



Оригинальная статья

# Информативность неинвазивных методов оценки фиброза печени у пациентов с хроническим гепатитом В на фоне противовирусной терапии аналогами нуклеозидов и нуклеотидов

Нгуен Т.Х.<sup>1</sup> • Ильченко Л.Ю.<sup>1,2</sup> • Мельникова Л.И.<sup>3</sup> • Кюрегян К.К.<sup>4</sup> • Гордейчук И.В.<sup>2</sup>

**Нгуен Тхи Хань** – аспирант кафедры госпитальной терапии им. Г.И. Сторожакова лечебного факультета<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0807-4736>

✉ 117437, г. Москва, ул. Академика Волгина, 39, Российская Федерация. E-mail: drhanh@mail.ru

**Ильченко Людмила Юрьевна** – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии им. Г.И. Сторожакова лечебного факультета<sup>1</sup>, вед. науч. сотр. лаборатории моделирования иммунобиологических процессов<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6029-1864>. E-mail: [ilchenko-med@yandex.ru](mailto:ilchenko-med@yandex.ru)

**Мельникова Любовь Ивановна** – канд. мед. наук, руководитель Центра диагностики и лечения вирусных гепатитов<sup>3</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8703-1982>. E-mail: [melnikova\\_li@kb85.ru](mailto:melnikova_li@kb85.ru)

**Кюрегян Карен Каренович** – д-р биол. наук, профессор РАН, заведующий лабораторией молекулярной эпидемиологии вирусных гепатитов<sup>4</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3599-117X>. E-mail: [karen-kyuregyan@yandex.ru](mailto:karen-kyuregyan@yandex.ru)

**Гордейчук Илья Владимирович** – канд. мед. наук, заведующий отделом инновационных биотехнологических препаратов<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4551-7535>. E-mail: [gordeychuk\\_iv@chumakovs.ru](mailto:gordeychuk_iv@chumakovs.ru)

**Актуальность.** Противовирусная терапия (ПВТ) аналогами нуклеозидов и нуклеотидов (АН) хронического гепатита В (ХГВ) направлена на предотвращение развития и прогрессирования фиброза, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. В связи с этим мониторинг динамики изменений фиброза печени с применением неинвазивных методов – необходимое условие оценки эффективности проводимой терапии. Однако исследования, в которых оценивалась бы динамика показателей транзитной эластографии (ТЭ), расчетных индексов APRI и FIB-4 на фоне ПВТ у пациентов с ХГВ, весьма малочисленны.

**Цель** – оценка динамики показателей неинвазивных методов (ТЭ, APRI, FIB-4) и выявление факторов, влияющих на выраженность фиброза у пациентов с ХГВ, получавших АН.

**Материал и методы.** В ретроспективное исследование включены 42 пациента с ХГВ, которым проводились неинвазивные методы – ТЭ, APRI и FIB-4 – до и во время ПВТ АН. Пациенты были разделены на 2 группы: с выраженным снижением плотности печени (ВСПП) (на 25% и более от исходного значения ТЭ) и без выраженного снижения (< 25%).

**Результаты.** Вирусологический ответ получен у 38 из 42 пациентов после ПВТ АН, длительность которой в среднем составила 21 месяц. Показатели ТЭ значительно снизились у пациентов с выраженным фиброзом/циррозом (F3/F4) (с 14,2 до 8,3 кПа;  $p = 0,001$ ), с минимальным/умеренным фиброзом (F1/F2) (с 5,9 до 5,1 кПа;  $p = 0,009$ ) и у HBeAg-негативных пациентов (с 6,9 до 5,2 кПа;  $p < 0,001$ ). Получены значимые уменьшения индексов APRI и FIB-4 у пациентов с F3/F4 и F1/F2, а также у HBeAg-позитивных и HBeAg-негативных пациентов ( $p < 0,05$  для всех сравнений). Более высокое исходное значение ТЭ было независимо связано с ВСПП (отношение

шансов 1,324; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,029–1,702;  $p = 0,029$ ). Были установлены прямые корреляционные связи между показателями ТЭ, APRI и FIB-4 до и во время лечения ( $p < 0,05$  для всех сравнений). Значения AUROC по снижению APRI и FIB-4 для прогнозирования ВСПП составили 0,632 (95% ДИ 0,457–0,807;  $p = 0,160$ ) и 0,578 (95% ДИ 0,391–0,764;  $p = 0,408$ ) соответственно.

**Заключение.** ПВТ АН способствовала регрессии фиброза у пациентов с ХГВ. Высокое исходное значение ТЭ было определено как независимый фактор ВСПП. Вместе с тем, несмотря на наличие умеренных прямых корреляций, установленных между показателями ТЭ, APRI и FIB-4, расчетные индексы APRI и FIB-4 не могут использоваться для прогноза ВСПП. Зависимость между снижением плотности ткани печени на 25% и более получена лишь в отношении показателей ТЭ, что позволяет рекомендовать ТЭ для мониторинга фиброза печени у пациентов с ХГВ, получающих ПВТ АН.

**Ключевые слова:** хронический гепатит В, транзитная эластометрия, расчетные индексы фиброза печени

**Для цитирования:** Нгуен ТХ, Ильченко ЛЮ, Мельникова ЛИ, Кюрегян КК, Гордейчук ИВ. Информативность неинвазивных методов оценки фиброза печени у пациентов с хроническим гепатитом В на фоне противовирусной терапии аналогами нуклеозидов и нуклеотидов. Альманах клинической медицины. 2023;51. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-020.

Поступила 13.04.2023; доработана 12.07.2023; принята к публикации 17.07.2023; опубликована онлайн 25.07.2023

<sup>1</sup> ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН»; 108819, г. Москва, поселение Московский, поселок Института полиомиелита, 8–1, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБУЗ «Клиническая больница № 85 ФМБА России»; 115409, г. Москва, ул. Москворечье, 16, Российская Федерация

<sup>4</sup> ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора; 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3а, Российская Федерация

**У**ровень инфицированности вирусом гепатита В (HBV) в мире достигает 300 млн. человек [1]. Хронический гепатит В (ХГВ) вносит значительный вклад в развитие цирроза печени (ЦП) и связанных с ним осложнений, что определяет необходимость оценки стадии фиброза с целью назначения противовирусной терапии, а также прогнозирования развития инфекции и ее исходов.

Согласно рекомендациям по лечению ХГВ, пациентам с умеренным фиброзом печени следует назначать противовирусную терапию (ПВТ) [2, 3]. Кроме того, в дополнение к оценке фиброза печени (ФП) до начала лечения следует проводить мониторинг его динамики во время ПВТ.

Биопсия печени (БП) признана золотым стандартом для оценки ФП. Однако это инвазивный метод с соответствующими рисками и высокой стоимостью. Более того, БП позволяет исследовать лишь небольшую часть печени, и, следовательно, существует риск упустить или недооценить выраженность фиброза [4].

В последнее время были разработаны альтернативные неинвазивные методы оценки ФП. Эти методы основаны либо на ультразвуковых принципах (транзиентная эластометрия – ТЭ), либо на расчете сывороточных индексов (индекс отношения аспаратаминотрансферазы (АСТ) к тромбоцитам – англ. aspartate aminotransferase to platelet ratio index, APRI; индекс фиброза на основе четырех факторов (возраста, АСТ, аланинаминотрансферазы (АЛТ), тромбоцитов) – англ. The Fibrosis-4, FIB-4, и др.), что снижает потребность в БП [5, 6].

Показана эффективность ТЭ в диагностике выраженного ФП и выявлении ЦП [4, 7]. В метаанализе, включившем 27 исследований с участием 4386 пациентов с ХГВ, чувствительность ТЭ для стадирования ФП  $F \geq 2$ ,  $F \geq 3$  и  $F = 4$  составила 0,806 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,756–0,847), 0,819 (95% ДИ 0,748–0,874) и 0,863 (95% ДИ 0,818–0,898) соответственно, а специфичность – 0,824 (95% ДИ 0,761–0,873), 0,866 (95% ДИ 0,824–0,899) и 0,875 (95% ДИ 0,840–0,903) соответственно [8]. Ограничение этого метода заключается в том, что аппараты ТЭ дорогостоящие и недоступны во многих медицинских учреждениях.

APRI и FIB-4 представляют собой простые и легко рассчитываемые серологические тесты, в которых используются доступные рутинные лабораторные показатели, определяемые практически во всех медицинских учреждениях.

По данным руководства Всемирной организации здравоохранения по лечению ХГВ, чувствительность диагностики выраженного фиброза при

расчете индекса APRI составила 78%, специфичность – 92%, а ЦП – 65 и 89% соответственно [6].

В метаанализе G.Xiao и соавт. [9], используя данные 39 исследований, оценивали диагностическую эффективность APRI и FIB-4 у 9377 пациентов с ХГВ. Авторы показали, что для диагностики умеренного фиброза, тяжелого фиброза и ЦП значения площади под операционной характеристикой приемника (англ. area under receiver operating characteristic, AUROC) с использованием APRI и FIB-4 составили 0,7407 (95% ДИ 0,7033–0,7781) и 0,7844 (95% ДИ 0,7450–0,8238); 0,7347 (95% ДИ 0,6790–0,7904) и 0,8165 (95% ДИ 0,7707–0,8623); 0,7268 (95% ДИ 0,6578–0,7958) и 0,8448 (95% ДИ 0,7742–0,9154) соответственно. Исследователи пришли к выводу, что индексы APRI и FIB-4 с умеренной чувствительностью и точностью позволяют оценивать выраженность фиброза, связанного с HBV-инфекцией.

Применение неинвазивных методов также позволяет выделить когорту пациентов для проведения ПВТ. Однако исследования, в которых оценивалась динамика показателей ТЭ, APRI и FIB-4 на фоне ПВТ у пациентов с ХГВ, весьма малочисленны.

Цель настоящего исследования – оценка динамики показателей неинвазивных методов (ТЭ, расчетных индексов APRI, FIB-4) и выявление факторов, влияющих на выраженность фиброза у пациентов с ХГВ, получавших аналоги нуклеозидов и нуклеотидов (АН).

## Материал и методы

### Пациенты

Проведен анализ данных 201 амбулаторной карты инфицированных HBV пациентов, наблюдавшихся в период с 2007 по 2021 г. в Центре диагностики и лечения хронических вирусных гепатитов ФГБУЗ КБ № 85 ФМБА России [10]. На первом этапе работы на основании первичной документации была проведена оценка результатов клинико-лабораторных и инструментальных методов, включая данные серологических и молекулярно-биологических методов исследований, а также эффективности ПВТ. Большинство пациентов в группе были мужчинами (114/201; 56,7%); преобладали HBeAg-негативные больные (187/201; 93%). У 9 (4,5%) пациентов диагностирован ЦП (у одного из них – гепатоцеллюлярная карцинома). Генотип D HBV установлен в 95,4% случаев, А – в 3,1% и С – в 1,5%. После года терапии АН (энтекавир или тенофовир) у 88% (44/55) пациентов отсутствовала виремия, нормализовались биохимические показатели. Общий уровень сероконверсии по HBeAg составил 41,7% (5/12) и по HBsAg – 3% (2/65).



Второй этап работы предполагал оценку динамики фиброза на фоне ПВТ с помощью неинвазивных методов.

Критериями включения в исследование были: HBsAg положительный более 6 месяцев, ПВТ с использованием АН, проведение измерения ТЭ, APRI, FIB-4 до и во время ПВТ. Критерии невключения: коинфекция вирусами иммунодефицита человека, гепатита С, гепатита D; отсутствие лабораторных показателей, необходимых для исследования.

В настоящее исследование включены данные 42 пациентов с ХГВ, которые получали АН: ламивудин – 1 (2,4%) пациент, телбивудин – 8 (19,0%), энтекавир – 32 (76,2%) и тенофовир – 1 (2,4%). Длительность терапии составила от 8 до 102 месяцев.

#### Лабораторные методы

Клинический анализ крови, биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ) выполнены на анализаторах, используемых в лаборатории ФГБУЗ КБ № 85 ФМБА России.

Определяли поверхностный антиген HBV (HBsAg), антитела к HBsAg (anti-HBs), антиген инфекционности HBV (HBeAg), антитела к HBeAg (anti-HBe). Содержание HBsAg, anti-HBs оценивали методом иммуноферментного анализа. Дезоксирибонуклеиновую кислоту HBV (ДНК HBV) выявляли с помощью полимеразной цепной реакции (чувствительность метода – 50 МЕ/мл).

#### Транзиентная эластометрия

Измерения плотности печени проводили с помощью аппарата Fibroscan® (модель 502 Touch Echosens, Франция) с использованием датчика М (индекс массы тела не превышал 25 кг/м<sup>2</sup>) в соответствии со стандартными операционными процедурами как до, так и во время ПВТ. Конечный результат проведения ТЭ считается статистически значимым, если количество статистически значимых измерений составляет не менее 10, коэффициент успешности (отношение статистически значимых измерений к общему количеству измерений) > 60% и интерквартильный размах (англ. interquartile range, IQR) < 30% от медианного значения ТЭ (IQR/M ≤ 0,30%) [5]. Показатели ТЭ выражаются в килопаскалях (кПа). Стадия фиброза определялась в соответствии с классификацией METAVIR [4]:

- F0–1: 7,2 кПа и менее – отсутствие / минимальный фиброз;
- F2: 7,3–9,5 кПа – умеренный фиброз;
- F3: 9,6–12,5 кПа – выраженный фиброз;
- F4: 12,6 кПа и более – ЦП.

Сывороточные индексы фиброза

Формулы расчета сывороточных индексов фиброза были следующими [11]:

$$APRI = \frac{ACT / ACT (ВГН)}{\text{Тромбоциты} (10^9/\text{л})} \times 100;$$

$$FIB-4 = \frac{\text{Возраст (годы)} \times ACT (ЕД/\text{л})}{\text{Тромбоциты} (10^9/\text{л}) \times \sqrt{ACT (ЕД/\text{л})}},$$

где ВГН – верхняя граница нормы (40 МЕ/л).

Выраженное снижение плотности печени (ВСПП) определяется как снижение показателя ФП (в кПа) не менее чем на 25% от исходного значения ТЭ, а процент снижения рассчитывается по формуле: (ТЭ1 – ТЭ2) / ТЭ1 × 100% [12].

#### Статистический анализ

Статистический анализ проводился с помощью программы SPSS версии 25.0 (SPSS Inc., США). Представление результатов включало их количественное выражение в виде медианы (МЕ) [25-й и 75-й процентиля] и категориальные данные в виде процентов. Категориальные клинические данные между независимыми группами сравнивались с помощью теста хи-квадрат и точного теста Фишера, а числовые данные – с помощью теста Манна – Уитни. Для оценки динамики числовых данных в ходе лечения использовался тест Вилкоксона, а для категориальных данных – тест хи-квадрат по методу МакНемара. Логистический регрессионный анализ применяли для определения факторов, связанных с достижением ВСПП. Корреляцию между показателями ТЭ, APRI и FIB-4 оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Кривые операционной характеристики приемника (англ. receiver operating characteristic, ROC) и площади под ROC-кривыми (AUROC) использовали для оценки эффективности APRI и FIB-4 с целью прогнозирования ВСПП на основании данных ТЭ. Уровни ДНК HBV и HBsAg в сыворотке крови были проанализированы после логарифмической трансформации. Значение p менее 0,05 расценивали как статистически значимое.

#### Этическая экспертиза

Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (протокол № 213 от 13.12.2021).

#### Результаты

Характеристика пациентов

В исследование были включены 42 пациента с HBsAg(+) ХГВ, из них 23 (54,8%) мужчины

**Таблица 1.** Динамика показателей пациентов с хроническим гепатитом В

Показатель	До ПВТ	На фоне ПВТ	Значение <i>p</i>
Возраст, годы	49,0 (32,0–58,0)	51,0 (33,0–59,0)	< 0,001
Пол			
мужской	23 (54,8%)	–	–
женский	19 (45,2%)	–	–
НВеАg позитивный	7 (16,7%)	3 (7,1%)	0,125
ДНК НВV позитивный	42 (100,0%)	4 (9,5%)	< 0,001
НБsАg, log <sub>10</sub> МЕ/мл	3,2 (2,8–3,7)	3,3 (2,3–3,6)	0,695
ТЭ, кПа	6,8 (5,3–11,1)	5,4 (4,6–6,8)	< 0,001
APRI	0,30 (0,24–0,53)	0,21 (0,17–0,28)	< 0,001
FIB-4	1,11 (0,71–1,42)	0,93 (0,54–1,52)	0,001

APRI – индекс отношения аспартатаминотрансферазы к тромбоцитам, FIB-4 – индекс фиброза на основе четырех факторов, НВеАg – антиген инфекционности вируса гепатита В, НБsАg – поверхностный антиген вируса гепатита В, ДНК НВV – дезоксирибонуклеиновая кислота вируса гепатита В, ПВТ – противовирусная терапия, ТЭ – транзитная эластометрия

Данные выражены в Ме (25-й и 75-й процентилях) либо в n/N (%)

**Таблица 2.** Сравнительная характеристика исходных показателей у пациентов с выраженным снижением плотности печени и без такового

Показатель	ВСПП (n = 15)	Без ВСПП (n = 27)	Значение <i>p</i>
Возраст, годы	55,0 (41,0–65,0)	36,0 (27,0–55,0)	0,015
Пол			
мужской	5 (33,3%)	18 (66,7%)	0,038
женский	10 (66,7%)	9 (33,3%)	–
НВеАg позитивный	2 (13,3%)	5 (18,5%)	1,000
ДНК НВV, log <sub>10</sub> МЕ/мл	4,2 (3,3–5,5)	4,7 (3,3–6,7)	0,590
НБsАg, log <sub>10</sub> МЕ/мл	3,2 (3,0–3,7)	3,1 (1,8–4,3)	1,000
ТЭ, кПа	11,1 (7,0–20,9)	5,9 (4,6–7,0)	< 0,001
APRI	0,42 (0,27–0,56)	0,30 (0,22–0,45)	0,265
FIB-4	1,22 (1,05–2,40)	0,97 (0,51–1,30)	0,015
Время наблюдения, месяцы	19,0 (12,0–40,0)	23,0 (17,0–29,0)	0,673

APRI – индекс отношения аспартатаминотрансферазы к тромбоцитам, FIB-4 – индекс фиброза на основе четырех факторов, НВеАg – антиген инфекционности вируса гепатита В, НБsАg – поверхностный антиген вируса гепатита В, ВСПП – выраженное снижение плотности печени, ДНК НВV – дезоксирибонуклеиновая кислота вируса гепатита В, ТЭ – транзитная эластометрия

Данные выражены в Ме (25-й и 75-й процентилях) либо в n/N (%)

и 19 (45,2%) женщин (табл. 1). Медиана интервала между первым и вторым определением ФП с помощью неинвазивных методов была 21,0 (12,0–29,0) месяца. По данным ТЭ установлены следующие стадии ФП по шкале METAVIR: F1/F2 – у 29 (69,0%), F3/F4 – у 13 (31,0%) больных. На фоне ПВТ авиремия была получена у 38 (90,5%), ДНК НВV сохранялась у 4 (9,5%) пациентов с вирусной нагрузкой менее 150 МЕ/мл. Клиренс НВеАg с сероконверсией отмечен у 4 (57,1%) пациентов.

Динамика показателей неинвазивных методов диагностики фиброза печени

Динамика ФП на фоне ПВТ представлена в табл. 1 и на рис. 1. У 35 (83,3%) пациентов наблюдалось снижение ТЭ. Отмечено значимое уменьшение показателя у пациентов с выраженным фиброзом/циррозом (F3/F4) – с 14,2 до 8,3 кПа (*p* = 0,001), а также у пациентов с минимальным/умеренным фиброзом (F1/F2) – с 5,9 до 5,1 кПа (*p* = 0,009). При этом у НВеАg(–) пациентов зарегистрировано снижение плотности ткани печени с 6,9 до 5,2 кПа (*p* < 0,001), а у НВеАg(+) пациентов оно было статистически незначимым (с 6,1 до 5,4 кПа, *p* = 0,173) (рис. 1А). Регресс фиброза на 1 балл и более по METAVIR наблюдался в 50,0% (21/42) случаев (*p* < 0,001), а количество больных ХГВ с F1/F2 (69,0%) увеличилось до 88,1% (*p* = 0,008).

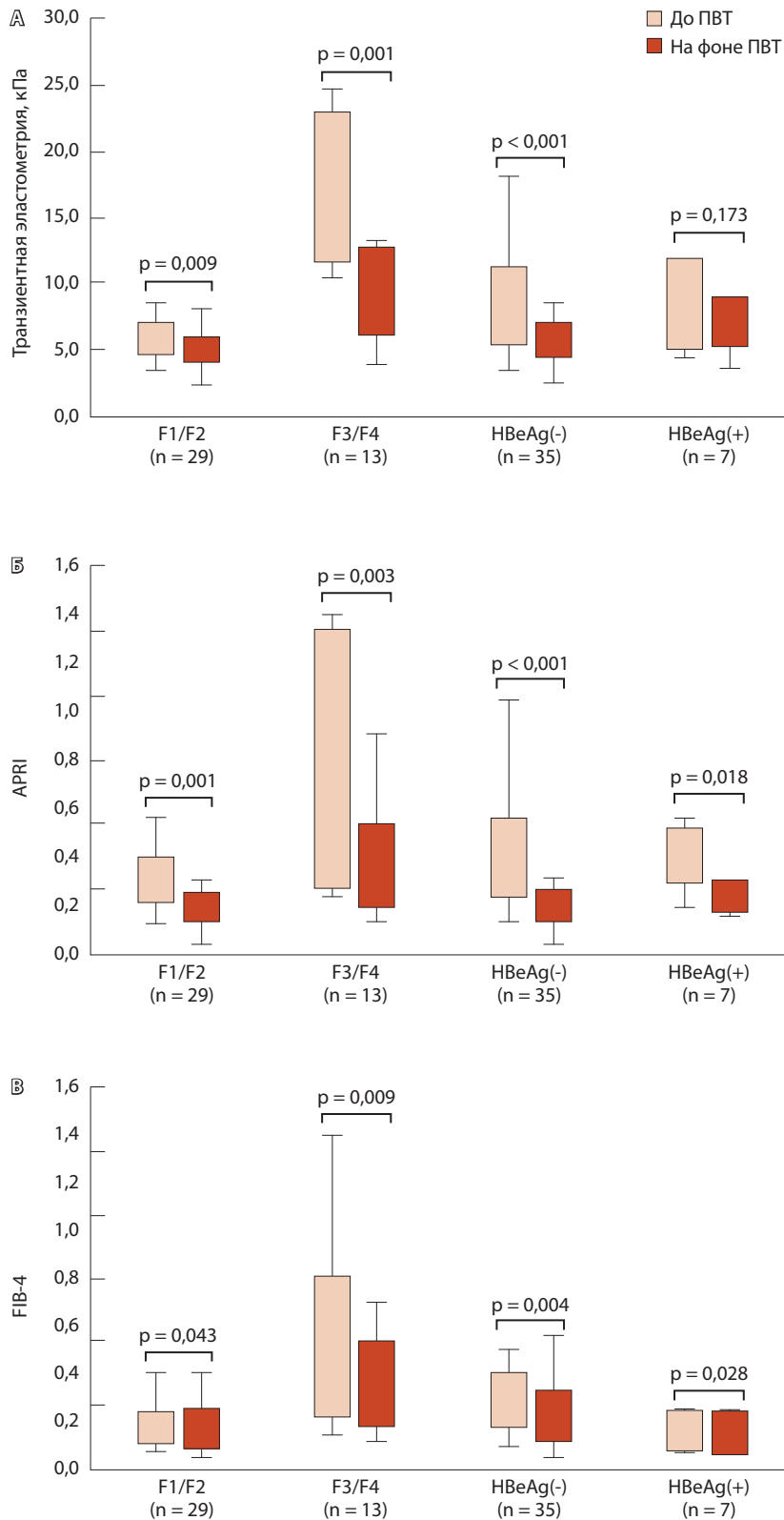
У 36 (85,7%) пациентов отмечено снижение показателей APRI. Индекс APRI значимо снизился у пациентов с F3/F4 (с 0,51 до 0,30; *p* = 0,003) и у пациентов с F1/F2 (с 0,29 до 0,21; *p* = 0,001). Установлено уменьшение индекса APRI как у НВеАg(+) (с 0,38 до 0,24; *p* = 0,018), так и у НВеАg(–) пациентов (с 0,30 до 0,21; *p* < 0,001) (рис. 1Б).

Снижение индекса FIB-4 зарегистрировано в 31 (73,8%) случае. Значение FIB-4 значимо уменьшилось у больных ХГВ с F1/F2 (с 1,01 до 0,70; *p* = 0,043) и у пациентов с F3/F4 (с 2,05 до 1,70; *p* = 0,009). Среди пациентов с НВеАg(+) отмечено снижение индекса от 0,66 до 0,54, *p* = 0,028, а у НВеАg(–) – от 1,13 до 0,98, *p* = 0,004, соответственно (рис. 1В).

Характеристика пациентов с выраженным снижением плотности печени и без такового

На фоне ПВТ ВСПП, по данным ТЭ, было достигнуто у 15 (35,7%) пациентов. Характеристика пациентов 2 групп представлена в табл. 2. Пациенты с ВСПП в сравнении с пациентами без ВСПП относились к старшей возрастной группе с преобладанием женщин и отличались более высоким уровнем ФП при ТЭ и FIB-4 (*p* < 0,05). Между 2 группами не было обнаружено различий в исходных характеристиках по НВеАg, уровню ДНК НВV, НБsАg, тромбоцитов,





**Рис. 1.** Динамика показателей транзиентной эластометрии (А), APRI (Б) и FIB-4 (В) на фоне противовирусной терапии (ПВТ) аналогами нуклеозидов и нуклеотидов

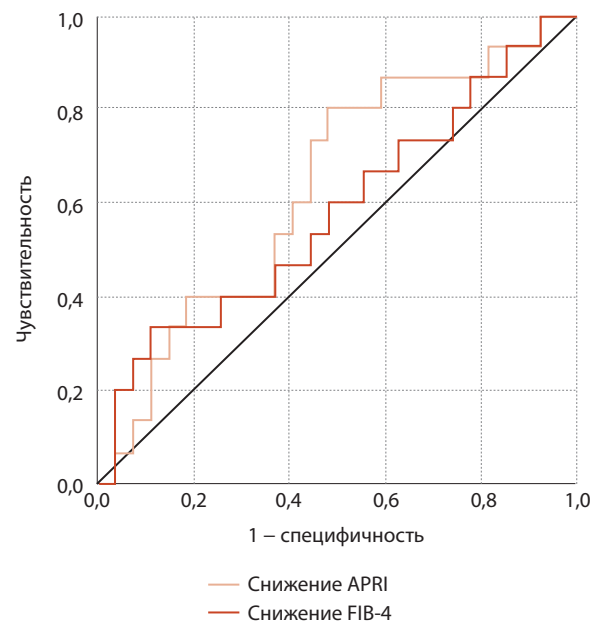
АЛТ, АСТ, APRI, а также времени между проведением неинвазивных методов ( $p > 0,05$ ).

Факторы, ассоциированные с выраженным снижением плотности печени на фоне противовирусной терапии аналогами нуклеозидов и нуклеотидов  
 Возраст ( $p = 0,021$ ), пол ( $p = 0,042$ ) и уровень ТЭ ( $p = 0,008$ ) оказались связанными с ВСПП (одномерный анализ). Результаты многомерного анализа показали, что только уровень ТЭ до ПВТ был ассоциирован с ВСПП (отношение рисков (ОШ) 1,324; 95% ДИ 1,029-1,702;  $p = 0,029$ ) (табл. 3).

Корреляционная связь между значениями транзиентной эластометрии, APRI и FIB-4  
 Были установлены прямые корреляционные связи между исходными значениями ТЭ и APRI (коэффициент корреляции  $r = 0,308$ ;  $p = 0,047$ ), ТЭ и FIB-4 ( $r = 0,438$ ;  $p = 0,004$ ) и APRI и FIB-4 ( $r = 0,583$ ;  $p < 0,001$ ).

На фоне ПВТ среди пациентов обнаружены прямые корреляционные связи между ТЭ и APRI ( $r = 0,562$ ;  $p < 0,001$ ), ТЭ и FIB-4 ( $r = 0,375$ ;  $p = 0,014$ ) и APRI и FIB-4 ( $r = 0,638$ ;  $p < 0,001$ ).

Значения AUROC по снижению APRI и FIB-4 для прогнозирования ВСПП составили 0,632 (95% ДИ 0,457–0,807;  $p = 0,160$ ) и 0,578 (95% ДИ 0,391–0,764;  $p = 0,408$ ) соответственно (рис. 2).



**Рис. 2.** Динамика показателей индексов APRI и FIB-4 на ROC-кривой при прогнозировании выраженного снижения плотности печени у пациентов с хроническим гепатитом В на фоне противовирусной терапии аналогами нуклеозидов и нуклеотидов

**Таблица 3.** Факторы, ассоциированные с выраженным снижением плотности печени на фоне терапии аналогами нуклеозидов и нуклеотидов

Показатель	Одномерный анализ			Многомерный анализ		
	ОШ	95% ДИ	Значение <i>p</i>	ОШ	95% ДИ	Значение <i>p</i>
Возраст, годы	1,055	1,008–1,104	0,021	1,025	0,966–1,087	0,418
Женский пол	4,000	1,049–15,260	0,042	5,144	0,833–31,785	0,078
НВеАg позитивный	0,677	0,114–4,004	0,667			
ДНК HBV, log <sub>10</sub> МЕ/мл	1,171	0,792–1,731	0,428			
НВsАg, log <sub>10</sub> МЕ/мл	0,785	0,104–5,931	0,815			
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	0,994	0,981–1,006	0,320			
АЛТ, Ед/л	1,000	0,992–1,007	0,951			
АСТ, Ед/л	1,002	0,991–1,012	0,754			
ТЭ, кПа	1,354	1,081–1,697	0,008	1,324	1,029–1,702	0,029
APRI	1,127	0,570–2,230	0,730			
FIB-4	1,389	0,874–2,207	0,165			
Время наблюдения, месяцы	1,003	0,965–1,043	0,862			

APRI – индекс отношения аспартатаминотрансферазы к тромбоцитам, FIB-4 – индекс фиброза на основе четырех факторов, НВеАg – антиген инфекционности вируса гепатита В, НВsАg – поверхностный антиген вируса гепатита В, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ДИ – доверительный интервал, ДНК HBV – дезоксирибонуклеиновая кислота вируса гепатита В, ОШ – отношение шансов, ТЭ – транзитная эластометрия

## Обсуждение

Впервые в Российской Федерации нами была проведена сравнительная оценка динамики показателей неинвазивных методов (ТЭ, APRI, FIB-4), а также выявление прогностических факторов, ассоциированных со снижением плотности печени (в частности, ВСПП), у пациентов с ХГВ, получавших ПВТ АН.

Хроническая HBV-инфекция характеризуется прогрессированием фиброза, ЦП и развитием его осложнений с возможным формированием гепатоцеллюлярной карциномы [5, 13]. Применение АН в лечении ХГВ позволяет достигнуть длительного подавления репликации HBV и привести к регрессу ФП [13, 14], оценка динамики которого служит важным критерием, определяющим эффективность ПВТ [16].

До недавнего времени в качестве основного метода (золотой стандарт) широко использовалась БП, позволяющая получить ткань с последующей морфологической характеристикой активности воспаления и фиброза. Вместе с тем БП относится к инвазивным и дорогостоящим методам, имеющим риск серьезных осложнений (кровотечение, инфекции), что ограничивает ее широкое применение для рутинного скрининга и мониторинга динамических

изменений ФП [5]. При этом разработанные неинвазивные методы представляют собой безопасную и воспроизводимую альтернативу БП, что делает их приемлемыми для массового скрининга и оценки динамики фиброза [8, 17]. Так, использованные нами показатели ТЭ, APRI и FIB-4 у пациентов с ХГВ продемонстрировали сопоставимость результатов оценки ФП методами ТЭ и APRI ( $r = 0,308$ ;  $p = 0,047$ ), ТЭ и FIB-4 ( $r = 0,438$ ;  $p = 0,004$ ) на старте терапии АН.

В проведенных ранее исследованиях было рассмотрено влияние ПВТ на показатели ТЭ у пациентов с ХГВ [18-20]. Так, M. Enomoto и соавт. [18], G.L. Wong и соавт. [19] обнаружили, что медиана значения ТЭ значительно снизилась после 12 месяцев лечения энтекавиром (с 11,2 до 7,8 кПа и с 8,8 до 6,6 кПа соответственно). Аналогично, в исследовании С.В. Паневкиной и соавт. почти у всех пациентов на фоне ПВТ наблюдалось уменьшение плотности печени ( $p < 0,0001$ ) [20].

В анализируемом нами исследовании также получено значимое снижение показателей ТЭ, APRI и FIB-4 у 42 больных с ХГВ, получавших ПВТ АН, что подтверждает эффективность проведенной терапии. При сопоставлении полученных данных корреляционного анализа у пациентов с ХГВ до и после



ПВТ установлена умеренная прямая корреляционная связь между исходными показателями ТЭ, APRI и FIB-4. Наши результаты согласуются с данными литературы. Так, в исследовании L.Y. Mak и соавт. была установлена прямая умеренная корреляционная связь между показателями ТЭ и APRI в начале терапии ( $r = 0,36$ ) и через 3 года ( $r = 0,48$ ; оба  $p < 0,001$ ) [21]. Кроме того, линейная корреляция между APRI и ТЭ до и после 1 года ПВТ была также обнаружена I.R. Tenggara и соавт. ( $r = 0,40$  и  $r = 0,73$  соответственно) [22].

Важной составляющей выступает оценка динамики ФП на фоне ПВТ у пациентов с наличием HBeAg. Вместе с тем провести сравнительную характеристику неинвазивных методов для оценки ФП среди пациентов с ХГВ и различным HBeAg-статусом не представилось возможным в связи с небольшим размером выборки HBeAg(+) больных ( $n = 7$ ).

Ранее было показано, что уменьшение значения ТЭ тесно коррелирует с регрессом ФП, что подтверждается данными БП [12, 23, 24]. Так, в исследовании W.Xu и соавт. с участием 337 пациентов с ХГВ продемонстрировано, что снижение показателей ТЭ на 25% оптимально для прогнозирования регресса ФП. Чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая ценность составили 68, 81, 78 и 71% соответственно, а значение AUROC достигало 0,74 (95% ДИ 0,73–0,82) [12]. Ассоциацию между высоким уровнем плотности печени по данным ТЭ в начале ПВТ и его значительной положительной динамикой при длительном лечении АН также подтвердили A.Fasciorgusso и соавт. [25].

Пациенты в нашем исследовании были разделены на 2 группы в зависимости от выраженности снижения плотности печени: с выраженным снижением ( $\geq 25\%$ ) и без такового ( $< 25\%$ ). Многомерный анализ показал, что высокое исходное значение ТЭ (ОШ = 1,324; 95% ДИ 1,029–1,702;  $p = 0,029$ ) служит независимым предиктором ВСПП у пациентов с ХГВ, получавших ПВТ АН. Полученные результаты продемонстрировали, что эффект от ПВТ более выражен у пациентов с выраженным фиброзом, чем

с легким. При ЦП и выраженном фиброзе в приоритетном порядке назначается ПВТ [6].

Вместе с тем анализ корреляционных взаимоотношений между ТЭ, индексами APRI и FIB-4 показал низкую диагностическую точность расчетных индексов для оценки достижения ВСПП на фоне проводимой терапии АН. Полученные нами данные согласуются с результатами исследования W.R. Kim и соавт., применявших БП в качестве эталонного метода оценки фиброза и показавших низкую эффективность расчетных индексов APRI и FIB-4 для оценки динамики ФП у пациентов с ХГВ [26].

В рутинной клинической практике ТЭ остается дорогостоящим и недоступным методом во многих медицинских учреждениях, особенно в развивающихся странах. Однако среди неинвазивных методов ТЭ наиболее эффективна и может использоваться в качестве альтернативного метода оценки фиброза у пациентов с ХГВ как в начале, так и в процессе ПВТ АН.

## Заключение

ФП представляет собой результат развития ХГВ и проявляется снижением эластичности и увеличением плотности паренхимы печени. Оценка стадии ФП необходима для мониторинга прогрессирования ХГВ и эффективности ПВТ.

Среди методов оценки ФП золотым стандартом признана БП, но она ассоциируется с многочисленными осложнениями и малым объемом получаемой ткани печени. Наиболее перспективным для диагностики ФП видится применение неинвазивных методов. Наше исследование посвящено сравнительной оценке различных неинвазивных методов (ТЭ, APRI, FIB-4) до и в процессе терапии АН. Установлена умеренная прямая корреляционная связь между показателями ТЭ, APRI, FIB-4 до и после лечения ( $p < 0,05$ ). Однако линейная зависимость между снижением плотности ткани печени на 25% и более (ВСПП) получена лишь с показателями ТЭ, но не с индексами APRI и FIB-4, что позволяет рекомендовать ТЭ у пациентов с ХГВ для мониторинга ФП на фоне ПВТ АН. ☺

## Дополнительная информация

### Финансирование

Работа выполнена в рамках диссертационного исследования без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### Участие авторов

Т.Х. Нгуен – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста, утверждение

итогового варианта текста рукописи; Л.Ю. Ильченко – концепция и дизайн статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; Л.И. Мельникова – сбор и обработка материала, анализ полученных данных, утверждение итогового варианта текста рукописи; К.К. Кюрегян – анализ и интерпретация результатов исследования, утверждение итогового варианта текста рукописи; И.В. Гордейчук – анализ результатов, статистическая обработка данных, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.



## Список литературы / References

1. World Health Organization. Hepatitis B [Internet]. 2023 Jul 12. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.
2. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: [easloffice@easloffice.eu](mailto:easloffice@easloffice.eu); European Association for the Study of the Liver. 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.
3. 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.
4. Qi X, An M, Wu T, Jiang D, Peng M, Wang W, Wang J, Zhang C, Chess Study Group OBOT. Transient Elastography for Significant Liver Fibrosis and Cirrhosis in Chronic Hepatitis B: A Meta-Analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018;2018:3406789. doi: 10.1155/2018/3406789.
5. European Association for Study of Liver; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hgado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol*. 2015;63(1):237–264. doi: 10.1016/j.jhep.2015.04.006.
6. World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection [Internet]. 2015 Mar. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/154590/1/9789241549059\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/154590/1/9789241549059_eng.pdf).
7. Duan WJ, Wang XZ, Ma AL, Shang J, Nan YM, Gao ZL, Tang H, Fu QC, Xie Q, Mao Q, Niu JQ, Han T, Li J, Han Y, Cao JB, Kong YY, Shi XY, Lv FD, Wang TL, Ma H, You H, Ou XJ, Jia JD. Multicenter prospective study to validate a new transient elastography device for staging liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *J Dig Dis*. 2020;21(9):519–525. doi: 10.1111/1751-2980.12924.
8. Li Y, Huang YS, Wang ZZ, Yang ZR, Sun F, Zhan SY, Liu XE, Zhuang H. Systematic review with meta-analysis: the diagnostic accuracy of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(4):458–469. doi: 10.1111/apt.13488.
9. Xiao G, Yang J, Yan L. Comparison of diagnostic accuracy of aspartate aminotransferase to platelet ratio index and fibrosis-4 index for detecting liver fibrosis in adult patients with chronic hepatitis B virus infection: a systemic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2015;61(1):292–302. doi: 10.1002/hep.27382.
10. Nguyen T, Мельникова ЛИ, Ильченко ЛЮ, Кюрегян КК, Гордейчук ИВ, Бондаренко НЛ. Клинико-вирусологическая характеристика хронического гепатита В и ответ на противовирусную терапию. Медицина экстремальных ситуаций. 2023;(1):59–67. doi: 10.47183/mes.2023.003. [Nguyen T, Melnikova LI, Ilchenko LY, Kyuregyan KK, Gordeychuk IV, Bondarenko NL. [Clinico-virological characteristics of chronic hepatitis B and response to antiviral therapy]. *Extreme Medicine*. 2023;(1):59–67. Russian. doi: 10.47183/mes.2023.003.]
11. Li Q, Chen L, Zhou Y. Changes of FibroScan, APRI, and FIB-4 in chronic hepatitis B patients with significant liver histological changes receiving 3-year entecavir therapy. *Clin Exp Med*. 2018;18(2):273–282. doi: 10.1007/s10238-018-0486-5.
12. Xu W, Hu Q, Chen C, Li W, Li Q, Chen L. Non-invasive Assessment of Liver Fibrosis Regression in Patients with Chronic Hepatitis B: A Retrospective Cohort Study. *Infect Dis Ther*. 2023;12(2):487–498. doi: 10.1007/s40121-022-00738-1.
13. Bonis PA, Friedland SL, Kaplan MM. Is liver fibrosis reversible? *N Engl J Med*. 2001;344(6):452–454. doi: 10.1056/NEJM200102083440610.
14. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han KH, Lai CL, Safadi R, Lee SS, Halota W, Goodman Z, Chi YC, Zhang H, Hindes R, Iloeje U, Beebe S, Kreter B. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010;52(3):886–893. doi: 10.1002/hep.23785.
15. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, Washington MK, Germanidis G, Flaherty JF, Aguilar Schall R, Bornstein JD, Kitrinos KM, Subramanian GM, McHutchison JG, Heathcote EJ. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet*. 2013;381(9865):468–475. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61425-1.
16. Wei H, Song B. Elastography for Longitudinal Assessment of Liver Fibrosis after Antiviral Therapy: A Review. *J Clin Transl Hepatol*. 2020;8(4):445–453. doi: 10.14218/JCTH.2020.00033.
17. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: [easloffice@easloffice.eu](mailto:easloffice@easloffice.eu); Clinical Practice Guideline Panel; Chair; EASL Governing Board representative; Panel members. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *J Hepatol*. 2021;75(3):659–689. doi: 10.1016/j.jhep.2021.05.025.
18. Enomoto M, Mori M, Ogawa T, Fujii H, Kobayashi S, Iwai S, Morikawa H, Tamori A, Sakaguchi H, Sawada A, Takeda S, Habu D, Shiomi S, Kawada N. Usefulness of transient elastography for assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B: Regression of liver stiffness during entecavir therapy. *Hepatol Res*. 2010;40(9):853–861. doi: 10.1111/j.1872-034X.2010.00687.x.
19. Wong GL, Wong VW, Choi PC, Chan AW, Chim AM, Yiu KK, Chu SH, Chan FK, Sung JJ, Chan HL. On-treatment monitoring of liver fibrosis with transient elastography in chronic hepatitis B patients. *Antivir Ther*. 2011;16(2):165–172. doi: 10.3851/IMP1726.
20. Паневкина СВ, Абдурахманов ДТ, Ибрагимов ЭК, Розина ТП, Никулкина ЕН, Танащук ЕЛ, Одинцов АВ, Моисеев СВ. Оценка фиброза печени при длительной терапии хронического гепатита В нуклеозидными и нуклеотидными аналогами. *Терапия*. 2021;(6):24–31. doi: 10.18565/therapy.2021.6.24-31. [Panevkina SV, Abdurakhmanov DT, Ibragimov EK, Rozina TP, Nikulkina EN, Tanashchuk EL, Odintsov AV, Moiseev SV. [Liver fibrosis assessment in long-term therapy with nucleos(t)ide analogues in chronic hepatitis B]. *Therapy*. 2021;(6):24–31. doi: 10.18565/therapy.2021.6.24-31. Russian. doi: 10.18565/therapy.2021.6.24-31.]
21. Mak LY, Hui RW, Fung J, Liu F, Wong DK, Cheung KS, Yuen MF, Seto WK. Diverse effects of hepatic steatosis on fibrosis progression and functional cure in virologically quiescent chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2020;73(4):800–806. doi: 10.1016/j.jhep.2020.05.040.
22. Tenggara IR, Lesmana CR, Gani RA. Treatment Response Monitoring of Chronic Hepatitis B Patients using Transient Elastography and Aspartate Aminotransferase-to-Platelet Ratio Index (APRI). *Acta Med Indones*. 2017;49(3):220-226.
23. Sun J, Li Y, Sun X, Yu H, Liu Y. Dynamic Changes of the Aspartate Aminotransferase-to-Platelet Ratio and Transient Elastography in Predicting a Histologic Response in Patients With Chronic Hepatitis B After Entecavir Treatment. *J Ultrasound Med*. 2019;38(6):1441–1448. doi: 10.1002/jum.14822.
24. Wu SD, Liu LL, Cheng JL, Liu Y, Cheng LS, Wang SQ, Ma W, Chen LP, Tseng YJ, Wang JY, Shen XZ, Jiang W. Longitudinal monitoring of liver fibrosis status by transient elastography in chronic hepatitis B patients during long-term entecavir treatment. *Clin Exp Med*. 2018;18(3):433–443. doi: 10.1007/s10238-018-0501-x.
25. Facciorusso A, Garcia Perdomo HA, Muscatiello N, Buccino RV, Wong VW, Singh S. Systematic review with meta-analysis: Change in liver stiffness during anti-viral therapy in patients with hepatitis B. *Dig Liver Dis*. 2018;50(8):787–794. doi: 10.1016/j.dld.2018.05.005.
26. Kim WR, Berg T, Asselah T, Flisiak R, Fung S, Gordon SC, Janssen HL, Lampertico P, Lau D, Bornstein JD, Schall RE, Dinh P, Yee LJ, Martins EB, Lim SG, Loomba R, Petersen J, Buti M, Marcellin P. Evaluation of APRI and FIB-4 scoring systems for non-invasive assessment of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B patients. *J Hepatol*. 2016;64(4):773–780. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.012.





# The informative value of noninvasive tools for assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B patients under antiviral treatment with nucleoside and nucleotide analogues

T.H. Nguyen<sup>1</sup> • L.Yu. Ilchenko<sup>1,2</sup> • L.I. Melnikova<sup>3</sup> • K.K. Kyuregyan<sup>4</sup> • I.V. Gordeychuk<sup>2</sup>

**Background:** Antiviral therapy (AVT) with nucleoside and nucleotide analogues (NAs) for chronic hepatitis B (CHB) is aimed at prevention of the development and progression of fibrosis, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. Therefore, monitoring of changes in liver fibrosis over time with noninvasive tests is a necessary prerequisite for the assessment of treatment efficacy. However, there are very few studies on changes of transient elastometry (TE) over time, the calculated indices APRI and FIB-4 under AVT in patients with CHB.

**Aim:** To assess changes in noninvasive tests (TE, APRI, FIB-4) over time and to identify factors influencing the fibrosis severity in CHB patients treated with NAs.

**Materials and methods:** This retrospective study was performed in 42 CHB patients, in whom noninvasive methods (TE, APRI and FIB-4) were used before and during NA-based AVT. The patients were divided into two groups: those with a significant reduction in liver density (SRLD, at least by 25% from their baseline TE) and those without a significant reduction (< 25%).

**Results:** Virological response was achieved in 38/42 patients after NA-based AVT (mean duration, 21 months). TE values decreased significantly in the patients with severe fibrosis/cirrhosis (F3/F4) (from 14.2 to 8.3 kPa,  $p = 0.001$ ), with minimal/moderate fibrosis (F1/F2) (from 5.9 to 5.1 kPa,  $p = 0.009$ ), and in HBeAg-negative patients (from 6.9 to 5.2 kPa,  $p < 0.001$ ). The F3/F4, F1/F2, HBeAg-positive and HBeAg-negative patients demonstrated a significant reduction in APRI and FIB-4 indices (all  $p < 0.05$ ). Higher

baseline TE values were independently associated with SRLD (odds ratio 1.324; 95% confidence interval (CI) 1.029–1.702;  $p = 0.029$ ). Baseline TE, APRI, and FIB-4 values positively correlated with their values on treatment (all  $p < 0.05$ ). The AUROC values of APRI and FIB-4 reduction as SRLD predictors were 0.632 (95% CI 0.457–0.807;  $p = 0.160$ ) and 0.578 (95% CI 0.391–0.764;  $p = 0.408$ ), respectively.

**Conclusion:** NA-based AVT promoted the regression of fibrosis in CHB patients. A high baseline TE value was identified as an independent SRLD predictor. At the same time, despite moderate positive correlations between TE, APRI and FIB-4 parameters, the calculated indexes APRI and FIB-4 cannot be used to predict SRLD. The decrease in liver tissue density by at least 25% correlated only with TE parameters, which makes it possible to recommend TE for monitoring liver fibrosis in CHB patients treated with NA.

**Key words:** chronic hepatitis B, transient elastometry, calculated indexes of liver fibrosis

**For citation:** Nguyen TH, Ilchenko LYu, Melnikova LI, Kyuregyan KK, Gordeychuk IV. The informative value of noninvasive tools for assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B patients under antiviral treatment with nucleoside and nucleotide analogues. *Almanac of Clinical Medicine*. 2023;51. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-020.

Received 13 April 2023; revised 12 July 2023; accepted 17 July 2023; published online 25 July 2023

## Funding

The study was performed as a part of a thesis project without any additional financial support from any third parties.

## Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

## Authors' contribution

T.H. Nguyen, the study concept and design, data collection, management and analysis, text writing, approval of the final version of the manuscript; L.Yu. Ilchenko, the paper concept and design, text editing, approval of the final version of the manuscript; L.I. Melnikova, data collection, management and analysis, approval of the final version of the manuscript; K.K. Kyuregyan, analysis and interpretation of the results, approval of the final version of the manuscript; I.V. Gordeychuk, analysis of the results, statistical analysis, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that issues related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately considered and resolved.

**Thi Hanh Nguyen** – Postgraduate Student, Chair of Hospital Therapy named after G.I. Storozhakov, Faculty of General Medicine<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0807-4736>  
✉ Ul. Akademika Volgina 39, Moscow, 117437, Russian Federation. E-mail: drhanh@mail.ru

**Liudmila Yu. Ilchenko** – MD, PhD, Professor, Chair of Hospital Therapy named after G.I. Storozhakov, Faculty of General Medicine<sup>1</sup>; Leading Research Fellow, Laboratory of Modeling Immunobiological Processes<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6029-1864>. E-mail: ilchenko-med@yandex.ru

**Lubov I. Melnikova** – MD, PhD, Head of Center for Viral Hepatitis Diagnostics and Treatment<sup>3</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8703-1982>. E-mail: melnikova\_li@kb85.ru

**Karen K. Kyuregyan** – Doctor of Biol. Sci., Professor of Russ. Acad. Sci., Head of Laboratory of Molecular Epidemiology of Viral Hepatitis<sup>4</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3599-117X>. E-mail: karen-kyuregyan@yandex.ru

**Ilya V. Gordeychuk** – MD, PhD, Head of Department of Innovative Biotechnological Drugs<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4551-7535>. E-mail: gordeychuk\_iv@chumakovs.su

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University; ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russian Federation

<sup>2</sup>Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune and Biological Products; poselok Instituta Poliomiellita 8–1, poselenie Moskovskiy, Moscow, 108819, Russian Federation

<sup>3</sup>Clinical Hospital No. 85 FMBA of Russia; ul. Moskvorech'e 16, Moscow, 115409, Russian Federation

<sup>4</sup>Central Research Institute of Epidemiology; ul. Novogireevskaya 3a, Moscow, 111123, Russian Federation