

Клинические рекомендации Европейской ассоциации по изучению болезней печени: лечение хронического гепатита В

Европейская ассоциация по изучению болезней печени*

Введение

Наши знания о естественном течении инфекции, вызванной вирусом гепатита В (HBV), и возможностях ее лечения постоянно пополняются. Со времени публикации в 2009 г. клинических рекомендаций Европейской ассоциации по изучению болезней печени (EASL), подготовленных в 2008 г., появились новые данные [1]. Цель данной публикации — предоставить обновленные рекомендации по оптимизации подходов к лечению пациентов с хронической HBV-инфекцией. Вопросы профилактики и вакцинации в данных рекомендациях не рассматриваются. Кроме того, несмотря на достигнутый прогресс, некоторые проблемы еще не решены, поэтому врачи, пациенты и работники органов здравоохранения при выборе лечения должны опираться только на последние данные.

Современное состояние проблемы

Эпидемиология и экономические потери

Серологические признаки перенесенной или текущей HBV-инфекции определяются примерно у $\frac{1}{3}$ всего населения Земли, причем 350–400 млн человек являются хроническими носителями поверхностного антигена HBV (HBsAg). Спектр проявлений хронической HBV-инфекции и варианты ее естественного течения чрезвычайно разнообразны: от бессимптомного носительства до прогрессирующего хронического гепатита В (ХГВ), который может привести к циррозу печени и гепатоцеллюлярной карциноме (ГЦК) [2–4]. Ежегодно от терминальных поражений печени или ГЦК, связанных с HBV, погибает 0,5–1 млн человек; 5–10 % трансплантаций печени проводятся в связи с исходами HBV-инфекции [5–8]. Конституциональные факторы, свойства вирусного агента, коинфекция вирусом гепатита С (HCV), вирусом гепатита D (HDV) или вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), а также другие сопутствующие факторы, такие как злоупотребление алкоголем и ожирение, могут оказывать влияние как на естественное течение заболевания, так и на эффективность противовирусного лечения [2–8]. Выделяют два варианта ХГВ в зависимости от статуса е-антигена вируса гепатита В: HBeAg-позитивный и HBeAg-негативный. На протяжении последнего десятилетия наблюдается рост числа пациентов с HBeAg-негативным ХГВ в результате ста-

рения HBV-инфицированной популяции и преобладания специфических генотипов HBV. Это привело к превалированию данной формы заболевания во многих регионах мира, включая Европу [4, 9, 10]. Прогрессирование заболевания и летальные исходы при ХГВ связаны с сохраняющейся репликацией вируса, что может приводить к циррозу и ГЦК. В долгосрочных исследованиях было показано, что кумулятивная частота развития цирроза печени в течение 5 лет после постановки диагноза ХГВ составляет от 8 до 20 %. У больных с компенсированным циррозом печени 5-летняя кумулятивная частота печеночной недостаточности в отсутствие лечения достигает 20 % [2–4, 11–13]. Прогноз у пациентов с декомпенсированным циррозом печени, не получавших лечения, неблагоприятный: 5-летняя выживаемость составляет 14–35 % [2–4, 12]. Во всем мире в последнее время выросла заболеваемость ГЦК, в основном за счет персистирующей HBV- и/или HCV-инфекции. Сегодня ГЦК занимает 5-е место по распространенности и составляет около 5 % в структуре всех онкологических заболеваний. Заболеваемость ГЦК у пациентов с ХГВ высока и равна 2–5 % у пациентов со сформировавшимся циррозом печени [13]. Однако показатели заболеваемости, по-видимому, варьируют в зависимости от региона и зависят от стадии поражения печени и воздействия канцерогенов окружающей среды, таких как афлатоксин. В настоящее время в связи с миграцией населения наблюдаются изменения показателей распространенности и заболеваемости HBV-инфекцией как в европейских странах, так и во всем мире. Для предотвращения ущерба, наносимого заболеванием, необходимо привлечение значительных ресурсов систем здравоохранения во всех странах мира.

Естественное течение хронического гепатита В

Характер патологического процесса при ХГВ непрерывно изменяется во времени. Его естественное течение условно можно разделить на пять фаз, которые не всегда развиваются последовательно.

- (1) Фаза иммунной толерантности характеризуется обнаружением в сыворотке HBeAg, высоким уровнем репликации вируса (показателем чего служит высокий уровень ДНК HBV в сыворотке), нормальной или немного повышенной активностью aminotransferаз, отсутствием или слабой выраженностью воспалительно-некротических изменений печени, отсутствием либо медленным прогрессированием фиброза [2, 3, 6, 8]. Степень спонтанной элиминации HBeAg на протяжении данной фазы чрезвычайно низкая. Эта фаза чаще встречается и протекает более длительно у лиц, инфицированных перинатально или в первые годы жизни. Выраженная виремия, характерная для таких пациентов, обуславливает их высокую контагиозность.
- (2) Фаза иммунной реактивности характеризуется обнаружением в сыворотке HBeAg, менее выраженным уровнем репликации вируса (показателем чего служит меньший уровень ДНК HBV в сыворотке), повышенной или периодически повышающейся активностью aminotransferаз,

Ключевые слова: вирус гепатита В, рекомендации EASL, лечение, интерферон- α , аналоги нуклеозидов/нуклеотидов.

Получено 28 февраля 2012 г.; принято в печать 28 февраля 2012 г.

Авторы: George Papatheodoridis (Coordinator & EASL Governing Board), Maria Buti, Markus Cornberg, Harry Janssen, David Mutimer, Stanislas Pol, Giovanni Raimondo. **Рецензенты:** EASL Governing Board, Geoffrey Dusheiko, Anna Lok, Patrick Marcellin.

* Адрес для корреспонденции: EASL Office, 7 rue des Batoirs, CH-1205 Geneva, Switzerland.

Tel.: +41 22 807 0360; fax: +41 22 328 0724.

E-mail address: easloffice@easloffice.eu (European Association for the Study of the Liver).

Disclaimer:

The Russian version of this guide is a translation of the original English version and is provided for information purposes only. In case of any discrepancy, the English original will prevail. EASL makes no warranty of any kind with respect to any translated guide.

Таблица 1. Оценка качества доказательств и силы рекомендаций (по материалам системы GRADE) [32–37]

Уровень доказательности	Определение	Обозначение
Высокий	Последующие исследования не изменят нашего доверия к имеющимся результатам и к оценке эффекта	A
Средний	Последующие исследования, вероятно, изменят наше доверие к имеющимся результатам и, возможно, приведут к переоценке эффекта	B
Низкий и очень низкий	Очень вероятно, что дополнительные исследования окажут важное влияние на оценку эффекта и изменят эту оценку. Любая оценка эффекта неоднозначна	C
Сила доказательств (рекомендаций)	Примечания	Обозначение
Однозначные	Факторы, влияющие на силу рекомендаций, включают качество доказательств, предполагаемое значение для исхода заболевания и стоимость	1
Неоднозначные	Разнообразие в оценках и предпочитаемых методах лечения приводит к неоднозначности рекомендаций. Меньшая степень уверенности; требуют больших материальных и финансовых затрат	2

умеренной или сильной выраженностью воспалительно-некротического процесса в печени, а также более быстрым прогрессированием фиброза по сравнению с предыдущей фазой [2–4, 6, 8]. Наступление данной фазы может произойти спустя несколько лет после фазы иммунной толерантности; наиболее часто она возникает у лиц, инфицированных в зрелом возрасте, с параллельным развитием специфического иммунитета к HBV-инфекции. Продолжительность этой фазы может составлять от нескольких недель до нескольких лет. Частота спонтанного исчезновения HBeAg возрастает. Эта фаза завершается сероконверсией с появлением антител к HBeAg.

- (3) Сероконверсия от HBeAg к анти-HBe может привести к развитию фазы неактивного носительства. Она характеризуется низким или неопределяемым уровнем ДНК HBV в сыворотке и нормальной активностью аминотрансфераз. Необходимо наблюдение не менее 1 года с определением каждые 3–4 мес. активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и уровня ДНК HBV в сыворотке для подтверждения неактивного носительства. Активность АЛТ должна оставаться в пределах нормы (< 40 МЕ/мл) [14], а уровень ДНК HBV должен быть ниже 2000 МЕ/мл. Однако у некоторых пациентов с бессимптомным носительством уровень ДНК HBV может быть более 2000 МЕ/мл (как правило, ниже 20 000 МЕ/мл) при стойко нормальной активности АЛТ [14–17]. При уровне ДНК HBV < 2000 МЕ/мл и повышенной активности АЛТ рекомендуется биопсия печени для оценки причины нарушения ее функции. Благодаря способности иммунной системы контролировать инфекцию, данная фаза характеризуется благоприятным долгосрочным прогнозом. У большинства таких пациентов риск цирроза или ГЦК очень низкий [18–20]. Элиминация HBsAg и сероконверсия к анти-HBs может происходить спонтанно в 1–3 % случаев в год, при этом обычно на протяжении нескольких предшествующих лет ДНК HBV в сыворотке не обнаруживается [15]. Однако возможно и развитие ХГВ, чаще HBeAg-негативного [21]. Следовательно, за носителями HBV должно проводиться пожизненное медицинское наблюдение с определенным уровнем активности АЛТ каждые 6 мес. после первого года и с периодическим определением уровня ДНК HBV [14]. Более активное наблюдение требуется в случае исходного уровня ДНК HBV в сыворотке более 2000 МЕ/мл. У этих пациентов целесообразны неинвазивная оценка выраженности фиброза печени и даже биопсия печени [14]. При неактивном носительстве уровень HBsAg в сыворотке менее 1000 МЕ/мл, но такой же уровень может иногда определяться и при ХГВ [22].

- (4) HBeAg-негативный ХГВ может развиваться после сероконверсии от HBeAg к анти-HBe во время иммуноактивной фазы либо после нескольких лет или десятилетий неактивного носительства. Это состояние представляет собой позднюю иммуноактивную фазу при естественном течении хронической HBV-инфекции. Она характеризуется периодической реактивацией вируса с изменяющимся уровнем ДНК HBV и аминотрансфераз, а также активным гепатитом [4, 23–25]. Данные пациенты относятся к HBeAg-негативным. Это связано с заменой нуклеотидов в предядерном (precore) участке генома и/или основном ядерном (core) промоторе HBV, что исключает или сводит к минимуму экспрессию HBeAg. Длительные спонтанные ремиссии при HBeAg-негативном ХГВ наблюдаются редко [4, 23]. Однако в некоторых случаях затруднительно дифференцировать истинных неактивных носителей HBV от пациентов с активным HBeAg-негативным ХГВ в фазе спонтанной ремиссии. В первой группе пациентов прогноз благоприятный и риск осложнений очень мал, тогда как во второй имеются активное заболевание печени с высоким риском прогрессирования в выраженный печеночный фиброз и цирроз с последующим развитием осложнений, таких как декомпенсация цирроза и ГЦК. За всеми пациентами должно проводиться тщательное наблюдение как минимум в течение года, включающее, как уже указывалось, при неактивном носительстве определение АЛТ каждые 3–4 мес. и уровня ДНК HBV, что обычно позволяет выявить изменения активности процесса у пациентов с HBeAg-негативным ХГВ [23].
- (5) В HBsAg-негативной фазе, наблюдающейся после элиминации HBsAg, может сохраняться низкий уровень репликации HBV с возможностью определения ДНК HBV в биоптатах печени [26]. Обычно ДНК HBV в сыворотке не обнаруживается, при этом выявляются анти-HBs и, возможно, анти-HBs. В случае элиминации HBsAg перед развитием цирроза печени прогноз улучшается, при этом риск цирроза, декомпенсации и ГЦК уменьшается. Клиническое значение латентной HBV-инфекции (обнаружение ДНК HBV в биоптатах печени при низком уровне [< 200 МЕ/мл] ДНК HBV в сыворотке) не выяснено [26]. Иммуносупрессия у таких пациентов может привести к реактивации HBV [27, 28]. В случае развития цирроза печени перед спонтанным или связанным с лечением исчезновением HBsAg сохраняется высокий риск ГЦК [29–31], поэтому необходимо длительное наблюдение для своевременного выявления ГЦК (C2), хотя экономическая эффективность такого подхода не ясна.

Методология

Настоящие рекомендации представляют собой обновление последней версии рекомендаций EASL, опубликованных в начале 2009 г. Они разработаны группой экспертов, выбранных руководящим комитетом EASL, после чего была проведена независимая оценка рекомендаций экспертами, разработавшими рекомендации 2009 г., и затем они были одобрены руководящим комитетом EASL. Разработка клинических рекомендаций по возможности основывалась на доказательствах из имеющихся публикаций, а в случае их отсутствия — на личном опыте и мнении экспертов. Оценены монографии и рефераты докладов на важнейших конференциях, опубликованные до сентября 2011 г. Всем доказательствам и рекомендациям, послужившим основой для данных клинических рекомендаций, присваивалась оценка по системе GRADE (Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation — шкала качества использованных доказательств, разработки и оценки рекомендаций). Таким образом, сила приводимых рекомендаций отражает качество лежащих в их основе доказательств. Принципы системы GRADE неукоснительно соблюдались. Качество доказательств, приводимых в данных клинических рекомендациях, оценивалось в соответствии с одним из трех уровней достоверности: высокий (A), умеренный (B) или низкий (C). Силе доказательств по системе GRADE соответствуют две оценки: сильная (1) или слабая (2) (табл. 1). Таким образом, данные рекомендации дают возможность учитывать качество доказательств: чем выше качество доказательств, тем более сильные рекомендации могут быть выработаны на их основе; чем больше разночтений и мнений или чем выше уровень неопределенности, тем меньше сила соответствующих рекомендаций [32–37]. Для определений уровень доказательности не указывали. По практическим соображениям в рекомендациях указывали месяцы, а не недели (например, 6 и 12 мес. вместо 24 и 48/52 нед. соответственно).

Комитет экспертов, разрабатывавших эти рекомендации, рассмотрел следующие вопросы:

- Как оценить тяжесть патологического процесса в печени перед началом лечения?
- Каковы цели и желаемые результаты терапии?
- Что считать благоприятным ответом на терапию?
- Какой подход считается оптимальным при первичном выборе лечения?
- Какие признаки служат предикторами благоприятного ответа на терапию?
- Что считать лекарственной резистентностью к терапии и как лечить пациентов с лекарственной резистентностью?
- Каким образом осуществлять мониторинг лечения?
- Когда можно прекратить лечение?
- Как следует проводить лечение в особых группах пациентов?
- Какие нерешенные вопросы имеются на сегодняшний момент?

Клинические рекомендации

Оценка тяжести патологического процесса в печени до начала терапии

На первом этапе необходимо определить причинно-следственную связь между хронической HBV-инфекцией и поражением печени, провести оценку тяжести патологического процесса в печени. Кроме того, всем родственникам первой степени родства

и половым партнерам пациентов с хронической HBV-инфекцией следует рекомендовать определение сывороточных маркеров HBV-инфекции (HBsAg, анти-HBc, анти-HBs) и вакцинацию при отсутствии этих маркеров (A1).

Не у всех пациентов с ХГВ постоянно повышена активность аминотрансфераз. У больных в фазе иммунной толерантности и лиц с неактивным носительством всегда определяется нормальный уровень АЛТ, периоды нормализации этого показателя могут наблюдаться и у части пациентов с HBeAg-негативным ХГВ. Следовательно, очень важно длительное медицинское наблюдение.

- (1) Оценка тяжести поражения печени должна включать контроль биохимических показателей, в т. ч. аспаратаминотрансферазы (АСТ), АЛТ, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), щелочной фосфатазы, уровень билирубина, альбумина плазмы и глобулинов, общий анализ крови, протромбиновое время и УЗИ печени (A1). Обычно активность АЛТ выше, чем АСТ. Однако при прогрессировании заболевания и развитии цирроза печени может наблюдаться обратное соотношение. Характерные признаки цирроза — прогрессирующее снижение уровня альбумина плазмы и/или повышение уровня гамма-глобулинов и удлинение протромбинового времени, что часто сопровождается снижением числа тромбоцитов.
- (2) Выявление ДНК HBV и определение ее концентрации чрезвычайно важны для диагностики, решения вопроса о проведении терапии и дальнейшего наблюдения пациентов (A1). Настоятельно рекомендуется использование количественных методов определения уровня ДНК HBV на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени, что обусловлено их высокой чувствительностью, специфичностью, точностью и широким динамическим диапазоном [38–41] (A1). Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определила международный стандарт для унификации описания концентраций ДНК HBV [42]. Концентрацию HBV-ДНК в сыворотке следует выражать в МЕ/мл, чтобы обеспечить возможность сравнения результатов. У одного и того же пациента необходимо использовать один и тот же метод исследования для оценки эффективности противовирусной терапии. В данных рекомендациях значения ДНК HBV указаны в МЕ/мл; для перевода значений, выраженных в копиях/мл, в МЕ/мл значение в копиях/мл делили на 5.
- (3) Необходимо также проводить систематический поиск других возможных причин хронического заболевания печени, включая коинфекцию HDV, HCV и/или ВИЧ (A1). У пациентов с хронической HBV-инфекцией требуется также определять антитела к вирусу гепатита А (анти-HAV), а при их отсутствии следует рекомендовать вакцинацию против HAV. Необходимо также принимать во внимание наличие сопутствующих заболеваний, таких как алкогольные, аутоиммунные и метаболические поражения печени, сопровождающиеся стеатозом или стеатогепатитом (A1).
- (4) Проведение биопсии печени для определения степени воспаления, некроза и фиброза часто рекомендуется пациентам, т. к. сведения о морфологических изменениях печени могут оказаться полезными при принятии решения о начале терапии (A1).

Показания к биопсии печени определяются вместе с показаниями к терапии. Биопсия также может помочь выявить другие возможные причины поражения печени, такие как стеатоз или стеатогепатит. Несмотря на то что биопсия печени — инвазивная процедура, риск тяжелых осложнений крайне низок (1:4000–10 000). Очень важно, чтобы при пункционной биопсии размер

получаемого образца был достаточно большим для точного суждения о степени поражения печени и выраженности фиброза [43] (A1). Биопсия обычно не требуется у больных с клиническими признаками цирроза печени, а также у пациентов, которым терапия показана независимо от степени активности процесса и стадии фиброза (A1). Растет интерес к использованию неинвазивных методов, позволяющих оценить выраженность печеночного фиброза. Эти методы, основанные на определении серологических параметров или проведении непрямо́й эластографии, могут использоваться вместо или как дополнение к биопсии [44–51]. Транзиторная эластография, будучи неинвазивным методом, широко применяется в Европе. Данный метод обладает высокой точностью при диагностике цирроза печени, хотя трактовка ее результатов может быть затруднена при выраженном воспалении с высокой активностью АЛТ, а также в связи с отсутствием единых критериев оценки уплотнения печени как признака фиброза в разных исследованиях [52, 53].

Цель терапии

Цель терапии гепатита В — повысить качество и продолжительность жизни путем предотвращения прогрессирования болезни в цирроз, декомпенсации цирроза, развития терминального поражения печени, ГЦК и смерти. Эта цель может быть достигнута при стойком подавлении репликации HBV. Параллельное подавлению репликации вируса уменьшение гистологической активности ХГВ снижает риск цирроза печени и ГЦК, особенно у пациентов, еще не имеющих цирроза печени [54] (B1). Однако добиться полной эрадикации HBV невозможно в связи с присутствием ковалентно замкнутой кольцевидной ДНК (cccDNA) вируса в ядрах гепатоцитов, что может объяснять реактивацию HBV [26, 55, 56]. Кроме того, ДНК HBV встраивается в геном хозяина и может способствовать онкогенезу и развитию ГЦК [57–59].

Критерии эффективности терапии

Терапия должна обеспечить такую степень подавления вируса, которая ведет к нормализации биохимических показателей, улучшению гистологической картины и предотвращению осложнений. В идеале лечение должно приводить к исчезновению HBsAg, которое при использовании противовирусных средств, доступных в настоящее время, достигается нечасто. Более реальной конечной точкой может быть достижение стойкой вирусологической ремиссии или же ремиссии, которая имеет место на фоне поддерживающей терапии.

- (1) Для HBeAg-положительных и HBeAg-негативных пациентов идеальным результатом терапии будет стойкая элиминация HBsAg, которая может сопровождаться или даже не сопровождается сероконверсией к анти-HBs. Достижение этого результата связано с полной и необратимой ремиссией активности ХГВ и улучшением долгосрочного прогноза (A1).
- (2) Достижение стойких вирусологического и биохимического ответов, сохраняющихся после отмены препаратов у HBeAg-негативных пациентов (у исходно HBeAg-негативных или исходно HBeAg-положительных с последующей устойчивой HBe-сероконверсией), следует считать удовлетворительным результатом терапии, поскольку вирусологический и биохимический ответы сопровождаются улучшением прогноза (A1).
- (3) Поддерживаемая на фоне длительной терапии вирусологическая ремиссия (отсутствие ДНК HBV по данным высокочувствительной ПЦР) у HBeAg-положительных пациентов, у которых не достигнута HBe-сероконверсия, и у HBeAg-негативных пациентов — следующий наиболее желательный результат лечения (A1).

Критерии ответа на терапию

Среди ответов на терапию можно выделить биохимический, серологический, вирусологический и гистологический. Эти варианты ответа на терапию следует оценивать несколько раз во время и после лечения. Определение вирусологического ответа зависит от времени оценки (во время или после лечения) и вида лечения. В лечении ХГВ могут использоваться две группы препаратов: стандартные или пегилированные препараты интерферона- α (ИФН или ПЭГ-ИФН) и нуклеозидные/нуклеотидные аналоги. Для обозначения последних в данном документе используется единая аббревиатура АН.

Биохимический ответ определяется как снижение значения АЛТ до нормального уровня. Этот показатель оценивается несколько раз во время, в конце и после окончания лечения. В связи с тем, что активность АЛТ часто колеблется, для подтверждения стойкого биохимического ответа требуется наблюдение не менее 1 года после окончания терапии с определением активности АЛТ каждые 3 мес. (B1). Следует учитывать, что частоту стойкого биохимического ответа после окончания лечения иногда сложно оценить, поскольку у части пациентов до наступления стойкой ремиссии в течение первого года после окончания лечения бывает кратковременное (длительностью не более 3 мес.) повышение активности АЛТ. В таких случаях рекомендуется продолжить наблюдение не менее 2 лет после повышения активности АЛТ, чтобы подтвердить наступление стойкой биохимической ремиссии после проведенного лечения (C2).

Серологический ответ по HBeAg оценивается только у пациентов с HBeAg-положительным ХГВ и определяется как исчезновение HBeAg и сероконверсия с появлением анти-HBe.

Серологический ответ по HBsAg оценивается у всех пациентов с ХГВ и определяется как исчезновение HBsAg и сероконверсия с появлением анти-HBs.

Вирусологический ответ на терапию ИФН/ПЭГ-ИФН:

- первичное отсутствие ответа на эти препараты не установлено;
- вирусологическим ответом считается концентрация ДНК HBV < 2000 МЕ/мл. Обычно этот показатель оценивается через 6 мес. и в конце лечения, а также через 6 и 12 мес. после окончания лечения;
- стойким вирусологическим ответом после окончания терапии считается уровень ДНК HBV < 2000 МЕ/мл не менее 12 мес. после прекращения лечения.

Вирусологический ответ на нуклеозидные/нуклеотидные аналоги:

- первичное отсутствие ответа определяется как снижение концентрации ДНК HBV < $1 \log_{10}$ МЕ/мл от первоначального через 3 мес. после начала терапии;
- вирусологический ответ определяется как отсутствие ДНК HBV по данным высокочувствительной ПЦР. Этот ответ обычно оценивается каждые 3–6 мес. во время лечения, хотя срок может меняться в зависимости от выраженности поражения печени и типа АН;
- частичный вирусологический ответ определяется как снижение уровня ДНК HBV > $1 \log_{10}$ МЕ/мл, но при определяющей через 6 мес. ДНК HBV в крови у пациентов, выполнявших назначения врача;
- вирусологическим рецидивом считается подтвержденное повышение уровня ДНК HBV > $1 \log_{10}$ МЕ/мл по сравнению с наименьшим уровнем ДНК HBV, достигнутым на фоне лечения; оно может предшествовать биохимическому рецидиву, который проявляется увеличением активности АЛТ. Основной причиной вирусологического рецидива при использовании АН бывает низкая

Таблица 2. Результаты основных исследований терапии HBeAg-положительного хронического гепатита В через 6 месяцев после окончания 12-месячного (48 или 52 недели) лечения пегилированным интерфероном-α (ПЭГ-ИФН) и через 12 месяцев (48 или 52 недели) лечения аналогами нуклеозидов/нуклеотидов

	ПЭГ-ИФН		Аналоги нуклеозидов			Аналоги нуклеотидов	
	ПЭГ-ИФН-2а	ПЭГ-ИФН-2b	Ламивудин	Телбивудин	Энтекавир	Адефовир	Тенофовир
Доза ^а	180 мкг	100 мкг	100 мг	600 мг	0,5 мг	10 мг	245 мг
Ссылка	[63]	[64]	[63, 65–68]	[68]	[67]	[69, 70]	[70]
Анти-HBe-сероконверсия, %	32	29	16–18	22	21	12–18	21
Уровень ДНК HBV < 60–80 МЕ/мл, %	14	7	36–44	60	67	13–21	76
Нормализация активности АЛТ, ^б %	41	32	41–72	77	68	48–54	68
Исчезновение HBsAg, %	3	7	0–1	0,5	2	0	3

^а ПЭГ-ИФН вводили подкожно 1 раз в неделю, а аналоги нуклеозидов/нуклеотидов назначали внутрь по 1 таблетке ежедневно.

^б В разных исследованиях использовали неодинаковые критерии нормы АЛТ (снижение активности АЛТ ≤ 1,25 × ВГН [верхняя граница нормы] в исследованиях энтекавира и до ≤ 1,3 × ВГН в исследовании телбивудина).

приверженность к терапии, а также отбор вариантов HBV, устойчивых к действию препаратов (резистентность) (A1);

- резистентность HBV к АН характеризуется селекцией мутантных штаммов HBV с заменами аминокислот в обратной транскриптазе, которые обеспечивают снижение чувствительности вируса к получаемым АН. Наличие мутаций резистентности может быть причиной отсутствия первичного ответа или развития вирусологического рецидива на фоне терапии АН (A1);
- в настоящее время отмена АН не считается общепринятой практикой. Однако у некоторых пациентов АН могут быть отменены. При лечении АН можно использовать критерии стойкого вирусологического ответа, принятые для терапии ИФН: уровень ДНК HBV < 2000 МЕ/мл не менее 12 мес. после окончания лечения.

Гистологический ответ определяется как снижение активности воспалительно-некротического процесса (≥ 2 баллов по шкале NAFL или системе Ishak) без усиления выраженности фиброза по сравнению с исходными данными.

Полный ответ определяется как стойкий вирусологический ответ после окончания лечения в сочетании с исчезновением HBsAg.

Показания к терапии

Показания к терапии при HBeAg-положительном и HBeAg-негативном ХГВ не различаются. Для принятия решения о начале терапии используются главным образом три критерия:

- уровень ДНК HBV в сыворотке;
- активность АЛТ;
- тяжесть поражения печени.

Лечение следует начинать при уровне ДНК HBV > 2000 МЕ/мл, активности АЛТ, превышающей верхнюю границу нормы (ВГН), если наблюдается умеренно либо сильно выраженный воспалительно-некротический процесс и/или по крайней мере умеренный фиброз, оцениваемые по результатам биопсии (или других неинвазивных методов, если будет подтверждена их диагностическая ценность при HBV-инфекции) с использованием какой-либо стандартизованной оценочной шкалы (A1). При наличии указанных вирусологических и гистологических критериев лечение должно быть начато даже при нормальной активности АЛТ (A1). При принятии решения о начале терапии следует учитывать также возраст, состояние здоровья пациента, семейный анамнез ГЦК или цирроза печени и внепеченочные проявления HBV-инфекции.

Необходимость биопсии печени и противовирусной терапии должна рассматриваться отдельно для следующих подгрупп пациентов.

- Пациенты в фазе иммунной толерантности. Немедленная биопсия печени и противовирусная терапия не требуются у HBeAg-положительных пациентов в возрасте до 30 лет со стойко нормальной активностью АЛТ и высоким уровнем ДНК HBV без признаков поражения печени и без семейного анамнеза ГЦК или цирроза печени. Обязательны наблюдение и обследование каждые 3–6 мес. (B1). У таких же пациентов старше 30 лет либо с семейным анамнезом ГЦК или цирроза печени целесообразны биопсия печени и даже лечение противовирусными препаратами.
- Немедленная биопсия печени и противовирусная терапия не требуются у HBeAg-негативных пациентов со стойко нормальной активностью АЛТ (при определении уровня АЛТ каждые 3 мес. в течение по крайней мере 1 года) и уровнем ДНК HBV > 2000, но < 20 000 МЕ/мл без признаков поражения печени (B1). В таких случаях обязательно наблюдение в течение не менее 3 лет с определением активности АЛТ каждые 3 мес. и уровня ДНК HBV каждые 6–12 мес. (C1). После 3 лет наблюдение должно проводиться пожизненно, как и у всех лиц с неактивным носительством HBV. Может быть полезна неинвазивная оценка выраженности фиброза с помощью аппарата «Фиброскан» (C2).
- Пациенты с активным ХГВ. Лечение можно начинать даже без биопсии печени у HBeAg-положительных и HBeAg-негативных пациентов с уровнем АЛТ > 2 × ВГН и ДНК HBV > 20 000 МЕ/мл (B1). У таких больных биопсия может дать дополнительную полезную информацию, но обычно не влияет на принятие решения о начале лечения. В случае начала лечения без биопсии печени настоятельно рекомендуется неинвазивное обследование для оценки степени фиброза и, что еще важнее, для подтверждения или исключения цирроза печени (B1).
- Пациентам с компенсированным циррозом печени и наличием ДНК HBV в сыворотке показана терапия даже при нормальной активности АЛТ (B1).
- У пациентов с декомпенсированным циррозом печени и наличием ДНК HBV в сыворотке необходимо немедленное начало лечения АН. При подавлении репликации вируса отмечается значительное клиническое улучшение [60–62]. Однако противовирусная терапия может быть недостаточной мерой у ряда пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, которые должны рассматриваться в качестве кандидатов на трансплантацию печени (A1).

Таблица 3. Результаты основных исследований терапии HBeAg-негативного хронического гепатита В через 6 месяцев после окончания 12-месячного (48 недель) лечения пегилированным интерфероном-α (ПЭГ-ИФН) и через 12 месяцев (48 или 52 недели) лечения аналогами нуклеозидов/нуклеотидов

	ПЭГ-ИФН	Аналоги нуклеозидов			Аналоги нуклеотидов	
	ПЭГ-ИФН-2а	Ламивудин	Телбивудин	Энтекавир	Адефовир	Тенофовир
Доза ^а	180 мкг	100 мг	600 мг	0,5 мг	10 мг	245 мг
Ссылка	[91]	[68, 90–92]	[68]	[92]	[70, 93]	[70]
Уровень ДНК HBV < 60–80 МЕ/мл, %	19	72–73	88	90	51–63	93
Нормализация активности АЛТ, ^б %	59	71–79	74	78	72–77	76
Исчезновение HBeAg, %	4	0	0	0	0	0

^а ПЭГ-ИФН вводили подкожно 1 раз в неделю, а аналоги нуклеозидов/нуклеотидов назначали внутрь по 1 таблетке ежедневно.

^б В разных исследованиях использовали неодинаковые критерии нормы АЛТ (снижение активности АЛТ ≤ 1,25 × ВГН [верхняя граница нормы] в исследованиях энтекавира и до ≤ 1,3 × ВГН в исследовании телбивудина).

Эффективность современных схем терапии

В настоящее время для лечения ХГВ могут использоваться ИФН, ПЭГ-ИФН и шесть АН. Применяются нуклеозидные (ламивудин, телбивудин, эмтрицитабин, энтекавир) и нуклеотидные аналоги (адефовир и тенофовир). ПЭГ-ИФН-2b и эмтрицитабин не зарегистрированы для лечения хронической HBV-инфекции в большинстве стран Европы. Ламивудин, адефовир, энтекавир, телбивудин и тенофовир зарегистрированы в Европе для лечения ХГВ, а комбинация тенофовира и эмтрицитабина в одной таблетке зарегистрирована для лечения ВИЧ-инфекции. Эффективность этих препаратов оценивалась в рандомизированных контролируемых исследованиях в течение 1 года (телбивудин изучали в течение 2 лет). В настоящее время известны отдаленные результаты этих рандомизированных исследований в определенных подгруппах пациентов, а также результаты нескольких когортных исследований. В табл. 2 и 3 показана частота ответа на препараты в разных исследованиях. В этих работах использовали разные методы определения ДНК HBV. Кроме того, не проводили прямое сравнение препаратов.

(1) HBeAg-позитивные пациенты

Частота ответа через 6 мес. после 12-месячной терапии ПЭГ-ИФН и через 12 мес. терапии АН показана в табл. 2 [63–70]. Частота сероконверсии с появлением анти-HBe составляла примерно 30 % при лечении ПЭГ-ИФН и 20 % при лечении АН. 6-месячная терапия ПЭГ-ИФН-2а и/или его применение в дозах меньших, чем рекомендовано, менее эффективны, чем рекомендованное 12-месячное лечение [71]. Частота HBe-сероконверсии возрастает в первые 6 мес. после терапии ПЭГ-ИФН [63, 72]. Этот показатель повышается и при продолжении терапии АН [73–78], но не в случае резистентности [79]. HBe-сероконверсия менее продолжительна после отмены АН, чем после отмены ПЭГ-ИФН [79–82] (B1). Продолжительность сероконверсии при использовании более активных препаратов, т. е. энтекавира и тенофовира, требует дальнейшего изучения. Частота вирусологической ремиссии может поддерживаться на уровне более 90 % при приеме энтекавира и тенофовира в течение 3 лет и более при соблюдении рекомендованного режима приема препаратов [78, 83–85].

Частота исчезновения HBeAg через 12 мес. составила при лечении ПЭГ-ИФН 3–7 %, ламивудином 1 %, адефовиром 0 %, энтекавиром 2 %, телбивудином 0,5 % и тенофовиром 3 % [63–70]. Частота исчезновения HBeAg после завершения терапии (ПЭГ-)ИФН возрастает у больных со стойким вирусологическим ответом после лечения [72, 86–88] и при продолжении терапии АН [77, 78, 84, 85, 89].

(2) HBeAg-негативные пациенты

Частота ответа через 6 мес. после 12-месячного лечения ПЭГ-ИФН и через 12 мес. после лечения АН показана в табл. 3 [68, 70, 90–93]. Частота стойкого вирусологического ответа составила

примерно 20 % через 6 мес. после 12-месячной терапии ПЭГ-ИФН и менее 5 % после прекращения 12-месячной терапии АН [90–92, 94, 95]. Частота вирусологической ремиссии может поддерживаться на уровне более 95 % при приеме энтекавира и тенофовира в течение 3–5 лет и более при соблюдении рекомендованного режима приема препаратов [84, 96].

Частота исчезновения HBeAg после 12 мес. лечения составила 3 % у больных, получавших ПЭГ-ИФН-2а (через 6 мес. после завершения терапии), и 0 % у пациентов, получавших ламивудин, адефовир, энтекавир, телбивудин или тенофовир [68, 70, 90–93]. Частота исчезновения HBeAg возрастает до 9 % через 3 года и до 12 % через 5 лет после прекращения терапии ПЭГ-ИФН-2а [97, 98]. При использовании АН, напротив, исчезновение HBeAg отмечено *исключительно* в первые 4–5 лет терапии у пациентов с HBeAg-негативным ХГВ [77, 84, 99, 100].

Предикторы ответа на терапию

К настоящему времени установлен набор исходных и определяемых на фоне терапии параметров, который может использоваться в качестве предикторов ответа на лечение. Предикторы ответа зависят от применяемой группы препаратов. Учет этих факторов полезен для принятия решений о начале и продолжении противовирусной терапии.

(1) Терапия на основе ИФН/ПЭГ-ИФН

- Показатели до начала лечения
При HBeAg-позитивном ХГВ предикторами HBe-сероконверсии служат низкая вирусная нагрузка (уровень ДНК HBV < 2 × 10⁸ МЕ/мл), высокий уровень АЛТ (> 2–5 × ВГН), генотип HBV и высокая активность гепатита по данным биопсии печени (не менее А2) [63, 64, 101, 102] (B2). Было показано, что при инфекции, вызванной HBV генотипов А и В, частота HBe-сероконверсии и исчезновения HBeAg была выше, чем при инфекции HBV генотипов D и С, после лечения ПЭГ-ИФН [63, 64, 103, 104]. При HBeAg-негативном ХГВ значимые исходные предикторы вирусологического ответа не обнаружены.
- Показатели во время лечения
У пациентов с HBeAg-позитивным ХГВ снижение уровня ДНК HBV до менее 20 000 МЕ/мл через 12 нед. сопровождается 50%-й вероятностью HBe-сероконверсии [105], а иммунологически опосредованное увеличение активности АЛТ после снижения уровня HBV связано с более частой HBe-сероконверсией [106] (B2). Недавно было показано, что снижение концентрации HBeAg до уровня ниже 1500 МЕ/мл через 12 нед. служит хорошим прогностическим фактором HBe-сероконверсии [107, 108] (C2), тогда как при уровне HBeAg > 20 000 МЕ/мл или отсутствии снижения уровня HBeAg через 12 нед. вероятность последующей сероконверсии очень мала [107–

Таблица 4. Основные преимущества и недостатки (пегилированного) интерферона-α [(ПЭГ-)ИФН] и аналогов нуклеозидов/нуклеотидов при лечении хронического гепатита В

	(ПЭГ-)ИФН	Аналоги нуклеозидов/нуклеотидов
Преимущества	<ul style="list-style-type: none"> • Курсовое лечение • Отсутствие резистентности • Высокая частота HBe- и HBs-сероконверсии при 12-месячной терапии 	<ul style="list-style-type: none"> • Выраженный противовирусный эффект • Хорошая переносимость • Прием внутрь
Недостатки	<ul style="list-style-type: none"> • Умеренный противовирусный эффект • Плохая переносимость • Риск нежелательных явлений • Необходимость подкожного введения 	<ul style="list-style-type: none"> • Неопределенно длительная терапия • Риск резистентности • Отсутствие данных о безопасности длительного лечения

109] (C2). По уровню HBeAg через 24 нед. также можно предполагать вероятность HBe-сероконверсии [105] (B2). При HBeAg-негативном ХГВ снижение концентрации ДНК HBV до уровня менее 20 000 МЕ/мл через 12 нед. сопровождается 50%-й вероятностью стойкого ответа после завершения терапии [110]. Сочетание отсутствия снижения HBsAg и уменьшения уровня ДНК HBV < 2 log₁₀ МЕ/мл позволяет предполагать отсутствие ответа на терапию у европейцев с HBeAg-негативным ХГВ, вызванным HBV генотипа D [111, 112] (B2). В нескольких недавно опубликованных отчетах показано, что снижение уровня HBsAg служит прогностическим фактором стойкого вирусологического ответа после завершения лечения и исчезновения HBsAg [113–115]. Однако чтобы уточнить оптимальный алгоритм использования определения уровня HBsAg для выбора терапии, необходимы дополнительные исследования.

(2) Терапия аналогами нуклеозидов/нуклеотидов

- Показатели до начала лечения
При HBeAg-позитивном ХГВ прогностическими факторами сероконверсии с появлением анти-HBe служат низкая вирусная нагрузка (уровень ДНК HBV < 2 × 10⁸ МЕ/мл), высокая активность АЛТ и высокая активность гепатита по данным биопсии печени [69, 70, 77, 116] (A1). Генотип HBV не влияет на вирусологический ответ при применении любого АН [117] (A1).
- Показатели во время лечения
Вирусологический ответ (неопределяемый уровень ДНК HBV) через 24 нед. лечения ламивудином или телбивудином и через 48 нед. лечения адефовиrom сопровождается меньшей частотой резистентности, т. е. большей вероятностью длительного стойкого вирусологического ответа, у HBeAg-позитивных и HBeAg-негативных пациентов и более высокой частотой HBe-сероконверсии у HBeAg-позитивных пациентов [77, 100, 118, 119] (B1). Снижение уровня HBsAg во время терапии АН у HBeAg-позитивных пациентов позволяет выделить подгруппу лиц с высокой вероятностью последующего исчезновения HBeAg или HBsAg [120–122] (C2).

Терапевтические стратегии: как лечить?

В настоящее время существуют две разные стратегии лечения HBeAg-позитивного и HBeAg-негативного ХГВ: курсовое применение (ПЭГ-)ИФН или АН и длительная терапия АН.

Главным теоретическим преимуществом (ПЭГ-)ИФН служат отсутствие резистентности вируса и потенциальная способность препарата обеспечить иммунологически опосредованное сдерживание HBV-инфекции с вероятным развитием стойкого вирусологического ответа, сохраняющегося после завершения

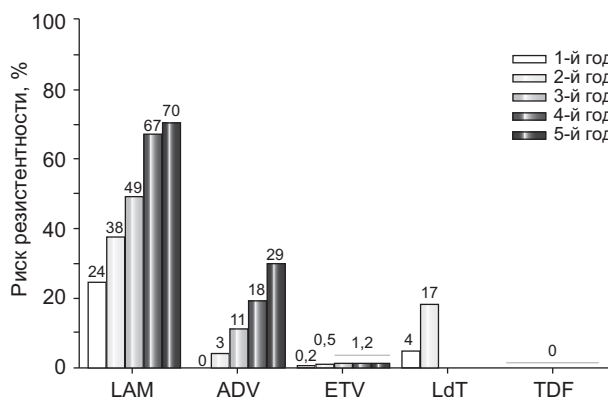


Рис. 1. Кумулятивный риск лекарственной резистентности вируса гепатита В при терапии ламивудином (LAM), адефовиrom (ADV), энтекавиrom (ETV), телбивудином (LdT) и тенофовиrom (TDF) у пациентов, ранее не получавших нуклеозидные/нуклеотидные аналоги, по результатам опубликованных клинических исследований. Метод расчета см. в [41]. Данные исследования проводились в разных группах больных; в них использовались различные критерии включения пациентов и критерии обследования на мутации.

лечения, а также элиминацию HBsAg у пациентов, у которых был достигнут и сохранялся неопределяемый уровень ДНК HBV. К основным недостаткам (ПЭГ-)ИФН относятся частые побочные эффекты и необходимость подкожного введения. Препараты (ПЭГ-)ИФН противопоказаны при декомпенсированном циррозе, обусловленном HBV-инфекцией, аутоиммунным заболеванием, а также пациентам с неконтролируемой тяжелой депрессией и психозами и во время беременности (A1).

Энтекавир и тенофовир обладают мощным противовирусным свойством и характеризуются высоким генетическим барьером к развитию резистентности [67, 70, 78, 85, 92, 123] (рис. 1); таким образом, они могут уверенно использоваться в качестве монотерапии первой линии [1] (A1).

Остальные три АН можно применять для лечения ХГВ только при недоступности более мощных АН или же при развитии непереносимости более активных препаратов (A1). Ламивудин относится к недорогим препаратам, но длительная монотерапия очень часто сопровождается развитием резистентности [124–127]. Адефовир менее эффективен и дороже тенофовира. Резистентность к нему возникает чаще [70, 85, 100]. Телбивудин — мощный ингибитор репликации HBV, но к нему быстро развивается резистентность у пациентов с высоким исходным уровнем ДНК HBV или с определяемым уровнем ДНК HBV через 6 мес. лечения [68, 77]. Частота резистентности к телбивудину относительно невелика у пациентов с низким исходным уровнем вирусии (< 2 × 10⁸ МЕ/мл у HBeAg-позитивных и < 2 × 10⁶ МЕ/мл у HBeAg-негативных пациентов), ДНК HBV у которых не определяется через 6 мес. терапии [77, 128].

Таблица 5. Данные о перекрестной резистентности к нуклеозидным/нуклеотидным аналогам для наиболее частых вариантов вируса гепатита В. В левом столбце приводятся аминокислотные замены, в остальных столбцах — степень чувствительности вируса к препарату в случае этой замены: Ч (высокая чувствительность), П (промежуточная/сниженная чувствительность), У (устойчивость) [139]

Вариант HBV	Уровень чувствительности				
	Ламивудин	Телбивудин	Энтекавир	Адефовир	Тенофовир
HBV дикого типа	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч
M204V	У	Ч	П	П	Ч
M204I	У	У	П	П	Ч
L180M + M204V	У	У	П	П	Ч
A181T/V	П	Ч	Ч	У	Ч
N236T	Ч	Ч	Ч	У	П
L180M + M204V/I ± I169T ± V173L ± M250V	У	У	У	Ч	Ч
L180M + M204V/I ± T184G ± S202I/G	У	У	У	Ч	Ч

(1) Курсовая терапия (ПЭГ)-ИФН, или АН. Эта стратегия направлена на достижение стойкого вирусологического ответа после завершения лечения (А1).

- Курсовая терапия (ПЭГ)-ИФН. ПЭГ-ИФН по возможности используется вместо стандартного ИФН при лечении ХГВ главным образом в связи с удобством применения (введение 1 раз в неделю). Рекомендуется 48-недельный курс терапии ПЭГ-ИФН у HBeAg-положительных пациентов, обеспечивающий наибольшую вероятность сероконверсии с появлением анти-HBe. Эта стратегия может применяться и у HBeAg-негативных пациентов, поскольку это практически единственный вариант возможного получения стойкого вирусологического ответа после завершения противовирусной терапии. Пациенту должна быть предоставлена полная информация о достоинствах, нежелательных явлениях и недостатках (ПЭГ)-ИФН по сравнению с АН (табл. 4), чтобы он мог участвовать в принятии решения о методе лечения (А1). В исследованиях было показано, что комбинация ПЭГ-ИФН и ламивудина обеспечивает более высокий ответ на фоне терапии, однако не повышает вероятности достижения стойкого вирусологического или серологического ответа [63, 64, 91]. Комбинация ПЭГ-ИФН с телбивудином характеризуется выраженным противовирусным действием, однако совместное применение этих препаратов запрещено из-за высокого риска тяжелой полинейропатии [129]. Таким образом, в настоящее время комбинация ПЭГ-ИФН с ламивудином или телбивудином не рекомендуются (А1). Сведения об эффективности и безопасности комбинаций ПЭГ-ИФН с другими АН ограничены, поэтому такие комбинации не рекомендуются.
- Ограниченная по времени терапия АН возможна у HBeAg-положительных пациентов, у которых на фоне лечения происходит HBe-сероконверсия. Однако до начала лечения предположить длительность курса терапии невозможно, поскольку длительность курса зависит от времени HBe-сероконверсии и продолжения лечения после нее. HBe-сероконверсия может сохраняться непродолжительное время после отмены АН, особенно менее активных, поэтому значительной части этих пациентов после прекращения лечения требуется активное наблюдение с оценкой вiremии. Для курсового лечения можно пытаться использовать только наиболее активные АН с высоким порогом к развитию резистентности, чтобы быстро уменьшить виремию и избежать вирусологических рецидивов, связанных с резистентностью HBV (А1). После возникновения HBe-сероконверсии во время лечения АН терапия должна быть продолжена не менее

12 мес. [130]. Продолжительный эффект после окончания лечения (стойкая HBe-сероконверсия) можно ожидать у 40–80 % таких пациентов [79, 80, 130–134] (В1).

(2) Длительное лечение АН. Эта стратегия необходима, если у пациента не наблюдается стойкий вирусологический ответ после прекращения лечения и требуется продление терапии, т. е. у HBeAg-положительных пациентов без HBe-сероконверсии и у HBeAg-негативных пациентов. Такая же стратегия рекомендуется у больных с циррозом печени, независимо от статуса по HBeAg или формирования HBe-сероконверсии во время лечения (С1).

В качестве монотерапии первой линии должны использоваться наиболее мощные препараты с оптимальным профилем резистентности, т. е. тенофовир и энтекавир (А1). При приеме любого препарата необходимы достижение и поддержание отрицательного уровня ДНК HBV, подтвержденного методом ПЦР в реальном времени (В1). Эффективность, безопасность и переносимость энтекавира и тенофовира при длительном приеме не изучены. При монотерапии тенофовиром и энтекавиром в течение 3 лет и более удается поддерживать вирусологическую ремиссию у большинства больных [78, 84, 85] (А1).

Пока нет данных о преимуществе комбинации АН перед монотерапией тенофовиром или энтекавиром у пациентов, ранее не лечившихся АН [135] (С1).

Неудача терапии

Важно различать первичное отсутствие ответа, частичный вирусологический ответ и вирусологический рецидив [41, 136].

(1) *Первичное отсутствие ответа.* При лечении энтекавиром, тенофовиром, телбивудином или ламивудином отсутствие первичного ответа наблюдается редко. При отсутствии первичного ответа на любой АН важно оценить правильность приема препарата. Если пациент с отсутствием первичного ответа строго выполнял лечебные назначения, следует провести генотипирование штаммов HBV для выявления возможных мутаций. Это поможет раньше изменить стратегию лечения и использовать препараты, активные в отношении резистентных штаммов HBV (В1).

Чаще первичный ответ отсутствует при терапии адефовиром (примерно у 10–20 % больных) в связи с недостаточной противовирусной активностью этого препарата. У пациентов, ранее не лечившихся АН, при отсутствии первичного ответа к адефовиру рекомендуется быстро заменить его на тенофовир или энтекавир (В1).

(2) *Частичный вирусологический ответ.* Частичный вирусологический ответ может наблюдаться при лечении любым АН. В таких случаях всегда важно оценить приверженность пациента к лечению.

При частичном вирусологическом ответе у пациентов, получающих ламивудин или телбивудин (препараты с низким генетическим барьером) через 24 нед. лечения, или у пациентов, получающих адефовир (препарат с умеренной противовирусной активностью, резистентность к которому возникает относительно поздно) через 48 нед. лечения, рекомендуется замена этих препаратов на более активные (тенофовир или энтекавир), предпочтительно без перекрестной резистентности (A1).

Единой точки зрения по поводу оптимальной терапии у больных с частичным вирусологическим ответом на энтекавир или тенофовир (активные препараты с высоким генетическим барьером к развитию резистентности) в настоящее время нет. У таких пациентов с частичным вирусологическим ответом на 48-й неделе следует учитывать уровень ДНК HBV и его изменения с течением времени. В случае снижения уровня ДНК HBV в сыворотке можно продолжить лечение тем же препаратом (энтекавир или тенофовир), учитывая увеличение частоты вирусологического ответа со временем и очень низкий риск резистентности при длительной монотерапии этими препаратами [137] (B1). Некоторые эксперты предлагают добавить другой препарат для предотвращения резистентности, особенно в редких случаях, когда уровень ДНК HBV не снижается, несмотря на соблюдение рекомендованного режима лечения (C2).

(3) *Вирусологический рецидив*. Вирусологический рецидив у пациентов, соблюдающих режим лечения, связан с развитием резистентности HBV к препарату. У больных с подтвержденным вирусологическим рецидивом, соблюдавших режим приема препарата, можно оценить генотипическую резистентность, хотя это и необязательно у пациентов, ранее не лечившихся АН, получающих ламивудин или телбивудин (B1). Частота резистентности при лечении разными АН до 5 лет представлена на рис. 1. При терапии пациентов, ранее не лечившихся АН, частота резистентности через 5 лет составляет менее 1,5 % для энтекавира и 0 % для тенофовира соответственно [78, 123]. Следовательно, вирусологический рецидив у пациентов, ранее не лечившихся АН, получающих энтекавир или тенофовир, обычно связан с несоблюдением назначенного режима терапии.

Риск резистентности больше при исходно высоком уровне ДНК HBV, незначительном снижении уровня ДНК HBV во время лечения и недостаточно эффективной предшествующей терапии АН. Резистентность необходимо выявлять путем определения уровня ДНК HBV как можно раньше до биохимического рецидива (увеличения активности АЛТ), а информация о мутациях вируса в идеале должна использоваться для изменения стратегии лечения. Несомненно, в клинических и вирусологических исследованиях была продемонстрирована польза раннего изменения терапии при увеличении вирусной нагрузки [99, 138] (B1).

При выявлении резистентности должна быть начата соответствующая терапия наиболее эффективным противовирусным препаратом, который не обладает перекрестной резистентностью с предыдущим, чтобы избежать развития множественной лекарственной резистентности (A1). Необходимо избегать последовательного применения препаратов с низким порогом резистентности и препаратов с высоким или промежуточным риском резистентности (ламивудин, адефовир, телбивудин), поскольку это повышает риск возникновения полирезистентных штаммов вируса (C1). В табл. 5 представлена информация о перекрестной резистентности наиболее распространенных штаммов HBV [139].

По мнению большинства экспертов, при развитии резистентности к ламивудину его замена на тенофовир так же эффективна, как добавление тенофовира к ламивудину [140]. При развитии резистентности к адефовиру возможна его замена на энтекавир или тенофовир либо тенофовир в комбинации с эмтрицитабином (в составе одной таблетки) [141, 142]. Эффективность монотерапии тенофовиром недостаточна у больных с высоким уровнем ДНК HBV в сыворотке вследствие вирусологического рецидива при появлении резистентности к адефовиру [140]. В случае резистентно-

сти к телбивудину предпочтительна его замена на тенофовир или добавление к телбивудину тенофовира [136]. На сегодняшний момент получено мало данных о лечении пациентов с резистентностью к энтекавиру. В таких случаях рекомендуется его замена на тенофовир или добавление к энтекавиру тенофовира [136]. До настоящего времени резистентность к тенофовиру не описана. При выявлении такой резистентности целесообразны генотипирование вируса в специализированной лаборатории для оценки профиля перекрестной резистентности. В случае подтвержденной резистентности к тенофовиру рекомендуется комбинация с другими аналогами нуклеозидов, хотя возможна и замена на энтекавир, если у пациента не было резистентности к ламивудину. При резистентности ко многим препаратам целесообразны генотипирование вируса и применение комбинации аналогов нуклеозидов и нуклеотидов (предпочтительно тенофовира).

- *Резистентность к ламивудину*: замена на тенофовир (добавление адефовира, если тенофовир недоступен) (B1).
- *Резистентность к адефовиру*: если пациент до адефовира не получал АН, провести замену на энтекавир или тенофовир (B1). Энтекавир предпочтительнее у таких больных с высокой вирусемией (C2). Если у пациента ранее отмечалась резистентность к ламивудину, заменить его на тенофовир и добавить аналог нуклеозидов (C1).
- *Резистентность к телбивудину*: замена на тенофовир или добавление тенофовира (добавление адефовира, если тенофовир недоступен) (C1).
- *Резистентность к энтекавиру*: замена на тенофовир или добавление тенофовира (добавление адефовира, если тенофовир недоступен) (C1).
- *Резистентность к тенофовиру*: до настоящего времени резистентность к тенофовиру не описана, поэтому опыта ведения таких больных нет, но в этих случаях представляется целесообразным добавить энтекавир, телбивудин, ламивудин или эмтрицитабин, если резистентность к тенофовиру подтверждена (C2). Может быть эффективной замена на энтекавир, если пациент ранее не получал лечение ламивудином, тогда как у больных с резистентностью к ламивудину в прошлом предпочтительно добавление энтекавира (C2).

Каким образом осуществлять мониторинг лечения и определять момент его прекращения

Ограниченная по времени терапия ПЭГ-ИФН

При лечении ПЭГ-ИФН общий анализ крови и определение активности АЛТ в сыворотке необходимо проводить ежемесячно, а определение тиреотропного гормона — каждые 3 мес. У всех больных следует оценивать безопасность на протяжении 12 мес. терапии.

- У HBeAg-положительных пациентов уровень HBeAg и анти-HBe в сыворотке следует определять через 6 и 12 мес. после начала лечения и через 6 и 12 мес. после его окончания. Желаемый результат лечения — стойкая HBe-сероконверсия в сочетании с нормализацией активности АЛТ и уровнем ДНК HBV в сыворотке ниже 2000 МЕ/мл (A1). Оптимальный результат терапии — неопределяемый методом ПЦР в реальном времени уровень ДНК HBV в сыворотке в период последующего наблюдения, поскольку при этом высока вероятность исчезновения HBeAg (B1). За HBeAg-положительными больными с HBe-сероконверсией на фоне терапии ПЭГ-ИФН требуется длительное наблюдение в связи с возможностью повторного появления HBeAg или прогрессирования до HBeAg-негативного ХГВ [81, 82] (A1). Оценку уровня HBeAg следует проводить через 12-месячный интервал после

НВе-сероконверсии, если ДНК HBV не определяется, т. к. частота исчезновения HBsAg со временем возрастает [87]. После исчезновения HBsAg следует определить анти-НВс. В случае быстрого снижения уровня ДНК HBV или HBsAg через 3 или 6 мес. лечения ПЭГ-ИФН вероятность ответа на терапию выше. Напротив, если на фоне лечения ПЭГ-ИФН у НВеAg-положительных пациентов не удается достичь уровня HBsAg < 20 000 МЕ/мл или какого-либо уменьшения уровня HBsAg через 3 мес., вероятность НВе-сероконверсии мала [107–109]. Следовательно, в таких случаях следует решить вопрос об отмене терапии ПЭГ-ИФН (С2).

- У НВеAg-негативных больных уровень ДНК HBV в сыворотке следует определять через 6 и 12 мес. лечения и через 6 и 12 мес. после его окончания. Стойкий вирусологический ответ с уровнем ДНК HBV < 2000 МЕ/мл обычно сопровождается ремиссией заболевания печени. Неопределяемый методом ПЦР в реальном времени уровень ДНК HBV — идеальный результат лечения с наибольшей вероятностью исчезновения HBsAg в будущем. Оценку уровня HBsAg следует проводить каждые 12 мес., если ДНК HBV не определяется (В1). В случае исчезновения HBsAg необходимо провести тест на анти-НВс. За НВеAg-негативными больными со стойким ответом через 12 мес. терапии ПЭГ-ИФН требуется длительное наблюдение в связи с возможностью реактивации вируса, которая со временем уменьшается [143] (А1). Если у НВеAg-негативных больных, особенно с генотипом D, на фоне терапии ПЭГ-ИФН через 3 мес. не достигнуто снижение уровня HBsAg в сыворотке и ДНК HBV $\geq 2 \log_{10}$ МЕ/мл, вероятность ответа очень низка. В таких случаях следует решить вопрос об отмене ПЭГ-ИФН [111, 112] (В2).

Ограниченная по времени терапия АН у НВеAg-положительных больных

Цель ограниченной по времени терапии АН — стойкая НВе-сероконверсия после завершения терапии с уровнем ДНК HBV < 2000 МЕ/мл и нормальной активностью АЛТ либо даже исчезновение HBsAg (А1). НВеAg и анти-НВе следует определять каждые 6 мес. Для оценки уровня ДНК HBV необходимо использовать высокочувствительный метод ПЦР каждые 3–6 мес. во время терапии. Снижение концентрации ДНК HBV до неопределяемого уровня по данным ПЦР в режиме реального времени и последующая НВе-сероконверсия сопровождаются биохимическим и гистологическим ответами. Исследования показали, что лечение АН можно прекращать через 12 мес. после НВе-сероконверсии (В1). У ряда таких больных, которые прекратили терапию АН после НВе-сероконверсии, может потребоваться возобновление терапии в связи с нестойким серологическим и/или вирусологическим ответом [79, 80, 131–134]. Следовательно, лечение АН может быть продолжено до исчезновения HBsAg с появлением антител к нему или без них, особенно у пациентов с выраженным фиброзом или циррозом печени (С1). HBsAg следует определять каждые 12 мес. после НВе-сероконверсии. Однако исчезновение HBsAg во время или после лечения АН наблюдается нечасто (см. табл. 2).

Длительная терапия АН

В идеале желательно достичь неопределяемого (т. е. ниже 10–15 МЕ/мл) уровня ДНК HBV при измерении методом ПЦР в реальном времени, чтобы не возникло резистентности. Контроль уровня ДНК HBV необходим для своевременного выявления неудачи лечения (А1). Уровень ДНК HBV следует определять через 3 мес., чтобы подтвердить вирусологический ответ, а затем — каждые 3–6 мес. При лечении энтекавиром или тенофовиром — препаратами, обладающими высоким порогом резистентности, измерение уровня ДНК HBV можно проводить реже, если паци-

ент строго выполняет врачебные назначения и подтвержден эффект от лечения (С1).

АН выводятся почками, поэтому у пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин требуется коррекция их дозы (А1). В связи с этим у всех больных до начала терапии необходимо определить уровень креатинина сыворотки и клиренс креатинина (А1). Кроме того, следует оценить риск почечной недостаточности у всех пациентов до начала терапии. К факторам высокого риска поражения почек относят один или более из следующих факторов: декомпенсированный цирроз печени, клиренс креатинина менее 60 мл/мин, плохо контролируемая артериальная гипертензия, протеинурия, неконтролируемый сахарный диабет, активный гломерулонефрит, сопутствующая терапия нефротоксичными препаратами, трансплантация солидного органа. Минимальная частота снижения функции почек описана при лечении всеми АН, за исключением, возможно, телбивудина, который, по-видимому, вызывает увеличение клиренса креатинина [144] (С1). Нефротоксичность выше у аналогов нуклеотидов, особенно у адефовира [145] (В1). Следовательно, рекомендуется выявлять нежелательные эффекты со стороны почек путем определения уровня креатинина (и клиренса креатинина) и фосфатов сыворотки при лечении адефовиром и тенофовиром у всех больных ХГВ, уровня креатинина (и клиренса креатинина) во время лечения аналогами нуклеозидов у больных ХГВ с высоким риском почечных осложнений (С1). Такое обследование должно проводиться у больных с низким риском почечных осложнений каждые 3 мес. в первый год лечения, а затем — каждые 6 мес. (в отсутствие ухудшения). У больных с высоким риском почечных осложнений оно должно выполняться каждый месяц в первые 3 мес., а затем каждые 3 мес. до конца первого года лечения, далее — каждые 6 мес. (при отсутствии ухудшения) (С2). Более частая оценка функции почек требуется при клиренсе креатинина менее 60 мл/мин или уровне фосфатов сыворотки менее 2 мг/дл (С1).

Печеночная недостаточность не оказывает значительного влияния на концентрацию препаратов в крови, однако этот вопрос недостаточно изучен. У ВИЧ-инфицированных пациентов описано снижение минеральной плотности костной ткани на фоне терапии тенофовиром. В настоящее время проводятся исследования денситометрии костей у больных ХГВ, получающих тенофовир. Продолжает изучаться канцерогенность энтекавира при длительном применении у больных ХГВ. При лечении телбивудином у больных ХГВ описаны редкие случаи миопатии. Безопасность длительного применения комбинации нескольких АН, включающих тенофовир и энтекавир, пока не изучена.

Лечение пациентов с тяжелым поражением печени

Лечение пациентов с циррозом печени

ПЭГ-ИФН может повышать риск бактериальных инфекций и печеночной недостаточности у больных с тяжелым циррозом печени [146]. Однако при компенсированном циррозе печени ПЭГ-ИФН может назначаться так же, как при ХГВ [147] (А1). Из АН предпочтительны тенофовир и энтекавир в виде монотерапии в связи с их выраженной противовирусной активностью и минимальным риском резистентности [148, 149] (А1). Использование ламивудина у таких больных не рекомендуется. Важен мониторинг уровня ДНК HBV каждые 3 мес., по меньшей мере в первый год лечения и далее до неопределяемого уровня ДНК HBV, поскольку в случае реактивации HBV требуется срочная коррекция терапии. Таким образом, при циррозе печени необходима длительная терапия с тщательным наблюдением для своевременного выявления резистентности и обострения заболевания.

В клинических исследованиях было показано, что длительное адекватное подавление репликации ДНК HBV приводит к стабилизации поражения печени и предотвращает прогрессирование печеночной недостаточности [54, 99] (А1). Описаны случаи

обратного развития фиброза и даже цирроза печени при длительном подавлении репликации вируса [150]. Однако даже при достижении на фоне терапии АН вирусологической ремиссии обязательен постоянный скрининг на ГЦК, поскольку риск развития этой опухоли сохраняется [151, 152] (B1).

Терапия АН при циррозе печени должна проводиться неопределенно долго. После по крайней мере 12 мес. лечения терапия может быть прекращена у HBeAg-положительных больных, если достигнута подтвержденная HBe-сероконверсия или (в идеале) имеет место исчезновение HBeAg вместе с HBs-сероконверсией, а у HBeAg-негативных больных — если подтверждены исчезновение HBeAg и HBs-сероконверсия (B1).

Лечение пациентов с декомпенсированным циррозом печени

Лечение пациентов с декомпенсированным циррозом печени должно проводиться в специализированных отделениях, поскольку такие пациенты нуждаются в комплексной противовирусной терапии и могут быть кандидатами на трансплантацию печени. Противовирусная терапия показана независимо от уровня ДНК HBV, чтобы предотвратить реактивацию вируса.

У этой категории больных применение (ПЭГ-)ИФН показано. Рекомендуется использовать энтекавир или тенофовир (A1). Разрешенная доза энтекавира у больных с декомпенсированным циррозом печени составляет 1 мг (вместо 0,5 мг у пациентов с компенсированным заболеванием печени) 1 раз в сутки. В недавно проведенных исследованиях показано, что оба препарата не только эффективны, но и безопасны у этих больных, по крайней мере в первые годы терапии [60–62]. При лечении пациентов с декомпенсированным тяжелым циррозом печени некоторыми АН, особенно энтекавиром, описаны случаи лактат-ацидоза (индекс MELD > 20) [153]. В связи с этим требуется наблюдение для выявления клинических и лабораторных признаков лактат-ацидоза (A1). Доза всех АН должна быть снижена у больных с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин (A1).

При декомпенсированном циррозе печени на фоне терапии АН клиническое улучшение может наступить через 3–6 мес. В таких случаях можно избежать трансплантации печени. Этим больным рекомендуется пожизненная терапия. Риск ГЦК остается высоким даже при эффективном лечении АН, поэтому обязательно наблюдение для своевременного выявления ГЦК [152] (A1). У некоторых больных с тяжелым заболеванием печени и высокими индексами Чайлда—Пью или MELD отмечается непрерывное прогрессирование печеночной недостаточности; им показана трансплантация печени [154]. В таких случаях терапия АН с подавлением репликации ДНК HBV снижает риск рецидива HBV-инфекции в трансплантате [155].

Предотвращение рецидива гепатита В после трансплантации печени

Рецидив HBV-инфекции в трансплантате печени раньше представлял большую проблему. Терапия мощными АН с высоким порогом резистентности рекомендуется у всех HBsAg-положительных больных до трансплантации печени при HBV-ассоциированной терминальной печеночной недостаточности или ГЦК для достижения наиболее низкого уровня ДНК HBV [155–158] (A1). Ламивудин и/или адефовир в комбинации с иммуноглобулином против гепатита В (HBIG) снижают риск инфекции в трансплантате до уровня менее 10 % [155, 157, 158]. В настоящее время изучаются короткие курсы и меньшие дозы HBIG и другие варианты профилактики, включая тенофовир с эмтрицитабином или монотерапию энтекавиром. Недавно было показано, что энтекавир без HBIG безопасен и эффективен для предотвращения рецидива HBV-инфекции [159]. Опубликованы предварительные данные об эффективности и безопасности тенофовира и эмтрицитабина в сочетании с HBIG или без него [160]. При планировании трансплантации печени

всегда следует учитывать нефротоксичность препаратов и тщательно оценивать функцию почек, поскольку эти больные, как правило, получают ингибиторы кальциневрина (C1).

Лечение особых групп пациентов

Пациенты с коинфекцией ВИЧ

У ВИЧ-инфицированных пациентов с ХГВ до начала высокоактивной антиретровирусной терапии повышен риск цирроза печени и ГЦК [161–167]. Лечение ВИЧ-инфекции может приводить к обострению гепатита в связи с восстановлением иммунного ответа, однако риск цирроза печени у пациентов с коинфекцией HBV и ВИЧ при длительной терапии тенофовиром в комбинации с эмтрицитабином или ламивудином совсем невелик [168]. Показания к терапии ХГВ у этой категории больных такие же, как у пациентов без ВИЧ-инфекции; они основаны на уровне ДНК HBV, активности АЛТ и выраженности гистологических изменений печени [169]. В соответствии с недавно опубликованными рекомендациями по лечению ВИЧ-инфекции большинство пациентов с коинфекцией ВИЧ и HBV должны получать лечение обеих инфекций одновременно [170]. Рекомендуется назначать тенофовир в комбинации с эмтрицитабином или ламивудином в сочетании с третьим препаратом, активным в отношении ВИЧ [170, 171] (A1). Обоснование ранней терапии против обеих инфекций упростило выбор терапии: тенофовир в комбинации с эмтрицитабином или ламивудином независимо от иммунологических, вирусологических и гистологических характеристик [172] (B1).

У небольшой части больных с числом клеток CD4 > 500/мкл лечение HBV-инфекции может проводиться до начала терапии ВИЧ-инфекции; в таких случаях предпочтительны ПЭГ-ИФН, адефовир и телбивудин, не обладающие активностью против ВИЧ [170]. Однако, если при использовании этих АН с низким порогом резистентности в течение 12 мес. не достигается неопределяемый уровень ДНК HBV, следует решить вопрос о начале лечения ВИЧ-инфекции. Ламивудин, энтекавир и тенофовир активны против ВИЧ и HBV и противопоказаны как единственные препараты для лечения ХГВ у ВИЧ-инфицированных пациентов в связи с риском резистентности ВИЧ (A1). Таким образом, у всех HBsAg-положительных пациентов должен проводиться скрининг на ВИЧ до назначения этих препаратов для лечения HBV-инфекции (A1).

Пациенты с коинфекцией HDV

При коинфекции HBV и HDV чаще развиваются тяжелые и фульминантные формы гепатита, чем при моноинфекции HBV [173]. Хроническая инфекция после острого гепатита, вызванного HBV и HDV, наблюдается нечасто, но хронический гепатит дельта возникает у 70–90 % пациентов с суперинфекцией HDV [173, 174]. Активная HDV-инфекция подтверждается наличием РНК HDV, антигена HDV при оценке иммуногистохимическим методом или антиген класса IgM к HDV (анти-HDV) [174]. Однако диагностика активной HDV-инфекции может вызывать затруднения, поскольку тесты для определения РНК HDV не стандартизованы, а для выявления антигена HDV и IgM анти-HDV — малодоступны [174, 175]. Длительная репликация HDV приводит к развитию цирроза печени и ГЦК с частотой 4 и 2,8 % в год соответственно; это наиболее важный прогностический фактор летального исхода, свидетельствующий о необходимости противовирусной терапии [173, 176, 177].

(ПЭГ-)ИФН — единственный эффективный препарат для лечения HDV-инфекции [178–183] (A1). Эффективность терапии (ПЭГ-)ИФН можно оценить через 3–6 мес. по уровню РНК HDV (C2). Может потребоваться продолжить лечение более 1 года, поскольку получены данные об эффективности длительной терапии [183, 184] (C2), однако оптимальная ее продолжительность не определена [173, 174]. Примерно у 25–40 % получавших лечение пациентов наблюдался стойкий вирусологический ответ с неопределяемым уровнем РНК HDV после окончания терапии в сочетании с улучшением гистологической картины, а у неко-

торых больных даже отмечалось исчезновение HBsAg [173, 174, 182]. В то же время неизвестно, насколько долго должна не определяться РНК HDV после окончания лечения, чтобы констатировать стойкий вирусологический ответ. АН не влияют на репликацию HDV и связанные с этой инфекцией заболевания [173, 174]. Однако АН могут использоваться у некоторых пациентов с активной репликацией HBV со стойким или меняющимся уровнем ДНК HBV в сыворотке выше 2000 МЕ/мл [174, 185, 186].

Пациенты с коинфекцией HCV

Заражение HCV больных с HBV-инфекцией ускоряет прогрессирование заболевания печени и повышает риск ГЦК [187–189]. В одном и том же гепатоците может происходить репликация HBV и HCV без какого-либо взаимного влияния [190]. У ряда таких пациентов уровень ДНК HBV в сыворотке может варьировать, что свидетельствует о необходимости длительной оценки вирусной нагрузки перед началом противовирусной терапии, чтобы уточнить патогенную роль каждого вируса [185]. Тем не менее уровень ДНК HBV часто низкий или даже неопределяемый, а HCV играет главную роль в активности хронического гепатита у большинства больных, хотя эти показатели могут различаться в зависимости от не прямых механизмов, связанных с врожденным и/или приобретенным иммунным ответом [190]. Обычно рекомендуется проводить лечение HCV-инфекции [191] (B1). Сопутствующая HBV-инфекция не оказывает значительного влияния на частоту стойкого вирусологического ответа при лечении HCV-инфекции [187, 192–194]. Существует риск реактивации HBV во время лечения HCV-инфекции или после исчезновения HCV [191]. Следовательно, требуется мониторинг уровня ДНК HBV. В случае реактивации HBV необходима терапия АН (B1).

Острый гепатит

Более чем у 95–99 % взрослых с острой HBV-инфекцией наступают выздоровление и сероконверсия с появлением анти-HBs без противовирусной терапии [195] (A1). Больным с фульминантной или тяжелой формой гепатита может быть показана трансплантация печени (A1). У таких пациентов могут быть эффективны АН. Данные, подтверждающие правильность такой стратегии, представлены в нескольких публикациях, причем в основном описан опыт применения ламивудина [196]. При ХГВ рекомендуется назначать энтекавир или тенофовир (C1). Оптимальная длительность терапии не установлена, однако целесообразно продолжать противовирусное лечение не менее 3 мес. после HBs-сероконверсии или не менее 12 мес. после HBe-сероконверсии без исчезновения HBsAg (C2).

Иногда сложно отличить тяжелый острый гепатит В от реактивации вируса при ХГВ, и для этого может потребоваться биопсия печени. Однако в обоих случаях показана терапия АН [196–198] (B1).

Терапия у детей

У большинства детей ХГВ протекает бессимптомно, а решение о терапии следует принимать после тщательного обследования [199]. В целом предпочтителен консервативный подход (A1). У детей оценивались безопасность и эффективность только стандартного ИФН, ламивудина и адефовира, причем по изученным показателям препараты у детей и взрослых не различались [199–202]. В настоящее время проводятся исследования других АН у детей с целью разработать терапию у этой категории пациентов.

Медицинские работники

Медицинские работники нуждаются в особом внимании, поскольку им может потребоваться противовирусная терапия по особым показаниям для снижения риска передачи инфекции во время медицинских процедур. Тактика в случае выявления HBsAg у медицинских работников в разных странах неодинакова. Во многих странах

медицинским работникам, включая хирургов, гинекологов и стоматологов, при наличии HBsAg и уровня ДНК HBV ≥ 2000 МЕ/мл назначают мощный противовирусный препарат с высоким порогом резистентности (т. е. энтекавир или тенофовир) для достижения неопределяемого уровня ДНК HBV (в идеале) либо его снижения до менее 2000 МЕ/мл; лишь после этого их допускают к выполнению медицинских процедур, при которых повышен риск заражения пациентов (B1). У практикующих хирургов необходимо контролировать правильность приема препаратов и эффективность лечения. Долгосрочная безопасность, эффективность, осложнения и экономические затраты такой стратегии не изучены [203].

Беременность

До начала терапии HBV-инфекции с женщинами детородного возраста следует обсудить вопросы планирования семьи. Женщина должна получить информацию о безопасности препаратов в случае их приема во время беременности (A1).

(ПЭГ)-ИФН противопоказан при беременности (A1). Ламивудин, адефовир и энтекавир по влиянию на беременность отнесены FDA к категории С, телбивудин и тенофовир — к категории В [204]. Эта классификация основана на данных о тератогенности, полученных в доклинических исследованиях. Безопасность энтекавира при беременности не изучена. В регистре применения антиретровирусных препаратов у беременных (Antiretroviral Pregnancy Registry) имеется обширная информация по безопасности тенофовира и/или ламивудина либо эмтрицитабина, которые применялись у ВИЧ-положительных беременных [205, 206]. Из этих препаратов следует отдавать предпочтение тенофовиру в связи с лучшим профилем резистентности и большим объемом данных по безопасности у беременных ВИЧ-инфицированных женщин [205, 206] (B1).

У женщин детородного возраста без выраженного фиброза печени, планирующих беременность в ближайшем будущем, возможна отсрочка терапии до рождения ребенка (C1). У женщин детородного возраста с выраженным фиброзом или циррозом печени, которые согласны отложить запланированную беременность, можно провести курсовое лечение (ПЭГ)-ИФН (C1). Следует помнить о необходимости эффективной контрацепции во время терапии (ПЭГ)-ИФН. В случае невозможности или неэффективности терапии (ПЭГ)-ИФН следует начать терапию АН, которую рекомендуется продолжать даже во время наступившей беременности (C1). У таких женщин тенофовир представляется наиболее рациональным выбором (B1).

В случае неожиданного наступления беременности во время терапии HBV-инфекции показания к лечению должны быть пересмотрены (C1). Такая же тактика применяется у женщин, у которых во время беременности впервые выявлена HBV-инфекция (C1). У пациенток с выраженным фиброзом или циррозом печени терапия должна быть продолжена, но, возможно, другим препаратом (C1). (ПЭГ)-ИФН необходимо отменить, а лечение АН продолжить, но препараты категории С по классификации FDA, особенно адефовир и энтекавир, следует заменить на препараты категории В (C1). Из препаратов категории В предпочтителен тенофовир в связи с его большей мощностью, высоким порогом резистентности и доступной информацией по безопасности у беременных женщин (C1).

Профилактика перинатального заражения HBV, которое, как полагают, происходит в основном при родах, традиционно основана на сочетании пассивной и активной иммунизации HBV и введении HBV-вакцины. Однако такая стратегия недостаточно эффективна у части новорожденных в случае высокой вирусемии у матерей (уровень ДНК HBV в сыворотке более 10^{6-7} МЕ/мл), в основном с HBeAg-положительной HBV-инфекцией. У таких новорожденных риск вертикальной передачи более 10 % даже при использовании HBV и вакцинации [207–210]. Матерей с такой высокой концентрацией ДНК HBV следует информировать о том, что добавление АН к HBV и вакцинации для уменьшения вирусной нагрузки мо-

жет повысить эффективность профилактики заражения ребенка (B1). Ламивудин и, как недавно показано, телбивудин при приеме в III триместре беременности у HBsAg-положительных женщин с выраженной вирусемией безопасны и снижают риск внутриутробного и перинатального заражения HBV, если применяются в дополнение к пассивной и активной иммунизации HBV и введению HBV-вакцины [208, 209, 211–213] (B1). Следовательно, телбивудин, ламивудин и тенофовир (активный препарат, отнесенный FDA к категории B) можно использовать для профилактики перинатальной и внутриутробной передачи вируса в последнем триместре беременности у HBsAg-положительных женщин с высоким уровнем вирусемии (уровень ДНК HBV в сыворотке более 10^{6-7} МЕ/мл) (B1). Контролируемые клинические исследования тенофовира с целью профилактики перинатального заражения не проводились. Если АН назначены только для профилактики перинатального заражения, их можно отменить через 3 мес. после родов (C1).

В случае отсутствия противовирусной терапии или отмены терапии во время беременности либо в ранний срок после родов по любой причине необходимо тщательное медицинское наблюдение в связи с высоким риском обострения гепатита, особенно после родов [214, 215] (B1).

Безопасность терапии АН в период лактации не изучена. HBsAg может обнаруживаться в молоке, но грудное вскармливание не служит противопоказанием к лечению HBsAg-положительных женщин. Изучены концентрации тенофовира в молоке, но биодоступность препарата при приеме внутрь невысока, поэтому дети с грудным молоком могут получить небольшую дозу тенофовира [216].

Превентивная терапия, проводимая перед назначением химио- или иммуносупрессивной терапии

У HBsAg-положительных пациентов, получающих химио- или иммуносупрессивную терапию, включая биологические препараты, повышен риск реактивации вируса, особенно при монотерапии ритуксимабом или его применении в комбинации с глюкокортикоидами [217–220]. В связи с этим до начала химио- или иммуносупрессивной терапии необходимо проводить скрининг на HBsAg и анти-HBc (A1).

Настоятельно рекомендуется вакцинация против HBV-инфекции у серонегативных пациентов (A1). У пациентов с иммунодефицитными состояниями для появления анти-HBs может потребоваться введение вакцины в более высоких дозах.

У HBsAg-положительных пациентов, которым планируется химио- или иммуносупрессивная терапия, должен быть определен уровень ДНК HBV. Им показано превентивное назначение АН во время такого лечения (независимо от уровня ДНК HBV) и в течение 12 мес. после его окончания (A1). Оптимальный вариант превентивной терапии не разработан. Чаще всего применялся ламивудин, который может быть эффективным у пациентов с низким (< 2000 МЕ/мл) уровнем ДНК HBV при проведении короткого курса [221, 222]. Такая профилактика ламивудином уменьшает риск реактивации HBV и связанных с ней осложнений и летального исхода (B1). Однако лицам с высоким уровнем ДНК HBV, которым планируются длительные и повторные циклы иммуносупрессивной терапии, рекомендуются АН с высокой противовирусной активностью и высоким порогом резистентности, т. е. энтекавир или тенофовир (C1).

У HBsAg-негативных пациентов с анти-HBc следует определить уровень ДНК HBV. В случае выявления ДНК HBV в сыворотке рекомендуется проводить лечение как у HBsAg-положительных пациентов (C1).

За HBsAg-негативными пациентами с анти-HBc и неопределяемым уровнем ДНК HBV (независимо от статуса анти-HBs), получающими химио- и/или иммуносупрессивную терапию, должно проводиться наблюдение с определением уровня АЛТ и ДНК HBV. Такой пациент должен получать также лечение АН до подтверждения реактивации HBV перед повышением активности

АЛТ (C1). Рекомендуемая частота обследования может колебаться от 1 до 3 мес. в зависимости от типа иммуносупрессивной терапии и сопутствующих заболеваний. Некоторые эксперты рекомендуют профилактическое назначение ламивудина всем HBsAg-негативным больным с анти-HBc, получающим ритуксимаб и/или комбинацию препаратов для терапии гематологических злокачественных опухолей, если у них не определяются анти-HBs и/или невозможно обеспечить регулярное определение уровня ДНК HBV [220, 223–225] (C2). Профилактическое назначение АН рекомендуется также пациентам с анти-HBc при трансплантации костного мозга или стволовых клеток [225, 226] (C2). Оптимальная продолжительность такой профилактики неизвестна.

Профилактика ламивудином у HBsAg-негативных реципиентов печени от анти-HBc-положительных доноров должна проводиться неопределенно долго [227] (B1).

Реципиенты почки и пациенты на гемодиализе

HBV-инфекция часто встречается у больных с терминальной почечной недостаточностью, включая лиц с трансплантированной почкой. При заболеваниях почек необходим скрининг на HBV-инфекцию. Несмотря на меньшую эффективность применения вакцины у этой категории пациентов, серонегативным больным требуется вакцинация против HBV. (ПЭГ-)ИФН и АН можно использовать для лечения ХГВ у больных с почечной недостаточностью. При почечной недостаточности необходима коррекция доз всех препаратов, особенно АН (A1). Любые другие препараты следует применять с осторожностью (B1). В соответствии с одобренной инструкцией по применению тенофовира не существует рекомендованной дозы этого препарата у больных с клиренсом креатинина менее 10 мл/мин, не получающих гемодиализа. Во время противовирусной терапии необходимо контролировать функцию почек. В случае неожиданного ухудшения функции почек во время лечения может потребоваться изменение схемы или коррекция дозы. Следует также добиваться оптимального контроля над артериальной гипертензией и сопутствующим сахарным диабетом.

У больных, перенесших трансплантацию почки, следует избегать применения (ПЭГ-)ИФН в связи с риском отторжения трансплантата. У каждого HBsAg-положительного больного, перенесшего трансплантацию почки и получающего иммуносупрессивную терапию, должна проводиться профилактика реактивации HBV-инфекции АН. Необходимость противовирусной профилактики или лечения должна регулярно и достаточно часто оцениваться у всех HBV-положительных больных, перенесших трансплантацию почки.

Внепеченочные проявления

В последнее время наблюдается снижение частоты внепеченочных проявлений HBV-инфекции, таких как поражения кожи, узелковый полиартериит и гломерулонефрит. У HBsAg-положительных больных с внепеченочными проявлениями и активной репликацией HBV может быть эффективна противовирусная терапия. (ПЭГ-)ИФН может вызывать ухудшение некоторых иммунологически опосредованных внепеченочных проявлений HBV-инфекции. Число контролируемых исследований противовирусной терапии ограничено, но описаны случаи, при которых она эффективна. Чаще всего применялся ламивудин. Предполагается, что энтекавир и тенофовир будут более эффективны в этой группе пациентов. Могут быть полезны также плазмаферез и глюкокортикоиды в начальной фазе лечения в дополнение к АН в отдельных случаях (C2).

Нерешенные проблемы и дальнейшие задачи

- 1) Получить новые данные о естественном течении заболевания и прогностических факторах и разработать показания к терапии, особенно у HBsAg-положительных больных в фазе

- иммунной толерантности и у HBeAg-негативных больных с уровнем ДНК HBV в сыворотке ниже 20 000 МЕ/мл.
- (2) Оценить роль неинвазивных маркеров (сывороточных и биофизических) при определении выраженности тяжести поражения печени и для последующего наблюдения за получавшими/не получавшими лечение пациентами.
 - (3) Уточнить роль уровня HBeAg в сыворотке в оценке естественного течения, прогнозе ответа на терапию и выработке индивидуального подхода к лечению.
 - (4) Оценить генетические маркеры организма и вируса, позволяющие определить прогноз и оптимизировать терапию.
 - (5) Оценить значение ранней диагностики и раннего лечения.
 - (6) Оценить безопасность и риск резистентности при длительной терапии современными АН первой линии (энтекавир и тенофовир).
 - (7) Выявить маркеры, позволяющие определять возможность отмены АН.
 - (8) Оценить безопасность и эффективность комбинации ПЭГ-ИФН с мощными АН (энтекавир и тенофовир) для увеличения частоты HBe- и HBs-сероконверсии.
 - (9) Разработать и оценить новые препараты и терапевтические подходы, особенно иммуномодулирующую терапию, нацеленную на исчезновение HBeAg и HBsAg с последующей сероконверсией.
 - (10) Оценить долгосрочное влияние терапии на предотвращение цирроза печени, его осложнений и ГЦК.
 - (11) Разработать стратегии профилактики и выделить подгруппы пациентов с HBV-инфекцией, перенесших трансплантацию печени, у которых эффективна профилактика без HBV Ig.
 - (12) Разработать эффективное и оптимальное лечение коинфекции HDV и HBV.

Конфликты интересов

Maria Buti получает финансовую поддержку для проведения исследований от Merck/Schering-Plough, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences и Novartis, а также выступает в качестве консультанта и лектора для Bristol-Myers Squibb, Merck/Schering-Plough, Novartis, Gilead Sciences, Glaxo и Roche.

Markus Cornberg получает финансовую поддержку для проведения исследований от Merck/Schering-Plough, Roche, а также выступает в качестве консультанта и лектора для GlaxoSmithKline, Gilead, Novartis, Bristol-Myers Squibb, Roche и Merck/Schering-Plough.

Harry Janssen получает финансовую поддержку для проведения исследований от Bristol-Myers Squibb, Gilead, Innogenetics, Merck, Novartis, Roche, а также выступает в качестве консультанта и лектора для этих компаний.

David Mutimer получает гонорары за лекции и консультации от Gilead и Bristol-Myers Squibb.

George Papatheodoridis получает финансовую поддержку для проведения исследований от Bristol-Myers Squibb, Gilead и Roche, а также выступает в качестве консультанта и/или лектора для Bristol-Myers Squibb, Gilead, Merck/Schering-Plough, Novartis и Roche.

Stanislas Pol получает финансовую поддержку для проведения исследований от Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Merck/Schering-Plough и Roche, а также выступает в качестве консультанта и лектора для Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Gilead Sciences, Merck/Schering-Plough, Novartis, Roche.

Giovanni Raimondo получает финансовую поддержку для проведения исследований от Schering-Plough и GlaxoSmithKline, а также выступает в качестве консультанта и/или лектора для Bristol-Myers Squibb, Gilead, GlaxoSmithKline, Novartis и Roche.

Литература

- [1] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227–242.
- [2] Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003;23:47–58.
- [3] McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Semin Liver Dis* 2004;24:17–21.
- [4] Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV. Hepatitis Be antigen negative chronic hepatitis B – natural history and treatment. *Semin Liver Dis* 2006;26:130–141.
- [5] Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection – natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004;350:1118–1129.
- [6] Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007;45:1056–1075.
- [7] Liaw YF. Prevention and surveillance of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005;25:40–47.
- [8] Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507–539.
- [9] Zarski JP, Marcellin P, Leroy V, Trepo C, Samuel D, Ganne-Carrie N, et al. Characteristics of patients with chronic hepatitis B in France: predominant frequency of HBe antigen negative cases. *J Hepatol* 2006;45:343–346.
- [10] Funk ML, Rosenberg DM, Lok ASF. World-wide epidemiology of HBeAg-negative chronic hepatitis B and associated precore and core promoter variants. *J Viral Hepat* 2002;9:52–61.
- [11] Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008;48:335–352.
- [12] Fattovich G, Olivari N, Pasino M, D'Onofrio M, Martone E, Donato F. Long-term outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients: mortality after 25 years. *Gut* 2008;57:84–90.
- [13] Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127:S35–S50.
- [14] Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Liaw Y-F, Lok A. Follow-up and indications for liver biopsy in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: a systematic review. *J Hepatol* 2012, in press.
- [15] Martinot-Peignoux M, Boyer N, Colombat M, Akreimi R, Pham B-N, Ollivier S, et al. Serum hepatitis B virus DNA levels and liver histology in inactive HBsAg carriers. *J Hepatol* 2002;36:543–548.
- [16] Manesis E, Papatheodoridis GV, Sevastianos V, Cholongitas E, Papaioannou C, Hadziyannis SJ. Significance of hepatitis B viremia levels determined by a quantitative polymerase chain reaction assay in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2261–2267.
- [17] Papatheodoridis GV, Manesis EK, Manolakopoulos S, Elefsiniotis IS, Goulis J, Giannousis J, et al. Is there a meaningful serum HBV DNA cut-off level for therapeutic decisions in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection? *Hepatology* 2008;48:1451–1459.
- [18] de Franchis R, Meucci G, Vecchi M, Tatarella M, Colombo M, Del Ninno E, et al. The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Ann Intern Med* 1993;118:191–194.
- [19] Tai DI, Lin SM, Sheen IS, Chu CM, Lin DY, Liaw YF. Long-term outcome of hepatitis B e antigen-negative hepatitis B surface antigen carriers in relation to changes of alanine aminotransferase levels over time. *Hepatology* 2009;49:1859–1867.
- [20] Chen Y-C, Huang S-F, Chu C-M, Liaw Y-F. Serial HBV DNA levels in patients with persistently normal transaminase over 10 years following spontaneous HBeAg seroconversion. *J Viral Hepat* 2012;19:138–146.
- [21] Papatheodoridis GV, Chrysanthos N, Hadziyannis E, Cholongitas E, Manesis EK. Longitudinal changes in serum HBV DNA levels and predictors of progression during the natural course of HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 2008;15:434–441.
- [22] Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Moriconi F, Ciccorossi P, Coco B, et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology* 2010;139:483–490.
- [23] Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;34:617–624.
- [24] Brunetto MR, Giarin M, Oliveri F, Saracco G, Barbera C, Parella T, et al. 'e' Antigen defective hepatitis B virus and course of chronic infection. *J Hepatol* 1991;13:S82–S86.
- [25] Brunetto MR, Oliveri F, Coco B, Leandro G, Colombatto P, Gorin JM, et al. Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon treated and untreated patients: a long-term cohort study. *J Hepatol* 2002;36:263–270.
- [26] Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, Buendia MA, Chen DS, Colombo M, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2008;49:652–657.

- [27] Knoll A, Pietrzyk M, Loss M, Goetz WA, Jilg W. Solid-organ transplantation in HBsAg-negative patients with antibodies to HBV core antigen: low risk of HBV reactivation. *Transplantation* 2005;79:1631–1633.
- [28] Marcellin P, Giostra E, Martinotpeignoux M, Lorient MA, Jaegle ML, Wolf P, et al. Redevelopment of hepatitis-B surface-antigen after renal-transplantation. *Gastroenterology* 1991;100:1432–1434.
- [29] Huo TI, Wu JC, Lee PC, Chau GY, Lui WY, Tsay SH, et al. Sero-clearance of hepatitis B surface antigen in chronic carriers does not necessarily imply a good prognosis. *Hepatology* 1998;28:231–236.
- [30] Chen YC, Sheen IS, Chu CM, Liaw YF. Prognosis following spontaneous HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients with or without concurrent infection. *Gastroenterology* 2002;123:1084–1089.
- [31] Simonetti J, Bulkow L, McMahon BJ, Homan C, Snowball M, Negus S, et al. Clearance of hepatitis B surface antigen and risk of hepatocellular carcinoma in a cohort chronically infected with hepatitis B virus. *Hepatology* 2010;51:1531–1537.
- [32] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008;336:1049–1051.
- [33] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008;336:995–998.
- [34] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924–926.
- [35] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, et al. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ* 2008;336:1170–1173.
- [36] Jaeschke R, Guyatt GH, Dellinger P, Schunemann H, Levy MM, Kunz R, et al. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. *BMJ* 2008;337:a744. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.a744>.
- [37] Schunemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* 2008;336:1106–1110.
- [38] Stelzl E, Muller Z, Marth E, Kessler HH. Rapid quantification of hepatitis B virus DNA by automated sample preparation and real-time PCR. *J Clin Microbiol* 2004;42:2445–2449.
- [39] Thibault V, Pichoud C, Mullen C, Rhoads J, Smith JB, Bitbol A, et al. Characterization of a new sensitive PCR assay for quantification of viral DNA isolated from patients with hepatitis B virus infections. *J Clin Microbiol* 2007;45:3948–3953.
- [40] Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Laperche S, Pawlowsky JM. Performance of the Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan real-time PCR assay for hepatitis B virus DNA quantification. *J Clin Microbiol* 2008;46:1716–1723.
- [41] Pawlowsky JM, Dusheiko G, Hatzakis A, Lau D, Lau G, Liang TJ, et al. Virologic monitoring of hepatitis B virus therapy in clinical trials and practice: recommendations for a standardized approach. *Gastroenterology* 2008;134:405–415.
- [42] Saldanha J, Gerlich W, Lelie N, Dawson P, Heermann K, Heath A. An international collaborative study to establish a World Health Organization international standard for hepatitis B virus DNA nucleic acid amplification techniques. *Vox Sanguinis* 2001;80:63–71.
- [43] Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:1449–1457.
- [44] Myers RP, Tainturier MH, Ratziu V, Piton A, Thibault V, Imbert-Bismut F, et al. Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003;39:222–230.
- [45] Poynard T, Morra R, Halfon P, Castera L, Ratziu V, Imbert-Bismut F, et al. Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease. *BMC Gastroenterol* 2007;7:40.
- [46] Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, De LV, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2009;29:242–247.
- [47] Castera L. Transient elastography and other non-invasive tests to assess hepatic fibrosis in patients with viral hepatitis. *J Viral Hepat* 2009;16:300–314.
- [48] Castera L, Bernard PH, Le BB, Foucher J, Trimoulet P, Merrerouche W, et al. Transient elastography and biomarkers for liver fibrosis assessment and follow-up of inactive hepatitis B carriers. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:455–465.
- [49] Fraquelli M, Branchi F. The role of transient elastography in patients with hepatitis B viral disease. *Dig Liver Dis* 2011;43:S25–S31.
- [50] Cardoso AC, Carvalho-Filho RJ, Marcellin P. Transient elastography in chronic viral hepatitis: a critical appraisal. *Gut* 2011;60:759–764.
- [51] Cardoso AC, Carvalho-Filho RJ, Stern C, Dipumpo A, Giuily N, Ripault MP, et al. Direct comparison of diagnostic performance of transient elastography in patients with chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. *Liver Int* 2012;32:612–621.
- [52] Arena U, Vizzutti F, Corti G, Ambu S, Stasi C, Bresci S, et al. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology* 2008;47:380–384.
- [53] Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson BR, Burroughs AK. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol* 2011;54:650–659.
- [54] Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004;351:1521–1531.
- [55] Brechot C, Hadchouel M, Scotto J, Fonck M, Potet F, Vyas GN, et al. State of hepatitis B virus DNA in hepatocytes of patients with hepatitis B surface antigen-positive and -negative liver diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981;78:3906–3910.
- [56] Brechot C, Thiers V, Kremsdorf D, Nalpas B, Pol S, Paterlini-Brechot P. Persistent hepatitis B virus infection in subjects without hepatitis B surface antigen: clinically significant or purely “occult”? *Hepatology* 2001;34:194–203.
- [57] Brechot C. Pathogenesis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: old and new paradigms. *Gastroenterology* 2004;127:S56–S61.
- [58] Bonilla GR, Roberts LR. The role of hepatitis B virus integrations in the pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2005;42:760–777.
- [59] Pollicino T, Saitta C, Raimondo G. Hepatocellular carcinoma: the point of view of the hepatitis B virus. *Carcinogenesis* 2011;32:1122–1132.
- [60] Shim JH, Lee HC, Kim KM, Lim YS, Chung YH, Lee YS, et al. Efficacy of entecavir in treatment-naïve patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2010;52:176–182.
- [61] Liaw YF, Sheen IS, Lee CM, Akarca US, Papatheodoridis GV, Suet-Hing WF, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. *Hepatology* 2011;53:62–72.
- [62] Liaw YF, Raptoupoulou-Gigi M, Cheinquer H, Sarin SK, Tanwandee T, Leung N, et al. Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with hepatic decompensation: a randomized, open-label study. *Hepatology* 2011;54:91–100.
- [63] Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2682–2695.
- [64] Janssen HL, van ZM, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005;365:123–129.
- [65] Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. N Engl J Med* 1998;339:61–68.
- [66] Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perrillo RP, Hann HW, Goodman Z, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999;341:1256–1263.
- [67] Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1001–1010.
- [68] Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2007;357:2576–2588.
- [69] Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:808–816.
- [70] Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008;359:2442–2455.
- [71] Liaw YF, Jia JD, Chan HL, Han KH, Tanwandee T, Chuang WL, et al. Shorter durations and lower doses of peginterferon alfa-2a are associated with inferior hepatitis B e antigen seroconversion rates in hepatitis B virus genotypes B or C. *Hepatology* 2011;54:1591–1599.
- [72] Van Zonneveld M, Honkoop P, Hansen BE, Niesters HG, Murad SD, de Man RA, et al. Long-term follow-up of alpha-interferon treatment of patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2004;39:804–810.
- [73] Liaw Y-F, Leung NWY, Chang T-T, Guan R, Tai D-I, Ng K-Y, et al. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2000;119:172–180.
- [74] Lok AS, Lai CL, Leung N, Yao GB, Cui ZY, Schiff ER, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2003;125:1714–1722.

- [75] Leung NW, Lai CL, Chang TT, Guan R, Lee CM, Ni YH, et al. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy. *Hepatology* 2001;33:1527–1532.
- [76] Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Sievert W, Tong M, Arterburn S, et al. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008;48:750–758.
- [77] Liaw YF, Gane E, Leung N, Zeuzem S, Wang Y, Lai CL, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2009;136:486–495.
- [78] Chang TT, Lai CL, Kew YS, Lee SS, Coelho HS, Carrilho FJ, et al. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;51:422–430.
- [79] Reijnders JG, Perquin MJ, Zhang N, Hansen BE, Janssen HL. Nucleos(t)ide analogues only induce temporary hepatitis B e antigen seroconversion in most patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2010;139:491–498.
- [80] van Nunen AB, Hansen BE, Suh DJ, Lohr HF, Chemello L, Fontaine H, et al. Durability of HBeAg seroconversion following antiviral therapy for chronic hepatitis B: relation to type of therapy and pre-treatment serum hepatitis B virus DNA and alanine aminotransferase. *Gut* 2003;52:420–424.
- [81] Buster EH, Flink HJ, Cakaloglu Y, Simon K, Trojan J, Tabak F, et al. Sustained HBeAg and HBsAg loss after long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with peginterferon alpha-2b. *Gastroenterology* 2008;135:459–467.
- [82] Wong VW, Wong GL, Yan KK, Chim AM, Chan HY, Tse CH, et al. Durability of peginterferon alfa-2b treatment at 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;51:1945–1953.
- [83] Yuen MF, Seto WK, Fung J, Wong DK, Yuen JC, Lai CL. Three years of continuous entecavir therapy in treatment-naïve chronic hepatitis B patients: viral suppression, viral resistance, and clinical safety. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1264–1271.
- [84] Marcellin P, Buti M, Gane EJ, Krastev Z, Flisiak R, Germanidis G, et al. Five years of treatment with tenofovir DF (TDF) for chronic hepatitis B (CHB) infection is associated with sustained viral suppression and significant regression of histological fibrosis and cirrhosis. *Hepatology* 2011;54:1011A.
- [85] Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2011;140:132–143.
- [86] Buster EH, Flink HJ, Simsek H, Heathcote EJ, Sharmila S, Kitis GE, et al. Early HBeAg loss during peginterferon alpha-2b therapy predicts HBsAg loss: results of a long-term follow-up study in chronic hepatitis B patients. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2449–2457.
- [87] Moucari R, Korevaar A, Lada O, Martinot-Peignoux M, Boyer N, Mackiewicz V, et al. High rates of HBsAg seroconversion in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients responding to interferon: a long-term follow-up study. *J Hepatol* 2009;50:1084–1092.
- [88] Piratvisuth T, Lau G, Chao YC, Jin R, Chutaputti A, Zhang QB, et al. Sustained response to peginterferon alfa-2a (40 kD) with or without lamivudine in Asian patients with HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008;48:1011–1020.
- [89] Gish RG, Chang TT, Lai CL, de MR, Gadano A, Poordad F, et al. Loss of HBsAg antigen during treatment with entecavir or lamivudine in nucleoside-naïve HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2010;17:16–22.
- [90] Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, Heathcote J, Buti M, Goldin RD, et al. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative/hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999;29:889–896.
- [91] Marcellin P, Lau GK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004;351:1206–1217.
- [92] Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1011–1020.
- [93] Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:800–807.
- [94] Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2673–2681.
- [95] Shouval D, Lai CL, Chang TT, Cheinquer H, Martin P, Carosi G, et al. Relapse of hepatitis B in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients who discontinued successful entecavir treatment: the case for continuous antiviral therapy. *J Hepatol* 2009;50:289–295.
- [96] Shouval D, Lai C-L, Chang T-T, Gadano A, Wu S-S, Halota W, et al. Three years of entecavir (ETV) re-treatment of HBeAg(-) ETV patients who previously discontinued ETV treatment: results from study ETV-901. *Hepatology* 2008;48:722A.
- [97] Marcellin P, Bonino F, Lau GK, Farci P, Yurdaydin C, Piratvisuth T, et al. Sustained response of hepatitis B e antigen-negative patients 3 years after treatment with peginterferon alpha-2a. *Gastroenterology* 2009;136:2169–2179.
- [98] Marcellin P, Piratvisuth T, Brunetto M, Bonino F, Lau GKK, Farci P, et al. Increasing rates of HBsAg clearance and seroconversion in patients with HBeAg-negative disease treated with peginterferon alfa-2a ± lamivudine: results of 5-year post-treatment follow up. *J Hepatol* 2009;50:S336.
- [99] Papatheodoridis GV, Dimou E, Dimakopoulos K, Manolakopoulos S, Rapti I, Kitis G, et al. Outcome of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analog therapy starting with lamivudine. *Hepatology* 2005;42:121–129.
- [100] Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology* 2006;131:1743–1751.
- [101] Perrillo RP, Schiff ER, Davis GL, Bodenheimer HC, Lindsay K, Payne J, et al. A randomized, controlled trial of interferon alfa-2B alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis-B. *N Engl J Med* 1990;323:295–301.
- [102] Wong DKH, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. Effect of alpha-interferon in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993;119:312–323.
- [103] Flink HJ, van ZM, Hansen BE, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL. Treatment with peg-interferon alpha-2b for HBeAg-positive chronic hepatitis B: HBsAg loss is associated with HBV genotype. *Am J Gastroenterol* 2006;101:297–303.
- [104] Buster EH, Hansen BE, Lau GK, Piratvisuth T, Zeuzem S, Steyerberg EW, et al. Factors that predict response of patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B to peginterferon-alfa. *Gastroenterology* 2009;137:2002–2009.
- [105] Fried MW, Piratvisuth T, Lau GK, Marcellin P, Chow WC, Cooksley G, et al. HBeAg and hepatitis B virus DNA as outcome predictors during therapy with peginterferon alfa-2a for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008;47:428–434.
- [106] Flink HJ, Sprengers D, Hansen BE, van ZM, de Man RA, Schalm SW, et al. Flares in chronic hepatitis B patients induced by the host or the virus? Relation to treatment response during peg-interferon {alpha}-2b therapy. *Gut* 2005;54:1604–1609.
- [107] Piratvisuth T, Marcellin P, Popescu M, Kapprell HP, Rothe V, Lu ZM. Hepatitis B surface antigen: association with sustained response to peginterferon alfa-2a in hepatitis B e antigen-positive patients. *Hepatology* 2011. PMID: 21701902 [Epub ahead of print].
- [108] Gane E, Jia J, Han K, Tanwandee T, Chuang WL, Chuang WL, et al. Neptune study: on-treatment HBsAg level analysis confirms prediction of response observed in phase 3 study of peginterferon alfa-2a in HBeAg-positive patients. *J Hepatol* 2011;54:S31.
- [109] Sonneveld MJ, Rijckborst V, Boucher CA, Hansen BE, Janssen HL. Prediction of sustained response to peginterferon alfa-2b for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using on-treatment hepatitis B surface antigen decline. *Hepatology* 2010;52:1251–1257.
- [110] Bonino F, Marcellin P, Lau GK, Hadziyannis S, Jin R, Piratvisuth T, et al. Predicting response to peginterferon alpha-2a, lamivudine and the two combined for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Gut* 2007;56:699–705.
- [111] Rijckborst V, Hansen BE, Cakaloglu Y, Ferenci P, Tabak F, Akdogan M, et al. Early on-treatment prediction of response to peginterferon alfa-2a for HBeAg-negative chronic hepatitis B using HBsAg and HBV DNA levels. *Hepatology* 2010;52:454–461.
- [112] Rijckborst V, Hansen BE, Ferenci P, Brunetto MR, Tabak F, Cakaloglu Y, et al. Validation of a stopping rule at week 12 using HBsAg and HBV DNA for HBeAg-negative patients treated with peginterferon alfa-2a. *J Hepatol* 2012;56:1006–1011.
- [113] Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, Lau GK, Farci P, Yurdaydin C, et al. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:1141–1150.
- [114] Moucari R, Mackiewicz V, Lada O, Ripault MP, Castelnau C, Martinot-Peignoux M, et al. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients. *Hepatology* 2009;49:1151–1157.
- [115] Moucari R, Martinot-Peignoux M, Mackiewicz V, Boyer N, Ripault MP, Castelnau C, et al. Influence of genotype on hepatitis B surface antigen kinet-

- ics in hepatitis B e antigen-negative patients treated with pegylated interferon-alpha2a. *Antivir Ther* 2009;14:1183–1188.
- [116] Perrillo RP, Lai CL, Liaw YF, Dienstag JL, Schiff ER, Schalm SW, et al. Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002;36:186–194.
- [117] Wiegand J, Hasenclever D, Tillmann HL. Should treatment of hepatitis B depend on hepatitis B virus genotypes? A hypothesis generated from an explorative analysis of published evidence. *Antivir Ther* 2008;13:211–220.
- [118] Yuen MF, Sablon E, Hui CK, Yuan HJ, Decraemer H, Lai CL. Factors associated with hepatitis B virus DNA breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy. *Hepatology* 2001;34:785–791.
- [119] Zeuzem S, Gane E, Liaw YF, Lim SG, DiBisceglie A, Buti M, et al. Baseline characteristics and early on-treatment response predict the outcomes of 2 years of telbivudine treatment of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;51:11–20.
- [120] Wursthorn K, Jung M, Riva A, Goodman ZD, Lopez P, Bao W, et al. Kinetics of hepatitis B surface antigen decline during 3 years of telbivudine treatment in hepatitis B e antigen-positive patients. *Hepatology* 2010;52:1611–1620.
- [121] Lee JM, Ahn SH, Kim HS, Park H, Chang HY, Kim DY, et al. Quantitative hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen titers in prediction of treatment response to entecavir. *Hepatology* 2011;53:1486–1493.
- [122] Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Krastev Z, Jacobson I, de Man RA, et al. HBsAg kinetics in patients with chronic hepatitis B (CHB) treated with tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for up to 4 years. *J Hepatol* 2011;54:S297.
- [123] Marcellin P, Heathcote EJ, Corsa A, Liu Y, Miller MD, Kitrinis KM. No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate (TDF) following up to 240 weeks of treatment in patients with HBeAg+ and HBeAg- chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2011;54:480A.
- [124] Lok AS, Hussain M, Cursano C, Margotti M, Gramenzi A, Grazi GL, et al. Evolution of hepatitis B virus polymerase gene mutations in hepatitis B e antigen-negative patients receiving lamivudine therapy. *Hepatology* 2000;32:1145–1153.
- [125] Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, Papaioannou C. Efficacy of long-term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000;32:847–851.
- [126] Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, Papadimitropoulos V, Hadziyannis SJ. Course of virologic breakthroughs under long-term lamivudine in HBeAg-negative precore mutant HBV liver disease. *Hepatology* 2002;36:219–226.
- [127] Di Marco V, Marzano A, Lampertico P, Andreone P, Santantonio T, Almasio PL, et al. Clinical outcome of HBeAg-negative chronic hepatitis B in relation to virological response to lamivudine. *Hepatology* 2004;40:883–891.
- [128] Gane EJ, Wang Y, Liaw YF, Hou J, Thongsawat S, Wan M, et al. Efficacy and safety of prolonged 3-year telbivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2011;31:676–684.
- [129] Marcellin P, Avila C, Wursthorn K, Chuang WL, Lau GK, Peng CY, et al. Telbivudine (LDT) plus peg-interferon (PEGIFN) in HBeAg-positive chronic hepatitis B – very potent antiviral efficacy but risk of peripheral neuropathy (PN). *J Hepatol* 2010;52:S6–S7.
- [130] Lee HW, Lee HJ, Hwang JS, Sohn JH, Jang JY, Han KJ, et al. Lamivudine maintenance beyond one year after HBeAg seroconversion is a major factor for sustained virologic response in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;51:415–421.
- [131] Song B-C, Suh DJ, Lee HC, Chung Y-H, Lee YS. Hepatitis B e antigen seroconversion after lamivudine therapy is not durable in patients with chronic hepatitis B in Korea. *Hepatology* 2000;32:803–806.
- [132] Dienstag JL, Cianciara J, Karayalcin S, Kowdley KV, Willems B, Plisek S, et al. Durability of serologic response after lamivudine treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2003;37:748–755.
- [133] Yoon SK, Jang JW, Kim CW, Bae SH, Choi JY, Choi SW, et al. Long-term results of lamivudine monotherapy in Korean patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: response and relapse rates, and factors related to durability of HBeAg seroconversion. *Intervirology* 2005;48:341–349.
- [134] Wu IC, Shiffman ML, Tong MJ, Marcellin P, Mondou E, Lok D, Trihn HN, Carosi G, Akarca US, Gadano A, Habersetzer F, et al. Entecavir (ETV) monotherapy for 96 weeks is comparable to combination therapy with ETV plus tenofovir (TDF) in nucleos(t)ide naive patients with chronic hepatitis B: the BELOW study. *Hepatology* 2011;54:471A.
- [135] Lok AS, Trihn HN, Carosi G, Akarca US, Gadano A, Habersetzer F, et al. Entecavir (ETV) monotherapy for 96 weeks is comparable to combination therapy with ETV plus tenofovir (TDF) in nucleos(t)ide naive patients with chronic hepatitis B: the BELOW study. *Hepatology* 2011;54:471A.
- [136] Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, Bartholomeusz A, Ghany MG, Pawlowsky JM, et al. Antiviral drug-resistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. *Hepatology* 2007;46:254–265.
- [137] Zoutendijk R, Reijnders JG, Brown A, Zoulim F, Mutimer D, Deterding K, et al. Entecavir treatment for chronic hepatitis B: adaptation is not needed for the majority of naive patients with a partial virological response. *Hepatology* 2011;54:443–451.
- [138] Lampertico P, Viganò P, Manenti E, Iavarone M, Lunghi G, Colombo M. Adefovir rapidly suppresses hepatitis B in HBeAg-negative patients developing genotypic resistance to lamivudine. *Hepatology* 2005;42:1414–1419.
- [139] Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues. *Gastroenterology* 2009;137:1593–1608.
- [140] Van Bommel F, de Man RA, Wedemeyer H, Deterding K, Petersen J, Buggisch P, et al. Long-term efficacy of tenofovir monotherapy for hepatitis B virus-monoinfected patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues. *Hepatology* 2010;51:73–80.
- [141] Reijnders JG, Deterding K, Petersen J, Zoulim F, Santantonio T, Buti M, et al. Antiviral effect of entecavir in chronic hepatitis B: influence of prior exposure to nucleos(t)ide analogues. *J Hepatol* 2010;52:493–500.
- [142] Berg T, Marcellin P, Zoulim F, Moller B, Trinh H, Chan S, et al. Tenofovir is effective alone or with emtricitabine in adefovir-treated patients with chronic-hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 2010;139:1207–1217.
- [143] Manesis EK, Hadziyannis SJ. Interferon-alpha treatment and retreatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2001;121:101–109.
- [144] Gane EJ, Deary G, Piratvisuth T, Chan HL, Zeuzem S, Jia J, et al. Renal function is improved for chronic hepatitis B (CHB) patients treated with telbivudine. *Hepatology* 2011;54:1044A.
- [145] Ha NB, Ha NB, Garcia RT, Trinh HN, Vu AA, Nguyen HA, et al. Renal dysfunction in chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil. *Hepatology* 2009;50:727–734.
- [146] Perrillo R, Tamburro C, Regenstein F, Balart L, Bodenheimer H, Silva M, et al. Low-dose, titratable interferon alfa in decompensated liver disease caused by chronic infection with hepatitis B virus. *Gastroenterology* 1995;109:908–916.
- [147] Buster EH, Hansen BE, Buti M, Delwaide J, Niederau C, Michielsen PP, et al. Peginterferon alpha-2b is safe and effective in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with advanced fibrosis. *Hepatology* 2007;46:388–394.
- [148] Schiff E, Simsek H, Lee WM, Chao YC, Sette Jr H, Janssen HL, et al. Efficacy and safety of entecavir in patients with chronic hepatitis B and advanced hepatic fibrosis or cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2776–2783.
- [149] Buti M, Hadziyannis S, Mathurin P, Urbanek P, Sherman M, Strasser S, et al. Tenofovir disoproxil fumarate is highly active for treatment of chronic hepatitis B in subjects with cirrhosis. *J Hepatol* 2008;48:S33.
- [150] Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han KH, Lai CL, 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;52:886–893.
- [151] Papatheodoridis GV, Lampertico P, Manolakopoulos S, Lok A. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)ide therapy: a systematic review. *J Hepatol* 2010;53:348–356.
- [152] Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Touloumi G, Vourli G, Raptopoulou-Gigi M, Vafiadis-Zoumbouli I, et al. Virological suppression does not prevent the development of hepatocellular carcinoma in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with cirrhosis receiving oral antiviral(s) starting with lamivudine monotherapy: results of the nationwide HEPNET. Greece cohort study. *Gut* 2011;60:1109–1116.
- [153] Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, Wunder K, Mihm U, Zeuzem S, et al. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function. *Hepatology* 2009;50:2001–2006.
- [154] Fontana RJ, Hann HW, Perrillo RP, Vierling JM, Wright T, Rakela J, et al. Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy. *Gastroenterology* 2002;123:719–727.
- [155] Papatheodoridis GV, Cholongitas E, Archimandritis AJ, Burroughs AK. Current management of hepatitis B virus infection before and after liver transplantation. *Liver Int* 2009;29:1294–1305.
- [156] Grellier L, Mutimer D, Ahmed M, Brown D, Burroughs AK, Rolles K, et al. Lamivudine prophylaxis against reinfection in liver transplantation for hepatitis B cirrhosis. *Lancet* 1996;348:1212–1215.
- [157] Samuel D. Management of hepatitis B in liver transplantation patients. *Semin Liver Dis* 2004;24:55–62.
- [158] Schiff E, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, et al. Adefovir dipivoxil for wait-listed and post-liver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B: final long-term results. *Liver Transpl* 2007;13:349–360.
- [159] Fung J, Cheung C, Chan SC, Yuen MF, Chok KS, Sharr W, et al. Entecavir monotherapy is effective in suppressing hepatitis B virus after liver transplantation. *Gastroenterology* 2011;141:1212–1219.
- [160] Teperman L, Spivey J, Poordad F, Schiano T, Bzowej N, Pungpapong S, et al. Emtricitabine/tenofovir DF combination +/- HBIG post-orthotopic liver

- transplantation to prevent hepatitis B recurrence in patients with normal to moderate renal impairment: interim results. *J Hepatol* 2010;52:S12–S13.
- [161] Di Martino V, Thevenot T, Colin JF, Boyer N, Martinot M, Degos F, et al. Influence of HIV infection on the response to interferon therapy and the long-term outcome of chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2002;123:1812–1822.
- [162] Hoffmann CJ, Thio CL. Clinical implications of HIV and hepatitis B coinfection in Asia and Africa. *Lancet Infect Dis* 2007;7:402–409.
- [163] Puoti M, Torti C, Bruno R, Filice G, Carosi G. Natural history of chronic hepatitis B in co-infected patients. *J Hepatol* 2006;44:S65–S70.
- [164] Rockstroh JK. Influence of viral hepatitis on HIV infection. *J Hepatol* 2006;44:S25–S27.
- [165] Soriano V, Puoti M, Bonacini M, Brook G, Cargnel A, Rockstroh J, et al. Care of patients with chronic hepatitis B and HIV co-infection: recommendations from an HIV–HBV International Panel. *Aids* 2005;19:221–240.
- [166] Sulkowski MS. Viral hepatitis and HIV coinfection. *J Hepatol* 2008;48:353–367.
- [167] Colin JF, Cazals-Hatem D, Lorient MA, Martinot-Peignoux M, Pham BN, Auperin A, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. *Hepatology* 1999;29:1306–1310.
- [168] Tuma P, Medrano J, Resino S, Vispo E, Madejon A, Sanchez-Piedra C, et al. Incidence of liver cirrhosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis B or C in the era of highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2010;15:881–886.
- [169] Alberti A, Clumeck N, Collins S, Gerlich W, Lundgren J, Palu G, et al. Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol* 2005;42:615–624.
- [170] Rockstroh JK, Bhagani S, Benhamou Y, Bruno R, Mauss S, Peters L, et al. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV-infected adults. *HIV Med* 2008;9:82–88.
- [171] de Vries-Sluijs TE, Reijnders JG, Hansen BE, Zaaier HL, Prins JM, Pas SD, et al. Long-term therapy with tenofovir is effective for patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis B virus. *Gastroenterology* 2010;139:1934–1941.
- [172] Piroth L, Pol S, Lacombe K, Miallhes P, Rami A, Rey D, et al. Management and treatment of chronic hepatitis B virus infection in HIV positive and negative patients: the EPIB 2008 study. *J Hepatol* 2010;53:1006–1012.
- [173] Yurdaydin C, Idilman R, Bozkaya H, Bozdayi AM. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. *J Viral Hepat* 2010;17:749–756.
- [174] Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet* 2011;378:73–85.
- [175] Mederacke I, Bremer B, Heidrich B, Kirschner J, Deterding K, Bock T, et al. Establishment of a novel quantitative hepatitis D virus (HDV) RNA assay using the Cobas TaqMan platform to study HDV RNA kinetics. *J Clin Microbiol* 2010;48:2022–2029.
- [176] Romeo R, Del NE, Rumi M, Russo A, Sangiovanni A, De FR, et al. A 28-year study of the course of hepatitis Delta infection: a risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009;136:1629–1638.
- [177] Niro GA, Smedile A, Ippolito AM, Ciancio A, Fontana R, Olivero A, et al. Outcome of chronic delta hepatitis in Italy: a long-term cohort study. *J Hepatol* 2010;53:834–840.
- [178] Farci P. Treatment of chronic hepatitis D: new advances, old challenges. *Hepatology* 2006;44:536–539.
- [179] Farci P, Mandas A, Coiana A, Lai ME, Desmet V, Van EP, et al. Treatment of chronic hepatitis D with interferon alfa-2a. *N Engl J Med* 1994;330:88–94.
- [180] Niro GA, Ciancio A, Gaeta GB, Smedile A, Marrone A, Olivero A, et al. Pegylated interferon alpha-2b as monotherapy or in combination with ribavirin in chronic hepatitis delta. *Hepatology* 2006;44:713–720.
- [181] Yurdaydin C, Bozkaya H, Karaaslan H, Onder FO, Erkan OE, Yalcin K, et al. A pilot study of 2 years of interferon treatment in patients with chronic delta hepatitis. *J Viral Hepat* 2007;14:812–816.
- [182] Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos GN, Erhardt A, Cakaloglu Y, Degertekin H, et al. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med* 2011;364:322–331.
- [183] Castelnaud C, Le GE, Ripault MP, Gordien E, Martinot-Peignoux M, Boyer N, et al. Efficacy of peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis delta: relevance of quantitative RT-PCR for follow-up. *Hepatology* 2006;44:728–735.
- [184] Farci P, Roskams T, Chessa L, Peddis G, Mazzoleni AP, Scioscia R, et al. Long-term benefit of interferon alpha therapy of chronic hepatitis D: regression of advanced hepatic fibrosis. *Gastroenterology* 2004;126:1740–1749.
- [185] Raimondo G, Brunetto MR, Pontisso P, Smedile A, Maina AM, Saitta C, et al. Longitudinal evaluation reveals a complex spectrum of virological profiles in hepatitis B virus/hepatitis C virus-coinfected patients. *Hepatology* 2006;43:100–107.
- [186] Schaper M, Rodriguez-Frias F, Jardi R, Taberero D, Homs M, Ruiz G, et al. Quantitative longitudinal evaluations of hepatitis delta virus RNA and hepatitis B virus DNA shows a dynamic, complex replicative profile in chronic hepatitis B and D. *J Hepatol* 2010;52:658–664.
- [187] Chu CJ, Lee SD. Hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection: epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:512–520.
- [188] Jamma S, Hussain G, Lau DT. Current concepts of HBV/HCV coinfection: coexistence, but not necessarily in harmony. *Curr Hepat Rep* 2010;9:260–269.
- [189] Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 1998;75:347–354.
- [190] Bellecave P, Gouttenoire J, Gajer M, Brass V, Koutsoudakis G, Blum HE, et al. Hepatitis B and C virus coinfection: a novel model system reveals the absence of direct viral interference. *Hepatology* 2009;50:46–55.
- [191] Potthoff A, Wedemeyer H, Boecher WO, Berg T, Zeuzem S, Arnold J, et al. The HEP-NET B/C co-infection trial: a prospective multicenter study to investigate the efficacy of pegylated interferon-alpha2b and ribavirin in patients with HBV/HCV co-infection. *J Hepatol* 2008;49:688–694.
- [192] Liu CJ, Chen PJ, Lai MY, Kao JH, Jeng YM, Chen DS. Ribavirin and interferon is effective for hepatitis C virus clearance in hepatitis B and C dually infected patients. *Hepatology* 2003;37:568–576.
- [193] Zhou J, Dore GJ, Zhang F, Lim PL, Chen YMA. Hepatitis B and C virus coinfection in the TREAT Asia HIV observational database. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:1510–1518.
- [194] Saitta C, Pontisso P, Brunetto MR, Fargion S, Gaeta GB, Niro GA, et al. Virological profiles in hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfecting patients under interferon plus ribavirin therapy. *Antivir Ther* 2006;11:931–934.
- [195] Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Sjogren MH, Roumeliotou-Karayannis A, Gerin JL, Purcell RH. Natural history of acute hepatitis B surface antigen-positive hepatitis in Greek adults. *Gastroenterology* 1987;92:1844–1850.
- [196] Tillmann HL, Hadem J, Leifeld L, Zachou K, Canbay A, Eisenbach C, et al. Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. *J Viral Hepat* 2006;13:256–263.
- [197] Lee WM, Squires RH, Nyberg SL, Doo E, Hoofnagle JH. Acute liver failure: summary of a workshop. *Hepatology* 2008;47:1401–1415.
- [198] Garg H, Sarin SK, Kumar M, Garg V, Sharma BC, Kumar A. Tenofovir improves the outcome in patients with spontaneous reactivation of hepatitis B presenting as acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2011;53:774–780.
- [199] Jonas MM, Block JM, Haber BA, Karpen SJ, London WT, Murray KF, et al. Treatment of children with chronic hepatitis B virus infection in the United States: patient selection and therapeutic options. *Hepatology* 2010;52:2192–2205.
- [200] Jonas MM, Kelly D, Pollack H, Mizerski J, Sorbel J, Frederick D, et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of adefovir dipivoxil in children and adolescents (age 2 to <18 years) with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008;47:1863–1871.
- [201] Jonas MM, Little NR, Gardner SD. Long-term lamivudine treatment of children with chronic hepatitis B: durability of therapeutic responses and safety. *J Viral Hepat* 2008;15:20–27.
- [202] Sokal EM, Kelly D, Wirth S, Mizerski J, Dhawan A, Frederick D. The pharmacokinetics and safety of adefovir dipivoxil in children and adolescents with chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Pharmacol* 2008;48:512–517.
- [203] Gunson RN, Shouval D, Roggendorf M, Zaaier H, Nicholas H, Holzmann H, et al. Hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infections in health care workers (HCWs): guidelines for prevention of transmission of HBV and HCV from HCW to patients. *J Clin Virol* 2003;27:213–230.
- [204] Anonymous. FDA pregnancy class definitions. <http://en.wikipedia.org/wiki/Pregnancy_category/>; 2010 [accessed 08.10].
- [205] Anonymous. Antiretroviral Pregnancy Registry. <<http://www.apregistry.com/>>; 2010 [accessed 08.10].
- [206] Bzowej NH. Hepatitis B. Therapy in pregnancy. *Curr Hepat Rep* 2010;9:197–204.
- [207] del CR, Grosheide PM, Mazel JA, Heijntik RA, Hop WC, Gerards LJ, et al. Ten-year neonatal hepatitis B vaccination program, The Netherlands, 1982–1992: protective efficacy and long-term immunogenicity. *Vaccine* 1997;15:1624–1630.
- [208] Xu WM, Cui YT, Wang L, Yang H, Liang ZQ, Li XM, et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Viral Hepat* 2009;16:94–103.
- [209] Han GR, Cao MK, Zhao W, Jiang HX, Wang CM, Bai SF, et al. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2011;55:1215–1221.

- [210] Han L, Zhang HW, Xie JX, Zhang Q, Wang HY, Cao GW. A meta-analysis of lamivudine for interruption of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *World J Gastroenterol* 2011;17:4321–4333.
- [211] van Zonneveld M, van Nunen AB, Niesters HG, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 2003;10:294–297.
- [212] Su GG, Pan KH, Zhao NF, Fang SH, Yang DH, Zhou Y. Efficacy and safety of lamivudine treatment for chronic hepatitis B in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2004;10:910–912.
- [213] Shi Z, Yang Y, Ma L, Li X, Schreiber A. Lamivudine in late pregnancy to interrupt in utero transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116:147–159.
- [214] Rawal BK, Parida S, Watkins RP, Ghosh P, Smith H. Symptomatic reactivation of hepatitis B in pregnancy. *Lancet* 1991;337:364.
- [215] ter Borg MJ, Leemans WF, de Man RA, Janssen HL. Exacerbation of chronic hepatitis B infection after delivery. *J Viral Hepat* 2008;15:37–41.
- [216] Benaboud S, Pruvost A, Coffie PA, Ekouevi DK, Urien S, Arrive E, et al. Concentrations of tenofovir and emtricitabine in breast milk of HIV-1-infected women in Abidjan, Cote d'Ivoire, in the ANRS 12109 TEmAA Study, Step 2. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:1315–1317.
- [217] Lok AS, Liang RH, Chiu EK, Wong KL, Chan TK, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991;100:182–188.
- [218] Mindikoglu AL, Regev A, Schiff ER. Hepatitis B virus reactivation after cytotoxic chemotherapy: the disease and its prevention. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1076–1081.
- [219] Esteve M, Saro C, Gonzalez-Huix F, Suarez F, Forne M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004;53:1363–1365.
- [220] Evens AM, Jovanovic BD, Su YC, Raisch DW, Ganger D, Belknap SM, et al. Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports. *Ann Oncol* 2011;22:1170–1180.
- [221] Hsu C, Hsiung CA, Su LJ, Hwang WS, Wang MC, Lin SF, et al. A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized trial. *Hepatology* 2008;47:844–853.
- [222] Loomba R, Rowley A, Wesley R, Liang TJ, Hoofnagle JH, Pucino F, et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med* 2008;148:519–528.
- [223] Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol* 2007;136:699–712.
- [224] Marzano A, Angelucci E, Andreone P, Brunetto M, Bruno R, Burra P, et al. Prophylaxis and treatment of hepatitis B in immunocompromised patients. *Dig Liver Dis* 2007;39:397–408.
- [225] Cornberg M, Protzer U, Petersen J, Wedemeyer H, Berg T, Jilg W, et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection – the German guideline. *Z Gastroenterol* 2011;49:871–930.
- [226] Vigano M, Vener C, Lampertico P, Annaloro C, Pichoud C, Zoulim F, et al. Risk of hepatitis B surface antigen seroreversion after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:125–131.
- [227] Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Burroughs AK. Liver grafts from anti-hepatitis B core positive donors: a systematic review. *J Hepatol* 2010;52:272–279.