 2.

ХГВ – 22 чел. (10 %), 3) HBeAg-негативная хроническая ВГВ-инфекция – 66 чел. (30 %), 4) HBeAg-негативный ХГВ – 125 чел. (56,8 %), 5) HBeAg-негативная ВГВ-инфекция – 3 чел. (1,4 %).

Среди всех пациентов была определена потребность в ПВТ (учитывался уровень вирусной нагрузки ДНК ВГВ, уровень АЛТ, стадия фиброза печени) в соответствии с клиническим протоколом 2019 года «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с хроническими вирусными гепатитами В и С». Показания к проведению ПВТ имели 102 пациента (46,4 %) (в том числе HBeAg-положительные – 10 %, HBeAg-негативные – 36,4 %). Еще 52 человека (23,6 %), которые имели уровень ДНК ВГВ > 2000 МЕ/мл и повышенный уровень АЛТ в диапазоне до 2 ВГН, нуждались в контроле лабораторных показателей

Таблица 2. Клинико-лабораторные показатели пациентов с HBeAg-положительной и HBeAg-негативной хронической ВГВ-инфекцией

| Показатель                         | HBeAg-положительные (n = 26)          | HBeAg-негативные (n = 194) | p       |
|------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|---------|
| Пол:                               |                                       |                            |         |
| мужской                            | 15 (57,7 %)                           | 148 (76,3 %)               | 0,04    |
| женский                            | 11 (42,3 %)                           | 46 (23,7 %)                |         |
| Возраст, лет                       | 35 (21–50)                            | 38 (31–51)                 | 0,16    |
| Билирубин, мкмоль/л                | 17,3 (11,5–24,5)                      | 17,3 (12,4–26,0)           | 0,87    |
| АЛТ, Е/л                           | 91,3 (59,1–158,8)                     | 50,0 (27,8–105,6)          | 0,02    |
| АСТ, Е/л                           | 71,4 (33,5–94,1)                      | 34,8 (24,4–71,8)           | 0,01    |
| Альбумин, г/л                      | 40,2 (35,3–42,7)                      | 42,0 (38,4–44,5)           | 0,03    |
| Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ | 192,5 (142,0–240,0)                   | 187,5 (157,0–232,0)        | 0,96    |
| ПТИ                                | 0,85 (0,82–0,90)                      | 0,88 (0,82–0,93)           | 0,11    |
| МНО                                | 1,26 (1,20–1,33)                      | 1,18 (1,10–1,29)           | 0,09    |
| ДНК ВГВ, МЕ/мл                     | $10^8$ ( $7,2 \times 10^5$ – $10^8$ ) | 6565 (702–605206)          | < 0,001 |
| Степень фиброза:                   |                                       |                            |         |
| F0-F1 (n = 92)                     | 9 (52,9 %)                            | 83 (59,7 %)                | 0,59    |
| F2-F4 (n = 64)                     | 8 (47,1 %)                            | 56 (40,3 %)                |         |
| Генотип:                           |                                       |                            |         |
| A (n = 30)                         | 4 (23,5 %)                            | 26 (25,7 %)                | 0,56    |
| D (n = 88)                         | 13 (76,5 %)                           | 75 (74,3 %)                |         |

Среди HBeAg-негативных пациентов мужчин было 76,3 %, среди HBeAg-положительных – 57,7 % ( $\chi^2 = 4,13$ ,  $p = 0,04$ ). При сравнении пациентов с HBeAg-положительной и HBeAg-негативной хронической ВГВ-инфекцией не выявлено различий по возрасту ( $p = 0,16$ ), степени фиброза печени ( $\chi^2 = 0,29$ ,  $p = 0,59$ ), генотипу ВГВ ( $p = 0,56$ , точный критерий Фишера). HBeAg-положительные пациенты имели уровень ДНК ВГВ значительно выше, чем HBeAg-негативные ( $p < 0,001$ ). Также у HBeAg-положительных пациентов отмечен более высокий уровень АЛТ ( $p = 0,02$ ) и АСТ ( $p = 0,01$ ), а показатели альбумина – ниже ( $p = 0,03$ ).

На момент включения в исследование согласно классификации EASL 2017 года [3] по фазам хронической ВГВ-инфекции пациенты распределились следующим образом: 1) HBeAg-положительная хроническая ВГВ-инфекция – 4 чел. (1,8 %), 2) HBeAg-положительный

в течение 3–6. месяцев для последующего принятия решения об инициации ПВТ.

ПВТ тенофовиром назначалась нами 58 пациентам (HBeAg-положительных – 13 чел., HBeAg-негативных – 45 чел.). Средний возраст пациентов на момент начала ПВТ был  $42,9 \pm 13,9$  лет, Ме вирусной нагрузки ДНК ВГВ (25 %–75 %) составила  $2,16 \times 10^7$  МЕ/мл ( $2,07 \times 10^5$ – $10^8$ ), Ме уровня АЛТ (25–75 %) – 96,8 Е/л (59,1–205,4). В процессе лечения отмечались случаи отказа пациентов от ПВТ в связи с отсутствием возможности приобретать препарат за полную стоимость.

Были проанализированы показатели вирусной нагрузки ДНК ВГВ и АЛТ в течение 24 месяцев ПВТ тенофовиром у 26 пациентов (HBeAg-положительных – 8 чел., HBeAg-негативных – 18 чел.), данные представлены на рисунке.

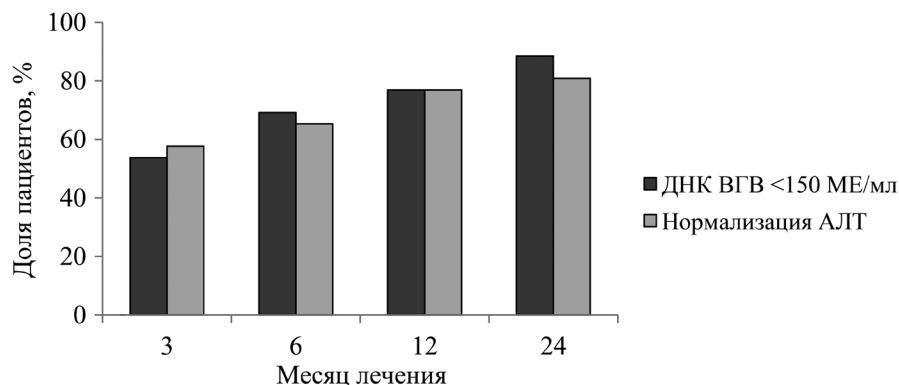


Рисунок. Эффективность ПВТ тенофовиром в разные сроки лечения

Через 3 месяца ПВТ снижение вирусной нагрузки ДНК ВГВ от начального уровня не менее чем на  $1 \log_{10}$  было зафиксировано у всех пациентов. Через 6 месяцев ДНК ВГВ не определялась или имела подпороговые значения ( $< 150$  МЕ/мл) у 69,2 % пациентов, нормализация АЛТ отмечена у 65,4 % пациентов, а через 2 года ПВТ – у 88,5 % и 80,8 % соответственно. У двоих HBeAg-положительных пациентов через 18 месяцев ПВТ отмечена сероконверсия по HBeAg, а у одного из них и по HBsAg. За время наблюдения у пациентов не было зарегистрировано нежелательных явлений ПВТ.

### Выводы

1. В настоящее время хронические формы ВГВ-инфекции чаще встречаются у мужчин (74,1 %) и у лиц в возрастной группе 30–39 лет (38,2 %), причем клинически значимый фиброз печени (степень F2 и выше) имеют 41,1 % пациентов, а цирроз печени – 19,9 %.

2. Среди пациентов с хронической ВГВ-инфекцией преобладают HBeAg-негативные лица (88,2 %), имеющие менее выраженный цитолитический синдром ( $p = 0,02$ ) и более низкий уровень ДНК ВГВ ( $p < 0,001$ ), чем HBeAg-положительные. Латентная форма хронической ВГВ-инфекции встречается у 1,4 % пациентов и может протекать с прогрессированием заболевания печени.

3. При хронической ВГВ-инфекции превалирует генотип D ВГВ (74 %), генотип А встречается у 25,2 % пациентов. Мутации лекарственной резистентности в позициях M204V, L180M были выявлены у пациентов с субгенотипами D1 и A2, а в позициях M204I, L80I с субгенотипом D3, которые получали противовирусное лечение в прошлом.

4. Показания к проведению ПВТ имеют 46,4 % пациентов с хронической ВГВ-инфекцией, еще 23,6 % нуждаются в пристальном мониторинге лабораторных показателей в течение 3–6 месяцев для определения необходимости инициации ПВТ. Лечение тенофовиром является достаточно эффективным

и безопасным, однако требует неопределенно длительного курса лечения и сопряжено с риском утраты приверженности, в том числе по финансовым мотивам.

### Литература

1. Гасич, Е. Л., Еремин В. Ф., Немира А. С. Генетическое разнообразие вируса гепатита В в Республике Беларусь // *Здравоохранение*. – 2016. – № 11. – С. 18–22.
2. Мицура, В. М., Волченко А. Н., Терешков Д. В., Запольская В. В. Распространенность и динамика заболеваемости различными формами гепатит В вирусной инфекции в Республике Беларусь // *Клиническая инфектология и паразитология*. – 2018. – Т. 7, № 3. – С. 370–380.
3. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection // *Journal of Hepatology*. – 2017. – Vol. 67. – P. 370–398.
4. Fattovich, G., Bortolotti F., Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: Special emphasis on disease progression and prognostic factors // *Journal of Hepatology*. – 2008. – Vol. 48. – P. 335–352.
5. Lok, A. S., McMahon B. J., Brown R. S., Wong J. B. et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: a systematic review and meta-analysis // *Hepatology*. – 2016. – Vol. 63. – P. 284–306.
6. Raimondo, G., Locarnini S., Pollicino T., Levrero M. et al. Update of the statements on biology and clinical impact of occult hepatitis B virus infection // *Journal of Hepatology*. – 2019. – Vol. 71. – P. 397–408.
7. Sarin, S. K., Kumar M., Lau G. K., Abbas Z. et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update // *Hepatology International*. – 2016. – Vol. 10. – P. 1–98.
8. Squadrito, G., Spinella R., Raimondo G. The clinical significance of occult HBV infection // *Annals of Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 27 (1). – P. 15–19.
9. Tong, S., Reville P. Overview of hepatitis B viral replication and genetic variability // *Journal of Hepatology*. – 2016. – Vol. 64. – P. 4–16.
10. WHO Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization.
11. WHO Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. March 2015. Geneva: World Health Organization.

Поступила 27.01.2020 г.