



Предикторы эффективности лечения хронического гепатита В аналогами нуклеоз(т)идов

Нгуен Т.Х.¹, Ильченко Л.Ю.^{1,2,4}, Мельникова Л.И.³, Кюрегян К.К.⁴, Гордейчук И.В.², Бондаренко Н.Л.³

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Россия)

² Федеральное государственное автономное научное учреждение «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов имени М.П. Чумакова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, поселение Московский, (домовладение 8, корпус 1, посёлок Института полиомиелита, г. Москва, 108819, Россия)

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая больница № 85 Федерального медико-биологического агентства», (ул. Москворечье, д. 16, г. Москва, 115409, Россия)

⁴ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», (Малый Казенный переулок, д. 5а, г. Москва, 105064, Россия)

Для цитирования: Нгуен Т.Х., Ильченко Л.Ю., Мельникова Л.И., Кюрегян К.К., Гордейчук И.В., Бондаренко Н.Л. Предикторы эффективности лечения хронического гепатита В аналогами нуклеоз(т)идов. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;212(4): 77–85. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-212-4-77-85

✉ Для переписки:

Нгуен Тхи Хань

drhanh@mail.ru

Нгуен Тхи Хань, аспирант кафедры госпитальной терапии имени Г.И. Сторожакова лечебного факультета
Ильченко Людмила Юрьевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии имени Г.И. Сторожакова лечебного факультета; ведущий научный сотрудник лаборатории моделирования иммунобиологических процессов
Мельникова Любовь Ивановна, к.м.н., руководитель Центра диагностики и лечения вирусных гепатитов
Кюрегян Карен Каренович, д.б.н., проф. РАН, ведущий научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов
Гордейчук Илья Владимирович, к.м.н., руководитель лаборатории моделирования иммунобиологических процессов
Бондаренко Наталья Леонидовна, Главный врач; главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике ФМБА России, к.м.н.

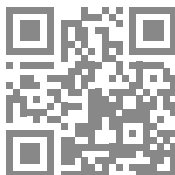
Резюме

Хроническая инфекция, вызванная вирусом гепатита В (HBV), остается глобальной проблемой здравоохранения. Пациенты с хронической HBV-инфекцией подвержены повышенному риску прогрессирования заболевания печени до цирроза и развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Основной целью терапии является улучшение качества жизни и выживаемости путем предотвращения прогрессирования заболевания до цирроза, ГЦК и смерти. Индукция долгосрочного подавления репликации HBV представляет собой важнейшую задачу текущих стратегий лечения, а клиренс поверхностного антигена гепатита В (HBsAg) является его оптимальной конечной точкой. Длительный прием мощных аналогов нуклеоз(т)идов (АН) с высоким барьером резистентности (энтекавира, тенофовира дизо-проксил фумарата или тенофовира алафенамида) является терапией выбора. Однако факторы, ассоциированные с ответами на противовирусную терапию (ПВТ) АН, не ясны и не были включены в рекомендации по лечению. Цель данного обзора — обобщить результаты исследований, оценивающих влияние факторов на эффективность ПВТ АН. В исследовании рассмотрена значимость исходных факторов до начала лечения (демографических, гистологических, вирусологических, биохимических), а также динамических изменений вирусной нагрузки и уровня HBsAg во время проведения ПВТ в предсказании эффективности лечения.

Ключевые слова: противовирусная терапия, предикторы, эффективность, вирусологический ответ, биохимический ответ, клиренс HBsAg, клиренс HBeAg

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: PINGYA



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-212-4-77-85>

Predictors of treatment efficacy with nucleos(t)ide analogues for chronic hepatitis B

T. H. Nguyen¹, L. Yu. Ilchenko^{1,2,4}, L. I. Melnikova³, K. K. Kyuregyan⁴, I. V. Gordeychuk², N. L. Bondarenko³

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, (1, Ostrovityanova street, Moscow, 117997, Russia)

² Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune and Biological Products of Russian Academy of Sciences, (Moscow settlement, Poliomyelitis Institute settlement, house 8, building 1, Moscow, 108819, Russia)

³ Clinical hospital № 85 FMBA of Russia, (16, Moskvorechye street, Moscow, 115409, Russia)

⁴ Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, (5a, Malyy Kazenny Lane, Moscow, 105064, Russia)

For citation: Nguyen T. H., Ilchenko L. Yu., Melnikova L. I., Kyuregyan K. K., Gordeychuk I. V., Bondarenko N. L. Predictors of treatment efficacy with nucleos(t)ide analogues for chronic hepatitis B. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;212(4): 77–85. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-212-4-77-85

✉ **Corresponding author:**

Nguyen Thi Hanh
drhanh@mail.ru

Thi-Hanh Nguyen, postgraduate department of Hospital Therapy named G. I. Storozhako of medical faculty;
ORCID: 0000–0003–0807–4736

Lyudmila Yu. Ilchenko, Doctor of Medical Sciences, professor, department of Hospital Therapy named G. I. Storozhakov; leading researcher, Laboratory of Modeling Immunobiological Processes; ORCID: 0000–0001–6029–1864

Lubov I. Melnikova, PhD, chief Center of Viral Hepatitis Treatment and Diagnostics; ORCID: 0000–0001–8703–1982

Karen K. Kyuregyan, Doctor of Biological Sciences, professor of the Russian Academy of Sciences, leading researcher of the Viral Hepatitis Laboratory; ORCID: 0000–0002–3599–117X

Ilya V. Gordeychuk, PhD, chief, Laboratory of Modeling Immunobiological Processes ORCID: 0000–0002–4551–7535

Natalya L. Bondarenko, Chief Physician; chief freelance specialist in therapy and general medical practice of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Ph.D.

Summary

Chronic hepatitis B virus (HBV) infection remains a global public health problem. Patients with chronic HBV infection are at increased risk of progression to cirrhosis and development of hepatocellular carcinoma (HCC). The primary goal of therapy is to improve quality of life and survival by preventing disease progression to cirrhosis, HCC, and death. Induction of long-term suppression of HBV replication represents the most important goal of current treatment strategies, and clearance of hepatitis B surface antigen (HBsAg) is its optimal endpoint. Long-term administration of potent nucleos(t)ides analogues (NA) with a high barrier to resistance (entecavir, tenofovir disoproxil fumarate, or tenofovir alafenamide) is the therapy of choice. However, factors associated with response to NA-based antiviral therapy (ART) are not clear and have not been included in treatment recommendations. The purpose of this review is to summarize the results of studies evaluating the influence of factors on the effectiveness of NA-based ART. The study examined the significance of baseline pre-treatment factors (demographic, histological, virological, biochemical) as well as dynamic changes in viral load and HBsAg levels during ART in predicting treatment efficacy.

Keyword: antiviral therapy, predictors, efficacy, virologic response, biochemical response, HBsAg clearance, HBeAg clearance

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

В настоящее время хроническая инфекция, вызванная вирусом гепатита В (HBV), остается глобальной проблемой общественного здравоохранения. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире насчитывается 296 миллионов человек, инфицированных HBV, что привело к более чем 820 000 смертей от цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) в 2019 году [1]. Распространенность хронического гепатита В (ХГВ) варьирует в разных географических регионах. Она наиболее высока в Западно-Тихоокеанском и Африканском регионах, где 6,2% и 6,1% населения страдает ХГВ [2].

В 2016 г. сектор ВОЗ по вирусным гепатитам предложил Глобальную стратегию, целью которой

явилось снижение к 2030 году всем мире числа новых случаев вирусных гепатитов В и С на 90% и смертности на 65% по сравнению с уровнем 2015 года [3]. Так достижение ликвидации гепатита В стало возможным благодаря наличию высокоэффективной недорогой вакцины, а также безопасной, эффективной противовирусной терапии (ПВТ), которая останавливает передачу вируса и прогрессирование заболевания печени [4].

В настоящее время ПВТ ХГВ включает альфа-интерферон (стандартный и пегилированный (ПЭГ-ИФН α) и аналоги нуклеоз(т)идов (АН) [5]. По сравнению с АН, преимущество терапии ИФН заключается в том, что она позволяет получить длительный иммунологический контроль с большей

частотой клиренса е-антигена (HBeAg), маркера повышенной инфекционности HBV, и поверхностного антигена HBV (HBsAg). Тем не менее, эффективность лечения ИФН вариабельна и зависит от многих факторов, таких как вирусная нагрузка, уровень аланиновой трансаминазы (АЛТ) в сыворотке, генотип HBV, пол и возраст [5]. Кроме этого, этот выбор лечения ограничен необходимостью подкожных инъекций, низкой переносимостью, высоким риском побочных явлений и рядом противопоказаний, вследствие чего ИФН не используется широко в лечении. АН, которые ингибируют активность домена обратной транскриптазы вирусной полимеразы, эффективны в подавлении вирусной репликации и снижают риск развития

ЦП и ГЦК. В редких случаях они приводят к эрадикации вируса. В настоящее время энтекавир (ЭТВ), тенофовир дизопроксил фумарат (ТДФ) и тенофовир алафенамид фумарат (ТАФ) используются в качестве первой линии терапии благодаря хорошей эффективности, высокому барьеру развития резистентности и отличному профилю безопасности. Однако в отличие от лечения ИФН, предикторы ответа на терапию АН остаются мало изученными, требуется дальнейшее накопление данных.

Исходя из этого, цель данного обзора – обобщить результаты исследований, оценивающих влияние факторов на эффективность ПВТ АН до, а также во время лечения ХГВ.

Мониторинг эффективности терапии ХГВ

Вирусологические, биохимические, серологические и гистологические критерии используются для оценки эффективности лечения ХГВ. Все критерии могут быть оценены в нескольких временных точках во время и после терапии. В клинических рекомендациях Европейской ассоциации по изучению печени 2017 года и Министерства здравоохранения Российской Федерации 2019 года по лечению хронической HBV-инфекции определены следующие показатели эффективности терапии АН [5, 6]:

1. вирусологический ответ (ВО): неопределяемая дезоксирибонуклеиновая кислота HBV (ДНК HBV) по результатам тестирования методом полимеразной цепной реакции – ПЦР (≤ 10 МЕ/мл);
2. серологические ответы:
 - для HBsAg: клиренс HBsAg и развитие анти-HBs (сероконверсия HBsAg);
 - для HBeAg (у HBeAg-положительных пациентов): клиренс HBeAg и развитие анти-HBe (сероконверсия HBsAg);
3. биохимический ответ (БО): нормализация уровня АЛТ в соответствии с принятой верхней границей нормы (~ 40 Ед/л);
4. гистологический ответ: снижение некровоспалительной активности без ухудшения фиброза по сравнению с гистологическими данными до лечения.

Ламивудин (ЛАМ) и телбивудин (ТБВ) были первыми препаратами из группы АН для терапии ХГВ, но в настоящее время они практически не используются из-за высокого риска развития резистентности.

В исследованиях III фазы и в реальной клинической практике у больных ХГВ с компенсированным ЦП или без него было показано, что ЭТВ и ТДФ более эффективны, чем АН с низким барьером резистентности. Между этими двумя препаратами не было обнаружено существенных различий в противовирусной эффективности [7–12]. Терапия ЭТВ и ТДФ приводит к высокой степени подавления ДНК HBV и нормализации активности АЛТ как у HBeAg-положительных, так и у HBeAg-негативных пациентов.

Так, результаты 3-летней терапии ЭТВ показали достижение ВО в 86,96% случаев, БО – у 87,77%

пациентов [11]. А в исследовании P. Marcellin при лечении ТДФ до 10 лет 100% HBeAg-негативных пациентов и 97,5% HBeAg-положительных пациентов достигли уровня вирусной нагрузки ниже 29 МЕ/мл [13]. При этом нормализация активности АЛТ наблюдалась у 81% пациентов (83% и 77% у HBeAg-негативных и HBeAg-положительных пациентов, соответственно) [13].

Клиренс HBsAg считается наиболее желательным результатом лечения, но при применении АН он достигается очень редко, менее чем у 1% пациентов ежегодно [13–16].

По результатам исследования, включающего 4769 пациентов, получавших ЭТВ или ТДФ с медианой периода наблюдения 5,16 лет, показали, что 10-летняя кумулятивная частота клиренса HBsAg составила 2,11% (95% доверительный интервал (ДИ) 1,54%-2,88%), а ежегодная частота – 0,22% (ДИ 0,17%-0,28%) [14].

Потеря HBeAg у HBeAg-положительных лиц при длительном лечении ЭТВ или ТДФ составляет от 49% до 53% [5, 13]. Результаты мета-анализа показали схожие показатели клиренса HBeAg [ОР=1,05; 95% ДИ (0,68–1,62); $p=0,82$] и сероконверсии [относительный риск (ОР) =0,93; 95% ДИ (0,54–1,61); $p=0,80$] для ТДФ и ЭТВ соответственно [10].

Последний разработанный АН – ТАФ является пролекарственным препаратом ТДФ, зарегистрирован для лечения ХГВ в США и Европе с 2018 года, в Российской Федерации – с 2020 года. ТАФ имеет аналогичный с ТДФ механизм действия, но в меньшей степени может влиять на функции почек и плотность костной ткани [5, 17–19]. При лечении ТАФ в течение 96 недель у HBeAg-положительных и HBeAg-негативных пациентов частота ВО составила 73% и 90% соответственно [17]. Нормализация уровня АЛТ была достигнута у 75% HBeAg-положительных и 81% HBeAg-негативных больных [17]. В этом же исследовании клиренс HBeAg и анти-HBe сероконверсия были достигнуты у 22% и 18% соответственно, а клиренс HBsAg – всего у 1% пациентов [17].

Существует достаточно доказательств того, что подавление вирусной репликации с помощью АН останавливает прогрессирование заболевания печени, а также может привести к значительному

уменьшению гистологического некровоспаления и обратному развитию фиброза печени, часто с регрессом его у пациентов с установленным ЦП [5, 20, 21]. В открытом клиническом исследовании после 5 лет лечения ТДФ получено уменьшение воспаления (снижение ≥ 2 балла Knodell) у 87% из 348 пациентов, а у 51% наблюдался регресс фиброза (снижение ≥ 1 балла Ishak) [21]. Также было отмечено снижение количества пациентов с тяжелым фиброзом (> 4 баллов по шкале Ishak) с 38% до 12% [21].

Р. Marcellin и соавт. после 78 недель терапии ЭТВ отметили уменьшение некровоспаления и выраженности фиброза печени [22]. Доля пациентов с наличием воспаления легкой степени или без него (некровоспалительная оценка ≤ 3 балла)

увеличилась с 13% до 46%. У 117 (72%) из 163 пациентов с исходным тяжелым фиброзом (≥ 3 баллов по шкале Ishak) отмечен регресс фиброза [22].

Измерение жесткости печени неинвазивными методами, включая эластографию, в настоящее время рекомендуется для оценки фиброза до и во время лечения [5, 23]. Так в систематическом обзоре и мета-анализе описано снижение фиброза печени в среднем на 5,19 кПа (от 3,34 кПа до 7,03 кПа) после 5-летнего лечения препаратами АН ($p < 0,001$) [24]. В другом исследовании результатом терапии АН не менее 3 лет у абсолютного большинства пациентов (98,1%) отмечен регресс фиброза печени, и доля пациентов с минимальным фиброзом (F0/F1) увеличилась (с 52% до 86%) [25].

Прогностические факторы, ассоциированные с эффективностью ПВТ АН

Исходные предикторы

Ряд потенциальных исходных предикторов может влиять на результаты ПВТ АН. К ним относятся демографические (возраст пациента, пол, масса тела, индекс массы тела – ИМТ), гистологические (некро-

воспалительная активность, стадия фиброза печени, стеатоз печени), вирусологические (исходный уровень ДНК HBV, статус HBeAg, генотип HBV) и биохимические параметры (исходный уровень АЛТ).

Демографические параметры

Возраст пациентов. Одномерный, но не многомерный анализ показал, что возраст более 40 лет в начале лечения был фактором, связанным с необнаруживаемым уровнем ДНК HBV в течение первого и второго года лечения ЭТВ и с клиренсом/сероконверсией HBeAg [26]. В других исследованиях с применением современных АН возраст не был признан значимым предиктором ВО [27–30]. Однако пожилой возраст оказался независимым предиктором адекватной супрессии ДНК HBV на 144-й неделе лечения ЭТВ или ТДФ [7] и нормализации сывороточной АЛТ на 5-м году терапии ТДФ [31].

Гендерная характеристика. При анализе нескольких исследований лечения ХГВ ЭТВ или ТДФ не получено влияния пола пациентов на результаты лечения, определяемые как супрессия вирусной нагрузки [27, 29, 30]. Однако в исследовании Z. Huiкуп и соавт. обнаружили, что женский пол ($OR=2,793$;

95% ДИ: 1,197–6,517; $p=0,018$) был фактором, связанным с неопределяемым уровнем ДНК HBV после 48 недель лечения ЭТВ или ТДФ [9]. Кроме того, результат многомерного логистического регрессионного анализа показал, что мужской пол является фактором риска сероконверсии по HBeAg ($OR=2,317$; $p=0,029$) [32].

Масса тела / ИМТ. Пошаговый логистический регрессионный анализ показал, что низкая масса тела является важным предиктором подавления ДНК HBV до уровня < 400 копий/мл на 48-й неделе у пациентов, получавших адефовир (АДФ) [33]. Кумулятивная частота БО по данным многофакторного анализа Кокса была ниже у пациентов с ожирением без сахарного диабета [34]. В то же время не отмечены благоприятные ассоциации между массой тела / ИМТ и частотой ВО [27], БО [35] или сероконверсией по HBeAg [32].

Гистологические параметры

Некровоспалительная активность. Проведенные исследования продемонстрировали противоречивые данные о влиянии некровоспалительной активности на результаты лечения АН. В то время как S. Zhang и соавт. пришли к выводу, что высокая некровоспалительная активность была одним из наиболее важных предикторов достижения ВО у пациентов, получавших терапию АН [36]. Однако такая корреляция не наблюдалась среди пациентов, принимавших ЭТВ или ТДФ [29, 30].

Стадия фиброза печени. Влияние стадии фиброза на эффективность ПВТ АН изучалось в ряде исследований. Так Э. К. Ибрагимовым и соавт. [25] и J. W. Park и соавт. [37] отмечено, что отсутствие ЦП оказалось независимым прогностическим фактором ВО в течение первых 6 мес и первого года терапии АН. При одномерном и многомерном

анализах В. Kayaaslan и соавт. [30] и R. Idilman и соавт. [38] среди пациентов, получавших ЭТВ или ТДФ, не выявили влияния стадии фиброза / ЦП на частоту вирусной супрессии.

Стеатоз печени. Распространенность стеатоза печени у пациентов с ХГВ достаточно высока [39, 40] и его влияние на эффективность ПВТ активно изучается. Стеатоз печени является фактором, связанным со стойким повышением уровня АЛТ при лечении АН [13, 31, 34].

В исследовании S. Zhang и соавт. ВО был отсрочен при наличии неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) (11 месяцев против 7; $p < 0,001$) и продлевался при более высокой степени стеатоза (13 и 9 месяцев у пациентов при 2–3 и 1 степени соответственно) [36]. Это было подтверждено при многофакторном анализе: выраженность стеатоза (степень 2 и 3) были связаны с отсроченным

ВО [36]. Кроме того с помощью многофакторной логистической регрессии установлено значение стеатоза печени в качестве независимого фактора неэффективности ЭТВ через 24 недели, 48 недель и 96 недель [41].

Однако в ряде других исследований частота неопределяемой сывороточной ДНК HBV, нормализации активности аминотрансфераз и клиренса/сероконверсии HBeAg не отличалась в группах со стеатогепатитом и без стеатогепатита [35, 42].

Вместе с тем при использовании транзитной эластографии, оснащенной контролируемым параметром затухания (CAP) для определения степени

стеатоза печени, отмечено, что низкие показатели CAP были независимо связаны с более высокой вероятностью клиренса HBeAg среди HBeAg-позитивных пациентов и с достижением ВО у всех пациентов в анализируемой группе [43]. Y. C. Hsu и соавт. также показали, что более высокие шансы клиренса HBsAg наблюдались у пациентов со стеатозом печени во время лечения ЭТВ или ТДФ [14]. А в исследованиях X. J. Chang [42] и Y. C. Chen [44], напротив, стеатоз печени не оказывал значимого влияния на клиренс/сероконверсию HBeAg у HBeAg-позитивных пациентов с ХГВ, получавших АН.

Вирусологические параметры

Исходный уровень ДНК HBV. Низкий исходный уровень сывороточной ДНК HBV был независимым предиктором достижения ВО как у HBeAg-позитивных, так и у HBeAg-негативных пациентов, получавших АН [7, 9, 25–27, 36, 37, 45–47]. Кроме того, низкая исходная вирусная нагрузка была независимо связана с более высокими показателями клиренса HBeAg [16, 26] и HBsAg [14].

Исходный уровень HBsAg. Многомерный анализ выявил, что более низкий уровень HBsAg является независимым предиктором ВО при лечении ЭТВ [46]. А у HBeAg-позитивных пациентов, получавших АН, более низкий исходный уровень HBsAg был связан с клиренсом HBsAg [16, 48, 49].

Статус HBeAg. HBeAg-негативные пациенты с большей вероятностью достигали ВО при лечении АН по сравнению с HBeAg-позитивными пациентами [7, 9, 25, 26, 36, 37, 45, 46]. В исследованиях I. V. Jacobson и соавт. [31] и J. E. Song и соавт. [47] отмечено, что HBeAg-позитивный статус в начале терапии был независимым прогностическим фактором, связанным с обнаруживаемой ДНК HBV и со стойким повышением активности АЛТ во время терапии АН. Однако в некоторых исследованиях такая корреляция не была обнаружена [29, 30].

Генотип HBV. Роль различных генотипов в лечении АН до сих пор неизвестна. В одном из исследований среди пациентов, коинфицированных вирусом иммунодефицита человека (HIV) и HBV, была отмечена пролангация вирусной супрессии после терапии ТДФ у пациентов с генотипом А [50]. Но в то же время многомерный анализ определил генотип А как независимый фактор, связанный с клиренсом по HBeAg и HBsAg [16]. Генотип В был значимым фактором, связанным

с неопределяемой ДНК HBV после первого года лечения ЭТВ, однако после более чем 2 лет терапии существенных различий получено не было [26]. Различия в вероятности достижения клинического излечения (клиренс HBsAg) были установлены при лечении инфекции, вызванной разными генотипами вируса. Исследование HBeAg-негативных пациентов, получавших ТДФ до 5 лет, показало, что клиренс HBsAg был достигнут у пациентов, инфицированных HBV генотипов А и D, в то время лишь изредка наблюдался у пациентов, инфицированных вирусом генотипов В и F, и не был ни у одного пациента, инфицированного HBV генотипа С [51]. При лечении различными АН – ЛАМ, ЭТВ, ТДФ или ТАФ в течение более 6 месяцев (средняя продолжительность лечения 71 месяц), пациенты с генотипом В имели значительно более высокий кумулятивный показатель клиренса HBsAg (3,6% в течение 10 лет), чем пациенты с генотипом С (0,7% в течение 10 лет) [52].

Генотип HBV также может влиять на вероятность функционального излечения после прекращения лечения. У европеоидов (с преобладанием генотипа D HBV) вероятность клиренса HBsAg после прекращения приема АН была выше [53] по сравнению с азиатами (с преобладанием генотипа В или С HBV) [54]. HBeAg-негативные пациенты с генотипом С (по сравнению с генотипом В) имели больше шансов достичь клиренс HBsAg [55, 56]. Этот вывод противоречит результатам предыдущего исследования, показавшего отсутствие разницы в клиренсе HBsAg между пациентами с генотипом В и пациентами с генотипом С [57], хотя это исследование включало как HBeAg-негативных, так и HBeAg-позитивных пациентов.

Биохимические параметры

Исходный уровень АЛТ. Высокие уровни сывороточной АЛТ до лечения ассоциируются с увеличением частоты достижения ВО у пациентов, получавших ЭТВ или ТДФ [9]. При оценке с помощью многофакторного анализа было показано, что уровень АЛТ более 5 раз превышающий верхнюю границу нормы (ВГН) является независимым предиктором достижения неопределяемой ДНК HBV как в первый, так и во второй год лечения ЭТВ [26]. Кроме того активность АЛТ > ВГН значительно повышала вероятность достижения авиремии у пациентов, получавших

ТДФ [58]. Однако связь между уровнем АЛТ до лечения и частотой ВО при лечении ЭТВ или ТДФ не была обнаружена в других исследованиях [27, 29, 30]. Уровень АЛТ до лечения также может влиять на частоту серологического ответа для HBeAg и HBsAg. В исследовании H. Y. Pan и соавт. исходный уровень АЛТ ≥ 160 Ед/л оказался независимым фактором, связанным с сероконверсией HBeAg и HBsAg [59]. Кроме того, показано, что основным предиктором для клиренса HBsAg был повышенный исходный уровень активности АЛТ (>200 ЕД/л) [14].

Предикторы ответа при проведении ПВТ

Мониторинг вирусной нагрузки. Мониторинг уровня ДНК HBV на фоне лечения АН был признан важным инструментом для оценки лечения ХГВ. Всем пациентам, получавшим АН, необходимо осуществлять определение уровня ДНК HBV в сыворотке крови каждые 3–4 месяца в течение первого года и каждые 6–12 месяцев в дальнейшем [5].

Так, вирусная кинетика анализировалась в ряде исследований для прогнозирования ответа на ПВТ и оценки риска его отсутствия. У пациентов, получавших ЭТВ на ВО в первый год лечения, значительное влияние оказывал ВО в 6 месяцев. В тоже время в данном исследовании ВО в 3 месяца не имел прогностического значения для реализации ВО на 48 неделе [27]. В исследовании, включавшем 232 пациента, принимавших ТДФ в течение более 48 недель, отмечено, что уровень ДНК HBV на 12-й неделе $\geq 1,91 \log_{10}$ МЕ/мл был независимым фактором, ассоциированным с неудачей в достижении полного ВО [47]. Несколько исследований показали, что динамика ДНК HBV во время лечения АН может быть связана с вероятностью достижения серологического ответа на терапию. Достижение раннего ВО (на 24-й или 48-й неделе) давало более высокую возможность клиренса HBeAg [16, 60]. Кроме того, у пациентов с высоким исходным уровнем ДНК HBV более 10^7 копии/мл, получавших ТБВ или ЭТВ, неопределяемая ДНК HBV (<1000 копии/мл) на 24-й неделе была независимо связана с сероконверсией HBeAg и HBsAg [59].

Серологический мониторинг HBsAg. HBsAg вырабатывается как из ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (кзкДНК), так и интегрированной ДНК HBV в инфицированных гепатоцитах. Однако АН блокирует процесс обратной транскрипции только прегеномной РНК, но не кзкДНК или интегрированной ДНК HBV. Следовательно, во время лечения АН снижение HBsAg происходит медленно, не коррелируя с быстрым снижением ДНК HBV. У HBeAg-положительных пациентов значительное снижение уровня HBsAg ($>1 \log_{10}$ МЕ/мл на 24 неделе) после начала приема ТДФ

было предложено в качестве предиктора клиренса HBsAg [51]. У HBeAg-негативных больных уровень HBsAg обычно снижается медленно, а более значительное снижение, по-видимому, предсказывает ВО [61]. О важности раннего быстрого снижения уровня HBsAg свидетельствуют результаты большого исследования, включавшего 529 пациентов, в котором уменьшение уровня HBsAg на $\geq 75\%$ от исходного уровня, оцененное на 3-м и 12-м месяцах лечения у HBeAg-положительных и HBeAg-негативных пациентов, соответственно, было определено как независимый предиктор ВО и сероконверсии HBeAg у HBeAg-положительных, а уровня HBsAg <100 МЕ/мл у HBeAg-негативных и клиренса HBsAg – для всех пациентов во время длительного лечения ЭТВ [62]. В последние годы возможность прекращения лечения АН привлекала все больше внимания, пока в конечном итоге не была включена в клинические руководства [5, 6]. Несколько исследований показали значимость определения уровня HBsAg в качестве маркера для прогнозирования длительности устойчивой ремиссии и риска рецидива после прекращения лечения [55, 56, 63–66].

Недавно опубликованный системный обзор, включавший 11 исследований с участием 1716 пациентов, предлагает количественное определение HBsAg в конце лечения для прекращения АН. Предложенные оптимальные уровни HBsAg были <100 МЕ/мл с низким уровнем вирусологического рецидива (9,1–19,6%) и клинического рецидива (15,4–29,4%) через ≥ 12 месяцев после прекращения терапии, независимо от статуса HBeAg и высокой частотой клиренса HBsAg (21,1–58,8%) для HBeAg-негативных пациентов через ≥ 39 месяцев после окончания терапии [67]. В дополнение к фиксированному уровню HBsAg в конце лечения, динамика HBsAg после прекращения терапии АН также была связана с развитием рецидивов. Установлено, что повышение уровня HBsAg на $1 \log_{10}$ МЕ/мл ассоциировалось высоким риском последующих вирусологического (коэффициент опасности HR=2,1; 95% ДИ 1,45–3,04; $p<0,0001$) и клинического (HR=2,32; 95% ДИ 1,28–4,21; $p=0,005$) рецидивов [68].

Заключение

Определение факторов, оказывающих влияние на ПВТ до и во время лечения, является важным инструментом прогнозирования эффективности лечения ХГВ. Вместе с тем у пациентов, получавших лечение АН, низкие исходные уровни ДНК HBV, HBsAg и адекватное их снижение во время лечения, как правило, считаются благоприятными

предикторами эффективности ПВТ. Существуют противоречивые данные о влиянии других факторов, таких как демографические, гистологические параметры, статус HBeAg, генотип HBV и исходный уровень АЛТ. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения их влияния на результаты лечения ХГВ.

Литература | References

1. World Health Organization. Hepatitis B Fact Sheet. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b> Accessed 24 June 2022.
2. World Health Organization. Global hepatitis report, 2017. 2017: 83.
3. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565455> Accessed 24 June 2022.
4. World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. Towards ending viral hepatitis. World Health Organization. 2016. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/246177> Accessed 24 June 2022.

5. Howell J., Pedrana A., Schroeder S.E., et al. A global investment framework for the elimination of hepatitis B. *Journal of hepatology*. 2021;74(3):535–549. doi: 10.1016/j.jhep.2020.09.013.
6. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology*. 2017;67(2):370–398. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021
7. Clinical guidelines Chronic viral hepatitis B (CHB) in adults Ministry of Health of the Russia. 2019: 70. (In Russ.)
Клинические рекомендации Хронический вирусный гепатит В (ХВГВ) у взрослых Минздрава РФ. 2019: 70 с.
8. Sriprayoon T., Mahidol C., Ungtrakul T., et al. Efficacy and safety of entecavir versus tenofovir treatment in chronic hepatitis B patients: a randomized controlled trial. *Hepatology Research*. 2017;47(3): E161-E168. doi: 10.1111/hepr.12743.
9. Jeong S., Shin H.P., Kim H.I. Real-World Single-Center Comparison of the Safety and Efficacy of Entecavir, Tenofovir Disoproxil Fumarate, and Tenofovir Alafenamide in Patients with Chronic Hepatitis B. *Intervirology*. 2022;65(2):94–103. doi: 10.1159/000519440.
10. Huikun Z., Jiang J., Minghua S., et al. Efficacy of entecavir versus tenofovir disoproxil fumarate in treatment of chronic hepatitis B patients with high viral load. *Journal of Clinical Hepatology*. 2022;38(3):532–536. doi: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.03.008.
11. Chen M.B., Wang H., Zheng Q.H., et al. Comparative efficacy of tenofovir and entecavir in nucleos (t) ide analogue-naïve chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2019;14(11): e0224773. doi: 10.1371/journal.pone.0224773.
12. Cai D., Pan C., Yu W., et al. Comparison of the long-term efficacy of tenofovir and entecavir in nucleos(t)ide analogue-naïve HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B: a large, multicentre, randomized controlled trials. *Medicine*. 2019;98(1). doi: 10.1097/MD.00000000000013983.
13. Han Y., Zeng A., Liao H., et al. The efficacy and safety comparison between tenofovir and entecavir in treatment of chronic hepatitis B and HBV related cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *International Immunopharmacology*. 2017;42:168–175. doi: 10.1016/j.intimp.2016.11.022.
14. Marcellin P., Wong D.K., Sievert W., et al. Ten-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B virus infection. *Liver International*. 2019;39(10):1868–1875. doi: 10.1111/liv.14155.
15. Hsu Y.C., Yeh M.L., Wong G.L.H., et al. Incidences and determinants of functional cure during entecavir or tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B. *The Journal of Infectious Diseases*. 2021;224(11):1890–1899. doi: 10.1093/infdis/jiab241.
16. Hsu Y.C., Jun D.W., Peng C.Y., et al. Effectiveness of entecavir vs tenofovir disoproxil fumarate for functional cure of chronic hepatitis B in an international cohort. *Hepatology International*. 2022;1–11. doi: 10.1007/s12072-022-10411-x.
17. Suzuki F., Hosaka T., Suzuki Y., et al. Long-term outcome of entecavir treatment of nucleos (t) ide analogue-naïve chronic hepatitis B patients in Japan. *Journal of Gastroenterology*. 2019;54(2):182–193. doi: 10.1007/s00535-018-1502-y.
18. Agarwal K., Brunetto M., Seto W.K., et al. 96 weeks treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology*. 2018;68(4):672–681. doi: 10.1016/j.jhep.2017.11.039.
19. Liang L.Y., Yip T.C.F., Lai J.C.T., et al. Tenofovir alafenamide is associated with improved alanine aminotransferase and renal safety compared to tenofovir disoproxil fumarate. *Journal of Medical Virology*. 2022. doi: 10.1002/jmv.27863.
20. Hou J., Ning Q., Duan Z., et al. 3-year treatment of tenofovir alafenamide vs. Tenofovir disoproxil fumarate for chronic HBV infection in China. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2021;9(3):324. doi: 10.14218/JCTH.2020.00145.
21. Roade L., Riveiro-Barciela M., Esteban R., et al. Long-term efficacy and safety of nucleos (t) ides analogues in patients with chronic hepatitis B. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*. 2021;8:2049936120985954. doi: 10.1177/2049936120985954.
22. Marcellin P., Gane E., Buti M., et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *The Lancet*. 2013;381(9865):468–475. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61425-1.
23. Sun Y., Wu X., Zhou J., et al. Persistent low level of hepatitis B virus promotes fibrosis progression during therapy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020;18(11):2582–2591. e2586. doi: 10.1016/j.cgh.2020.03.001.
24. Singh S., Muir A.J., Dieterich D.T., et al. American Gastroenterological Association Institute technical review on the role of elastography in chronic liver diseases. *Gastroenterology*. 2017;152(6):1544–1577. doi: 10.1053/j.gastro.2017.03.016.
25. Facciorusso A., Perdomo H.A.G., Muscatiello N., et al. Systematic review with meta-analysis: change in liver stiffness during anti-viral therapy in patients with hepatitis B. *Digestive and Liver Disease*. 2018;50(8):787–794. doi: 10.1016/j.dld.2018.05.005.
26. Ibragimov E.K., Abdurakhmanov D.T., Rosina T.P., et al. Efficacy and safety of long-term therapy of chronic hepatitis B with nucleoside and nucleotide analogues. *Therapeutic Archives*. 2019;91(2):40–47. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2019.02.000073.
Ибрагимов Э. К., Абдурахманов Д. Т., Розина Т. П., и соавт. Эффективность и безопасность длительной терапии хронического гепатита В нуклеозидными и нуклеотидными аналогами. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):40–47. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000073.
27. Ono A., Suzuki F., Kawamura Y., et al. Long-term continuous entecavir therapy in nucleos (t) ide-naïve chronic hepatitis B patients. *Journal of hepatology*. 2012;57(3):508–514. doi: 10.1016/j.jhep.2012.04.037.
28. Luo J., Li X., Wu Y., et al. Efficacy of entecavir treatment for up to 5 years in nucleos (t) ide-naïve chronic hepatitis B patients in real life. *International journal of medical sciences*. 2013;10(4):427. doi: 10.7150/ijms.5472.
29. Efremova O.S., Kozhevnikova G.M., Voznesensky S.L., et al. Effectiveness of modern nucleoside analogues in the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Infectious diseases*. 2013;11(4):5–11. (In Russ.)
Ефремова О. С., Кожевникова Г. М., Вознесенский С. Л., и соавт. Эффективность современных нуклеозидных аналогов в лечении больных

- НBeAg-негативным хроническим гепатитом В. *Инфекционные болезни*. 2013;11(4):5–11.
30. Batirel A., Guclu E., Arslan F., et al. Comparable efficacy of tenofovir versus entecavir and predictors of response in treatment-naïve patients with chronic hepatitis B: a multicenter real-life study. *International Journal of Infectious Diseases*. 2014;28:153–159. doi: 10.1016/j.ijid.2014.09.004.
 31. Kayaaslan B., Akinci E., Ari A., et al. A long-term multicenter study: Entecavir versus Tenofovir in treatment of nucleos (t) ide analogue-naïve chronic hepatitis B patients. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 2018;42(1):40–47. doi: 10.1016/j.clinre.2017.06.008.
 32. Jacobson I. M., Washington M. K., Buti M., et al. Factors associated with persistent increase in level of alanine aminotransferase in patients with chronic hepatitis B receiving oral antiviral therapy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017;15(7):1087–1094. e1082. doi: 10.1016/j.cgh.2017.01.032.
 33. Xia Z., Zheng J., Zheng L., et al. Effects of dyslipidemia on E antigen seroconversion of patients with chronic hepatitis B treated by nucleoside (acid) analogs. *Lipids in Health and Disease*. 2021;20(1):1–10. doi: 10.1186/s12944-021-01582-x.
 34. Lim S., Marcellin P., Tassopoulos N., et al. Clinical trial: effects of adefovir dipivoxil therapy in Asian and Caucasian patients with chronic hepatitis B. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2007;26(10):1419–1428. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03506.x.
 35. Kim S. H., Cho E. J., Jang B. O., et al. Comparison of biochemical response during antiviral treatment in patients with chronic hepatitis B infection. *Liver International*. 2022;42(2):320–329. doi: 10.1111/liv.15086.
 36. Charatcharoenwitthaya P., Pongpaibul A., Kaosombattana U., et al. The prevalence of steatohepatitis in chronic hepatitis B patients and its impact on disease severity and treatment response. *Liver International*. 2017;37(4):542–551. doi: 10.1111/liv.13271.
 37. Zhang S., Zhang X., Jin H., et al. Adverse Effect of Nonalcoholic Fatty Liver Disease on the Therapeutic Response in Patients with Chronic Hepatitis B. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2023;11(1):67–75. doi: 10.14218/JCTH.2022.00066.
 38. Park J. W., Kwak K. M., Kim S. E., et al. Comparison of the long-term efficacy between entecavir and tenofovir in treatment-naïve chronic hepatitis B patients. *BMC gastroenterology*. 2017;17(1):1–9. doi: 10.1186/s12876-017-0596-7.
 39. Idilman R., Gunsar F., Koruk M., et al. Long-term entecavir or tenofovir disoproxil fumarate therapy in treatment-naïve chronic hepatitis B patients in the real-world setting. *Journal of viral hepatitis*. 2015;22(5):504–510. doi: 10.1111/jvh.12358.
 40. Zheng Q., Zou B., Wu Y., et al. Systematic review with meta-analysis: prevalence of hepatic steatosis, fibrosis and associated factors in chronic hepatitis B. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2021;54(9):1100–1109. doi: 10.1111/apt.16595.
 41. Mak L. Y., Hui R. W. H., Fung J., et al. Diverse effects of hepatic steatosis on fibrosis progression and functional cure in virologically quiescent chronic hepatitis B. *Journal of hepatology*. 2020;73(4):800–806. doi: 10.1016/j.jhep.2020.05.040.
 42. Jin X., Chen Y. P., Yang Y. D., et al. Association between hepatic steatosis and entecavir treatment failure in Chinese patients with chronic hepatitis B. *PLoS One*. 2012;7(3): e34198. doi: 10.1371/journal.pone.0034198.
 43. Chang X. J., Shi Y. W., Wang J., et al. Influence of weight management on the prognosis of steatohepatitis in chronic hepatitis B patients during antiviral treatment. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. 2021;20(5):416–425. doi: 10.1016/j.hbpd.2021.06.009.
 44. Kim D. S., Jeon M. Y., Lee H. W., et al. Influence of hepatic steatosis on the outcomes of patients with chronic hepatitis B treated with entecavir and tenofovir. *Clinical and molecular hepatology*. 2019;25(3):283–293. doi: 10.3350/cmh.2018.0054.
 45. Chen Y. C., Jeng W. J., Hsu C. W., et al. Impact of hepatic steatosis on treatment response in nucleos (t) ide analogue-treated HBeAg-positive chronic hepatitis B: a retrospective study. *BMC gastroenterology*. 2020;20(1):1–9. doi: 10.1186/s12876-020-01289-w.
 46. Myung H. J., Jeong S. H., Kim J. W., et al. Efficacy and predictors of the virologic response to entecavir therapy in nucleoside-naïve patients with chronic hepatitis B. *The Korean journal of hepatology*. 2010;16(1):57–65. doi: 10.3350/kjhep.2010.16.1.57.
 47. Cho J. Y., Sohn W., Sinn D. H., et al. Long-term real-world entecavir therapy in treatment-naïve hepatitis B patients: base-line hepatitis B virus DNA and hepatitis B surface antigen levels predict virologic response. *The Korean journal of internal medicine*. 2017;32(4):636. doi: 10.3904/kjim.2016.096.
 48. Song J. E., Lee C. H., Kim B. S. Efficacy of long-term tenofovir disoproxil fumarate therapy in chronic hepatitis B patients with partial virologic response in real practice. *The Korean journal of internal medicine*. 2019;34(4):802–810. doi: 10.3904/kjim.2019.037.
 49. Lee J. M., Ahn S. H., Kim H. S., et al. Quantitative hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen titers in prediction of treatment response to entecavir. *Hepatology*. 2011;53(5):1486–1493. doi: 10.1002/hep.24221.
 50. Lee M. H., Lee D. M., Kim S. S., et al. Correlation of serum hepatitis B surface antigen level with response to entecavir in naïve patients with chronic hepatitis B. *Journal of medical virology*. 2011;83(7):1178–1186. doi: 10.1002/jmv.22089.
 51. Marcellin P., Heathcote E. J., Buti M., et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(23):2442–2455. doi: 10.1056/NEJMoa0802878.
 52. Marcellin P., Buti M., Krastev Z., et al. Kinetics of hepatitis B surface antigen loss in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B treated with tenofovir disoproxil fumarate. *Journal of hepatology*. 2014;61(6):1228–1237. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.019.
 53. Inoue J., Akahane T., Nakayama H., et al. Comparison of hepatitis B virus genotypes B and C among chronically hepatitis B virus-infected patients who received nucleos (t) ide analogs: a multicenter retrospective study. *Hepatology Research*. 2019;49(11):1263–1274. doi: 10.1111/hepr.13398.
 54. Berg T., Simon K.-G., Mauss S., et al. Long-term response after stopping tenofovir disoproxil fumarate in non-cirrhotic HBeAg-negative patients–FINITE study. *Journal of hepatology*. 2017;67(5):918–924. doi: 10.1016/j.jhep.2017.07.012.
 55. Liem K. S., Fung S., Wong D. K., et al. Limited sustained response after stopping nucleos (t) ide analogues in patients with chronic hepatitis B: results from a randomised controlled trial (Toronto STOP study). *Gut*. 2019;68(12):2206–2213. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318981.
 56. Chen C. H., Hung C. H., Wang J. H., et al. Long-term incidence and predictors of hepatitis B surface anti-

- gen loss after discontinuing nucleoside analogues in noncirrhotic chronic hepatitis B patients. *Clinical Microbiology and Infection*. 2018;24(9):997–1003. doi: 10.1016/j.cmi.2017.12.013.
57. Yao C. C., Hung C. H., Hu T. H., et al. Incidence and predictors of HBV relapse after cessation of nucleoside analogues in HBeAg-negative patients with HBsAg ≤ 200 IU/mL. *Scientific reports*. 2017;7(1):1–9. doi: 10.1038/s41598-017-02010-w.
58. Chen C. H., Lu S. N., Hung C. H., et al. The role of hepatitis B surface antigen quantification in predicting HBsAg loss and HBV relapse after discontinuation of lamivudine treatment. *Journal of hepatology*. 2014;61(3):515–522. doi: 10.1016/j.jhep.2014.04.029.
59. Bakhshizadeh F., Hekmat S., Keshvari M., et al. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate therapy in nucleoside-analogue naive Iranian patients treated for chronic hepatitis B. *Hepatitis Monthly*. 2015;15(5): e25749. doi: 10.5812/hepatmon.15(5)2015.25749.
60. Pan H. Y., Pan H. Y., Song W. Y., et al. Long-term outcome of telbivudine versus entecavir in treating higher viral load chronic hepatitis B patients without cirrhosis. *Journal of Viral Hepatitis*. 2017;24:29–35. doi: 10.1111/jvh.12794.
61. Wen S. C., Tsai C. C., Cheng L. C., et al. Predictors of HBeAg loss after nucleos (t) ide analogues treatment for chronic hepatitis B: A preliminary finding. *Advances in Digestive Medicine*. 2021;8(1):10–18. doi: 10.1002/aid2.13190.
62. Buti M., Roade L., Riveiro-Barciela M., et al. Optimal management of chronic hepatitis B patients receiving nucleos (t) ide analogues. *Liver International*. 2020;40:15–21. doi: 10.1111/liv.14367.
63. Peng C. Y., Lai H. C., Su W. P., et al. Early hepatitis B surface antigen decline predicts treatment response to entecavir in patients with chronic hepatitis B. *Scientific reports*. 2017;7(1):1–10. doi: 10.1038/srep42879.
64. Wang C. C., Tseng K. C., Hsieh T. Y., et al. Assessing the durability of entecavir-treated hepatitis B using quantitative HBsAg. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2016;111(9):1286–1294. doi: 10.1038/ajg.2016.109.
65. Wang C. C., Kao J. H. The role of hepatitis B surface antigen in Nucleos (t) ide analogue cessation among Asian chronic hepatitis B patients: friend or foe? *Hepatology*. 2019;69(4):1843–1843. doi: 10.1002/hep.v69.4.
66. Jeng W. J., Chang M. L., Liaw Y. F. Off-therapy precipitous HBsAg decline predicts HBsAg loss after finite entecavir therapy in HBeAg-negative patients. *Journal of Viral Hepatitis*. 2019;26(8):1019–1026. doi: 10.1111/jvh.13114.
67. Jeng W. J., Chen Y. C., Chien R. N., et al. Incidence and predictors of hepatitis B surface antigen seroclearance after cessation of nucleos (t) ide analogue therapy in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2018;68(2):425–434. doi: 10.1002/hep.29640.
68. Liu J., Li T., Zhang L., et al. The role of hepatitis B surface antigen in nucleos (t) ide analogues cessation among asian patients with chronic hepatitis B: a systematic review. *Hepatology*. 2019;70(3):1045–1055. doi: 10.1002/hep.30474.
69. Chien N. H., Huang Y. T., Wu C. Y., et al. Time-varying serum gradient of hepatitis B surface antigen predicts risk of relapses after off-NA therapy. *BMC gastroenterology*. 2017;17(1):1–7. doi: 10.1186/s12876-017-0697-3.