

ВОЗМОЖНОСТИ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ФОРМАХ ГЕПАТИТА В



¹Е. Н. Прийма, ^{1,2}А. Д. Бушманова, ¹К. Е. Новак, ^{1,2}Е. В. Эсауленко

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. В настоящее время этиотропная терапия гепатита В в большинстве случаев проводится с использованием нуклеот(з)идных аналогов. Конечная цель терапии зависит от периода ее назначения – острый или хронический гепатит. Пока не установлено влияние молекулярно-генетического профиля вируса гепатита В на эффективность терапии как при остром, так и при хроническом течении заболевания, что требует продолжения исследований.

Цель исследования – оценить возможности современной этиотропной терапии при острой и хронической формах гепатита В.

Материал и методы. В статье проанализированы показатели клинико-лабораторных и инструментальных данных пациентов, получавших этиотропную терапию препаратами нуклеот(з)идных аналогов.

Результаты. У всех пациентов, независимо от формы течения гепатита В и инфицирования «мутантным», или «диким» штаммом вируса на фоне этиотропной терапии достигнуто снижение вирусной нагрузки до неопределяемого уровня. При остром гепатите В – ДНК ВГВ не определялась в 100% случаев на 24 неделе терапии, при сероконверсии по HBsAg – на 36 неделе; при хроническом гепатите В – на 36 неделе без сероконверсии по HBsAg. Через полгода после завершения лечения пациентов с хроническим гепатитом В в 89,7% случаев развился рецидив, однако уровень вирусной нагрузки был менее 2000 МЕ/мл, а степень выраженности фиброза печени – незначительная. В остальных случаях требовалось возобновление терапии.

Заключение. Установлено, что мутации вируса гепатита В не оказывают влияния на эффективность этиотропной терапии. Скорость снижения вирусной нагрузки коррелирует с формой гепатита В и значительно выше при остром течении заболевания.

Ключевые слова: острый гепатит В, хронический гепатит В, этиотропная терапия, аналоги нуклеозидов.

ETIOTROPIC THERAPY FOR DIFFERENT FORMS OF HEPATITIS B

¹E. N. Priima, ^{1,2}A. D. Bushmanova, ¹K. E. Novak,

^{1,2}E. V. Esaulenko

¹Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

²Saint Petersburg Pasteur Institute, Saint Petersburg, Russian Federation

Background. Currently, etiotropic therapy of hepatitis B in most cases is carried out using nucleot(s)ide analogues. The ultimate goal of the therapy depends on the period of its administration – in acute or chronic hepatitis. The influence of the molecular genetic profile of the hepatitis B virus on the effectiveness of therapy in both acute and chronic forms of the disease has not yet been established, which requires further research.

Objective. To assess the possibilities of modern etiotropic therapy in acute and chronic forms of hepatitis B.

Material and methods. The article analyzes the indicators of clinical, laboratory and instrumental data of patients who received etiotropic therapy with nucleot(s)ide analogues.

Results. Etiotropic therapy resulted in a viral load decrease to an undetectable level in all patients regardless of the course of hepatitis B and infection with either a "mutant" or "wild" virus strain. In acute hepatitis B, HBV DNA was not detected in 100% of cases after 24 weeks of therapy, in HBsAg seroconversion - after 36 weeks; in chronic hepatitis B - after 36 weeks without HBsAg seroconversion. Six months after the completion of the treatment, the patients with chronic hepatitis B developed relapse in 89.7% of cases, but the viral load was less than 2000 IU / ml, and the severity of liver fibrosis was insignificant. In the rest of the cases, resumption of therapy was required.

Conclusions. It was found that mutations of the hepatitis B virus do not affect the effectiveness of etiotropic therapy. The rate of viral load decrease correlates with the form of hepatitis B and is significantly higher in acute disease.

Keywords: acute hepatitis B, chronic hepatitis B, etiotropic therapy, nucleoside analogues.

Автор, ответственный за переписку:

Прийма Екатерина Николаевна, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ; e-mail: priima-e@rambler.ru

Corresponding author:

Priima Ekaterina Nikolaevna, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; e-mail: priima-e@rambler.ru

Для цитирования:

Возможности этиотропной терапии при острой и хронической формах гепатита В / Е. Н. Прийма, А. Д. Бушманова, К. Е. Новак, Е. В. Эсауленко // Гепатология и гастроэнтерология. 2021. Т. 5, № 1. С. 50-55. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2021-5-1-50-55>

For citation: Priima EN, Bushmanova AD, Novak KE, Esaulenko EV. Etiotropic therapy for different forms of hepatitis B. *Hepatology and Gastroenterology*. 2021;5(1):50-55. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2021-5-1-50-55>

Введение

В настоящее время гепатит В (ГВ) – одна из значимых социально-экономических и медицинских проблем глобального общественного здравоохранения [1, 2, 3]. Первыми препаратами, предложенными в качестве этиотропных для терапии хронического ГВ (ХГВ), были интерфероны-альфа. Однако их парентеральное введение, широкий спектр противопоказаний и высокая частота развития нежелательных явлений (до 88%) обуславливали продолжение поиска более эффективных средств, подавляющих репликацию вируса гепатита В (ВГВ) [4, 5, 6]. С 2003 г. стали применяться препараты пегилированного интерферона-альфа, эффективного в большей степени при лечении пациентов, инфицированных ВГВ генотипа А [6, 7]. Известно, что в Российской Федерации (РФ) циркулирует преимущественно ВГВ генотипа D, при котором эффективность интерферонов низкая (до 10%) [8].

Нуклеот(з)идные аналоги (НА), как альтернативный вариант терапии ХГВ, высокоэффективны, независимо от генотипа вируса. Первым НА, зарегистрированным в РФ в 2000 г., был ламивудин. Однако установлено, что терапия с его использованием более года приводит к высокой частоте развития вирусологических прорывов (ВП) и прекращению его дальнейшего использования [9]. Начиная с 2007 г., зарегистрированы НА второго поколения – энтекавир и телбивудин, в 2013 г. – тенофовир, который в настоящее время признан препаратом выбора [8, 10]. Противовирусное действие НА заключается в подавлении дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) ВГВ [9]. Препараты из данной группы применяются как при тяжелом течении острого гепатита В (ОГВ), так и при ХГВ. Цели этиотропной терапии зависят от формы ГВ – при тяжелом течении острого процесса терапия направлена на профилактику летальных исходов, а также предотвращение хронизации патологического процесса в печени. Использование средств противовирусной терапии способствует достижению сероконверсии по HBsAg, устойчивому подавлению ДНК ВГВ с последующей эрадикацией вируса из организма пациента [11, 12, 13]. Основная цель этиотропной терапии ХГВ направлена на длительное ингибирование вирусной репликации, что приводит к замедлению прогрессирования фиброза печени или даже его регрессии, тем самым замедляя процессы цирротизации и малигнизации органа, приводящие к смерти пациента [14, 15].

Сегодня при терапии ГВ как острого, так и хронического, препараты первой линии – энтекавир и тенофовир, приводящие к потере HBsAg в 100% случаев при ОГВ и в 5% случаев при ХГВ через пять лет лечения [11]. В настоящее время клиницисты пришли к консенсусу о длительности проведения этиотропной терапии при ОГВ и ХГВ (HBeAg-положительном).

В РФ, включая Северо-Западный федеральный округ, большинство пациентов с ХГВ являются HBeAg-отрицательными, которым по современным стандартам этиотропная терапия должна проводиться пожизненно [11, 12, 13]. Однако в ряде случаев лечение пациентов прекращается, развивается рецидив заболевания, алгоритм действий при котором до сих пор остается не разработанным.

Цель исследования – оценить возможности современной этиотропной терапии при острой и хронической формах ГВ.

Материал и методы

В исследование были включены 40 пациентов с диагнозом ОГВ (тяжелое течение) и 106 – с ХГВ (HBeAg-отрицательный). Степень тяжести устанавливали на основании общепринятых критериев с учетом интенсивности синдрома желтухи и выраженности интоксикации [11]. Всем пациентам выполнены серологическая и ПЦР-диагностика, а также традиционный для гепатологических пациентов комплекс биохимических показателей крови. Выделение ДНК ВГВ из плазмы крови и определение вирусной нагрузки (ВН) проведено методом ПЦР с использованием тест-систем «АмплиСенс HBVМонитор–FRT» и «АмплиСенс HBV» с сертифицированным нижним порогом определения 50 МЕ/мл. Этиотропная терапия проводилась препаратами: энтекавир в 40,6% (n=43) при ХГВ и в 30,0% (n=12) при ОГВ, телбивудин 59,4% (n=63) пациентов с ХГВ и 70,0% (n=28) с ОГВ. Дозы и режим приема препаратов соответствовали инструкции фирмы-производителя.

Эффективность терапии оценивали по активности АлАТ и количеству ДНК ВГВ в плазме крови в динамике терапии в сравнении с показателями перед началом ее проведения.

Оценка выраженности фиброза (F) проведена методом непрямой эластометрии печени на аппарате FibroScan (Франция) в показательном пределе от 2,5 до 75 кПа.

Секвенирование ВГВ выполнялось на генетическом анализаторе ABI-PRISM 3100 ("Applied

Biosystems" (США)) с определением генотипа ВГВ в изолятах. Полученные фрагменты первичного сравнительного анализа определяли с помощью программы NCBI Blast. Мутации pre-core/core областей генома ВГВ определены с использованием коммерческой тест-системы INNO-LIPA HBV PreCore (США) согласно прилагаемой аннотации.

Для статистической обработки полученных данных использовались программы Microsoft Excel 2010 и SPSS Statistica 17.0.

Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании, все этапы которого соответствуют законодательству РФ, а также одобрены этическим комитетом при ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский медицинский университет" Минздрава России (протокол № 5/7 от 30.05.16).

Результаты и обсуждение

Острое течение заболевания подтверждено наличием в сыворотке крови HBsAg и анти-HBcore IgM, а также значимым повышением уровней трансаминаз (АлАТ – $2524,8 \pm 1141,3$ Ед/л и АсАТ – $1422,5 \pm 874,6$ Ед/л). Гипербилирубинемия ($299,7 \pm 40,7$ мкмоль/л) и выраженные нарушения белково-синтетической функции печени (альбумины – $31,2 \pm 5,4$ г/л; гамма-глобулины – $22,0 \pm 5,5\%$) свидетельствовали о тяжелом течении заболевания и высоком риске развития осложнений.

Хроническое течение HBV-инфекции подтверждалось наличием HBsAg и HBcoreAb при отсутствии HBeAg, длительностью заболевания более 6 месяцев без клинического улучшения и наличием фибротических изменений в печени. Синдром цитолиза был менее выражен, чем у пациентов с ОГВ: АлАТ – $109,8 \pm 102,4$ Ед/л и АсАТ – $30,9 \pm 10,1$ Ед/л.

Из исследований, проведенных ранее, известно, что в Санкт-Петербурге циркулирует ВГВ трех генотипов: А, С и D, с преобладанием

последнего [16, 17]. В ходе молекулярно-генетического анализа нами установлено, что в большинстве случаев как при ОГВ, так и при ХГВ инфицирование пациентов произошло ВГВ генотипа D – 87,5 и 75,6%, соответственно.

Перед началом терапии пациентам определяли наличие/отсутствие pre-core/core- мутаций ВГВ, поскольку они способны оказывать влияние на эффективность этиотропной терапии [16, 18]. В нашем исследовании «мутантный» штамм вируса выделен в 30,0% случаев при ОГВ и в 22,2% – при ХГВ.

На старте терапии медиана ВН при ОГВ составила: $5,82 \times 10^5$ МЕ/мл ($7,76 \times 10^4 / 9,06 \times 10^6$ МЕ/мл), а при ХГВ – $2,2 \times 10^5$ МЕ/мл ($1,95 \times 10^3 / 5,07 \times 10^6$ МЕ/мл), что соответствовало критериям назначения НА [11]. По данным Американской и Европейской ассоциаций по изучению заболеваний печени, показания к проведению этиотропной терапии с использованием НА у пациентов с ОГВ напрямую зависят от тяжести заболевания и активности цитолиза. При ХГВ этиотропная терапия показана всем пациентам с репликативной активностью ВГВ выше 2000 Ед/мл и фиброзом печени F2 и более [11, 12].

Установлено, что медиана ВН при ОГВ в зависимости от наличия/отсутствия мутаций ВГВ достоверно не различалась, составляя $5,42 \times 10^5$ МЕ/мл ($8,45 \times 10^5 / 3,78 \times 10^6$ МЕ/мл) и $5,72 \times 10^5$ МЕ/мл ($7,4 \times 10^4 / 6,7 \times 10^5$ МЕ/мл), соответственно ($p \geq 0,05$). Аналогичная ситуация наблюдалась и при ХГВ: «мутантный» штамм – $2,2 \times 10^5$ МЕ/мл ($1,94 \times 10^3 / 4,17 \times 10^6$ МЕ/мл) и «дикий» штамм – $3,1 \times 10^5$ МЕ/мл ($2,01 \times 10^3 / 4,98 \times 10^6$ МЕ/мл), соответственно ($p \geq 0,05$). На фоне проводимой этиотропной терапии снижение ВН при наличии pre-core/core-мутаций происходило медленнее, чем у пациентов, инфицированных «диким» штаммом вируса, однако разница не была достоверной ($p \geq 0,05$), данные представлены на рисунке 1.

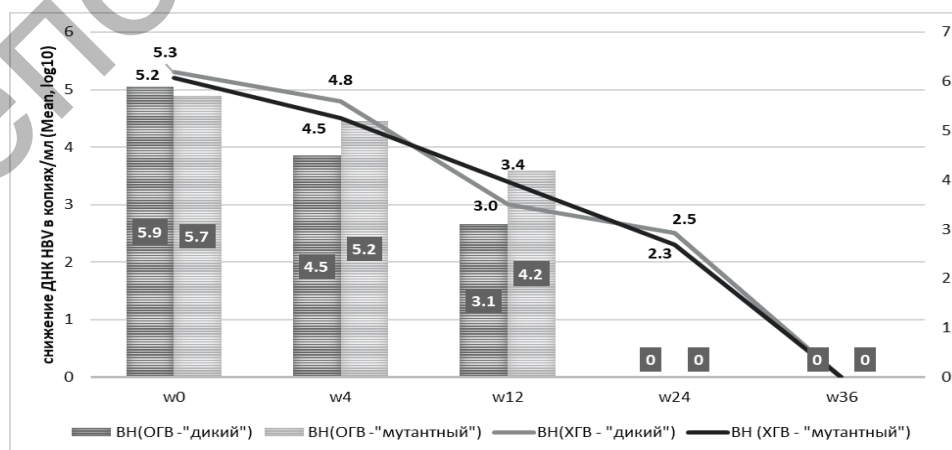


Рисунок 1. – Снижение вирусной нагрузки у пациентов с ОГВ и ХГВ на фоне этиотропной терапии в зависимости от наличия/отсутствия мутаций вируса

Picture 1. – Reduction of viral load in patients with acute and chronic hepatitis B against the background of the use of nucleoside analogs, depending on the presence or absence of virus mutations

При ОГВ к концу месяца терапии (W4) установлено десятикратное снижение медианы ВН: с $5,82 \times 10^5$ МЕ/мл ($7,76 \times 10^4/9,06 \times 10^6$ МЕ/мл) до $3,27 \times 10^4$ МЕ/мл ($1,25 \times 10^3/5,83 \times 10^5$ МЕ/мл), $p \leq 0,05$. Полученные результаты подтверждаются и исследованиями, проводимыми ранее [16]. При ХГВ на W4 медиана ВН снизилась в три с половиной раза и достигла $6,2 \times 10^4$ МЕ/мл ($1,15 \times 10^2/8,67 \times 10^5$ МЕ/мл).

Через три месяца терапии (W12) при ОГВ установлено стократное снижение медианы ВН ($p=0,04$) до $1,23 \times 10^3$ МЕ/мл ($1,12 \times 10^2/2,73 \times 10^3$ МЕ/мл). В то же время при ХГВ у 86,0% пациентов ВН снизилась до неопределяемого уровня, у оставшихся 16,0% ($n=12$) составила $9,5 \times 10^2$ МЕ/мл ($1,04 \times 10^2/1,15 \times 10^3$ МЕ/мл).

Через полгода терапии (W24) у пациентов с ОГВ ДНК ВГВ в плазме крови не определялась, и в 27,5% ($n=12$) случаев была достигнута сероконверсия по HBsAg. У пациентов с ХГВ вирусологический ответ был получен в 91,5% случаев, а медиана ВН у оставшихся 8,5% ($n=9$) пациентов составила $3,4 \times 10^2$ МЕ/мл ($1,1 \times 10^2/5,8 \times 10^2$ МЕ/мл).

В ходе анализа результатов лабораторного обследования пациентов с ОГВ на W32 ДНК ВГВ в плазме крови не определялась ни у кого из них, кроме того, в 100% случаев произошла сероконверсия по HBsAg. По данным литературы, достижение сероконверсии HBsAg-HbsAb подтверждает эффективность проводимой этиотропной терапии и выздоровление пациента после последующей консолидирующей шестимесячной терапии [18, 19].

При хроническом течении заболевания вирусологический ответ достигнут на W36 в 100% случаев независимо от применяемого препарата, что служит критерием эффективности проводимой этиотропной терапии [11].

Таким образом, у всех пациентов, независимо от формы течения ГВ и инфицирования «мутантным» или «диким» штаммом ВГВ, было достигнуто снижение ВН до неопределяемого уровня. Следовательно, наличие pre-core/core-мутаций не влияет на эффективность терапии, что совпадает с данными других исследований, проведенных ранее [17, 18].

Установлено, что на W52 у 6,7% ($n=7$) пациентов с ХГВ на фоне проводимого лечения разви-

лся ВП, что обусловлено развитием мутаций вируса, приводящих к лекарственной резистентности [8, 14]. По результатам нашего исследования установлено, что ВП развивался в разные сроки терапии в период с W52 по W364, но максимальное число случаев пришлось на W104 – 41,2% ($n=14$) и W260 – 12,5% ($n=5$). Всего ВП развился у 34 пациентов (32,1%), из них в 22 случаях он был связан с приемом телбивудина, а в 12 – энтекавира, однако разница не была достоверной ($p>0,05$). Следует отметить, что максимальный уровень ВН в момент ВП составил $2,76 \times 10^6$ МЕ/мл, а у 26,5% пациентов ($n=9$) данный показатель не превышал $2,0 \times 10^3$ МЕ/мл. Изменение ВН и биохимических анализов крови при ВП представлено в таблице.

У 67,9% пациентов ВП не зарегистрирован и терапия продолжилась. Установлено, что на фоне приема НА произошло снижение доли пациентов с F1 (с 22,9 до 14,3%) и с F3 (с 5,7 до 0), что свидетельствовало о регрессии фиброза печени. После завершения лечения у большинства обследованных пациентов (91,7%) фибротические изменения в ткани печени отсутствовали или были минимальными. Известно, что терапия ХГВ с использованием препаратов НА не только предупреждает прогрессирование фиброза печени, но и способствует его регрессии [20].

Средняя продолжительность терапии ХГВ составила $190,1 \pm 77,7$ недель и на момент ее завершения у 71 пациента был достигнут неопределяемый уровень ВН при положительном HBsAg.

Установлено, что у всех пациентов, независимо от формы ГВ, на момент завершения терапии активность цитолиза и уровень общего билирубина сохранялись в пределах нормальных значений.

С целью оценки эффективности этиотропной терапии и установления исхода заболевания после ее завершения пациенты с ОГВ наблюдались на протяжении пяти лет и с ХГВ – шести лет. Ежегодно проводились объективный осмотр, а также лабораторные и инструментальные исследования. На всех этапах наблюдения в сыворотке крови обследуемых с ОГВ серологические маркеры ВГВ (HBsAg, HBeAg, анти-HBe) были отрицательными, с сохранением анти-HBs. ДНК ВГВ в плазме крови отсутствовала в 100%

Таблица. – Изменение показателей лабораторных данных при вирусологическом прорыве
Table. – Changes in laboratory indicators during virological breakthrough

Показатель	Среднее значение, $M \pm SD$		P
	Пациенты с ВП ($n=34$)	Пациенты без ВП ($n=72$)	
ВН, МЕ/мл	$2,6 \times 10^5 \pm 7,4 \times 10^4$	не определяется	-
АлАТ, Ед/л	$40,1 \pm 27,6$	$31,9 \pm 25,9$	0,05
АсАТ, Ед/л	$44,0 \pm 26,7$	$33,2 \pm 22,7$	0,03
Общий билирубин, мкмоль/л	$33,9 \pm 16,9$	$14,7 \pm 7,2$	0,0001

случаев. Активность АлАТ/АсАТ, определяемая на всех визитах, оставалась в пределах референсных значений. При проведении непрямо́й эластометрии печени признаки фибротических изменений отсутствовали.

У пациентов с ХГВ через полгода после отмены терапии в 89,7% случаев развился вирусологический рецидив, однако медианы ВН в разные сроки наблюдения не превышали $2,5 \times 10^3$ МЕ/мл, а также отсутствовало прогрессирование фиброза печени до F3-F4, что не требовало, на наш взгляд, возобновления этиотропной терапии. Через два года наблюдения число пациентов с рецидивом увеличилось, составив в общей сложности 95,6%. Увеличения активности АлАТ и уровня общего билирубина за весь период наблюдения выше референсных значений не наблюдалось.

В настоящее время проводится разработка новых препаратов, способных воздействовать на все этапы жизненного цикла ВГВ, тем самым обеспечивая полное выздоровление пациента с ХГВ. К новым терапевтическим направлениям относят вакцино-, иммуно-, ссДНК- и локус-те-

рапию [21, 22, 23]. Но это терапия будущего.

Выводы

Использование НА в качестве этиотропной терапии тяжелого течения ОГВ способствует предотвращению развития летальных исходов и перехода заболевания в хроническую форму. Длительное диспансерное наблюдение пациентов подтвердило их полное выздоровление.

При ХГВ (НВеАг – отрицательный) после отмены терапии через шесть месяцев в 89,7% случаев развился рецидив, однако уровень ВН был менее 2000 МЕ/мл и степень выраженности фиброза печени была минимальной (F1-F2), что не требовало возобновления терапии. Таким образом, пациенты с клиническим рецидивом после отмены терапии подлежат диспансерному наблюдению с возобновлением терапии при увеличении ВН до 4 log10 и прогрессировании фиброза печени.

Активная разработка новых подходов к терапии ХГВ позволит добиться эрадикации ВГВ и регламентировать сроки проведения терапии в будущем.

References

- World Health Organization. Globalnaja strategija sektora zdravooohranenija po virusnomu gepatitu 2016-2021 na puti k likvidacii virusnogo gepatita [Internet]. Available from: <https://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep-ru/> (Russian).
- Mikhaylov MI, Yushchuk ND, Malinnikova EYu, Kyuregyan KK, Isaeva OV, Znoyko OO, Klimova EA. Proekt programmy po kontrolju i likvidacii virusnyh gepatitov kak problemy obshhestvennogo zdorovja v Rossijskoj Federacii [The design of the program for control and elimination of viral hepatitis as public health problem in the Russian Federation]. *Infekcionnye bolezni: novosti, mnenija, obuchenie* [Infectious diseases: news, views, education]. 2018;7(2):52-58. doi: 10.24411/2305-3496-2018-12005. (Russian).
- Poljanina AV, Bystrova TN. Molekuljarno-epidemiologičeskaja harakteristika virusa gepatita B v uslovijah massovoj vakcinoprofilaktiki [Molecular and epidemiological characteristics of hepatitis B virus in conditions of mass vaccine prophylaxis]. *Zhurnal Medial* [Journal Medial]. 2019;24(2):10-39. doi: 10.21145/2225-0026-2019-2-10-39. (Russian).
- Nguyen MH, Wong G, Gane E, Kao JH, Dusheiko G. Hepatitis B Virus: Advances in Prevention, Diagnosis, and Therapy. *Clin Microbiol Rev*. 2020;33(2):e00046-19. doi: 10.1128/CMR.00046-19.
- Zampino R, Sagnelli C, Boemio A, Sagnelli E, Coppola N. Treatment of chronic HBV infection in developing countries. *Ann Hepatol*. 2016;15(6):816-823. doi: 10.5604/16652681.1222096.
- Soriano V, Barreiro P, Cachay E, Kottlil S, Fernandez-Montero JV, de Mendoza C. Advances in hepatitis B therapeutics. *Ther Adv Infect Dis*. 2020;7:2049936120965027. doi: 10.1177/2049936120965027.
- Mehta P, Reddivari AKR. Hepatitis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554549/>
- Zaitsev IA, Novak IM, Zaitseva OYe, Kirilenko VT. Genotipy HBV i protivovirusnaja terapija gepatita B [HBV genotypes and antiviral therapy of hepatitis B]. *Aktualnaja infekciologija* [Actual infectology]. 2019;7(4):189-195. doi: 10.22141/2312-413x.7.4.2019.178879. (Russian).
- Alexopoulou A, Vasilieva L, Karayiannis P. New Approaches to the Treatment of Chronic Hepatitis B. *J Clin Med*. 2020;9(10):3187. doi: 10.3390/jcm9103187.
- Efremova OS, Yurin OG. Sravnitel'naja harakteristika osnovnyh mezhdunarodnyh i nacionalnyh rekomendacij po lečeniju hroničeskogo gepatita B [Comparative characteristics of major international and national guidelines for the treatment of chronic hepatitis B]. *Epidemiologija i infekcionnye bolezni. Aktualnye voprosy* [Epidemiology and infectious diseases. Current items]. 2016;2(2):48-57. (Russian).
- EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67(2):370-398. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021.
- Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Brown RS Jr, Bzowej NH, Wong JB. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560-1599. doi: 10.1002/hep.29800.
- Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, Chen DS, Chen HL, Chen PJ, Chien RN, Dokmeci AK, Gane E, Hou JL, Jafri W, Jia J, Kim JH, Lai CL, Lee HC, Lim SG, Liu CJ, Locarnini S, Al Mahtab M, Mohamed R, Omata M, Park J, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int*. 2016;10(1):1-98. doi: 10.1007/s12072-015-9675-4.
- Esaulenko EV, Sukhoruk AA. Transplantacija pečeni v detskom vozraste i u vzroslyh [Liver transplantation in children and adults]. *Pediatr* [Pediatrician]. 2015;6(3):98-103. (Russian).
- Abd El Aziz MA, Sacco R, Facciorusso A. Nucleos(t) ide analogues and Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: A literature review. *Antivir Chem Chemother*. 2020;28:2040206620921331. doi: 10.1177/2040206620921331.
- Prima EN, Novak KE, Esaulenko EV, Ivanova NV, Alekseeva MV. Kliničeskaja znachimost molekuljarno-genetičeskogo issledovanija genoma virusa pri ostrom virusnom gepatite B [The clinical significance of molecular genetic research of the virus genome in acute viral hepatitis B]. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta* [Vestnik NovSU]. 2019;113(1):60-65. doi: 10.34680/2076-8052.2019.1(113).60-65. (Russian).

17. Ellaeva EA, Poretskova EA, Pisareva MA, Alikyan AU, Galbreikh RB, Grudin MP, Yesaulenko EV. Genotipicheskaja harakteristika virusa gepatita B u hronicheski inficirovannyh bolnyh [Genotypic characteristics of viral hepatitis in chronically infected patients]. *Dalnevostochnyj Zhurnal Infekcionnoj Patologii* [The Far Eastern Journal of Infectious Pathology]. 2009;15(15):55-58. (Russian).
18. Priima EN, Alekseeva MV, Ivanova NV. Vlijanie mutacij v PRE-CORE oblasti genoma virusa gepatita B na effektivnost terapii ostrogo gepatita B. In: Gorodin VN, Zhukova LI, Lebedev PV, editors. *Socialno-znachimye i osobo opasnye infekcionnye zabojevanija. Materialy V Vserossijskoj mezhdisciplinarnoj nauchno-praktičeskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem*; 2018 Oct 30 - Nov 2; Sochi. Krasnodar: OOO «Tipografija B+»; 2018. p. 195-197. (Russian).
19. Corrêa ASM, Lamarão LM, Vieira PCM, de Castro RBH, de Almeida NCC, de Castro JAA, de Lima MSM, Palmeira MK, Meireles ALLP, Burbano RR. Prevalence, incidence and residual risk of transfusion-transmitted HBV infection before and after the implementation of HBV-NAT in northern Brazil. *PLoS One*. 2018;13(12):e0208414. doi: 10.1371/journal.pone.0208414.
20. Esaulenko EV, Nikitina OE, Poreckova EA, Pisareva MM. Virusnaja nagruzka pri hronicheskom gepatite B: korrelyacii s laboratorno-morfologičeskimi pokazateljami. *Zhurnal infektologii*. 2012;4(2):67-72.
21. Bertolotti A, Le Bert N. Immunotherapy for Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Gut Liver*. 2018;12(5):497-507. doi: 10.5009/gnl17233.
22. Easterbrook PJ, Roberts T, Sands A, Peeling R. Diagnosis of viral hepatitis. *Curr Opin HIV AIDS*. 2017;12(3):302-314. doi: 10.1097/COH.0000000000000370.
23. Wooddell CI, Gehring AJ, Yuen MF, Given BD. RNA Interference Therapy for Chronic Hepatitis B Predicts the Importance of Addressing Viral Integration When Developing Novel Cure Strategies. *Viruses*. 2021;13(4):581. doi: 10.3390/v13040581.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Финансирование данной работы не проводилось.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Сведения об авторах:

Приима Екатерина Николаевна, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ; e-mail: priima-e@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-2997-0890

Бушманова Анастасия Дмитриевна, канд. мед. наук, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ, ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора; e-mail: nastya1089@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5010-7856

Новак Ксения Егоровна, канд. мед. наук, доц., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ; e-mail: kseniya.novak@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9633-4328

Есауленко Елена Владимировна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ, ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора; e-mail: eve-gpmu@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3669-1993

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. No financial support has been provided for this work.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Information about authors:

Priima Ekaterina Nikolaevna, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; e-mail: priima-e@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-2997-0890

Bushmanova Anastasia Dmitrievna, PhD (Medicine), Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg Pasteur Institute; e-mail: nastya1089@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5010-7856

Novak Kseniya Egorovna, PhD (Medicine), Associate Professor, St. Petersburg State Pediatric Medical University; e-mail: kseniya.novak@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9633-4328

Esaulenko Elena Vladimirovna, PhD, MD (Medicine), Professor, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg Pasteur Institute; e-mail: eve-gpmu@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3669-1993

Поступила: 03.05.2021

Принята к печати: 15.05.2021

Received: 03.05.2021

Accepted: 15.05.2021