

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

© ПОЛУЭКТОВА В.Б., ВОЛЧКОВА Е.В., 2016

УДК 616.36-002-022:578.891]-078-08

Полуэктова В.Б., Волчкова Е.В.

ДЛИТЕЛЬНОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ. ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ В: ОТ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА ДО ВЫБОРА ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, 119992, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1

Терапия вирусного гепатита В на современном этапе зависит от стадии заболевания, активности вирусного процесса, степени выраженности фиброза в ткани печени и наличия сопутствующих патологических процессов. Известно, что высокий уровень фиброза клеток печени в сочетании с вирусными процессами благоприятен для формирования гепатоцеллюлярной карциномы. Под нашим наблюдением более 5 лет находится пациентка с ВГВ и высоким уровнем фиброза: от острого периода заболевания до настоящего момента. Длительная противовирусная терапия позволила значительно снизить уровень фиброза, однако, несмотря на длительное использование современных противовирусных препаратов, мы дважды наблюдали «вирусный прорыв», что потребовало остановки лечения.

Ключевые слова: острый гепатит В, хронический гепатит В, противовирусная терапия, «вирусный прорыв», пегинтерфероном альфа-2а, энтекавир.

Для цитирования: Полуэктова В.Б., Волчкова Е.В. Длительное клиническое наблюдение. Вирусный гепатит В: от постановки диагноза до выбора тактики лечения в различные периоды заболевания. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2016; 21 (1): 58-63. DOI: 10.17816/EID40918

Poluektova V.B., Volchkova E.V.

LONG-TERM CLINICAL OBSERVATION. VIRAL HEPATITIS B: FROM DIAGNOSIS TO TREATMENT SELECTION IN DIFFERENT PERIODS OF ILLNESS

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8/2, Trubetskaya St., Moscow, Russian Federation, 119121

Therapy for viral hepatitis B at the present stage depends on the stage of the disease, activity of the viral process, the extent of liver tissue fibrosis and concomitant pathological processes. The high level of liver cells fibrosis in combination with viral processes are known to promote the formation of hepatocellular carcinoma. Under our supervision over 5 years there is the patient with HBV infection and high levels of fibrosis: from the acute period of diseases till now. Performing long-term antiviral therapy allowed to significantly reduce the level of fibrosis, however, despite the prolonged use of modern antivirals, we have twice watched "viral breakthrough", that necessitated stopping treatment.

Keywords: acute hepatitis B; chronic hepatitis B; antiviral therapy (AVT); "viral breakthrough"; Peginterferon Alfa-2A; Entecavir.

For citation: Poluektova V.B., Volchkova E.V. Long-term clinical observation. viral hepatitis B: from diagnosis to treatment selection in different periods of illness. *Epidemiologiya i Infektsionnyye Bolezni. (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian journal)* 2016; 21(1): 58-63. (In Russ.). DOI: 10.17816/EID40918

For correspondence: *Viktoriiia B. Poluektova* – MD, PhD, Associate Professor, Department of Infectious Diseases, e-mail: viktoriya211@mail.ru, infection_mma@mail.ru

Information about authors: *Volchkova E.V.*, <http://orcid.org/0000-0003-4581-4510>

Received 16.12.15

Более 350 млн человек в мире инфицированы вирусом гепатита В. По статистическим данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Федерального центра гигиены и эпидемиологии по РФ, за 2014 г. впервые выявленный острый вирусный гепатит (ОВГ) составил 1822 случая (1,27 на 100

тыс.), хронический гепатит В (ХВГВ) впервые зарегистрированный – 16123 (11,26 на 100 тыс.), а носительство HBs Ag – 22889 (15,98 на 100 тыс.) [1]. Несмотря на хорошо поставленную профилактическую работу, заболеваемость ВГВ за последние 5 лет сохраняется на стабильно высоком уровне. В 2014 г. в России были приняты «Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом В» [2]. Корректный и полноценный сбор эпидемиологических данных, комплексное

Для корреспонденции: *Полуэктова Виктория Борисовна*, канд. мед. наук, доцент каф. инфекционных болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, e-mail: viktoriya211@mail.ru, infection_mma@mail.ru

клинико-лабораторное обследование пациента при первичном обращении позволяет правильно трактовать диагноз: «острый ВГ», «хронический ВГВ», «носительство HBs-антигена. Своевременно начатая терапия позволяет предупредить на ранних сроках заболевания возможные причины развития хронических форм и отдаленных последствий ВГВ.

Под нашим наблюдением (более 5 лет) с декабря 2010 г. находится пациентка К. 1968 года рождения (42 года на момент обращения). Анамнез болезни: заболела в начале сентября 2010 г., когда отметила дискомфорт и боль в животе, отрыжку пустым воздухом, тошноту, периодическое потемнение мочи. При обследовании по месту жительства впервые обнаружен HBsAg и анти-HBc IgG, в биохимическом анализе крови АЛТ 82 Ед/л (норма 0–35 Ед/л) и АСТ 49 Ед/л (норма 0–38 Ед/л), остальные показатели соответствовали возрастной норме, количественное определение вируса гепатита В составило менее 108 коп/мл. УЗИ органов брюшной полости выявило спленомегалию (12 × 6 см). В поликлинике по месту жительства поставлен диагноз ХВГВ, предложена терапия пегилированным интерфероном, от которой она отказалась. Самочувствие пациентки прогрессивно ухудшалось: беспокоила нарастающая слабость, постоянная боль в эпигастрии; присоединилась рвота до 2–3 раз в сутки, выраженная психоэмоциональная лабильность, раздражительность, плохой сон. 29.11.10 сделана магнитно-резонансная спиральная компьютерная томография (МСКТ) органов брюшной полости, по результатам которой объемных образований не выявлено; имела место застойная дискинезия желчевыводящих протоков, холестериновые конкременты желчного пузыря, подострый панкреатит, мочекаменная болезнь с наличием микролитов в чашечках справа. По фиброэластографии диагностирован фиброз F3 по шкале Metavir. Фиброакти-тест показал уровень фиброза F1, стеатоза 0. По данным ЭГДС диагностирован эрозивный гастрит (*H. pylori* +), рефлюкс эзофагит, варикозное расширение вен нижней трети пищевода (ВРВП) 1 ст. В динамике в биохимическом анализе крови отметили нарастание трансаминаз до 30 норм, увеличение общего билирубина до 53,7 мкмоль/л (норма 3,4–20,5 мкмоль/л), а прямого до 37,2 мкмоль/л (норма менее 8,6 мкмоль/л). Вирусная нагрузка выросла более чем 108 коп/мл, что соответствует высокому уровню виремии. Определен D-генотип вируса гепатита В. HBsAg в количественном определении составил 7356 МЕ/мл, HBeAg⁺, аHBe⁺. В общем анализе крови имела место лейкопения до $2,9 \times 10^9$ /л (норма $4,5–11 \cdot 10^9$ /л), формула крови: п/я 1%, с/я 56%, лимфоциты 33%, моноциты 9%, тромбоциты 185 тыс/мкл (норма 150–400 тыс/мкл).

Для уточнения диагноза и выбора тактики лечения пациентка обращалась за консультацией на кафедру инфекционных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в декабре 2010 г. Из дополнительно собранного эпиданамнеза было уточнено: работает педагогом в школе, ежегодно проходила диспансеризацию, сдавала все необходимые анализы, последнее обследование проводилось в мае 2010 г., ранее вирусными гепатитами не болела. В июле 2010 г. делала маникюр в салоне, других парентеральных вмешательств не было, дома на момент обращения все здоровы, что было подтверждено клинико-лабораторным обследованием. В анамнезе: редкие простудные заболевания, хронический хеликобактерный гастрит, хронический панкреатит, мочекаменная болезнь, эндометриоз, аденомиоз, аднексит, хронический сальпингоофорит, поликистоз яичников, гиперфункция щитовидной железы, 2 беременности и 2 родов, последние в 2003 г.

12.12.10 с диагнозом: «Острый вирусный гепатит В (по МКБ-10 код В 16), хронический хеликобактерный гастрит в стадии обострения, реактивный панкреатит» госпитализирована во 2 КИБ. При поступлении предъявляла жалобы на сильную слабость, быструю утомляемость, головокружение, тошноту, частые позывы на рвоту, отсутствие аппетита, постоянные боли в эпигастрии режущего характера, отсутствие сна, раздражительность, плаксивость. Объективно: состояние средней тяжести. Видимые слизистые и кожные покровы субиктеричны, сыпи нет, отмечена гематома в области локтевого сгиба в месте забора крови. Со стороны легочной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной системы без патологии. Пищеварительная система: язык с белым налетом, живот умеренно вздут, боль при пальпации в эпигастриальной области, край печени плотный +2 см (по Курлову 11–10–7 см), чувствителен, задержка стула 3 дня. Селезенка пальпировалась, размером 12 × 7 см. Менингеальные знаки отсутствовали, эмоционально лабильна, раздражительна, сон поверхностный не глубокий, в пространстве и времени ориентирована. Имел место легкий тремор пальцев рук, красный дермографизм. Грубой неврологической симптоматики не выявлено. Результаты анализов за время лечения в стационаре приведены в табл. 1.

Маркеры вирусных гепатитов: HBsAg + и анти-HBc IgM+, аHBe +, анти-HDV IgM и анти-HDV IgG отрицательны, анти-HCV и анти-HAV IgM не обнаружены. Кровь на антитела к ВИЧ и сифилису отрицательна.

Уровень протромбинового индекса при поступлении в стационар 69%, в последующем колебался от 77 до 94%. Электрофорез белков сыворотки крови при поступлении соответствовал характерным изменениям при остром вирусном гепатите:

Результаты анализов за время лечения в стационаре

Дата/ норма	Общий белок	Общий билирубин	Пр. билир	АЛТ	АСТ	ЩФ	ГГТ	Глюкоза	Мочевина	Креатинин
	65–68 г/л	3,4–20,5 мкмоль/л	до 8,6 мкмоль/л	0–40 Ед/л	0–40 Ед/л	40–150 Ед/л	0–40 Ед/л	3,3–5,5 ммоль/л	1,7–8,3 ммоль/л	0–124 мкмоль/л
11.12	59	45	27	1660	1641	125	77	4,2	3,0	62
13.12	63	51	25	1862	1668	145	86	4,2	2,8	72
20.12	64	38	18	873	507	93	171	3,9	2,4	56

незначительная дисглобулинемия, на счет снижения синтеза альбумина. Белковые фракции в крови представлены в табл. 2. Гемограмма и общий анализ мочи без отклонений от возрастной нормы.

Проведена стандартная патогенетическая терапия соответствующая «Рекомендациям МЗ РФ по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом В» [2]: дезинтоксикационная терапия глюкозосолевыми растворами внутривенно капельно, базисная терапия – спазмолитики, аскорбиновая кислота, рибоксин, викасол, аскорутин, лактулоза. Учитывая обострение сопутствующего заболевания (гастрита) и риск развития холестаза назначен ампициллин 1 г 4 раза в сутки и ранитидин 150 мг в сутки 5 дней с последующей сменой на омепразол 20 мг в сутки.

На фоне лечения отмечалась стойкая положительная динамика. Самочувствие улучшилось, симптомы обострения гастрита были купированы, границы печени уменьшились и соответствовали (9–8–7 см) + 0,5 см от края реберной дуги. При выписке сохранялась легкая краевая субиктеричность склер. Значительно снизилась неврологическая симптоматика: тремора отсутствовал, сон нормализовался, сохранялась психоэмоциональная лабильность. На 12-е сутки для дальнейшего наблюдения и лечения пациентка была выписана в поликлинику по месту жительства. Показанием для назначению ПВТ при HBe Ag негативном ХВГВ является вирусная нагрузка > 2000 МЕ/мл и индекс гистологической активности или фиброза печени > 1 балла по шкале Метамир, при этом уровень АЛТ может быть умеренно повышен или нормален [2]. Известно, что клиническое течение

и исход ВГВ зависит от генотипа ВГВ. ХВГВ, вызванный вирусом генотипа D, имеет наиболее высокий риск прогрессирования [3, 4]. По современным стандартам терапии HBe Ag негативным пациентам может быть назначена интерферонотерапия на 48-недельный курс. Частота ремиссии после сероконверсии по HBeAg, а также спонтанной элиминации HBsAg выше у пациентов с генотипом А, чем с генотипами С и D. Преимуществом интерферонотерапии является отсутствие генотипической резистентности [4, 5]. Учитывая изначально неблагоприятные прогностические факторы у пациентки: высокий уровень фиброза (F3 по шкале Метамир) в дебюте ОВГВ, генотип вируса D, сохраняющуюся высокую вирусную нагрузку – через 4 мес после выписки из стационара была назначена противовирусная терапия (ПВТ) пегинтерфероном альфа-2а (40 кДа) в дозе 180 мкг в/м – препарат первой линии. До старта терапии нами было проведено необходимое комплексное дообследование пациентки: ПЦР DNA составил $3,2 \cdot 10^3$ коп/мл, HBe Ag «-», аHBe «+», антинуклеарные и антимиохондриальные антитела не обнаруживались. Общий и биохимический анализ крови, гормоны щитовидной железы и антитела к ним соответствовали норме, белоксинтетическая функция печени сохранна. Следовательно, противопоказаний для назначения терапии не было. Лечение переносила удовлетворительно, субъективно отмечалась слабость и субфебрильный подъем температуры в день инъекций. С 4-й недели и на протяжении всего курса терапии наблюдался рост АЛТ максимально до 60 МЕ (норма 0–35 Ед/л), лейкопения до $1,79 \cdot 10^9$ /л (норма $4,0–8,8 \cdot 10^9$ /л) и лимфоцитоз до 58% (норма 19–37%), тромбоцитопения до 85 тыс. в 1 мкл (норма 180–320 тыс. в мкл). Через 8 нед от начала ПВТ впервые был зарегистрирован отрицательный результат ПЦР в количественном определении. Однако на 16-й неделе ПВТ вновь был обнаружен низкий уровень вирусной нагрузки в крови (менее 750 коп. в 1 мл), что было расценено как вирусный прорыв. В связи с чем ПВТ изменена: пегинтерфероном альфа-2а отменен и назначен энтекавир (нуклеозидный аналог) в дозе 1 мг ежедневно, обладающий высокой противовирусной активностью и высоким

Таблица 2

Белковые фракции в крови

Норма, %	Результат, %
Альбумины 51,5–69,5	44,33
Альфа-1 3,5–6,0	2,88
Альфа-2 6,9–10,5	8,58
Бета 7,3–13,0	8,69
Гамма 12,8–19,0	30,51
А/Г 1,2–2	0,97

Пациентка К., 47 лет									
Маникюр июль 2010 г.		2010 сентябрь	2010 декабрь	2011 апрель	2011 июнь	2011 август	2011 октябрь	2014 декабрь	2015 март
Тошнота									
Рвота		++	+++	Пегасис ↓	Энтекавир ↓				
Слабость									
Желтуха							ВРВП отс		
Абдоминалгии				ВРВП 1 ст.					
Гепатоспленомегалия									
Эмоциональная лабильность									
Нарушение сна		++	+++						
Маркеры HBV	HBsAg								
	ME/мл	+	7356	1991	-	+	-	2201	2363
	HBcor IgG	+	+	+	+	+	+	отр	
	HBcor IgM		+						
	aHBe		+	+	+	+	+	+	+
	HBV ДНК коп/мл	10 ⁸ Генотип Д			3,2*10 ³	отр	750		+
АЛТ, ед/л		2 N	47 N	N	1,5N	1,5N	N	N	N
Билирубин (N)		N	2.5 N		N		N	N	N
Фиброэластография по Метавир		11,8 КПа - F ₃				11,6 КПа - F ₃		6,7 КПа-F ₁	
Фиброактитест		F ₁ A ₀			F ₁ A ₀				
Диагноз		ОВГВ, гастрит H+			ХВГВ				
Лечение		Базисная патогенетическая терапия			Пегасис 180 мкг		Энтекавир 0,5 мг/сут, 3 года 4 мес		

Динамика заболевания и терапия.

барьером резистентност. [4, 6]. Известно, что генотип ВГВ не влияет на вирусологический ответ при использовании нуклеозидных аналогов [7]. Данная дозировка была выбрана в связи с тем, что у пациентки был отмечен вирусный прорыв на предшествующей терапии и имел место высокий риск формирования цирроза печени (ЦП). Переносимость препарата была хорошая. С 4-й недели терапии полностью нормализовались все лабораторные показатели, вирус в количественном определении ПЦР отсутствовал. Через 2 года от начала терапии впервые зарегистрировано снижение активности фиброза, по результатам фиброэластометрии уровень фиброза составил F2–F1 по Метавир, а фиброактитест показал F1A0. В тот же период по

данным ЭГДС ВРВП не регистрировалось. Отсутствие вируса более 2 лет на фоне лечения, в том числе при исследовании ультрачувствительным методом, и регресс фиброза позволили снизить дозу препарата до 0,5 мг ежедневно. До ноября 2014 г. проводилось постоянное плановое мониторирование лабораторных показателей и выполнялись необходимые инструментальные исследования (УЗИ и МСКТ брюшной полости, ЭГДС, фиброэластография). За время терапии в общем анализе крови постоянно отмечалась умеренная лейкопения до $3,3 \cdot 10^9/\text{л}$ (норма $4,0\text{--}8,8 \cdot 10^9/\text{л}$), при сохранении нормальных соотношений элементов белой крови по формуле. Остальные контролируемые показатели, в том числе биохимические,

были стабильны и не выходили за пределы референтных значений. Вирус в периферической крови не регистрировался, HBs Ag ^{«+»}, HBe Ag ^{«-»}, aHBe ^{«+»}, aHBs ^{«-»}, по результатам фиброэластометрии 6,7 КПа, что соответствовало F1 уровню фиброза по шкале Метавир. Пациентка чувствовала себя удовлетворительно, терапию переносила хорошо. В декабре 2014 г. при очередном плановом обследовании мы регистрируем положительный результат в качественном определении вируса, уровень HBs Ag в количественном определении составил 2201 МЕ/мл (норма менее 0,05 МЕ/мл). Терапия отменена. Через 3 мес в анализах уровень HBs Ag в количественном определении равен 2363 МЕ/мл, через 6 мес – 2104, а ПЦР в количественном определении ДНК 540 коп/мл или 320 МЕ/мл и $1,1 \cdot 10^3$ коп/мл или $1,8 \cdot 10^3$ МЕ/мл соответственно. Остальные контролируемые показатели крови полностью нормализовались. Самочувствие пациентки стабильно удовлетворительное. Результаты терапии представлены на схеме.

Определение тактики лечения больных ВГВ включает решение вопроса о необходимости назначения ПВТ и ее длительности. Доказано, что длительная ПВТ не только приостанавливает развитие фиброза печени, но и стимулирует его регресс [8]. Подавление репликации вируса способствует восстановлению равновесия процессов фибриногенеза и фибринолиза и препятствует прогрессированию ЦП и снижает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). [3, 9]. Известно, что частота формирования ЦП и развития осложнений у больных с ХВГВ на фоне ПВТ, при достижении вирусологического ответа достоверно ниже. [4, 10, 11, 12]. Риск развития ЦП у нашей пациентки высокий. Что подтверждают исследования, проведенные в ранние сроки заболевания: изначально высокий уровень фиброза ткани печени (фиброз F3 по фиброэластографии) в сочетании с варикозно-расширенными венами пищевода 1 ст. Известно, что при острых воспалительных процессах в печени показатели фиброэластометрии могут быть высокими и считаются недостоверными. Однако в данном случае эти показатели оставались стабильно высокими более 2 лет от начала вирусного процесса, в том числе в тот момент, когда на фоне ПВТ была достигнута авиремия и нормализация биохимических показателей, отвечающих за репаративные процессы в ткани печени. Таким образом, мы можем предполагать, что имела место высокая степень фиброза ткани печени в дебюте вирусного процесса. От проведения диагностической пункционной биопсии пациентка категорически отказалась.

Отсутствие вируса, в том числе и при неоднократном исследовании ультрачувствительным методом реал-тайм, на протяжении проводимой те-

рапии нуклеозидным аналогом позволило достичь хороших результатов обратного развития уровня фиброза ткани печени, что подтверждено неинвазивными методами исследования (фиброэластографией), стабильно низким уровнем показателей биохимической активности печеночных трансаминаз, полноценной белоксинтетической функцией печени и фиброакти-тестом. Хорошая переносимость препарата, достаточная противовирусная активность и высокий уровень генетического барьера, а также отсутствие побочных лабораторно – клинических симптомов позволили использовать препарат длительно [13]. К сожалению, спустя 3 года и 4 мес мы наблюдаем у данной пациентки второй вирусологический прорыв, т. е. формирование резистентных к этекавиру штаммов. На данный момент терапия остановлена. В течение 3 мес количество HBs Ag незначительно изменилось, а вирусная нагрузка оценивалась как низкая. Однако, несмотря на стабильные показатели количества HBsAg, уровень вирусной нагрузки значительно вырос к концу 9-го месяца по окончании терапии. В то же время мониторируемые нами лабораторные показатели позволяют временно воздержаться от продолжения ПВТ на данный момент и дожидаться новых групп противовирусных препаратов.

Хотелось бы остановиться и на дополнительных фактах эпидемиологического анамнеза: профилактическая прививка мужу нашей пациентки была введена однократно в декабре 2010 г. только после постановки окончательного диагноза. В январе 2011 г. у него был диагностирован ОВГ В желтушная форма среднетяжелого течения. Лечение проходил в стационаре по месту жительства. Исход ОВГВ был благоприятный – выздоровление. Таким образом, несвоевременная и не полная вакцинация не предупреждает возможности заражения.

Анализируя представленный клинический случай, можно сделать вывод, что при риске развития ХВГ на фоне выраженного фиброза печени, реконвалесцентам ОВГ желателен назначение ПВТ в более ранние сроки. Требуется тщательный контроль вирусной нагрузки современными методами лабораторных анализов (реал-тайм) ежемесячно. Своевременная замена противовирусных препаратов позволяет длительно сохранять контроль над репликативной активностью вируса и отодвигает время наступления «вирусного прорыва». Многолетнее применение нуклеозидных аналогов удерживает репликацию вируса под контролем, тем самым способствует активизации репаративных процессов в ткани печени, снижению степени активности фиброза и как следствие предупреждает возможность развития ЦП. Стоит обратить внимание и на соотношение уровня HBsAg и вирусной нагрузки: вероятно количество HBsAg не может

полноценно и достоверно отвечать на вопросы репликативной активности вируса. Особо следует отметить необходимость обследования контактных лиц с больными ВГВ с обязательной последующей полноценной вакцинацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Форма 1 за январь–декабрь 2014. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Федеральный центр гигиены и эпидемиологии. *Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях*.
2. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом В. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014; XXIV (3).
3. Абдурахманов Д.Т. Противовирусная терапия и регресс фиброза печени при хроническом вирусном гепатите В. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2010; 1: 14–20.
4. Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О., Кареткина Г.Н. и соавт. *Вирусные гепатиты. Клиника, диагностика, лечение*. 2-е изд. М.: Геотар-Медиа; 2015. 29–38, 203–302.
5. Бакунин И.Г., Сандлер Ю.Г. Интерферонотерапия при хроническом гепатите В: за и против. *Клиническая фармакология и терапия. Приложение «Гепатологический форум»*. 2010; 1: 5–10.
6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Бараклюд; ЛСР 000035–010213.
7. *World Health Organization. Hepatitis B Fact sheet*, July 2012. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/> Accessed November 1, 2012
8. Chang T.T., Liaw Y.F., Wu S.S., Schiff E., Han K.-H., Lai L. et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010; 51 (2): 886–93.
9. Hosaka T., Suzuki F., Kobayashi M. et al. Long-term entecavir treatment reduced hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2013; 58 (1): 98–107.
10. Абдурахманов Д.Т., Отрашевская А.В. Энтекавир в лечении хронического гепатита В: многоцентровые рандомизированные исследования и реальная клиническая картина. *Терапевтический архив*. 2014; 11: 100–4.
11. Luo J., Li X., Wu Y., Lin G., Pang Y., Zhang X. Efficacy of entecavir treatment for up to 5 years in nucleos (t)ide-naïve chronic hepatitis B patients in real life. *Int. J. Med. Sci.* 2013; 10: 427–33.
12. Lin Chih-Lin, Kao Jia-Horng. Hepatitis B virus genotypes: Clinical relevance and therapeutic implications. *Curr. Hepatit. Rep.* 2013; 12: 124–32.
13. Кожевникова Г.М. Безопасность длительной терапии хронического гепатита В. *Инфекционные болезни. Репринт*. 2014; 2: 7–8.

REFERENCES

1. Form 1 January–December 2014. Federal service for surveillance in consumer rights protection and human welfare. Federal Center of hygiene and epidemiology. *Information about infectious and parasitic diseases*. (in Russian)
2. “Russian gastroenterological Association clinical recommendations and Russian society for the study of the liver for the diagnosis and treatment of adult patients with hepatitis b”. *Russkiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2014; XXIV (3). (in Russian)
3. Abdurakhmanov D.T. Antiviral therapy and regression of liver fibrosis in chronic viral hepatitis C. *Russkiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2010; 1: 14–20. (in Russian)
4. Yushchuk N.D., Klimov E.A., Znoyko O.O., Karetkina G.N. et al. *Viral hepatitis clinic diagnosis, treatment*. 2 Ed. Moscow: Geotar-Media; 2015: 29–38, 203–302. (in Russian)
5. Bakunin I.G., Sandler Yu.G. Interferonoterapiâ in chronic hepatitis b: for and against. Wedge. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. Prilozhenie “Geptologicheskii forum”*. 2010; 1: 5–10. (in Russian)
6. *Instructions for medical application of medicinal preparation Baraklud; LSR 000035–010213*. (in Russian)
7. *World Health Organization. Hepatitis B Fact sheet*, July 2012. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/> Accessed November 1, 2012
8. Chang T.T., Liaw Y.F., Wu S.S., Schiff E., Han K.-H., Lai L. et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010; 51 (2): 886–93.
9. Hosaka T., Suzuki F., Kobayashi M. et al. Long-term entecavir treatment reduced hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2013; 58 (1): 98–107.
10. Abdurakhmanov D.T., Otrashesvskaya A.V. Entecavir in the treatment of chronic hepatitis B: multicentric randomised trials and real clinical picture. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2014; 11: 100–4. (in Russian)
11. Luo J., Li X., Wu Y., Lin G., Pang Y., Zhang X. Efficacy of entecavir treatment for up to 5 years in nucleos (t)ide-naïve chronic hepatitis B patients in real life. *Int. J. Med. Sci.* 2013; 10: 427–33.
12. Lin Chih-Lin, Kao Jia-Horng. Hepatitis B virus genotypes: Clinical relevance and therapeutic implications. *Curr. Hepatit. Rep.* 2013; 12: 124–32.
13. Kozhevnikova G.M. Security long-term therapy for chronic hepatitis C. *Infektsionnye bolezni. Reprint*. 2014; 2: 7–8. (in Russian)

Поступила 16.12.15

Сведения об авторах:

Волчкова Елена Васильевна, доктор мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова