

## **Хронический гепатит В**

### **Практические рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний печени**

А.С.Ф. Лок<sup>1</sup>, Б.Дж. МакМахон<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Отделение гастроэнтерологии, Медицинский центр Мичиганского университета, Эн Арбор, Мичиган, США*

<sup>2</sup>*Программа по изучению вирусного гепатита, Медицинский центр Аляски и Программа Арктических исследований, Центр по контролю и профилактике заболеваний, Анкораж, Аляска, США*

## **Chronic Hepatitis B**

### **AASLD Practice Guidelines**

Anna.S.F. Lok<sup>1</sup>, Brian.J. McMahon<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Division of Gastroenterology, University of Michigan Medical Center, Ann Arbor, MI*

<sup>2</sup>*Viral Hepatitis Program, Alaska Native Medical Center and Arctic Investigations Program, Centers for Disease Control and Prevention, Anchorage, AK*

## Предисловие

Данные практические рекомендации были созданы для того, чтобы помочь врачам-клиницистам и другим медицинским работникам в диагностике и ведении пациентов с хронической инфекцией, вызванной *вирусом гепатита В (HBV)*. Они разработаны с целью оптимизировать подходы к ведению пациентов с хроническим гепатитом В. Представленные рекомендации не претендуют на роль единственно приемлемого и правильного руководства по ведению и лечению таких пациентов. В связи с имеющимися в каждом конкретном клиническом случае особенностями терапии, практические рекомендации не могут являться единственным приемлемым стандартом по ведению пациентов с хроническим гепатитом В и должны совершенствоваться по мере поступления новых данных.

Настоящие практические рекомендации были разработаны и одобрены Комитетом по созданию практических рекомендаций Американской ассоциации по изучению заболеваний печени. Они должны восприниматься исключительно как рекомендации, а не как стандарт оказания медицинской помощи. Данные, использованные для разработки рекомендаций, были получены в результате обзора литературы, касающейся особенностей естественного течения, диагностики и лечения хронического гепатита В. Более того, при создании рекомендаций были использованы материалы последнего симпозиума Ассоциации национальных институтов здоровья (США) “Ведение пациентов с гепатитом В 2000” [1]. Каждая предлагаемая рекомендация отнесена к определенной категории в зависимости от качества доказательств в соответствии с рейтинговой системой, приведенной в таблице 1 [2].

## Введение

В настоящее время во всем мире насчитывается 350 миллионов человек с хронической HBV-инфекцией [3]. В США зарегистрировано 1,25 миллионов носителей вируса гепатита В, являющихся по определению “лицами, у которых на протяжении более чем 6 месяцев в сыворотке крови обнаруживается HBsAg” [4, 5]. Носители вируса гепатита В представляют собой группу высокого риска по развитию цирроза печени, печеночной недостаточности и *гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК)* [6]. Несмотря на то, что у большинства пациентов с HBV-инфекцией не возникает осложнений, характерных для хронического гепатита В, однако у 15-40% из них в определенные периоды жизни развиваются тяжелые нарушения со стороны печени [7]. Рекомендации, представленные в данном руководстве, касаются следующих вопросов:

1. Обследование пациентов с хронической HBV-инфекцией
2. Профилактика HBV-инфекции
3. Роль системы контроля за распространенностью ГЦК;

#### 4. Лечение хронического гепатита В.

##### **Вирус гепатита В**

Вирус гепатита В принадлежит к семейству гепаднавирусов. Геном вируса гепатита В представляет собой релаксированную кольцевую частично двухцепочечную молекулу ДНК размером приблизительно в 3200 пар оснований. В его составе имеется 4 частично перекрывающихся открытые рамки считывания, кодирующие синтез антигенов оболочки (pre S/S), белков сердцевины, или нуклеокапсида вируса (pcore/core), маркер синтеза ДНК-полимеразы и синтез протеина X [8, 9]. Открытая рамка считывания pre S/S кодирует синтез больших, средних и малых поверхностных протеинов. Открытая рамка считывания pcore/core транслируется в pcore полипептид, который в дальнейшем модифицируется в растворимый белок – *HBeAg* (*e антиген вируса гепатита В*), и нуклеокапсидный белок – *HBcAg* (*сердцевинный антиген вируса гепатита В*). Было установлено, что мутации core promoter и рамки считывания pcore приводят к снижению или полному прекращению продукции *HBeAg* [10, 11]. *Полимераза* функционирует как обратная транскриптаза, а также как ДНК-полимераза. *Протеин X* является мощным трансактиватором и, возможно, принимает участие в процессе канцерогенеза в печени.

Цикл репликации вируса гепатита В начинается с прикрепления вириона к поверхности гепатоцита. Затем внутри ядра гепатоцита завершается синтез недостающего участка плюс-цепи ДНК вируса, и вирусный геном трансформируется в ковалентнозамкнутую кольцевую ДНК (*сссДНК*). *СссДНК* является матрицей для синтеза прегеномной РНК, с которой путем обратной транскрипции синтезируется минус-цепь молекулы ДНК вируса. Существует 2 возможных пути накопления в организме *сссДНК* *HBV*: проникновение в гепатоцит новых вирусных частиц или транслокация вновь синтезированной ДНК вируса из цитоплазмы гепатоцита. Большинство изученных до настоящего времени противовирусных препаратов или совсем не влияют на ковалентнозамкнутую кольцевую молекулу ДНК или обладают на нее слабым действием [12]. Этим объясняется быстрое повторное появление в сыворотке крови *HBV* ДНК после прекращения противовирусной терапии.

##### **Эпидемиология гепатита В**

Несмотря на то, что лица с хронической *HBV*-инфекцией встречаются во всех частях мира, вирус гепатита В наиболее широко распространен в Азии, странах Южнотихоокеанского региона, Южной и Центральной Африке, среди отдельных групп коренного населения, живущего за полярным кругом (Аляска, Гренландия, Северная

Канада), Австралии, Новой Зеландии, в странах Южной Америки и Среднего Востока [7, 13, 14]. HBV-инфекция также широко распространена среди некоторых групп населения в развитых странах, таких как иммигранты из эндемичных по гепатиту В регионов, гомосексуалисты, внутривенные наркоманы, лица, ведущие беспорядочную половую жизнь [5, 15-19]. В некоторых частях земного шара, таких как Китай и Южная Африка, гепатоцеллюлярная карцинома, ассоциированная с HBV-инфекцией, является одним из ведущих онкологических заболеваний у мужчин [6, 7]. В таблице 2 представлены данные по частоте выявления серологических маркеров HBV-инфекции в тех группах населения, которые должны подвергаться массовому скринингу на HBV-инфекцию и проведению иммунопрофилактики в случае выявления среди них серонегативных лиц.

Пути передачи вируса гепатита В являются парентеральный, половой, перинатальный, а также контактно-бытовой, реализующийся, вероятно, при тесном контакте с открытыми повреждениями и ранами, и распространенный особенно среди детей, проживающих в эндемичных регионах с высокой распространенностью HBV-инфекции [5, 15-17]. Вирус гепатита В может длительное время сохраняться вне организма, а HBeAg-позитивные лица с HBV-инфекцией при наличии открытых ран и их контакте с поверхностями окружающей среды способны оставлять на них большое количество ( $10^7$ - $10^9$ ) вирусных частиц [20, 21]. Риск развития хронической HBV-инфекции после инфицирования вирусом гепатита В колеблется от 90% у новорожденных, родившихся от HBeAg-позитивных матерей, до 25-30% у грудных детей и детей в возрасте до 5 лет, и составляет менее 10% у взрослых [22-26]. Кроме того, вероятность трансформации острого вирусного гепатита В в хронический намного выше у лиц с иммунодефицитными состояниями [27, 28].

***Группы населения, которые должны подвергаться скринингу на HBV-инфекцию:*** лица, родившиеся в эндемичных регионах с высокой распространенностью вируса гепатита В, гомосексуалисты, внутривенные наркоманы, пациенты на гемодиализе, ВИЧ-инфицированные, беременные женщины, а также члены семьи, лица, проживающие в тесном контакте и лица, имевшие половые контакты с пациентами с HBV-инфекцией (II).

### **Терминология и естественное течение хронической HBV-инфекции**

В таблице 3 приведены общепринятые определения и диагностические критерии, касающиеся HBV-инфекции, принятые на симпозиуме Ассоциации национальных институтов здоровья (США) “Ведение пациентов с гепатитом В 2000”.

Наиболее широко используемым определением термина “*носителство HBV-инфекции*” является следующее: “выявление в сыворотке крови пациента HBeAg на протяжении как минимум 6 месяцев”. Необходимо помнить, что в отдельных случаях

процесс элиминации HBsAg из организма после перенесенной острой инфекции может затягиваться и занимать промежуток времени на несколько месяцев больший, однако HBsAg не должен определяться в сыворотке крови уже через 1 год после перенесенной острой HBV-инфекции [25]. На начальном этапе развития хронической HBV-инфекции в сыворотке крови присутствует HBeAg и определяются высокие уровни HBV ДНК. У большинства пациентов с HBV-инфекцией в конечном итоге из крови исчезает HBeAg и появляются *антитела к HBeAg (анти-HBe)* [29-33]. У большинства пациентов, у которых произошла сероконверсия HBeAg в анти-HBe, концентрация HBV ДНК в сыворотке крови снижается до уровня, не определяемого неамплификационными методами ( $\sim 10^5$  копий/мл), возвращается к нормальным значениям уровень *аланин-аминотрансферазы (АЛТ)*, снижается активность воспалительного и некротического процессов в печени [29, 32]. Однако у некоторых пациентов заболевание принимает персистирующий характер или рецидивирует спустя некоторое время после периода отсутствия активных проявлений. У большинства из этих пациентов определяются мутации в core promoter или precore участке ДНК вируса.

В настоящее время установлено существование 3-х серологических типов хронической HBV-инфекции. Для стран Азии и Океании, где хроническая HBV-инфекция по меньшей мере в 50% случаев является результатом перинатального инфицирования HBV, характерно более длительное сохранение в крови HBeAg и развитие сероконверсии у большинства пациентов в более старшем возрасте, после достижения совершеннолетия (тип 1) [34, 35]. Среди лиц с HBV-инфекцией, приобретенной в перинатальном периоде, большой процент HBeAg-позитивных пациентов имеют высокое содержание HBV ДНК в сыворотке крови при нормальном уровне АЛТ [34, 35]. Считается, что эти пациенты находятся в фазе “иммунологической толерантности”. У многих из них в дальнейшем развивается HBeAg-позитивный хронический гепатит В с повышенным уровнем АЛТ в сыворотке крови, и уже в более старшем возрасте они описываются как серологический тип 2 [33, 36, 37]. В странах Южной и Центральной Африки, на Аляске и в Средиземноморском регионе передача вируса гепатита В происходит, как правило, от человека к человеку в детском возрасте, в то время как перинатальный путь инфицирования является менее распространенным (тип 2) [25, 38-40]. В этих популяциях большинство HBeAg-позитивных детей имеют повышенный уровень АЛТ в сыворотке крови, а сероконверсия HBeAg в анти-HBe обычно происходит в пубертатном периоде или вскоре после его начала. Серологический тип 3 встречается, как правило, у пациентов, которые стали HBV-инфицированными, уже будучи взрослыми. Этот тип сходен с типом 2 и наиболее широко распространен в развитых странах, где преобладающим путем передачи инфекции являются половые контакты (тип 3) [15, 41]. Характерные особенности серологического типа 3 в настоящее время мало изучены, но в то

же время установлено, что у пациентов с высоким уровнем HBV ДНК в сыворотке крови, как правило, наблюдается патологический процесс в печени [30, 32, 42].

В странах Азии и Океании среди взрослого населения, имеющего повышенный уровень АЛТ в сыворотке крови, а также среди пациентов всех возрастных групп с HBV-инфекцией, приобретенной в детском возрасте или во взрослом состоянии, частота элиминации HBeAg из организма составляет в среднем от 8% до 12% в год [29-33, 43]. Частота элиминации HBeAg намного ниже у детей в странах Азии (большинство из которых имеют нормальные уровни АЛТ в сыворотке крови) [34, 35], а также у лиц с иммунодефицитными состояниями [28, 44]. В самом крупном проспективном исследовании, проведенном на Аляске, в которое были включены 1536 детей и взрослых с HBV-инфекцией, наблюдавшихся в течение 12 лет, спонтанная элиминация HBeAg из организма отмечалась у 45% пациентов через 5 лет и у 80% спустя 10 лет [43]. В исследованиях, проведенных на Тайване и в Италии, в которые были включены дети с повышенным уровнем АЛТ в сыворотке крови, не получавшие лечения, спонтанное исчезновение HBeAg из организма через 3 года и 5 лет наблюдалось соответственно у 50% и 70% исследованных детей [36, 39]. Старший возраст и повышенный уровень АЛТ в сыворотке крови являются предикторами элиминации HBeAg из организма. Исчезновение HBeAg из организма может также наблюдаться после обострения гепатита, которое проявляется повышением содержания АЛТ в сыворотке крови [31, 33].

Большинство пациентов с HBV-инфекцией, у которых произошла сероконверсия HBeAg, в последующем остаются HBeAg-негативными и анти-HBe-позитивными с нормальным уровнем АЛТ в сыворотке крови и отсутствием воспалительного и некротического процессов в печени или их минимальной активностью. Такое состояние было названо “носителем HBsAg” [29, 32, 33, 39, 40, 43, 45]. Течение и исход носительства HBsAg, как правило, но не без исключения, имеют доброкачественный характер и зависят от длительности и тяжести предшествующего хронического гепатита.

В связи с тем, что в различные периоды хронической HBV-инфекции, имеются колебания уровня АЛТ и концентрации HBV ДНК в сыворотке крови, пациентам до того, как они будут признаны носителями HBsAg, с определенным интервалом в последующем должны проводиться стандартные диагностические тесты. У 20% носителей HBsAg могут развиваться обострения гепатита, которые подтверждаются повышением уровня АЛТ в сыворотке крови в 5-10 раз по сравнению с верхней границей нормы с/без реверсии анти-HBe⇒HBeAg [33, 37, 46, 47]. Повторные рецидивы или реактивация вируса могут способствовать развитию прогрессирующего фиброза печени.

НВеАg-негативный хронический гепатит, характеризующийся высоким уровнем НВV ДНК в сыворотке крови, определяемым неамплификационными методами и активностью воспалительно-некротических процессов в печени, встречается во всех странах мира, однако наиболее широко распространен в Средиземноморском регионе и странах Азии [48-64]. Большинство пациентов с НВеАg-негативным хроническим гепатитом В инфицированы штаммами вируса гепатита В, имеющими мутации в core promoter или пресоре участках генома [49-56, 59, 62-67]. Наиболее распространенная мутация пресоре участка ДНК, G<sub>1896</sub>A, приводит к появлению преждевременного терминального кодона в последовательности, кодирующей синтез пресоре антигена, и таким образом, блокирует продукцию НВеАg [67]. Эта мутация обычно характерна для генотипа D НВV, который преобладает в странах Средиземноморского региона и редко связана с генотипом А НВV, который широко распространен в США и странах Северо-западной Европы [51, 68]. Наиболее распространенная мутация core promoter участка, A<sub>1762</sub>T + G<sub>1764</sub>A, нарушает процесс транскрипции РНК с пресоре последовательности ДНК, и снижает, тем самым, продукцию НВеАg [11]. Существуют также различия в клинической картине НВеАg-позитивного и НВеАg-негативного хронического гепатита В [57]. Пациенты с НВеАg-негативным хроническим гепатитом В имеют тенденцию к более низкому содержанию НВV ДНК в сыворотке крови и более высокую вероятность волнообразного течения заболевания, характеризующегося постоянно повышенным или колеблющимся уровнем АЛТ в сыворотке крови [57, 60, 62].

Элиминация НВsАg из крови ежегодно регистрируется приблизительно у 0,5% носителей НВsАg; у большинства из них происходит сероконверсия НВsАg ⇒ анти-НВs [43, 69, 70]. Несмотря на это, у 50% этих пациентов после исчезновения НВsАg в крови могут обнаруживаться низкие уровни НВV ДНК, определяемые только методом *полимеразной цепной реакции (ПЦР)* [71]. Значимость обнаружения в сыворотке крови очень низких уровней НВV ДНК остается неизвестной.

В одном популяционном исследовании, в которое были включены носители НВsАg, было установлено, что частота развития у них декомпенсированного цирроза печени составляет 0,5 случаев на 1000 лет. В то же время у носителей НВsАg, наблюдающихся в медицинских центрах, частота развития цирроза достигает 2-3% в год, что, возможно, связано с наличием у них сопутствующего хронического гепатита [61, 72-74]. К прогностическим факторам развития цирроза печени относятся: наличие в крови НВеАg, старший возраст пациента и повышенный уровень АЛТ в сыворотке крови [72, 73, 75]. Для пациентов с компенсированным циррозом печени 5- и 10-летняя выживаемость составляют соответственно 84% и 68% [75, 76]. У носителей НВsАg с декомпенсированным циррозом 5-

летняя выживаемость составляет всего 14% [76, 77]. Факторами риска развития декомпенсации у пациентов с циррозом печени являются: наличие в крови HBeAg и отсутствие ответа на лечение интерфероном [77, 78]. Показатели 5-летней выживаемости при компенсированном циррозе печени оказываются значительно выше у HBeAg-негативных пациентов (97%) по сравнению с HBeAg-позитивными пациентами (72%) [76]. Спонтанное или связанное с противовирусной терапией исчезновение из крови HBeAg снижает риск развития печеночной недостаточности и повышает выживаемость пациентов [72, 74, 76-81].

К факторам риска развития ГЦК у пациентов с хронической HBV-инфекцией относятся: мужской пол, наличие в семейном анамнезе случаев ГЦК, старший возраст, цирроз печени, а также коинфекция *вирусом гепатита С (HCV)* [6, 7, 43, 77, 82]. Важно отметить, что несмотря на то, что ГЦК наиболее часто встречается у пациентов с циррозом печени, в 30-50% случаев ГЦК, ассоциированная с вирусом гепатита В, развивается при отсутствии цирроза [7]. Элиминация HBsAg снижает риск развития печеночной недостаточности и, возможно, риск возникновения ГЦК [69, 83], однако последняя может развиваться и у HBsAg-негативных пациентов при условии длительного предшествующего носительства HBsAg [43, 70, 84].

Коинфекция HCV или *вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)*, обычно встречается у внутривенных наркоманов [5]. Сочетание HBV- и ВИЧ-инфекции регистрируется также у гомосексуалистов. У пациентов с сочетанной хронической HBV- и HCV-инфекцией может иметь место более быстрое прогрессирование патологического процесса в печени [85] и, кроме того, для них характерен более высокий риск развития ГЦК по сравнению с пациентами с изолированной HBV-инфекцией [7]. Для пациентов с сочетанной HBV- и ВИЧ-инфекцией характерно более высокое содержание HBV ДНК в сыворотке крови, более низкая частота спонтанной сероконверсии HBeAg в анти-HBe [28, 44] и более тяжелое течение заболевания [86].

*Вирус гепатита D (HDV)* представляет собой сателлитный вирус, синтез белков внешней оболочки которого зависит от присутствия в гепатоцитах вируса гепатита В [87]. Сочетанная HBV/HDV-инфекция наиболее широко распространена в Средиземноморском регионе и некоторых странах Южной Америки. Появление доступных вакцин против вирусного гепатита В, а также проведение массовых образовательных программ по вопросам предотвращения передачи HBV-инфекции привели к значительному снижению распространенности HDV-инфекции в последнее десятилетие [88, 89]. HDV-инфекция может протекать в 2-х формах. Одна из них обусловлена одновременным инфицированием вирусами гепатита В и D (*коинфекция*), что обычно приводит к более тяжелому течению острого гепатита с более высоким уровнем летальности по сравнению с изолированным

острым гепатитом В [87, 90], но значительно реже вызывает развитие хронической инфекции. Другая форма является результатом суперинфекции HDV у пациента с HBV-инфекцией. Суперинфекция HDV может манифестировать как тяжелый “острый” гепатит у ранее бессимптомных носителей вируса гепатита В или проявляться в виде обострений предсуществующего хронического гепатита В. В отличие от коинфекции, суперинфекция HDV у HBV-инфицированных пациентов почти во всех случаях приводит к развитию хронической инфекции, вызванной обоими вирусами. У пациентов с хронической формой сочетанной HBV/HDV-инфекции чаще, по сравнению с пациентами с изолированной хронической HBV-инфекцией, регистрируются случаи развития цирроза печени, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы [91, 92].

## **Обследование и ведение пациентов с хронической HBV-инфекцией**

### ***Первичное обследование***

Первичное обследование пациентов с хронической HBV-инфекцией должно включать в себя тщательный сбор анамнеза и физическое обследование, при этом особое внимание следует уделять выявлению факторов риска развития сочетанной инфекции, употребления пациентом алкоголя, а также выявлению в семейном анамнезе случаев HBV-инфекции и рака печени. Лабораторные методы исследования должны включать в себя оценку характера патологических процессов в печени, определение маркеров репликации вируса гепатита В, а также тесты для выявления коинфекции вирусами гепатита С, D и ВИЧ у пациентов, относящихся к группе риска (табл. 4). Кроме того, следует провести вакцинацию против вирусного гепатита А согласно схемам, рекомендованным Центрами по контролю и профилактике заболеваний (CDC) для лиц с хроническим гепатитом В [93]. Перед проведением вакцинации необходимо определить наличие в крови пациента антител к вирусу гепатита А (всех классов или только IgG) при условии, что распространенность инфекции в данной популяции составляет выше 33% [93].

***Рекомендации по вакцинации против гепатита А пациентов с хронической HBV-инфекцией:*** всем лицам с хроническим гепатитом В, не иммунизированным против гепатита А, следует ввести 2 дозы вакцины против гепатита А с интервалом от 6 до 18 месяцев.

В настоящее время не разработано оптимального метода оценки уровня HBV ДНК в сыворотке крови, который мог бы применяться при первичном обследовании пациента с хронической HBV-инфекцией. Произвольное значение, соответствующее  $>10^5$  копий ДНК в 1 мл, было выбрано в качестве диагностического критерия хронического гепатита В на последнем симпозиуме Ассоциации национальных институтов здоровья США по проблемам гепатита В [1]. Тем не менее, до сих пор существует ряд проблем, связанных с

использованием этого критерия. Во-первых, существующие методы количественного определения HBV ДНК недостаточно стандартизированы (табл. 5) [94-96]. Во-вторых, для некоторых пациентов с хроническим гепатитом В характерны колебания уровня HBV ДНК в сыворотке крови, который иногда снижается до  $<10^5$  копий/мл. В-третьих, пороговый уровень HBV ДНК в сыворотке крови, который служит показателем прогрессирования патологического процесса в печени, до настоящего времени неизвестен. Количественные амплификационные методы позволяют обнаруживать содержание HBV ДНК, составляющее менее  $10^2$  копий/мл, однако результаты, полученные с использованием этих методов, должны интерпретироваться с большой осторожностью в связи с отсутствием четких представлений о клинической значимости обнаружения в крови низких уровней ДНК вируса. С учетом современных знаний и существующих критериев хронического гепатита В подходящими для первичного обследования пациентов с хронической HBV-инфекцией можно считать количественные неамплификационные методы, имеющие порог чувствительности, составляющий от  $10^5$  до  $10^6$  копий ДНК вируса в 1 мл.

Биопсия проводится с целью оценки степени поражения печени, а также для исключения других возможных причин имеющегося патологического процесса. Международная группа экспертов предложила включать в гистологический диагноз хронического гепатита следующие разделы: этиологию заболевания, степень активности некротического и воспалительного процессов в печени и степень выраженности и распространенности фиброза [97]. Было разработано несколько систем числовой оценки, которые позволяют проводить статистические сравнения активности воспалительно-некротического процесса в печени и степени выраженности фиброза [98-100]. Результаты гистологического исследования могут также помочь в определении прогноза заболевания [101]. Однако необходимо знать, что гистологическая картина печени может значительно улучшаться у пациентов со стойким ответом на противовирусную терапию, а также у пациентов со спонтанной сероконверсией HBeAg. С другой стороны, гистологическая картина печени может быстро ухудшаться у пациентов с рецидивирующим течением заболевания или реактивацией гепатита. Биоптаты печени могут быть использованы для иммуногистохимического исследования с целью обнаружения HBsAg и HBcAg в тканях печени.

#### ***Наблюдение пациентов, не нуждающихся в противовирусной терапии***

***HBeAg-позитивные пациенты с высоким содержанием HBV ДНК и нормальным уровнем АЛТ в сыворотке крови.*** Эти пациенты должны проходить обследование 1 раз в 3-6 месяцев (табл. 4). В целом, проведение биопсии печени не является необходимой процедурой, если пациенту не предполагается назначение противовирусной терапии. Более

частое обследование следует проводить в том случае, если у пациента отмечается повышение уровня АЛТ в сыворотке крови. Имеются сообщения о том, что перед спонтанной элиминацией НВеАg из крови у 40% пациентов могут развиваться обострения заболевания [31, 33, 37, 47]. Пациентам, которые остаются НВеАg-позитивными, и сохраняют уровень НВV ДНК в сыворотке крови  $>10^5$  копий/мл после периода повышенного уровня АЛТ длительностью от 3 до 6 месяцев, следует рассмотреть вопрос о проведении биопсии печени и назначении противовирусной терапии.

***Рекомендации по наблюдению пациентов с хронической НВV-инфекцией:***

1. НВеАg-позитивные пациенты с повышенным уровнем АЛТ в сыворотке крови могут наблюдаться в течение 3-6 месяцев перед тем как им будет назначена противовирусная терапия, в связи с возможностью возникновения у них спонтанной сероконверсии НВеАg  $\Rightarrow$  анти-НВе (III).
2. Пациенты, соответствующие критериям хронического гепатита В (содержание НВV ДНК в сыворотке крови  $>10^5$  копий/мл и постоянно или периодически повышенный уровень печеночных аминотрансфераз ), в дальнейшем должны наблюдаться в зависимости от результатов биопсии печени (III).
3. Пациенты, являющиеся носителями НВsАg, должны находиться под наблюдением с периодическим определением у них биохимических показателей активности процесса в печени в связи с тем, что заболевание может перейти в активную фазу даже после многих лет неактивного состояния (III).

**Консультирование пациентов и профилактика гепатита В**

Пациенты с хронической НВV-инфекцией должны быть проконсультированы по вопросам изменения их образа жизни и предотвращения передачи вируса другим лицам. В настоящее время не существует специфических диетических мероприятий, которые бы обладали каким-либо эффектом на прогрессирование хронического гепатита В. Тем не менее, со злоупотреблением алкоголем (употребление  $>40$  г в сутки в пересчете на чистый спирт) связано повышение уровня АЛТ в сыворотке крови [102, 103] и развитие цирроза печени [104]. Более того выявлено, что развитие цирроза печени и ГЦК у лиц с хроническим гепатитом В, злоупотребляющих алкоголем, наблюдается в более молодом возрасте [105, 106].

НВV-инфицированные должны быть проконсультированы в отношении риска передачи вируса другим лицам. Рекомендации должны касаться соблюдения мер предосторожности для предотвращения передачи вируса во время половых контактов, перинатальным путем, а также случайной передачи вируса путем контаминации предметов

окружающей среды при попадании на них крови. Лица, проживающие в тесном контакте с носителями HBV-инфекции, составляют группу повышенного риска по развитию HBV-инфекции, в связи с чем они должны быть вакцинированы против гепатита В, но только при наличии у них отрицательных результатов исследования на серологические маркеры HBV-инфекции [5]. Также следует проводить скрининг с определением в крови HBsAg и анти-HBs. Положительные результаты исследования на наличие антител к HBsAg не позволяют провести дифференциальный диагноз между перенесенной и хронической инфекцией. Более того, ложноположительные результаты не являются редкостью у пациентов с наличием в крови антител к HBsAg [107, 108]. Было также продемонстрировано, что вакцинация половых партнеров является эффективным мероприятием по предотвращению передачи HBV-инфекции половым путем [5]. Постоянные половые партнеры должны быть обследованы и, при наличии у них отрицательных результатов исследования на серологические маркеры HBV-инфекции, вакцинированы против гепатита В. Случайные половые партнеры или постоянные, которые не прошли комплексное обследование или не завершили полный курс иммунизации, должны использовать барьерные методы контрацепции. HBsAg-позитивные беременные женщины должны быть предупреждены о том, что их детям сразу после рождения может быть введен специфический иммуноглобулин и вакцина против гепатита В [5]. Более того, их следует проинформировать о том, что их дети должны пройти полный курс вакцинации в соответствии с существующими схемами иммунизации против гепатита В и в возрасте 1 год пройти дополнительное обследование на наличие серологических маркеров HBV-инфекции. Было продемонстрировано, что эффективность профилактики перинатальной передачи HBV-инфекции, проводимой сразу после рождения путем одновременного введения специфического иммуноглобулина и вакцины против гепатита В, составляет 95% [16, 109]. Лицам с HBV-инфекцией необходимо советовать закрывать открытые раны и царапины, удалять с использованием дезинфицирующих средств капли крови, попавшие на предметы окружающей среды, поскольку на них вирус может сохраняться по меньшей мере в течение 1 недели [20]. Следует отметить, что пациенты с HBV-инфекцией, имеющие высокий уровень HBV ДНК в сыворотке крови, являются более контагиозными, что доказывается передачей вируса от таких матерей детям [110]. В ряде исследований также была показана возможность передачи инфекции в редких отдельных случаях при выполнении медицинскими работниками своих профессиональных обязанностей [111, 112]. Для пациентов с HBV-инфекцией, являющихся медицинскими работниками, CDC дает следующие рекомендации: HBsAg-позитивные лица не имеют права выполнять инвазивные процедуры без предварительной консультации и решения экспертной комиссии, согласно которому они допускаются к проведению этих

процедур только при наличии определенных условий [113]. Эти условия включают предварительное информирование пациентов до выполнения процедуры о наличии у врача HBV-инфекции.

***Рекомендации по предотвращению передачи вируса гепатита В от пациентов с хронической HBV-инфекцией:***

1. Пациенты с HBV-инфекцией должны быть проконсультированы по вопросам предотвращения передачи вируса другим лицам (I).
2. Лица, находившиеся в половом и тесном бытовом контакте с носителями HBV-инфекции, должны быть обследованы на наличие серологических маркеров HBV-инфекции (HBsAg и анти-HBs), и при наличии отрицательных результатов исследования пройти полный курс вакцинации против гепатита В (II).
3. Новорожденным, родившимся от матерей с HBV-инфекцией, сразу после рождения следует ввести специфический иммуноглобулин и вакцину против гепатита В, а в последующем завершить полный курс вакцинации согласно существующим графикам иммунизации (I).
4. Лица, составляющие группу риска по HBV-инфекции даже после проведения вакцинации, к которым относятся дети грудного возраста, родившиеся от HBsAg-позитивных матерей, медицинские работники и пациенты на гемодиализе, должны пройти обследование для определения титра анти-HBs в сыворотке крови. Дети, родившиеся от матерей-носителей HBV-инфекции, должны обследоваться через 3-9 месяцев, а медицинские работники – через 1-6 месяцев после проведения вакцинации; пациенты на гемодиализе должны обследоваться ежегодно (I).
5. Для лиц с HBV-инфекцией рекомендуется полный отказ или ограничение употребления алкоголя (III).

***Периодический скрининг на гепатоцеллюлярную карциному***

В длительных проспективных клинических исследованиях было убедительно продемонстрировано, что пациенты с HBV-инфекцией имеют повышенный риск развития гепатоцеллюлярной карциномы [6, 7, 39]. Гепатоцеллюлярная карцинома может иметь длительный период бессимптомного течения продолжительностью до 2 и более лет [114]. У большинства пациентов рак печени начинается как появление одиночной опухоли, нередко инкапсулированной. В клинических исследованиях было установлено, что период, за который ГЦК увеличивается в 2 раза, колеблется от 2 до 12 месяцев, составляя в среднем 4 месяца [115-117]. В настоящее время имеются убедительные доказательства того, что ГЦК может быть выявлена еще на ранних стадиях, если пациентов с HBV- или HCV-инфекцией

подвергать периодическому скринингу. Были опубликованы результаты 4 популяционных скрининговых исследований пациентов с HBV-инфекцией, в которых использовался тест на  $\alpha$ -фетопротеин. В трех из них проводилось периодическое обследование пациентов, а в одном – однократный массовый скрининг [118-121]. Используя тест на  $\alpha$ -фетопротеин в качестве скрининг-метода, у 37-59% пациентов с ГЦК были обнаружены гепатоцеллюлярные карциномы малых размеров, определяемые как опухоли диаметром менее 5 см. В клинических исследованиях по изучению эффективности периодического скрининга пациентов с HBV-инфекцией, в которых использовались тест на  $\alpha$ -фетопротеин и ультразвуковое исследование, опухоли малых размеров были выявлены соответственно у 57% и 83% пациентов с ГЦК [122, 123]. Эффективные лечебные мероприятия при ГЦК малых размеров приводили к успешному радикальному удалению опухоли и увеличению периода безопухолевой выживаемости [124-129].

В двух популяционных исследованиях сообщается о том, что период выживаемости у пациентов, у которых при проведении скрининга с использованием теста на  $\alpha$ -фетопротеин были обнаружены ГЦК малых размеров, в последующем удаленные хирургическим путем, составил от 5 до 10 лет [118, 119]. Продолжительность периода безопухолевой выживаемости более 5 лет свидетельствует в пользу того, что решающим фактором скорее всего является время от момента выявления опухоли до начала лечения. В одном из этих исследований, использовавшем в качестве скрининг-метода только тест на  $\alpha$ -фетопротеин и сравнивавшим выживаемость пациентов, прошедших скрининг и контрольных пациентов из той же популяции, было показано значительное увеличение 5- и 10-летней выживаемости в первой группе пациентов [119]. В других неконтролируемых клинических исследованиях сообщается о длительной выживаемости пациентов, которые после выявления у них ГЦК малых размеров подверглись хирургическому лечению или получили терапию чрескожными инъекциями этанола непосредственно в карциному [126]. Однако, несмотря на наличие убедительного доказательства связи длительного периода выживаемости у некоторых пациентов с ГЦК малых размеров и своевременно проведенным хирургическим лечением, до настоящего времени не проводилось рандомизированных клинических исследований, в которых сравнивались бы пациенты с HBV-инфекцией, проходившие и не проходившие скрининг на ГЦК. Более того, необходимо отметить, что высокая частота ложноположительных результатов теста на  $\alpha$ -фетопротеин у пациентов с HBV-инфекцией и хроническим гепатитом или циррозом печени приводит к увеличению расходов на такие дорогостоящие процедуры, как радиографическое обследование или биопсия печени.

Несмотря на то, что основываясь на знании факторов риска развития ГЦК, описанных выше, можно легко определить группы пациентов с HBV-инфекцией, которым в первую

очередь следует проводить скрининг на ГЦК (например, мужчины старше 45 лет, пациенты с HBV-инфекцией и циррозом печени, пациенты с наличием в семейном анамнезе случаев ГЦК), у пациентов с HBV-инфекцией любого возраста, в том числе и у пациентов с бессимптомным течением, нормальным уровнем АЛТ в сыворотке крови и отсутствием или минимальной активностью патологического процесса в печени может развиваться ГЦК. В исследовании, проведенном на Аляске, была продемонстрирована более высокая выживаемость у более молодых пациентов с диагностированной ГЦК, большинство из которых не имело цирроза печени [119]. Тем не менее необходимо помнить, что в большинстве случаев ГЦК у пациентов с хронической HBV-инфекцией развивается через несколько десятилетий от момента инфицирования. В связи с этим, оптимальный возраст, с которого следует начинать проведение скрининга на ГЦК остается неизвестным.

Было проведено несколько проспективных скрининговых исследований пациентов с HBV-инфекцией, в которых использовались лабораторные и радиографические методы исследования [119-123, 130-134]. Из всех лабораторных методов наиболее тщательно был изучен тест на определение  $\alpha$ -фетопротеина. Чувствительность метода зависит от используемых пограничных значений. Нормальный уровень в крови  $\alpha$ -фетопротеина составляет менее 8-12 нг/мл. Если в качестве пограничного значения используется концентрация 20 нг/мл, то чувствительность данного метода для выявления ГЦК малых размеров колеблется в пределах от 50% до 75%. Специфичность теста на  $\alpha$ -фетопротеин составляет более 90% в исследованиях, включающих не только пациентов с хроническим гепатитом или циррозом, но также и носителей HBsAg. Прогностическое значение отрицательного результата данного теста составляет 99% [119, 122]. Тем не менее, достоверность получаемых положительных результатов достаточно низкая и колеблется в пределах 9-30%. Ступенчатое повышение содержания в крови  $\alpha$ -фетопротеина является убедительным подтверждением наличия ГЦК, и пациенты с постоянной умеренно повышенной концентрацией его в крови (<200 нг/мл) имеют более высокий риск развития ГЦК, по сравнению с пациентами, у которых выявлялось лишь однократное повышение его уровня [119]. В других исследованиях в качестве маркеров для выявления ГЦК малых размеров использовались дес-*g*-карбокситромбин (DCP), фракция II сывороточной *g*-глутамилтранспептидазы, *a*-L-фукозидаза [135-140]. Только в отношении DCP были проведены проспективные исследования. В нескольких исследованиях было показано, что несмотря на то, что концентрация DCP может увеличиваться при ГЦК малых размерах, метод, основанный на определении DCP в крови, обладает меньшей чувствительностью, чем тест на  $\alpha$ -фетопротеин [135-137]. Однако в двух последних исследованиях, проведенных с использованием более чувствительных методов, было установлено, что сочетанное

использование тестов на определение концентрации в сыворотке крови DCP и  $\alpha$ -фетопротейна, обладает более высокой чувствительностью, чем применение каждого из этих методов в отдельности [141, 142]. В настоящее время методы, основанные на определении содержания DCP в крови, недоступны для применения в США, и пока не могут рассматриваться в качестве инструмента для проведения скрининга пациентов.

Единственным методом лучевой диагностики, который был изучен в проспективных клинических исследованиях как средство визуализации для контроля за распространенностью ГЦК является *ультразвуковое исследование (УЗИ)*. Согласно данным, полученным в клинических исследованиях, чувствительность метода УЗИ в отношении выявления ГЦК малых размеров колеблется от 68% до 87%, а процент ложноположительных результатов составляет 28-82% [122, 123, 133, 134, 143]. Самой распространенной причиной ложноположительных результатов являются узлы, обнаруживаемые в печени у пациентов с циррозом. УЗИ представляет собой значительно более дорогостоящий метод по сравнению с тестом на  $\alpha$ -фетопротейн, и в большинстве развитых стран для его выполнения требуется наличие врача лучевой диагностики. Чувствительность метода УЗИ при выявлении ГЦК малых размеров варьирует в зависимости от опыта проводящего его специалиста. Более того, крупное телосложение пациента затрудняет визуализацию печени. Определенные трудности представляет также выявление опухолей малых размеров в цирротически измененной печени. Однако метод УЗИ обладает более высокой чувствительностью в отношении выявления ГЦК малых размеров, чем тест на  $\alpha$ -фетопротейн. Оказалось, что комбинация теста на  $\alpha$ -фетопротейн и УЗИ по чувствительности превосходят каждый из этих методов в отдельности. Тем не менее, пока проведено всего одно рандомизированное клиническое исследование, изучавшее чувствительность комбинированного использования обоих методов, а количество случаев и длительность наблюдения (36 месяцев) были недостаточными для того, чтобы достоверно установить существование каких-либо различий в чувствительности данных методов при использовании их для ранней диагностики ГЦК [122]. Отсутствуют также рандомизированные исследования, в которых бы изучалась оптимальная периодичность обследования для выявления ГЦК у пациентов с HBV-инфекцией (или лиц с другими заболеваниями печени, которые составляют группу риска по ГЦК). Тем не менее, результаты 6 клинических исследований, в которых использовались тест на  $\alpha$ -фетопротейн и УЗИ, включавших от 140 до 1069 пациентов с циррозом печени, развившимся как осложнение HBV- или HCV-инфекции, показали, что проведение скрининга каждые 6 месяцев имеет преимущество перед ежегодным обследованием с целью выявления ГЦК малых размеров [122, 123, 130-133]. Оказалось, что нет никаких различий между результатами скрининга, проводимого каждые 3 или каждые 6 месяцев.

Было проведено несколько фармакоэкономических исследований по изучению системы периодического скрининга пациентов с HBV-инфекцией на ГЦК. В одном из клинических исследований, проведенных в Гонконге (имеет государственную систему здравоохранения), использовавшем для скрининга всех пациентов тест на определение  $\alpha$ -фетопротеина и УЗИ, а также компьютерную томографию у пациентов с концентрацией  $\alpha$ -фетопротеина более 20 нг/мл, было вычислено, что стоимость одной выявленной опухоли составляет 1667 долларов США [144]. В этом исследовании, использовавшем тест на  $\alpha$ -фетопротеин, обнаруженные ГЦК в 61% случаев оказались операбельными.

В других исследованиях стоимость одной выявленной опухоли колебалась в пределах от 11800 до 25000 долларов США [121, 145]. В клинических исследованиях, проведенных на Аляске [146], стоимость качества сохраненного благодаря лечению года жизни колебалась от 10000 до 15000 долларов США и была значительно ниже широко распространенного лимита за качество сохраненного года жизни, составляющего 50000 долларов США. Однако, проспективные исследования по изучению показателя цена/эффективность и влиянию системы контроля за распространенностью ГЦК на выживаемость пациентов должны проводиться до того, как будут разработаны конкретные рекомендации по контролю за ГЦК.

В заключение приводятся имеющиеся в настоящий момент данные, подтверждающие необходимость контроля за распространенностью ГЦК:

1. Периодическое обследование пациентов позволяет выявить ГЦК на операбельной стадии более, чем в 50% случаев.
2. У некоторых пациентов с HBV-инфекцией, после резекции ГЦК малых размеров, наблюдается длительный период выживаемости.
3. Проведение скрининга с использованием только теста на  $\alpha$ -фетопротеин, позволяет выявить ГЦК на ранних стадиях у некоторых пациентов с HBV-инфекцией из эндемических районов, где существует высокий риск перинатального инфицирования или инфицирования в раннем детстве. В одном популяционном исследовании, в котором участвовали преимущественно пациенты с HBV-инфекцией без цирроза печени, 10-летняя безопухолевая выживаемость отмечалась в 27% случаев.
4. Было установлено, что УЗИ, несмотря на более высокую стоимость, является более чувствительным методом выявления ГЦК, чем тест на  $\alpha$ -фетопротеин. Комбинированное использование обоих методов является наиболее оптимальным диагностическим подходом.
5. Несмотря на то, что тест на  $\alpha$ -фетопротеин обладает меньшей чувствительностью по сравнению с УЗИ, он имеет высокую специфичность, составляющую 99% у пациентов с низким риском развития ГЦК, что предполагает возможность использования этого

метода в качестве первичного скрининг-теста у пациентов без цирроза печени из группы низкого риска [120, 122, 143].

6. Кроме пациентов группы высокого риска, всем пациентам с HBV-инфекцией целесообразно проходить периодическое обследование с проведением теста на  $\alpha$ -фетопротеин. Возраст, в котором следует начинать обследование пациентов с HBV-инфекцией из группы низкого риска и кратность обследования остаются неизвестными. Согласно имеющимся в настоящее время доказательным данным пациентам с низким риском развития ГЦК достаточно только теста на  $\alpha$ -фетопротеин, тогда как пациенты группы высокого риска должны проходить тест на  $\alpha$ -фетопротеин и ультразвуковое исследование.
7. Возраст, в котором следует начинать скрининг пациентов на ГЦК, остается неизвестным.
8. Оптимальная кратность обследования на ГЦК составляет 1 раз в 6 месяцев. Точных данных о степени риска развития ГЦК у таких групп пациентов из эндемичных регионов, как инфицированные в зрелом возрасте белокожие пациенты с HBV-инфекцией, проживающие в развитых странах, не получено, в связи с чем роль скрининга на ГЦК в этих группах населения остается неизвестной.

#### ***Рекомендации по контролю за распространенностью ГЦК:***

Пациенты с HBV-инфекцией из группы высокого риска по развитию ГЦК, к которым относятся мужчины старше 45 лет, пациенты с циррозом печени и пациенты с наличием в семейном анамнезе случаев ГЦК, должны проходить периодическое обследование, включающее тест на  $\alpha$ -фетопротеин и УЗИ (III).

Дать точные рекомендации по проведению скрининга на ГЦК у пациентов с хронической HBV-инфекцией и низкой степенью риска не представляется возможным в связи с недостаточным количеством доказательных данных. В то же время следует рассмотреть возможность периодического обследования на ГЦК путем проведения теста на  $\alpha$ -фетопротеин у пациентов с HBV-инфекцией из эндемичных регионов (III).

### **Лечение хронического гепатита В**

Целями лечения хронического гепатита В являются достижение стойкого подавления репликации вируса и ремиссии хронического гепатита В. Критериями, используемыми для оценки эффективности лечения, являются: нормализация уровня АЛТ в сыворотке крови, отсутствие HBV ДНК в сыворотке крови, определяемой неамплификационными методами, исчезновение HBeAg, улучшение гистологической картины печени. Несоответствие различных критериев ответа на лечение, отсутствие стандартизированных методов количественного определения HBV ДНК и неоднородность пациентов в различных группах

не позволяют адекватно сравнить эффективность терапии при проведении клинических исследований. На последнем симпозиуме Ассоциации национальных институтов здоровья (США) “Ведение пациентов с гепатитом В 2000” было предложено разделить ответ на противовирусное лечение на следующие категории: *биохимический ответ (БО)*, *вирусологический ответ (ВО)* и *гистологический ответ (ГО)*; а также на категории в зависимости от сроков оценки: *ответ на фоне терапии* и *стойкий ответ после завершения терапии* (табл. 6) [1]. В настоящее время *Администрацией по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами США (FDA)* для лечения хронического гепатита В одобрено 2 препарата.

### **Интерферон**

*Интерфероны (ИФН)* обладают противовирусным, противоопухолевым и иммуномодулирующим действием. Было установлено, что *интерферон альфа (ИФН-а)* эффективно подавляет репликацию вируса гепатита В и приводит к ремиссии заболевания. Тем не менее, сфера его применения ограничивается относительно небольшим количеством пациентов, соответствующим критериям отбора для терапии данным препаратом.

#### ***Эффективность ИФН-а у различных категорий пациентов.***

##### **1. Пациенты с HBeAg-положительным хроническим гепатитом В**

*а. Постоянно или периодически повышенный уровень АЛТ в сыворотке крови.* Данные показатели характерны для пациентов с “типичным” течением хронического гепатита В. Мета-анализ 15 рандомизированных контролируемых клинических исследований, в которые были включены 837 взрослых пациентов, показал, что у пациентов, получавших лечение интерфероном- $\alpha$ , вирусологический ответ наблюдался в значительно большем проценте случаев, по сравнению с пациентами, не получавшими лечение (табл. 7) [147]. Наиболее важными предикторами ответа на терапию ИФН- $\alpha$  являются: высокий уровень АЛТ до начала лечения и низкое содержание HBV ДНК в сыворотке крови.

*б. Нормальный уровень АЛТ в сыворотке крови.* Данные показатели наблюдаются, как правило, у детей и лиц молодого возраста с HBV-инфекцией, приобретенной перинатальным путем. Вирусологический ответ на терапию регистрируется менее чем у 10% этих пациентов [150-153].

*в. Пациенты из стран Азии.* В клинических исследованиях, проведенных в странах Азии, в которые были включены пациенты с HBeAg-положительным хроническим гепатитом В, было обнаружено, что лица с нормальным уровнем АЛТ в сыворотке крови имеют неудовлетворительный ответ на лечение [153], тогда как у пациентов с повышенным уровнем АЛТ регистрируется ответ на терапию, сходный с таковым у представителей белой расы [150].

г. Дети. Эффективность терапии у детей сходна с таковой у взрослых. В клинических исследованиях было установлено, что среди детей с повышенным уровнем АЛТ в сыворотке крови элиминация HBeAg у получавших терапию ИФН-α наблюдалась в 30% случаев по сравнению с 10% у пациентов контрольной группы [154-156]. В то же время, элиминация HBeAg отмечалась менее чем у 10% детей, получавших терапию ИФН-α и имевших нормальный уровень АЛТ в сыворотке крови [151, 152]. Мета-анализ исследований, включающий 240 детей показал, что терапия ИФН-α увеличивает частоту элиминации HBV ДНК (отношение шансов - 2,2), частоту элиминации HBeAg (отношение шансов - 2,2) и нормализацию уровня АЛТ (отношение шансов - 2,3) по сравнению с контрольными пациентами, не получавшими лечение [157]. Нежелательные лекарственные реакции были сходными с таковыми у взрослых пациентов.

## 2. Пациенты с HBeAg-негативным хроническим гепатитом В

Исчезновение HBeAg или его сероконверсия у этой группы пациентов не могут служить критерием оценки ответа на терапию. В связи с этим ответом на терапию считается исчезновение HBV ДНК в сыворотке крови при исследовании неамплификационными методами и нормализация уровня АЛТ. Анализ результатов клинических исследований эффективности терапии ИФН-α у HBeAg-негативных пациентов с хроническим гепатитом В затрудняется неоднородностью не только клинической картины заболевания, но также и гетерогенностью вируса и дизайна самих исследований. Согласно результатам четырех рандомизированных контролируемых клинических исследований, включавших в общем 86 пациентов, получавших терапию ИФН-α, и 84 контрольных пациентов, ответ по окончании терапии наблюдался у 38-90% пациентов, получавших лечение, по сравнению с 0-37% в контрольной группе. Частота стойкого ответа, регистрируемого через 12 месяцев после завершения терапии, составляла от 10% до 47% (в среднем 24%) среди пациентов, получивших лечение по сравнению с 0% у пациентов контрольной группы [158-161]. Ни факторы до начала терапии, ни доза ИФН-α не имели прогностического значения в определении ответа на лечение. Однако более продолжительные курсы лечения (12 месяцев vs ≤6 месяцев) опосредуют в 2 раза более высокую частоту достижения стойкого ответа [1, 162, 163]. Основной проблемой при лечении ИФН-α пациентов с HBeAg-негативным хроническим гепатитом В является рецидивирование заболевания. Приблизительно у 50% пациентов с ответом на терапию после завершения лечения регистрируются рецидивы заболевания [164]. Рецидивирование хронического гепатита В может наблюдаться еще в течение 5 лет после завершения терапии [164]. Тем не менее, стойкий ответ может быть достигнут в 15-25% случаев, а длительные наблюдения показали, что у 15-30% пациентов со стойким ответом на терапию отмечается элиминация HBsAg из организма [1, 164].

### 3. Пациенты с отсутствием ответа на терапию ИФН-α

Во многих клинических исследованиях была продемонстрирована низкая эффективность повторных курсов ИФН-α у пациентов с отсутствием эффекта на ранее проводимую терапию ИФН-α. Тем не менее, в недавно проведенном исследовании было показано, что частота элиминации HBeAg у пациентов, получавших повторный курс лечения ИФН-α, составляет 33% по сравнению с 10% у пациентов, не получавших лечение [165]. Однако в описанное исследование были включены пациенты, предварительно получавшие субоптимальные дозы ИФН-α, в связи с чем существует опасность переоценки преимуществ назначения повторных курсов терапии ИФН-α.

### 4. HBV ДНК-позитивные пациенты с циррозом печени

Приблизительно у 20-40% пациентов с HBeAg-позитивным хроническим гепатитом В на фоне терапии ИФН-α регистрируется внезапное резкое повышение уровня АЛТ в сыворотке крови (“цитолитический криз”). Предполагается, что повышение уровня АЛТ в процессе лечения является отражением индуцированного интерфероном иммунологически опосредованного разрушения инфицированных гепатоцитов и представляет собой предиктор ответа на терапию. У пациентов с циррозом печени цитолитический криз может сопровождаться развитием печеночной недостаточности. В двух клинических исследованиях по оценке эффективности терапии ИФН-α у пациентов с циррозом печени, относящихся по степени тяжести к классу В и С (гистологический индекс Child-Pugh), не было выявлено никаких преимуществ проводимой терапии. Более того, у пациентов развивались серьезные нежелательные лекарственные реакции, обусловленные присоединением бактериальной инфекции и обострением патологического процесса в печени, которые наблюдались даже при использовании низких доз ИФН-α (3 млн МЕ в сутки через день) [166, 167]. Тем не менее, ИФН-α является безопасным препаратом и может эффективно использоваться у пациентов с компенсированным циррозом печени. Так, до 60% пациентов с HBeAg-позитивным хроническим гепатитом В, включенных в исследования, имели гистологически подтвержденный цирроз печени, при этом печеночная недостаточность развилась менее, чем у 1% пациентов, получавших стандартные дозы ИФН-α [149, 150].

#### ***Режим дозирования***

ИФН-α назначается в виде подкожных инъекций. Рекомендуемая доза для взрослых составляет 5 млн МЕ ежедневно или 10 млн МЕ 3 раза в неделю и 6 млн МЕ/м<sup>2</sup> 3 раза в неделю для детей (максимальная разовая доза - 10 млн МЕ). Рекомендуемая продолжительность терапии для пациентов с HBeAg-позитивным хроническим гепатитом В составляет от 16 до 24 недель. В настоящее время имеется мало данных по изучению

эффективности более длительных курсов лечения пациентов с HBeAg-положительным хроническим гепатитом В [168-170]. В одном клиническом исследовании было выявлено, что ответы на терапию ИФН-α у пациентов после 12- и 24-недельного курса лечения, были одинаковыми [169]. В другом клиническом исследовании у пациентов с сохраняющимся HBeAg в крови после завершения 16-недельного курса терапии ИФН-α, рандомизированных для продолжения лечения общей продолжительностью 32 недели, частота элиминации HBeAg была значительно выше, по сравнению с пациентами, прекратившими лечение [170]. Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что длительность терапии для пациентов с HBeAg-негативным хроническим гепатитом В должна составлять не менее 12 месяцев, однако остается неясным, будут ли более длительные курсы лечения увеличивать частоту достижения стойких ответов.

### ***Предварительная терапия глюкокортикоидами (“преднизолоновый прайминг”)***

Обоснованием для назначения до начала противовирусной терапии курса глюкокортикоидов с постепенным снижением дозы (“преднизолоновый прайминг”) является то, что восстановление функционирования иммунной системы, развивающееся после отмены кортикостероидов, может оказывать дополнительный эффект, особенно если по времени оно совпадает с началом терапии ИФН-α. Мета-анализ 7 рандомизированных клинических исследований эффективности монотерапии ИФН-α и комбинации терапии ИФН-α и “преднизолонового прайминга” у 376 пациентов с HBeAg-положительным хроническим гепатитом В, не подтвердил существования дополнительных преимуществ предварительного назначения глюкокортикоидов [171]. Однако проведенное позже исследование, в которое были включены 200 пациентов, показало, что среди пациентов, получивших “преднизолоновый прайминг” частота развития сероконверсии HBeAg оказалась значительно выше [172]. Несмотря на это, необходимо помнить, что “преднизолоновый прайминг” оказывает дополнительный эффект при лечении лишь небольшого числа пациентов, в то время как у пациентов с сопутствующим циррозом печени существует риск развития тяжелых обострений. В связи с этим назначение “преднизолонового прайминга” не рекомендуется в качестве стартовой терапии хронического гепатита В.

### ***Нежелательные лекарственные реакции***

Для терапии ИФН-α характерно большое количество нежелательных лекарственных реакций. Наиболее распространенными из них являются гриппоподобный синдром, общая слабость, лейкопения и депрессия. Тогда как у большинства пациентов гриппоподобный синдром исчезает в течение первой недели после начала лечения, такие симптомы как слабость, анорексия, выпадение волос и эмоциональная лабильность, включая тревогу, раздражительность и депрессию, могут сохраняться на протяжении всего курса лечения, а

также в течение нескольких недель после его завершения. Терапия ИФН- $\alpha$  может также способствовать развитию обострений сопутствующих аутоиммунных заболеваний. Анализ 9 рандомизированных контролируемых клинических исследований ( $n=552$ ) показал, что у 35% пациентов, получавших терапию ИФН- $\alpha$ , пришлось уменьшить дозу препарата, а в 5% случаев досрочно прекратить лечение [173].

#### ***Длительность ответа и отдаленные исходы у пациентов, получавших терапию ИФН- $\alpha$***

Согласно результатам клинических исследований длительное, в течение 4-8-летнего периода наблюдения отсутствие HBeAg в крови после лечения ИФН- $\alpha$  было зарегистрировано у 80-90% пациентов [80, 81, 174-176]. Тем не менее, содержание HBV ДНК в сыворотке крови у многих из этих пациентов оставалось на уровне, определяемом методом ПЦР. В 5 клинических исследованиях, проведенных в Европе и США, была выявлена замедленная элиминация HBsAg, наблюдавшаяся у 12-65% пациентов, HBeAg-негативных уже на протяжении 5 лет; в то же время в 2 других исследованиях, проведенных в Китае, не было зарегистрировано задержки элиминации HBsAg [78-81, 174, 175, 177]. Достижение стойкого вирусологического ответа на терапию обычно сопровождается снижением активности воспалительного и некротического процессов в печени, однако достаточно часто при этом сохраняются остаточные изменения в печени [178]. Согласно данным нескольких клинических исследований общая 5-летняя частота элиминации HBeAg оказалась сходной у пациентов, получавших лечение, и пациентов контрольной группы, однако у пациентов, получавших терапию ИФН- $\alpha$ , в большем проценте случаев регистрировался нормальный уровень АЛТ в сыворотке крови и элиминация HBsAg [79, 179]. Эти результаты позволяют говорить о том, что основная роль ИФН- $\alpha$  заключается в сокращении продолжительности периода активности процесса в печени путем ускорения освобождения организма от вируса. Количество данных по длительности сохранения эффекта от терапии ИФН- $\alpha$  весьма ограничено в связи с тем, что хронический гепатит В является “коварной” болезнью, и такие неблагоприятные исходы, как трансформация в цирроз, развитие печеночной недостаточности или ГЦК могут не иметь клинических проявлений в течение нескольких десятков лет. Более того, пациентам, первоначально рандомизированным в контрольную группу, после завершения клинического исследования назначается противовирусная терапия. В настоящее время имеются результаты всего одного клинического исследования, в котором сравнивались исходы заболевания у пациентов, получавших лечение, и пациентов контрольной группы. Результаты 8-летнего наблюдения пациентов мужского пола ( $n=101$ ), включенных в контролируемое клиническое исследование эффективности терапии ИФН- $\alpha$ , проведенное на Тайване, показали, что пациенты, получавшие лечение, имели более низкую частоту развития ГЦК (1,5% против 12%,  $p=0,04$ ) и более высокий показатель выживаемости

(98% против 57%,  $p=0,02$ ) [80]. В других клинических исследованиях не было достоверно подтверждено, что терапия ИФН- $\alpha$  снижает частоту развития ГЦК у пациентов из Европы и Северной Америки, что, вероятно, обусловлено низкой распространенностью ГЦК у лиц, не получавших лечение [79, 81]. В клинических исследованиях, сравнивавших исходы заболевания у пациентов, достигших ответа на лечение, и пациентов с отсутствием эффекта от терапии, было обнаружено, что HBeAg-негативные пациенты имели более высокие показатели выживаемости в целом и периода выживаемости без развития печеночной недостаточности в частности [78, 80, 81].

Количество данных по отдаленным клиническим исходам заболевания у пациентов с HBeAg-негативным хроническим гепатитом В, получавших лечение, в настоящее время ограничено. Согласно результатам клинических исследований у 20% лиц со стойким ответом на терапию элиминация HBsAg наблюдалась через 5 лет после завершения терапии [1, 164]. Более того оказалось, что лица со стойким ответом на терапию имели сниженный риск развития ГЦК и летальных исходов от различных заболеваний печени [164].

### ***Ламивудин (Эпивир-HBV, ЗТС)***

*Ламивудин* представляет собой (-) энантиомер 2'-3'-дидеокси-3'-тиацитидина. Встраивание активного трифосфата (ЗТС-ТР) в растущие цепи ДНК приводит к преждевременному завершению репликации и таким образом подавляет синтез HBV ДНК.

#### ***Эффективность ламивудина у различных категорий взрослых пациентов.***

##### **1. Пациенты с HBeAg-позитивным хроническим гепатитом В**

*а. Постоянно или периодически повышенный уровень АЛТ в сыворотке крови.* В трех клинических исследованиях, включавших 730 не получавших ранее лечения пациентов, которые в течение 1 года получали ламивудин, сероконверсия HBeAg (определялась как отсутствие HBeAg, наличие в крови анти-HBe и отсутствие в сыворотке крови HBV ДНК, определяемое неамплификационными методами) наблюдалась в 16-18% случаев по сравнению с 4-6% в контрольной группе [180-182] (табл. 7). Улучшение гистологической картины печени, определяемое как снижение индекса активности некротического и воспалительного процессов более, чем на 2 балла, отмечалось у 49-56% пациентов, получавших лечение, и у 23-25% пациентов в контрольной группе. Результаты многоцентрового клинического исследования, проведенного в Азии, показали, что частота сероконверсии HBeAg увеличивается параллельно с увеличением длительности терапии с 17% при продолжительности курса лечения, составляющем 1 год, до 27%, 33% и 47% при длительности 2, 3 и 4 года соответственно [183-185]. Вопрос о том, является ли увеличение частоты сероконверсии HBeAg результатом увеличения продолжительности терапии

ламивудином остается неясным. Это объясняется тем, что многие из пациентов, рандомизированных в группу плацебо, на втором году исследования были переведены на лечение ламивудином.

Было установлено, что уровень АЛТ в сыворотке крови до начала лечения является наиболее важным предиктором ответа на терапию [186]. Результаты нескольких клинических исследований, в которые были включены 406 пациентов, в течение 1 года получавших ламивудин в дозе 100 мг ежедневно, показали, что сероконверсия HBeAg отмечалась у 2%, 9%, 21% и 47% пациентов с нормальным уровнем АЛТ в сыворотке крови до начала терапии, повышенным в 1-2 раза, 2-5 раз и более чем в 5 раз, соответственно [187]. Эти же показатели у 196 пациентов в группе плацебо составили 0%, 5%, 11% и 14% соответственно.

*б. Нормальный уровень АЛТ в сыворотке крови.* Сероконверсия HBeAg наблюдалась менее, чем у 10% пациентов, имевших до начала терапии уровень АЛТ в сыворотке крови, повышенный по сравнению с нормой менее, чем в 2 раза [186, 187].

*в. Пациенты из стран Азии.* Характер ответа на терапию ламивудином у пациентов из стран Азии сходен с таковым у представителей белой расы.

*г. Дети.* В настоящее время опыт применения ламивудина у детей ограничен. В одно контролируемое клиническое исследование были включены 286 детей в возрасте от 2 до 17 лет с уровнем АЛТ в сыворотке крови, превышающим нормальные значения более чем в 1,3 раза. Все дети были рандомизированы в 2 группы в соотношении 2:1, в одной из которых получали ламивудин в дозе от 3 мг/кг/сут до 100 мг/сут в течение 52 недель, другая группа была контрольной, в которой дети получали плацебо. Предварительные результаты этого исследования показали, что у детей, получавших лечение, частота сероконверсии HBeAg была значительно выше и составляла 23% по сравнению с 13% в контрольной группе [187а]. Также как и у взрослых, частота сероконверсии HBeAg оказалась выше у тех детей, у которых уровень АЛТ в сыворотке крови до начала терапии превышал нормальные значения более, чем в 2 раза (34% против 16%). Частота и характер нежелательных лекарственных реакций оказались сходными в обеих группах. Эти данные свидетельствуют о том, что ламивудин представляет собой безопасный и эффективный препарат для лечения детей, однако возможные преимущества его применения должны быть тщательно взвешены с риском селекции мутантных штаммов вируса, резистентных к препарату. В этом исследовании ламивудинорезистентные штаммы вируса гепатита В были выделены от 18% детей, получавших препарат.

2. Пациенты с HBeAg-негативным хроническим гепатитом В.

В клинических исследованиях было продемонстрировано, что ламивудин обладает эффективностью у пациентов с HBeAg-негативным хроническим гепатитом В [188-193]. В одном клиническом исследовании вирусологический и биохимический ответ был достигнут у 34 из 54 пациентов (63%), получавших терапию ламивудином в течение 24 недель, по сравнению с 3 из 53 пациентов (6%) контрольной группы ( $p < 0,001$ ). Из 54 пациентов, которые получали терапию ламивудином в течение 1 года, концентрация HBV ДНК в сыворотке крови достигла уровня, не определяемого методом Branched DNA у 65%, и методом ПЦР у 39% пациентов, при этом улучшение гистологической картины печени наблюдалось в 60% случаев [188]. Другие исследования сообщают о сходной частоте ответа (70%) у пациентов, получавших лечение в течение 1 года [189, 191, 193]. Тем не менее, у подавляющего большинства пациентов (90%) после прекращения терапии возникали рецидивы заболевания [194].

### 3. Пациенты с отсутствием ответа на терапию ИФН- $\alpha$ .

В одном многоцентровом клиническом исследовании, 238 пациентов с отсутствием эффекта на терапию ИФН- $\alpha$ , были рандомизированы в 3 группы, в одной из которых проводилась монотерапия ламивудином в течение 52 недель, в другой пациенты получали терапию ламивудином в течение 8 недель с переходом на комбинированную терапию ламивудином и ИФН- $\alpha$  в течение последующих 16 недель, в третьей группе пациенты получали плацебо. У пациентов, получавших монотерапию ламивудином, отмечалась самая высокая частота сероконверсии HBeAg, которая составила 18%, по сравнению с соответственно 12% и 13% в двух других группах, однако различия оказались статистически незначимыми [195]. Эти данные позволяют предположить, что пациенты с отсутствием эффекта на терапию ИФН- $\alpha$ , имели ответ на терапию ламивудином, сходный с таковым у ранее не получавших лечение пациентов, а повторные курсы терапии комбинацией ИФН- $\alpha$  и ламивудина не обладают преимуществами по сравнению с дополнительным курсом монотерапии ламивудином.

### 4. HBsAg-позитивные пациенты с циррозом печени.

Исследования по изучению эффективности терапии ламивудином у пациентов с декомпенсированным циррозом печени показали, что препарат обладает хорошей переносимостью и способствует улучшению течения заболевания у многих пациентов [196-199], однако оптимальные сроки начала лечения и категории пациентов, у которых будет достигаться наиболее выраженный эффект, остаются неизвестными. В одном клиническом исследовании, в которое были включены 35 пациентов (10 пациентов были отнесены к классу С по шкале Child-Pugh и 25 – к классу В), улучшение течения заболевания, определяемое как снижение индекса степени тяжести цирроза по шкале Child-Pugh более,

чем на 2 балла, наблюдалось у 22 из 23 пациентов, которые прошли минимальный 6-месячный курс терапии. Несмотря на это, у 7 пациентов заболевание приобрело прогрессирующий характер, что потребовало проведения трансплантации печени и привело к 5 летальным исходам в течение первых 6 месяцев. Основной проблемой, связанной с ранним началом терапии, является селекция мутантных штаммов вируса, резистентных к ламивудину. В упомянутом выше исследовании [197] у 3 пациентов было зарегистрировано развитие обострения инфекции на фоне терапии. Несмотря на то, что во всех 3 случаях пациенты остались клинически стабильными, необходимо провести исследования, которые позволят установить характер отдаленных исходов у пациентов с циррозом печени и развившейся резистентностью к ламивудину, а также риск развития у них рецидивов гепатита В и эффективность применения специфического иммуноглобулина против гепатита В для предотвращения рецидивирования после трансплантации печени.

### ***Нежелательные лекарственные реакции***

В целом ламивудин обладает хорошей переносимостью. Различные нежелательные реакции, включая умеренное (в 2-3 раза) повышение уровня АЛТ в сыворотке крови, отмечались у пациентов, получавших ламивудин, однако эти реакции наблюдались с такой же частотой и у пациентов контрольной группы [180-182].

### ***Длительность ответа на терапию***

В настоящее время имеется небольшое количество данных, касающихся длительности сероконверсии HBeAg после прекращения терапии ламивудином. По предварительным данным исследования пациентов с положительной динамикой во II или III фазе клинических исследований эффективности ламивудина у 34 из 42 пациентов (81%) с сероконверсией HBeAg наблюдался длительный ответ на терапию через 21 месяц периода наблюдения (колебания от 0 до 30 месяцев). Нормальные значения уровня АЛТ отмечались у 28 пациентов (65%). Более того, у 9 пациентов (21%) наблюдалась сероконверсия HBsAg [200]. Однако в 2 клинических исследованиях, проведенных в Азии, отмечалась более низкая частота длительного ответа на терапию, составлявшая от 38% до 73% [185, 201]. В исследовании, проведенном в Корее, у 34 пациентов сероконверсия HBeAg произошла после завершения курса лечения, составившего в среднем  $9,3 \pm 3,0$  месяцев [201]. Общая частота развития рецидивов заболевания через 1 и 2 года после завершения лечения составила 38% и 49% соответственно. В большинстве случаев (у 12 из 16 пациентов) рецидивы заболевания развивались в течение первых 12 месяцев после прекращения терапии. При проведении множественного анализа было установлено, что длительность дополнительных курсов терапии ламивудином, проводимой после сероконверсии HBeAg и уровень HBV ДНК в

сыворотке крови являются независимыми предикторами рецидивирования заболевания после завершения терапии.

### ***Резистентность к ламивудину***

Селекция ламивудинорезистентных штаммов является основной проблемой при лечении ламивудином. Наиболее распространенной является мутация YMDD участка, кодирующего ДНК-полимеразу вируса гепатита В (M204V/I, или по старой классификации M552V/I) [202, 203]. Эта мутация часто сопровождается мутацией L180M (по старой классификации L528M). Резистентность к ламивудину проявляется, как правило, в виде развития обострения инфекции на фоне терапии, определяемого как повторное выявление неамплификационными методами HBV ДНК в сыворотке крови, регистрируемое 2 или более раз после ее первоначального исчезновения. Однако возникновение обострения на фоне терапии ламивудином также может быть следствием низкой комплаентности пациента. Генотипически обусловленная резистентность может выявляться у 14-32% пациентов через 1 год после завершения лечения [180-182]. В исследовании, проведенном в Азии, уровень генотипически обусловленной резистентности, составлявшей через 1 год после завершения лечения 14%, вырос до 38%, 49% и 66% соответственно через 2, 3 и 4 года после завершения терапии [183-185]. Клиническое течение заболевания у пациентов с HBV-инфекцией, вызванной ламивудинорезистентными штаммами, носит разнообразный характер, а изучение отдаленных исходов терапии требует дальнейшего исследования. У некоторых пациентов появление ламивудинорезистентных штаммов вируса может сопровождаться обострением патологического процесса в печени, и в редких случаях развитием печеночной недостаточности [204-206]. Несмотря на это, у большинства пациентов, которые продолжают терапию ламивудином, отмечаются более низкие по сравнению со значениями до начала лечения уровни HBV ДНК и АЛТ в сыворотке крови. Сохраняющаяся эффективность лечения, возможно, связана с подавляющим эффектом ламивудина на сохранившийся в организме вирус дикого типа и нарушенной способностью мутантных штаммов вируса к репликации [207, 208]. Более того, приблизительно у 25% пациентов, продолживших лечение после выделения у них ламивудинорезистентных штаммов вируса, была зарегистрирована сероконверсия HBeAg [183, 204].

Клинические исследования показали, что распространенность резистентности вируса к ламивудину подвержена большим колебаниям у получавших лечение пациентов с HBeAg-негативным хроническим гепатитом В (0-27% через 1 год после прекращения терапии и 10-56% - через 2 года) [188-190, 192]. Для того, чтобы выявить распространенность резистентных штаммов вируса к ламивудину у пациентов с HBeAg-негативным хроническим

гепатитом В и определить характер клинических исходов у пациентов, у которых развивается “обострение инфекции на фоне терапии ламивудином”.

### ***Режим дозирования***

Рекомендуемая доза для взрослых с сохраненной функцией почек (клиренс креатинина более 50 мл/мин) и отсутствием коинфекции ВИЧ составляет 100 мг в сутки ежедневно. Рекомендуемая доза для детей составляет 3 мг/кг/сут (максимальная суточная доза – 100 мг/сут). У пациентов с почечной недостаточностью требуется уменьшение дозы. Пациенты с сочетанной ВИЧ- и HBV-инфекцией должны получать 150 мг ламивудина 2 раза в сутки ежедневно в сочетании с другими антиретровирусными препаратами.

Конечной целью лечения HBeAg-положительных пациентов является достижение сероконверсии HBeAg. В целом, ламивудин следует принимать в течение 1 года, так как уменьшение длительности терапии ассоциируется с более низкой частотой сероконверсии HBeAg [180-182, 209, 210]. Лечение должно быть завершено у тех пациентов, которые прошли годовой курс терапии и имеют стойкую сероконверсию HBeAg (отсутствие HBeAg, наличие в крови анти-HBe и отсутствие HBV ДНК в сыворотке крови при определении неамплификационными методами, в нескольких исследованиях, проведенных с интервалом 2-3 месяца). Предполагается, что стойкий ответ на терапию после завершения лечения будет достигаться в 70-80% случаев. Вопрос о том, можно ли прекратить терапию ламивудином у тех пациентов, прошедших годовой курс терапии, у которых отмечается стойкое отсутствие HBeAg в крови, и отсутствие анти-HBe, остается открытым. На основании результатов исследования, проведенного в Корее, была установлена нецелесообразность назначения терапии длительностью менее 1 года у пациентов с ранней сероконверсией HBeAg [201].

В связи с тем, что сероконверсия HBeAg может возникать при увеличении длительности терапии, лечение ламивудином может быть продолжено у пациентов, не достигших сероконверсии HBeAg и не имеющих признаков “обострения инфекции на фоне терапии” [183]. Однако целесообразность увеличения продолжительности терапии более 1 года до конца не изучена, а ее преимущества должны быть тщательно взвешены с учетом возможного риска селекции резистентных штаммов вируса.

У пациентов с развитием “обострения на фоне терапии ламивудином”, обусловленной появлением ламивудинорезистентных штаммов вируса, терапия может быть продолжена до тех пор, пока она сохраняет свои преимущества (эффективность оценивается на основании клинических данных, определения уровня АЛТ и HBV ДНК в сыворотке крови). Пациенты, у которых регистрируется ухудшение течения патологического процесса в печени, вызванное ламивудинорезистентными штаммами вируса, должны включаться в клинические

исследования для проведения им “спасительной” терапии другими аналогами нуклеозидов/нуклеотидов, такими как адефовира дипивоксил и энтекавир.

Обострения хронического гепатита с/без развития печеночной недостаточности могут возникать после прекращения терапии ламивудином. Обострения могут развиваться даже у пациентов с достигнутой сероконверсией HBeAg и наблюдаться в течение до 1 года (в среднем 4 месяца) после завершения терапии [211]. Таким образом, все пациенты должны находиться под наблюдением в течение как минимум 1 года после завершения лечения. Назначение повторных курсов терапии ламивудином обычно оказывается эффективным при контроле обострений хронического гепатита В у пациентов без “обострений инфекции на фоне терапии” в анамнезе, лечение ламивудином которых может способствовать возникновению в последующем сероконверсии HBeAg [211]. Однако у пациентов с развитием “обострений инфекции на фоне терапии ламивудином”, эффект от повторного лечения ламивудином является кратковременным, что связано с быстрой селекцией резистентных штаммов вируса, наблюдающейся после отмены препарата [192].

Критерии оценки эффективности терапии пациентов с HBeAg-негативным хроническим гепатитом В окончательно не установлены. Рецидивы заболевания после завершения лечения могут развиваться даже у пациентов с уровнем HBV ДНК в сыворотке крови, не определяемым методом ПЦР. В связи с высокой частотой рецидивирования заболевания у пациентов с ответом на терапию, развившимся после 12-месячного курса лечения, может потребоваться назначение более длительных курсов терапии. Тем не менее, до настоящего времени не определены критерии завершения терапии, а клиническое значение ламивудинорезистентных штаммов у пациентов, имеющих мутации в core promoter/precore участках HBV ДНК, остается неясным.

### ***Другие препараты***

***Фамцикловир*** представляет собой препарат-пролекарство, действующим веществом которого является пенцикловир. В клинических исследованиях было показано, что фамцикловир обладает хорошей переносимостью и эффективно подавляет репликацию вируса гепатита В, однако его противовирусная активность уступает таковой ламивудина. При проведении фазы III клинического исследования, в которое были включены 417 пациентов с HBeAg-позитивным хроническим гепатитом В, была зарегистрирована более высокая, по сравнению с контрольной группой, частота сероконверсии HBeAg (9% против 3%) [212]. В некоторых исследованиях была выявлена резистентность вируса к фамцикловиру, обусловленная мутацией L180M (по старой классификации L528M) [213]. Учитывая низкую эффективность препарата, обуславливающую необходимость трехкратного приема препарата в течение суток, и перекрестную резистентность с

ламивудином, маловероятно, что фамцикловир будет играть большую роль в лечении хронического гепатита В.

**Адефовир дипивоксил** представляет собой пролекарство, действующим веществом которого является адефовир. Фазы I и II клинических исследований препарата показали, что адефовир снижает уровень HBV ДНК в сыворотке крови в 100-10000 раз [214]. В высоких дозах адефовир обладает нефротоксичностью. В настоящее время проводится фаза III клинических исследований, целью которой является изучение безопасности и эффективности низких доз адефовира. Данные *in vitro* и предварительные результаты клинических исследований показывают, что адефовир эффективно подавляет репликацию ламивудинорезистентных штаммов HBV [215, 216].

**Другие противовирусные препараты.** К другим противовирусным препаратам, продемонстрировавшим в клинических исследованиях обнадеживающие результаты, относятся *эмтрицитабин (FTC)* [217] и *энтекавир* [218]. *In vitro* исследования показали, что энтекавир обладает активностью в отношении ламивудинорезистентных штаммов HBV [219], однако в настоящее время отсутствуют данные по его эффективности *in vivo* у пациентов с “обострениями инфекции на фоне терапии ламивудином”, обусловленными мутантными штаммами вируса.

**Тимозин.** Известно, что пептиды, являющиеся производными компонентов вилочковой железы, могут стимулировать Т-клеточный иммунитет. В клинических исследованиях была выявлена хорошая переносимость *тимозина*, однако данные по его эффективности остаются весьма противоречивыми [220-223]. Таким образом, необходимо провести больше клинических исследований, прежде чем можно будет рекомендовать применение тимозина для лечения хронического гепатита В.

### **Комбинированная терапия**

Комбинированная терапия может обеспечивать аддитивное или синергичное противовирусное действие, а также снижать резистентность к препаратам или тормозить ее развитие. Доказано, что комбинированная терапия обладает большей эффективностью при лечении пациентов с хронической HCV-инфекцией и ВИЧ-инфекцией. К недостаткам комбинированной терапии относятся более высокая стоимость, повышенная токсичность и особенности лекарственного взаимодействия.

**Комбинация ИФН-а и ламивудина.** Эффективность комбинированной терапии ИФН-α и ламивудином оценивалась в 2 клинических исследованиях. В одном исследовании 226 не получавших ранее лечения пациентов были рандомизированы в 3 группы, в одной из которых пациенты получали монотерапию ламивудином в течение 52 недель, в другой – монотерапию ИФН-α в течение 16 недель, в третьей – монотерапию ламивудином в течение

8 недель с последующим переходом на применение комбинации ламивудина и ИФН- $\alpha$  в течение еще 16 недель. Через 52 недели от начала лечения частота сероконверсии HBeAg в группах пациентов составила соответственно 18%, 19% и 29%, однако различия между группами оказались статистически незначимыми [182]. Эти результаты указывают на то, что годовой курс монотерапии ламивудином обладает такой же эффективностью, как и 16-недельный курс ИФН- $\alpha$ , а комбинированная терапия ламивудином и ИФН- $\alpha$  не обладает дополнительными преимуществами. Подобные результаты были получены и в другом исследовании, оценивавшем эффективность различных схем терапии у пациентов с хроническим гепатитом В, у которых ранее не был достигнут ответ на терапию [195]. Однако недостатки дизайна этих двух исследований, связанные с размером групп, более короткой продолжительностью терапии ламивудином (24 недели по сравнению с 52) в группе пациентов, получавших комбинацию препаратов, и сроками проведения повторной биопсии печени (28 недель после завершения терапии по сравнению с биопсией во время лечения) не позволяют сделать окончательного заключения по поводу эффективности комбинированной терапии ламивудином и ИФН- $\alpha$ . В настоящее время проводятся исследования, использующие другие режимы терапии. Таким образом, комбинированная терапия ИФН- $\alpha$  и ламивудином не может быть рекомендована для лечения пациентов с хроническим гепатитом В до тех пор, пока не будет получено достаточное количество достоверных данных.

**Комбинация ламивудина и фамцикловира.** В исследованиях *in vitro* и *in vivo*, проведенных на североамериканских лесных сурках, было показано, что комбинация ламивудина и фамцикловира обладает аддитивным или синергидным противовирусным действием. В одном пилотном исследовании было установлено, что короткий курс комбинированной терапии ламивудином и фамцикловиrom оказывает аддитивный противовирусный эффект [224]. Вопрос о том, будет ли этот эффект способствовать увеличению частоты достижения стойкого ответа на противовирусную терапию или снижению развития резистентности, требует дальнейшего изучения.

### **Сочетанный вирусный гепатит В и D**

Первоначальной целью лечения является подавление репликации HDV, которое обычно сопровождается нормализацией уровня АЛТ в сыворотке крови и уменьшением активности воспалительного и некротического процессов, выявляемых на биопсии печени. Во многих странах единственным препаратом, одобренным для терапии хронического гепатита D, является ИФН- $\alpha$ . В настоящее время количество данных по эффективности ИФН- $\alpha$  при лечении хронического гепатита D весьма ограничено. В одном клиническом

исследовании (n=61), в котором сравнивались результаты лечения пациентов, получавших ИФН-α в дозе 3-5 млн МЕ/м<sup>2</sup> 3 раза в неделю в течение 12 месяцев, с контрольными пациентами, не получавшими терапию, не было выявлено никаких различий в длительности вирусологического ответа между этими группами, и только у 1 пациента был зарегистрирован стойкий биохимический ответ на противовирусную терапию [225]. В другом клиническом исследовании (n=42), было обнаружено, что пациенты, получавшие высокие дозы ИФН-α (9 млн МЕ 3 раза в неделю), имели более высокую частоту как вирусологического, так и биохимического и гистологического ответа на противовирусную терапию [226]. Несмотря на то, что у большинства пациентов, получавших высокие дозы ИФН-α, в последующем наблюдались вирусологические рецидивы, улучшение гистологической картины печени сохранялось у них в течение 10 лет после завершения терапии [227].

В клинических исследованиях на небольшом числе пациентов было установлено, что ламивудин не оказывает ингибирующего эффекта на репликацию вируса гепатита D [228].

Таким образом, исходя из полученных данных можно говорить о том, что применение высоких доз ИФН-α (9 млн МЕ 3 раза в неделю) в течение 1 года оказывает длительный благоприятный эффект у пациентов с хроническим гепатитом D. В связи с низкой распространенностью гепатита D пациенты с хронической HDV-инфекцией должны направляться для лечения в специализированные центры.

**Рекомендации по лечению хронического гепатита В:** кого лечить и чем лечить (табл. 8). Современная терапия хронического гепатита В обладает ограниченной по продолжительности эффективностью. Таким образом, перед принятием решения о необходимости лечения следует тщательно взвесить такие факторы, как возраст пациента, степень тяжести заболевания, вероятность достижения ответа на терапию, возможные нежелательные лекарственные реакции и осложнения. У всех пациентов, за исключением пациентов с декомпенсированным циррозом печени, в качестве стартовой терапии может быть использован ИФН-α или ламивудин. К преимуществам ИФН-α относятся более короткая продолжительность терапии и отсутствие риска развития резистентности. Недостатками препарата являются его высокая стоимость и высокая частота нежелательных лекарственных реакций. Ламивудин, по сравнению с ИФН-α, является более экономически выгодным препаратом (если курс лечения составляет 1 год) и обладает хорошей переносимостью, однако остаются неопределенными длительность ответа на терапию и клиническое значение формирования резистентных штаммов вируса.

1. HBeAg-положительные пациенты с хроническим гепатитом В

*а. Уровень АЛТ в сыворотке крови превышает нормальные значения в 2 и более раз или средняя/тяжелая степень гепатита по данным биопсии печени.* Пациенты этой группы нуждаются в лечении. Терапия может приводить к достижению вирусологического, биохимического и гистологического ответа (I) и улучшать клинический исход (II). Терапия может быть начата как ламивудином, так и ИФН- $\alpha$  в связи с тем, что оба препарата обладают одинаковой эффективностью.

*б. Нормальный уровень АЛТ в сыворотке крови или минимальное его повышение (менее чем в 2 раза выше нормальных значений).* Эти пациенты не нуждаются в лечении, за исключением тех случаев, когда на биопсии печени обнаруживается высокая активность воспалительного и некротического процессов (II).

*с. Дети с уровнем АЛТ в сыворотке крови, превышающим нормальные значения более чем в 2 раза.* Пациенты этой группы нуждаются в терапии (II). Для лечения детей с хроническим гепатитом В одобрены 2 препарата: ИФН- $\alpha$  и ламивудин.

2. HBeAg-негативные пациенты с хроническим гепатитом В (уровень HBV ДНК в сыворотке крови составляет  $>10^5$  копий/мл, уровень АЛТ превышает норму более чем 2 раза, средняя/тяжелая степень гепатита по данным биопсии печени) нуждаются в терапии. Лечение может быть начато ламивудином или ИФН- $\alpha$  (II).

3. Пациентам с отсутствием эффекта на предшествующую терапию ИФН- $\alpha$ , может быть назначен дополнительный курс лечения ламивудином, при условии, что они соответствуют критериям, описанным выше (II).

4. Пациенты с декомпенсированным циррозом печени нуждаются в терапии (III). Лечение должно быть согласовано с центрами по трансплантации печени. У пациентов с декомпенсированным циррозом печени не следует использовать ИФН- $\alpha$  (II).

5. “Носителям HBsAg” противовирусная терапия не показана.

### **Режимы дозирования**

1. ИФН-альфа назначается в виде подкожных инъекций.

*а. Рекомендуемая доза ИФН-а для взрослых составляет 5 млн МЕ ежедневно или 10 млн МЕ 3 раза в неделю.*

*б. Рекомендуемая доза ИФН-а для детей составляет 6 млн МЕ/м<sup>2</sup> 3 раза в неделю, при этом максимальная разовая доза составляет 10 млн МЕ.*

*в. Рекомендуемая продолжительность лечения для HBeAg-позитивных пациентов с хроническим гепатитом В составляет 16 недель.*

*д. Рекомендуемая продолжительность лечения для HBeAg-негативных пациентов с хроническим гепатитом В составляет 12 месяцев.*

2. Ламивудин применяется внутрь.

*а. Рекомендуемая доза ламивудина для взрослых с нормальной функцией почек и отсутствием коинфекции ВИЧ составляет 100 мг в сутки.*

*б. Рекомендуемая доза ламивудина для детей составляет 3 мг/кг/сут, при этом максимальная суточная доза составляет 100 мг.*

*в. Рекомендуемая продолжительность лечения для HBeAg-положительных пациентов с хроническим гепатитом В составляет 1 год. Длительность терапии может быть увеличена у пациентов, у которых не произошла сероконверсия HBeAg, при этом необходимо тщательно взвесить преимущества продолжения лечения с возможным риском развития резистентности к препарату. У пациентов с развитием “обострений инфекции на фоне терапии ламивудином”, вызванных ламивудинорезистентными штаммами вируса, терапия может быть продолжена до тех пор, пока она сохраняет свои преимущества (достигаемая эффективность оценивается на основании клинических данных, определения уровня АЛТ и HBV ДНК в сыворотке крови).*

*д. Рекомендуемая продолжительность лечения для HBeAg-негативных пациентов с хроническим гепатитом В составляет более 1 года, однако оптимальная длительность терапии до настоящего времени не установлена.*

## Литература

1. Lok A.S., Heathcote E.J., Hoofnagle J.H. Management of Hepatitis B 2000, Summary of a Workshop. *Gastroenterology* 2001;120:1828-53.
2. Gross P.A., Barrett T.L., Dellinger E.P., Krause P.J., Martone W.J., McGowan J.E., Sweet R.L., et al. Infectious Diseases Society of America quality standards for infectious diseases: purpose of quality standards for infectious diseases/ *Clin Infect Dis* 1994;18:421.
3. Lee W. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997;337:1733-45.
4. McQuillan G.M., Townsend T.R., Fields H.A., Carrol M., Leahy M., Polk B.F. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in the United States. *Am J Med* 1989;87(suppl 3A):5S-10S.
5. CDC. Hepatitis B virus: a comprehensive strategy for limiting transmission in the United States through universal childhood vaccination. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR* 1991;40:RR-13:1-25.
6. Beasley R.P. Hepatitis B virus: the major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1988;61:1942-56.
7. McMahon B.J. Hepatocellular carcinoma and viral hepatitis. In: Wilson R.A., ed. *Viral Hepatitis*. New York: Marcel Dekker 1997;315-330.
8. Seeger C., Mason W.S. Hepatitis B virus biology. *Microbiol Mol Biol Rev* 2000;64:51-68.
9. Ganem D., Schneider R.J. Hepadnaviridae and their replication. In: Knipe D.M., Howley P.M., Chanock R.M., Monath T.P., Roizman B., Straus S.E., eds. *Fields Virology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 2001:2703-37.
10. Scaglioni P.P., Melegari M., Wands J.R. Biologic properties of hepatitis B viral genomes with mutations in the precore promoter and precore open reading frame. *Virology* 1997;233:374-81.
11. Buckwold V.E., Xu Z., Chen M., Yen T.S., Ou J.H. Effects of a naturally occurring mutation in the hepatitis B virus basal core promoter on precore gene expression and viral replication. *J Virol* 1996;70:5845-51.
12. Locarnini S., Birch C. Antiviral chemotherapy for chronic hepatitis B infection: lessons learned from treating HIV-infected patients. *J Hepatol* 1999;30:536-50.
13. Maynard J.E. Hepatitis B: global importance and need for control. *Vaccine* 1990;8(Suppl):S18-S20.
14. Mast E.E., Alter M.J., Margolis H.S. Strategies to prevent and control hepatitis B and C virus infections: a global perspective. *Vaccine* 1999;17:1730-33.
15. Margolis H.S., Alter M.J., Hadler S.C. Hepatitis B: evolving epidemiology and implications for control. *Semin Liver Dis* 1991;11:84-92.
16. CDC. Recommendations for protection against viral hepatitis. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR* 1985;34:313-35.
17. CDC. Prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus: prenatal screening of all pregnant women for hepatitis B surface antigen. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR* 1988;37:341-6.
18. Scharschmidt B.F., Held M.J., Hollander H.H., Read A.E., Lavine J.E., Veereman G., McGuire R.F., et al. Hepatitis B in patients with HIV infection: relationship to AIDS and patient survival. *Ann Intern Med* 1992;117:837-8.
19. Rodriguez-Mendez M.L., Gonzalez-Quintela A., Aguilera A, Barrio E. Prevalence, patterns and course of past hepatitis B virus infection in intravenous drug users with HIV-1 infection. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1316-22.
20. Bond W.W., Favero M.S., Petersen N.J., Gravelle C.R., Eben J.W., Maynard J.E. Survival of hepatitis B virus after drying and storage for one week [letter]. *Lancet* 1981;1:550-1.
21. Petersen N.J., Barrett D.H., Bond W.W., Berquist K.R., Favero M.S., Bender T.R., Maynard J.E. Hepatitis B surface antigen in saliva, impetiginous lesions, and the environment in two remote Alaskan villages. *Applied Environ Microbiol* 1976;32:572-4.

22. Beasley R.P., Hwang L.Y., Lee G.C.Y., Lin C.C., Roan C.H., Huang F.Y., Chen C.L. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet* 1983;1:1099-1102.
23. Beasley R.P., Hwang L.Y., Lin C.C., Leu M.L., Stevens C.E., Szmuness W., Chen K.P. Incidence of hepatitis B virus in preschool children in Taiwan. *J Infect Dis* 1982;146:198-204.
24. Corsaget P., Yvonnet B., Chotard J., Vincelot P., Sarr M., Diouf C., Chiron J.P., et al. Age- and sex-related study of hepatitis B virus chronic carrier state in infants from an endemic area (Senegal). *J Med Virol* 1987;22:1-5.
25. McMahon B.J., Alward W.L.M., Hall D.B., Heyward W.L., Bender T.R., Francis D.P., Maynard J.E. Acute hepatitis B virus infection: Relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis* 1985;151:599-603.
26. Tassopoulos N.C., Papaevangelou G.J., Sjogren M.H., Roumeliotou-Karayannis A., Gerin J.L., Purcell R.H. Natural history of acute hepatitis B surface antigen-positive hepatitis in Greek adults. *Gastroenterology* 1987;92:1844-50.
27. Horvath J., Raffanti S.P. Clinical aspects of the interactions between human immunodeficiency virus and the hepatotropic viruses. *Clin Infect Dis* 1994;18:339-47.
28. Bodsworth N., Donovan B., Nightingale B.N. The effect of concurrent human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B: a study of 150 homosexual men. *J Infect Dis* 1989;160:577-82.
29. Hoofnagle J.H., Dusheiko G.M., Seeff L.B., Jones E.A., Waggoner J.G., Bales Z.B. Seroconversion from hepatitis B e antigen to antibody in chronic type B hepatitis. *Ann Intern Med* 1981;94:744-8.
30. Viola L.A., Harrison I.G., Coleman J.C., Paradinal F.J., Fluker J.L., Evans B.A., Murray-Lyon I.M. Natural history of liver disease in chronic hepatitis B surface antigen carriers: survey of 100 patients from Great Britain. *Lancet* 1981;2:1156-9.
31. Liaw Y.F., Chu C.M., Su I.J., Huang M.J., Lin D.Y., Chang-Chien C.S. Clinical and histological events preceding hepatitis B e antigen seroconversion in chronic type B hepatitis. *Gastroenterology* 1983;84:216-9.
32. Fattovich G., Rugge M., Brollo L., Pontisso P., Noventa F., Guido M., Alberti A., et al. Clinical, virologic and histologic outcome following seroconversion from HBeAg to anti-HBe in chronic hepatitis type B. *Hepatology* 1986;6:167-72.
33. Lok A.S.F., Lai C.L., Wu P.C., Leung E.K.Y., Lam T.S. Spontaneous hepatitis e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1987;92:1839-43.
34. Lok A.S., Lai C.L. A longitudinal follow-up of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive Chinese children. *Hepatology* 1988;8:1130-3.
35. Chang M.H., Hsu H.Y., Hsu H.C., Ni Y.H., Chen J.S., Chen D.S. The significance of spontaneous hepatitis e antigen seroconversion in childhood: with special emphasis on the clearance of hepatitis e antigen before 3 years of age. *Hepatology* 1995;22:1387-92.
36. Lee P.I., Chang M.H., Lee C.Y., Hsu H.Y., Chen J.S., Chen P.J., Chen D.S. Changes in serum hepatitis B DNA and aminotransferase levels during the course of chronic hepatitis B virus infection in children. *Hepatology* 1990;12:657-60.
37. Lok A.S.K., Lai C.L. Acute exacerbations in Chinese patients with chronic hepatitis B (HBV) virus infection: Incidence, predisposing factors and etiology. *J Hepatol* 1990;10:29-34.
38. Dusheiko G.M., Brink B.A., Conradie J.D., Marimuthu T., Sher R. Regional prevalence of hepatitis B, Delta, and human immunodeficiency virus infection in Southern Africa: a large population survey. *Am J Epidemiol* 1989;129:138-45.
39. Bortolotti F., Cadrobbi P., Crivellaro C., Guido M., Rugge M., Noventa F., Calzia R., et al. Long-term outcome of chronic type B hepatitis in patients who acquire hepatitis B infection in childhood. *Gastroenterology* 1990;99:805-10.

40. Moreno M.R., Otero M., Millan A., Castillo I., Cabrerizo M., Jimenez F.J., Oliva H., et al. Clinical and histological outcome after hepatitis B e antigen to antibody seroconversion in children with chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999;29:572-5.
41. Stroffolini T., Mele A., Tosti M.E., Gallo G., Balocchini E., Ragni P., Santonastasi F., et al. The impact of hepatitis B mass immunisation campaign on the incidence and risk factors of acute hepatitis B in Italy. *J Hepatol* 2000;33:980-5.
42. de Franchis R., Meucci G., Vecchi M., Tatarella M., Colombo M., Del Ninno E., Rumi N.G., et al. The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Ann Intern Med* 1993;118:191-4.
43. McMahon B.J., Hoick P., Bulkow L., Snowball M.M. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus. *Ann Int Med* 2001;135:759-68.
44. Colin J.F., Cazals-Hatem D., Loriot M.A., Martinot-Peignoux M, Pham B.N., Auperin A., Degott C., et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. *Hepatology* 1999;29:1306-10.
45. Dragosics B., Ferenci P., Hitchman E., Denk H. Long-term follow-up study of symptomatic HBsAg-positive voluntary blood donors in Austria: a clinical and histologic evaluation of 242 cases. *Hepatology* 1987;7:302-6.
46. Davis G.L., Hoofnagle J.H., Waggoner J.G. Spontaneous reactivation of chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1984;86:230-5.
47. Liaw Y.F., Tai D.I., Chu C.M., Pao C.C., Chen T.J. Acute exacerbation in chronic type B hepatitis: comparison between HBeAg and antibody-positive patients. *Hepatology* 1987;7:20-3.
48. Fattovich G., Broilo L., Alberti A., Pontisso P., Giustina G., Realdi G. Long-term follow-up of anti-HBe-positive chronic active hepatitis B. *Hepatology* 1988;8:1651-4.
49. Chan H.L.Y., Leung N.W.Y., Hussain M., Wong M.L., Lok A.S.F. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B in Hong Kong. *Hepatology* 2000;31:763-8.
50. Brunetto M.R., Oliveri F., Rocca G., Criscuolo D., Chiaberge E., Capalbo M., David E., et al. Natural course and response to interferon of chronic hepatitis B accompanied by antibody to hepatitis B e antigen. *Hepatology* 1989;10:198-202.
51. Lindh M., Andersson A.S., Gusdal A. Genotypes, nt 1858 variants, and geographic origin of hepatitis B virus - large-scale analysis using a new genotyping method. *J Infect Dis* 1997;175:1285-93.
52. Laras A., Koskinas J., Avgidis K., Hadziyannis S.J. Incidence and clinical significance of hepatitis B virus precore gene translation initiation mutations in e antigen-negative patients. *J Viral Hepatitis* 1998;5:241-8.
53. Naoumov N.V., Schneider R., Grotzinger T., Jung M.C., Miska S., Pape G.R., Will H. Precore mutant hepatitis B virus infection and liver disease. *Gastroenterology* 1992;102:538-43.
54. Rodriguez-Frias F., Buti M., Jardi R., Cotrina M., Viladomiu L., Esteban R., Guardia J. Hepatitis B virus infection: precore mutants and its relation to viral genotypes and core mutations. *Hepatology* 1995;22:1641-7. .
55. Tu H., Xiong S.D., Trepo C., Wen Y.M. Frequency of hepatitis B virus e-minus mutants varies among patients from different areas of China. *J Med Virol* 1997;51:85-9.
56. Shindo M., Hamada K., Koya S., Sokawa Y., Okuno T. The clinical significance of core promoter and precore mutations during the natural course and interferon therapy in patients with chronic hepatitis B *Am J Gastroenterol* 1999;94:237-45.
57. Zarski J.P., Marcellin P., Cohard M., Lutz J.M., Bouche C., Rais A. Comparison of anti-HBe-positive and HBe-antigen-positive chronic hepatitis B in France. French Multicentre Group. *J Hepatol* 1994;20:636-40.
58. Gray A.H., Fang J.W., Davis G.L., Mizokami M., Wu P.C., Williams R., Schuster S.M., et al. Variations of hepatitis B virus core gene sequence in Western patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Viral Hepatitis* 1997;4:371-8.
59. Grandjacques C., Pradat P., Stuyver L., Chevallier M., Chevallier P., Pichoud C., Maisonnas M., et al. Rapid detection of genotypes and mutations in the pre-core promoter and the pre-core

- region of hepatitis B virus genome: correlation with viral persistence and disease severity. *J Hepatol* 2000;33:430-9.
60. Hadziyannis S. Hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B: from clinical recognition to pathogenesis and treatment. *Viral Hepatitis Rev* 1995;1:7-36.
  61. Di Marco V., Camma C., Vaccaro A., Giunta M., Martorana G., Fuschi P., Almasio P., et al. The long-term course of chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999;30:257-64.
  62. Brunetto M.R., Giarin M.M., Oliveri F., Chiaberge E., Baldi M., Alfarano A., Serra A., et al. Wild-type and e antigen-minus hepatitis B viruses and course of chronic hepatitis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88:4186-90.
  63. Chu C.M., Yeh C.T., Chiu C.T., Sheen I.S., Liaw Y.F. Precore mutant of hepatitis B virus prevails in acute and chronic infections in an area in which hepatitis B is endemic. *J Clin Microbiol* 1996;34:1815-8.
  64. Kramvis A., Kew M.C., Bukofzer S. Hepatitis B virus precore mutants in serum and liver of Southern African blacks with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1998;28:132-41.
  65. Lok A.S., Akarca U., Greene S. Mutations in the pre-core region of hepatitis B virus serve to enhance the stability of the secondary structure of the pre-genome encapsidation signal. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:4077-81.
  66. Carman W.F., Jacyna M.R., Hadziyannis S., Karayiannis P., McGarvey M.J., Makris A., Thomas H.C. Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet* 1989;2:588-91.
  67. Okamoto H., Tsuda F., Akahane Y., Sugai Y., Yoshida M., Moriyama K., Tanaka T., et al. Hepatitis B virus with mutations in the core promoter for an e antigen-negative phenotype in carriers with antibody to e antigen. *J Virol* 1994;68:8102-10.
  68. Magnius L.O., Norder H. Subtypes, genotypes and molecular epidemiology of the hepatitis B virus as reflected by sequence variability of the S-gene. *Intervirology* 1995;38:24-34.
  69. Adachi J., Kaneko S., Matsushita E., Inagaki Y., Unoura M., Kobayashi K. Clearance of HBsAg in seven patients with chronic hepatitis. *Hepatology* 1992;16:1334-7.
  70. Liaw Y.F., Sheen I.S., Chen T.J., Chu C.M., Pao C.C. Incidence, determinants and significance of delayed clearance of serum HBsAg in chronic hepatitis B virus infection: a prospective study. *Hepatology* 1991;13:627-31.
  71. Gandhi M.J., Yang G.G., McMahon B., Vyas G. Hepatitis B virions isolated with antibodies to the pre-S1 domain reveal occult viremia in surface antigen negative/antibody-positive carriers by polymerase chain reaction. *Transfusion* 2000;40:910-6.
  72. Yu M.W., Hsu F.C., Sheen I.S., Chu C.M., Lin D.Y., Chen C.J., Liaw Y.F. Prospective study of hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis in asymptomatic chronic hepatitis B virus carriers. *Am J Epidemiol* 1997;145:1039-47.
  73. Liaw Y.F., Tai D.I., Chu C.M., Chen T.J. The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study. *Hepatology* 1988;8:493-6.
  74. Fattovich G., Brollo L., Giustina G., Noventa F., Pontisso P., Alberti A., Realdi G., et al. Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis type B. *Gut* 1991;32:294-8.
  75. Realdi G., Fattovich G., Hadziyannis S., Schalm S.W., Almasio P., Sanchez-Tapias J., Christensen E., et al. Survival and prognostic factors in 366 patients with compensated cirrhosis type B: a multicenter study. The investigators of the European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *J Hepatol* 1994;21:656-6.
  76. De Jongh F.E., Janssen H.L.A., De Man F.A., Hop W.C.J., Schalm S.W., Van Blankenstein M.V. Survival and prognostic indicators in hepatitis B surface antigen-positive cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 1992;103:1630-5.
  77. Fattovich G., Giustina G., Schalm S.W., Hadziyannis S., Sanchez-Tapias J., Almasio P., Christensen E., et al. Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in western European patients with cirrhosis type B. The EUROHEP Study Group on Hepatitis B Virus and Cirrhosis. *Hepatology* 1995;21:77-82.

78. Niederau C., Heintges T., Lange S., Goldman G., Niederau C.M., Mohr L., Haussinger D. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996;334:1422-7.
79. Fattovich G., Giustina G., Realdi G., Corrocher R., Schalm S.W., and the European Concerted Action of Viral Hepatitis (EUROHEP). Long-term outcome of hepatitis B e antigen-positive patients with compensated cirrhosis treated with interferon alfa. *Hepatology* 1997;26:1338-42.
80. Lin S.M., Sheen I.S., Chien R.N., Chu C.M., Liaw Y.F. Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1999;29:971-5.
81. Lau D.T., Everhart J., Kleiner D.E., Park Y., Vergalla J., Schmid P., Hoofnagle J.H. Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis B treated with interferon alfa. *Gastroenterology* 1997;113:1660-7.
82. Liaw Y.F., Lin D.Y., Chen T.J., Chu C.M. Natural course after the development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study. *Liver* 1989;9:235-41.
83. Chung H.T., Lai C.L., Lok A.S. Pathogenic role of hepatitis B virus in hepatitis B surface antigen-negative decompensated cirrhosis. *Hepatology* 1995;22:25-9.
84. Huo T.I., Wu J.C., Lee P.C., Chau G.Y., Lui W.Y., Tsai S.H., Ting L.T., et al. Sero-clearance of hepatitis B surface antigen in chronic carriers does not necessarily imply a good prognosis. *Hepatology* 1998;28:231-6.
85. Roudot-Thoraval F., Bastie A., Pawlotsky J.M., Dhumeax D., and the Study Group for the Prevalence and the Epidemiology of Hepatitis C Virus. Epidemiological factors affecting the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a French survey of 6664 patients. *Hepatology* 1997;26:485-90.
86. Housset C., Pol S., Carnot F., Dubois F., Nalpas B., Housset B., Berthelot P., et al. Interactions between human immunodeficiency virus-1, hepatitis delta virus and hepatitis B virus infections in 260 chronic carriers of hepatitis B virus. *Hepatology* 1992;15:578-92.
87. Hadziyannis S.J. Hepatitis D. *Clin Liver Dis* 1999;3:309-25.
88. Hadler S.C., Alcalá de Monzon M., Rivero D., Perez M., Bracho A., Fields H. Epidemiology and long-term consequences of hepatitis Delta virus infection in the Yucpa Indians of Venezuela. *Am J Epidemiol* 1992;136:1507-16.
89. Gaeta G.B., Stroffolini T., Chiramonte M., Ascione T., Stornaiuolo G., Lorello S., Sagnelli E., et al. Chronic hepatitis D: a vanishing disease? An Italian multinational study. *Hepatology* 2000;32:824-7.
90. Caredda F., Rossi E., d'Armmio Monteforte A., Zampini L., Re T., Meroni B., Moroni M. Hepatitis B virus-associated coinfection and superinfection with delta agent: Indistinguishable disease with different outcome. *J Infect Dis* 1985;151:925-8.
91. Fattovich G., Boscaro S., Noventa F., Pornaro E., Stenico D., Alberti A., Ruol A., et al. Influence of hepatitis delta virus infection on progression to cirrhosis in chronic hepatitis type B. *J Infect Dis* 1987; 155:931-5.
92. Fattovich G., Giustina G., Christensen E., Pantalena M., Zagni I., Realdi G., Schalm S.W., and the European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep). Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. *Gut* 2000;46:420-6.
93. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1996;45:1-30.
94. Gerlich W.H., Thomssen R. Quantitative assays for hepatitis B virus DNA: standardization and quality control. *Viral Hepatitis Reviews* 1995;1:53-7.
95. Hawkins A., Davidson F., Simmonds P. Comparison of plasma virus loads among individuals infected with hepatitis C virus (HCV) genotypes 1, 2, and 3 by Quantiplex HCV RNA assay versions 1 and 2, Roche Monitor assay, and an in-house limiting dilution method. *J Clin Microbiol* 1997;35:187-92.

96. Pawlotsky J.M., Bastie A., Hezode C., Lonjon I., Darthuy F., Remire J., Dhumeaux D. Routine detection and quantification of hepatitis B virus DNA in clinical laboratories: performance of three commercial assays. *J Virol Methods* 2000;85:11-21.
97. Desmet V.J., Gerber M., Hoofnagle J.H., Manns M., Scheuer P.J. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994;19:1513-20.
98. Knodell R.G., Ishak K.G., Black W.C., Chen T.S., Craig R., Kaplowitz N., Kiernan T.W., et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981;1:431-5.
99. Ishak K., Baptista A., Bianchi L., Callea F., De Groote J., Gudat F., Denk H., et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:696-9.
100. The French Metavir Cooperative Study Group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994;20:15-20.
101. Weissberg J.I., Andres L.L., Smith C.I., Weick S., Nichols J.E., Garcia G., Robinson W.S., et al. Survival in chronic hepatitis B. An analysis of 379 patients. *Ann Intern Med* 1984;101:613-6.
102. Villa E., Rubbiani L, Barchi T., Ferretti I., Grisendi A., De Palma M., Bellentani S., et al. Susceptibility of chronic symptomless HBsAg carriers to ethanol-induced hepatic damage. *Lancet* 1982;2:1243-5.
103. Kim Y.I., Heathcote J., Wanless I.R. The hepatitis B carrier state - a follow-up study of 100 consecutive cases. *Clin Invest Med* 1987;10:383-7.
104. Chevillotte G., Durbec J.P., Gerolami A., Berthezene P., Bidart J.M., Camatte R. Interaction between hepatitis B virus and alcohol consumption in liver cirrhosis: an epidemiologic study. *Gastroenterology* 1983;85:141-5.
105. Imanishi T., Morikawa S., Ohmagari K., Kurihara S., Nishihata S., Kamiya T., Hayashida K., et al. The effect of habitual alcohol drinking on the development of type B chronic hepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Jpn J Gastroenterol* 1988;85:692-8.
106. Chung H.T., Lai C.L., Wu P.C., Lok A.S.F. Synergism of chronic alcoholism and hepatitis B infection in liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 1989;4:11-6.
107. Lok A.S.F., Lai C.L., Wu P.C. Prevalence of isolated antibody to hepatitis B core antigen in an area endemic for hepatitis B virus infection: Implications in hepatitis B vaccination programs. *Hepatology* 1988;8:766-70.
108. McMahon B.J., Parkinson A.J. Clinical significance and management when antibody to hepatitis B core antigen is the sole marker for HBV infection. *Viral Hepatitis Rev* 2000;6:229-36.
109. Wong V.C., Ip H.M., Reesink H.W., Lelie P.N. Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis-B vaccine and hepatitis-B immunoglobulin. *Lancet* 1984;1:921-6.
110. Burk R.D., Hwang L.Y., Ho G.Y.F., Shafritz D., Beasley R.P. Outcome of perinatal hepatitis B virus exposure is dependent on maternal virus load. *J Infect Dis* 1994;170:1418-23.
111. Harpaz R., Von Seidlein L., Averhoff F.M., Tormey M.P., Sinha S.D., Kotsopoulou K., Lambert S.B., et al. Transmission of hepatitis B virus to multiple patients from a surgeon without evidence of inadequate infection control. *N Engl J Med* 1996;334:549-54.
112. Gerberding J.L. The infected health care provider. *N Engl J Med* 1996;334:594-5.
113. CDC. Recommendations for preventing transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis B virus to patients during exposure-prone invasive procedures. *MMWR* 1991;40:RR-8:1-7.
114. Heyward W.L., Bender T.R., Lanier A.P., Francis D.P., McMahon B.J., Maynard J.E. Serologic markers of hepatitis B virus and alpha-fetoprotein levels preceding primary hepatocellular carcinoma in Alaskan Eskimos. *Lancet* 1982;2:889-891
115. Johnson P.J., Williams R. Serum alpha-fetoprotein estimations and doubling time in hepatocellular carcinoma: Influence of therapy and possible value in early detection. *J Nat Cancer Inst* 1980;64:1329-32.

116. Kaneko S., Unoura M., Kobayashi K. Early detection of hepatocellular carcinoma. In: Okuda K. and Tabor E., eds. *Liver Cancer*. New York: Churchill Livingstone 1997;393-406.
117. Sheu J.C., Sung J.L., Chen D.S., Yang P.M., Lai M.Y., Lee C.S., Hsu H.C., et al. Growth rate of asymptomatic hepatocellular carcinoma and its clinical implications. *Gastroenterology* 1985;89:259-66.
118. Tang Z.Y., Yang B.H., Zhou X.D. Primary prevention of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 1995;10:683-90.
119. McMahon B.J., Bulkow L., Harpster A., Snowball M., Lanier A., Sacco F., Dunaway E., et al. Screening for hepatocellular carcinoma in Alaska Natives infected with chronic hepatitis B: a 16-year population-based study. *Hepatology* 2000;32:842-6.
120. Lee C.S., Sheu J.C., Wang M., Hsu H.C. Long-term outcome after surgery for asymptomatic small hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 1996;83:330-3.
121. Mima S., Sekiya C., Kanagawa H., Kohyama H., Gotoh K., Mizuo H., Ijiri M., et al. Mass screening for hepatocellular carcinoma: experience in Hokkaido, Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 1994;9:361-655.
122. Sherman M., Peltekian K.M., Lee C. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American urban population. *Hepatology* 1995;22:432-7.
123. Sheu J.C., Sung J.L., Chen D.S., Lai M.Y., Wang T.H., Yu J.Y., Yang P.M. Early detection of hepatocellular carcinoma by real-time ultrasonography. *Cancer* 1985;56:660-6.
124. Dusheiko G.M., Hobbs K.E.F., Dick R., Burroughs A.K. Treatment of small hepatocellular carcinomas. *Lancet* 1992;340:285-8.
125. Mor E., Kasper R.T., Sheiner P., Schwartz M. Treatment of hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis in the era of liver transplantation. *Ann Intern Med* 1998;129:643-653.
126. Liu C.L., Fan S.T. Nonresectional therapies for hepatocellular carcinoma. *Am J Surg* 1997;173:358-365.
127. Murakami R., Yoshimatsu S., Yamashita Y., Matsukawa T., Takahashi M., Sagara K. Treatment of hepatocellular carcinoma: value of percutaneous microwave coagulation. *Am J Radiol* 1995;164:1159-64.
128. Matsuzaki Y., Osuga T., Saito Y., Chuganji Y., Tanaka N., Shoda J., Tsuji H., et al. A new, effective, and safe therapeutic option using proton irradiation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1994; 106:1032-41.
129. Gazelle G.S., Goldberg S.N., Solbiati L., Livraghi T. Tumor ablation with radio-frequency energy. *Radiology* 2000;217:633-46.
130. Zoli M., Magalotti D., Bianchi G., Gueli C., Marchesini G., Pisi E. Efficacy of a surveillance program for early detection of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1996;78:977-85.
131. Oka H., Kurioka N., Kim K., Kanno T., Kuroki T., Mizoguchi Y., Kobayashi K. Prospective study of early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1990;12:680-7.
132. Cottone M., Turri M., Caltagirone M., Parisi P., Orlando A., Fiorentino G., Virdone R., et al. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with Child's A cirrhosis: an 8 year prospective study by ultrasound and alpha-fetoprotein. *J Hepatol* 1994;21:1029-34.
133. Colombo M., de Franchis R., Del Ninno, Sangiovanni A., De Fazio C., Tommasini M., Donato M.F., et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1991;325:675-80.
134. Tanaka S., Kitamura T., Nakanishi K., Okuda S., Yamazaki H., Hiyama T., Fujimoto I. Effectiveness of periodic checkup by ultrasonography for the early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1990;66:2210-4.
135. Fujiyama S., Izuno K., Gohshi K., Shibata J., Sato T. Clinical usefulness of Des- $\gamma$ -carboxy prothrombin in early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Science* 1991;36:1787-92.
136. Tanabe Y., Ohnishi K., Nomura F., Iida S. Plasma abnormal prothrombin levels in patients with small hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1988;83:1386-9.

137. Tsai S.I., Huang G.T., Yang P.M., Sheu J.C., Sung J.L., Chen D.S. Plasma Des- $\gamma$ -carboxy prothrombin in early stage of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1990;11:481-7.
138. Xu K., Meng X.Y., Wu J.W., Shen B., Shi Y.C., Wei Q. Diagnostic value of serum  $\gamma$ -glutamyl transferase isoenzyme for hepatocellular carcinoma: a 10-year study. *Am J Gastroenterology* 1992;87:991-5.
139. Takahashi H., Saibara T., Iwamura I., Tomita A., Maeda T., Onishi S., Yamamoto Y., et al. Serum  $\alpha$ -L-fucosidase activity and tumor size in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1994;19:1414-7.
140. Giardina M.G., Matarazzo M., Morante R., Lucariello A., Varriale A., Guardasole V., De Marco G. Serum  $\alpha$ -L-fucosidase activity and early detection of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1998;83:2468-74.
141. Mita Y., Aoyagi Y., Yanagi M., Suda T., Suzuki Y., Asakura H. The usefulness of determining Des- $\gamma$ -carboxy prothrombin by sensitive enzyme immunoassay in the early diagnosis of patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1998;82:1643-8.
142. Nomura F., Ishijima M., Kuwa K., Tanaka N., Nakai T., Ohnishi K. Serum Des-gamma-carboxy prothrombin levels determined by a new generation of sensitive immunoassays in patients with small-sized hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1999;94:650-4.
143. Yuen M.F., Cheng C.C., Lauder I.J., Lam S.K., Ooi C.G.C., Lai C.L. Early detection of hepatocellular carcinoma increases the chance of treatment: Hong Kong experience. *Hepatology* 2000;31:330-5.
144. Solmi L., Primerano A.M.M., Gandolfi L. Ultrasound follow-up of patients at risk for hepatocellular carcinoma: Results of a prospective study on 360 cases. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1189-94.
145. Kang J.Y., Lee T.P., Yap I., Lun K.C. Analysis of cost-effectiveness of different strategies for hepatocellular carcinoma screening in hepatitis B virus carriers. *J Gastroenterol Hepatol* 1992;7:463-8.
146. Mark D.B., Hiattky M.A., Califf R.M., Naylor C.D., Lee K.L., Armstrong P.W., Barbash G., et al. Cost effectiveness of thrombolytic therapy with tissue plasminogen activator as compared with streptokinase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;332:1418-24.
147. Wong D.K., Cheung A.M., O'Rourke K., Naylor C.D., Detsky A.S., Heathcote J. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Ann Intern Med* 1993;119:312-23.
148. Brook M.G., Karayiannis P., Thomas H.C. Which patients with chronic hepatitis B virus infection will respond to alpha-interferon therapy? *Hepatology* 1989;10:761-3.
149. Perrillo R.P., Schiff E.R., Davis G.L., Bodenheimer H.C., Jr., Lindsay K., Payne J., Dienstag J.L., 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.
150. Lok A.S., Wu P.C., Lai C.L., Lau J.Y., Leung E.K., Wong L.S., Ma O.C., et al. A controlled trial of interferon with or without prednisone priming for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1992;102:2091-7.
151. Lai C.L., Lok A.S., Lin H.J., Wu P.C., Yeoh E.K., Yeung C.Y. Placebo-controlled trial of recombinant alpha 2-interferon in Chinese HBsAg-carrier children. *Lancet* 1987;2:877-80.
152. Lai C.L., Lin H.J., Lau J.N., Lok A.S., Wu P.C., Chung H.T., Wong L.K., et al. Effect of recombinant alpha 2 interferon with or without prednisone in Chinese HBsAg carrier children. *Q J Med* 1991;78:155-63.
153. Lok A.S., Lai C.L., Wu P.C., Leung E.K. Long-term follow-up in a randomised controlled trial of recombinant alpha 2-interferon in Chinese patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet* 1988;2:298-302.
154. Gregorio G.V., Jara P., Hierro L., Diaz C., de la Vega A., Vegnente A., Iorio R., et al. Lymphoblastoid interferon alfa with or without steroid pretreatment in children with chronic hepatitis B: a multicenter controlled trial. *Hepatology* 1996;23:700-7.

155. Sokal E.M., Conjeevaram H.S., Roberts E.A., Alvarez F., Bern E.M., Goyens P., Rosenthal P., et al. Interferon alfa therapy for chronic hepatitis B in children: a multinational randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1998;114:988-95.
156. Jara P., Bortolotti F. Interferon-alpha treatment of chronic hepatitis B in childhood: a consensus advice based on experience in European children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:163-70.
157. Torre D., Tambini R. Interferon-alpha therapy for chronic hepatitis B in children: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 1996;23:131-7.
158. Lampertico P., Del Ninno E., Manzin A., Donato M.F., Rumi M.G., Lunghi G., Morabito A., et al. A randomized, controlled trial of a 24-month course of interferon alfa 2b in patients with chronic hepatitis B who had hepatitis B virus DNA without hepatitis B e antigen in serum. *Hepatology* 1997;26:1621-5.
159. Fattovich G., Farci P., Rugge M., Brollo L., Mandas A., Pontisso P., Giustina G., et al. A randomized controlled trial of lymphoblastoid interferon-alpha in patients with chronic hepatitis B lacking HBeAg. *Hepatology* 1992;15:584-9.
160. Hadziyannis S., Bramou T., Makris A., Moussoulis G., Zignego L., Papaioannou C. Interferon alfa-2b treatment of HBeAg negative/serum HBV DNA positive chronic active hepatitis type B. *J Hepatol* 1990;11(Suppl. 1):S133-S136.
161. Pastore G., Santantonio T., Milella M., Monno L., Mariano N., Moschetta R., Pollice L. Anti-HBe-positive chronic hepatitis B with HBV-DNA in the serum response to a 6-month course of lymphoblastoid interferon. *J Hepatol* 1992;14:221-5.
162. Oliveri F., Santantonio T., Bellati G., Colombatto P., Mels G.C., Carriero L., Dastoli G., et al. Long term response to therapy of chronic anti-HBe-positive hepatitis B is poor independent of type and schedule of interferon. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1366-72.
163. Papatheodoridis G.V., Manesis E., Hadziyannis S.J. Long-term follow up after initial response to interferon therapy in patients with HBeAg negative chronic hepatitis B (abstract). *Hepatology* 2000;32:378A.
164. Papatheodoridis G.V., Manesis E., Hadziyannis S.J. The long-term outcome of interferon-alfa treated and untreated patients with HBeAg negative chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2001;34:306-13.
165. Carreno V., Marcellin P., Hadziyannis S., Salmeron J., Diago M., Kitis G.E., Vafiadis I., et al. Retreatment of chronic hepatitis B e antigen-positive patients with recombinant interferon alfa-2a. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *Hepatology* 1999;30:277-82.
166. Perrillo R., Tamburro C., Regenstein F., Balart L., Bodenheimer H., Silva M., Schiff E., et al. Low-dose, titratable interferon alfa in decompensated liver disease caused by chronic infection with hepatitis B virus. *Gastroenterology* 1995;109:908-16.
167. Hoofnagle J.H., Di Bisceglie A.M., Waggoner J.G., Park Y. Interferon alfa for patients with clinically apparent cirrhosis due to chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1993;104:1116-21.
168. Saracco G., Mazzella G., Rosina F., Cancellieri C., Lattore V., Raise E., Rocca G., et al. A controlled trial of human lymphoblastoid interferon in chronic hepatitis B in Italy. *Hepatology* 1989;10:336-41.
169. Scully L.J., Shein R., Karayiannis P., McDonald J.A., Thomas H.C. Lymphoblastoid interferon therapy of chronic HBV infection. A comparison of 12 vs. 24 weeks of thrice weekly treatment. *J Hepatol* 1987;5:51-8.
170. Janssen H.L., Gerken G., Carreno V., Marcellin P., Naoumov N.V., Craxi A., Ring-Larsen H., et al. Interferon alfa for chronic hepatitis B infection: increased efficacy of prolonged treatment. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *Hepatology* 1999;30:238-43.
171. Cohard M., Poynard T., Mathurin P., Zarski J.P. Prednisone-interferon combination in the treatment of chronic hepatitis B: direct and indirect meta-analysis. *Hepatology* 1994;20:1390-8.

172. Krogsgaard K., Marcellin P., Trepo C., Berthelot P., Sanchez-Tapias J.M., Bassendine M., Tran A., et al. Prednisolone withdrawal therapy enhances the effect of human lymphoblastoid interferon in chronic hepatitis B. INTERPRED Trial Group. *J Hepatol* 1996;25:803-13.
173. Wong J.B., Koff R.S., Tine F., Pauker S.G. Cost-effectiveness of interferon-alpha 2b treatment for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Ann Intern Med* 1995;122:664-75.
174. Lok A.S., Chung H.T., Liu V.W., Ma O.C. Long-term follow-up of chronic hepatitis B patients treated with interferon alfa. *Gastroenterology* 1993;105:1833-8.
175. Korenman J., Baker B., Waggoner J., Everhart J.E., Di Bisceglie A.M., Hoofnagle J.H. Long-term remission of chronic hepatitis B after alpha-interferon therapy. *Ann Intern Med* 1991;114:629-34.
176. Krogsgaard K. The long-term effect of treatment with interferon-alpha 2a in chronic hepatitis B. The Long-Term Follow-up Investigator Group. The European Study Group on Viral Hepatitis (EUROHEP). Executive Team on Anti-Viral Treatment. *J Viral Hepat* 1998;5:389-97.
177. Carreno V., Castillo I., Molina J., Porres J.C., Bartolome J. Long-term follow-up of hepatitis B chronic carriers who responded to interferon therapy. *J Hepatol* 1992;15:102-6.
178. Fong T.L., Di Bisceglie A.M., Gerber M.A., Waggoner J.G., Hoofnagle J.H. Persistence of hepatitis B virus DNA in the liver after loss of HBsAg in chronic hepatitis B. *Hepatology* 1993;18:1313-8.
179. Bortolotti F., Jara P., Barbera C., Gregorio G.V., Vegnente A., Zancan L., Hierro L., et al. Long term effect of alpha interferon in children with chronic hepatitis B. *Gut* 2000;46:715-8.
180. Dienstag J.L., Schiff E.R., Wright T.L., Perrillo R.P., Hann H.W., Goodman Z., Growther L., et al. Lamivudine as Initial Treatment for Chronic Hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999;341:1256-63.
181. Lai C.L., Chien R.N., Leung N.W., Chang T.T., Guan R., Tai D.I., Ng K.Y., et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:61-8.
182. Schalm S.W., Heathcote J., Cianciara J., Farrell G., Sherman M., Willems B., Dhillon A., et al. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomised trial. *Gut* 2000;46:562-8.
183. Liaw Y.F., Leung N.W.Y., Chang T.T., Guan R., Tai D.I., Ng K.Y., Chien R.N., et al. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2000;119:172-80.
184. Leung N.W.Y., Lai C.L., Chang T.T., Guan R., Lee C.M., Ng K.Y., Wu P.C., 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;33:1527-32.
185. Chang T.T., Lai C.L., Liaw Y.F., Guan R., Lim S.G., Lee C.M., Ng K.Y., et al. Incremental increases in HBeAg seroconversion and continued ALT normalization in Asian chronic HBV (CHB) patients treated with lamivudine for four years (abstract). *Antiviral Therapy* 2000;5(Suppl. 1):44.
186. Chien R.N., Liaw Y.F., Atkins M. Pretherapy alanine transaminase level as a determinant for hepatitis B e antigen seroconversion during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. Asian Hepatitis Lamivudine Trial Group. *Hepatology* 1999;30:770-4.
187. Perrillo R.P., Schalm S.W., Schiff E.R., Brown N.A., Woessner M.A., Sullivan M. Predictors of HBsAg seroconversion in chronic hepatitis B patients treated with lamivudine (abstract). *Hepatology* 1999;30:317A.
- 187a. Sokal E.M., Kelly D., Mizerski J., Badia I., Areias J., Schwarz K., Little N., Bell S., Greensmith M.J., Jonas M. An international double-blind placebo-controlled trial of lamivudine in 286 children with chronic hepatitis B (CHB). *J Hepatol* 2001;34(suppl. 1):23A.
188. Tassopoulos N.C., Volpes R., Pastore G., Heathcote J., Buti M., Goldin R.D., Hawley S., et al. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative/hepatitis B virus DNA-

- positive (precore mutant) chronic hepatitis B. Lamivudine Precore Mutant Study Group. *Hepatology* 1999;29:889-96.
189. Santantonio T., Mazzola M., Iacovazzi T., Miglietta A., Guastadisegni A., Pastore G. Long-term follow-up of patients with anti-HBe/HBV DNA-positive chronic hepatitis B treated for 12 months with lamivudine. *J Hepatol* 2000;32:300-6.
  190. Lok A.S.F., Hussain M., Cursano C., Margotti M., Gramenzi A., Grazi G.L., Jovine E., et al. Evolution of hepatitis B virus polymerase gene mutations in hepatitis B e antigen-negative patients receiving lamivudine therapy. *Hepatology* 2000;32:1145-53.
  191. Hadziyannis S.J., Papatheodoridis G.V., 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;32:847-51.
  192. Lau D.T., Khokhar M.F., Doo E., Ghany M.G., Herion D., Park Y., Kleiner D.E., et al. Long-term therapy of chronic hepatitis B with lamivudine. *Hepatology* 2000;32:828-34.
  193. Rizzetto M., Volpes R., Smedile A. Response of pre-core mutant chronic hepatitis B infection to lamivudine. *J Med Virol* 2000;61:398-400.
  194. Tassopoulos N.C., Volpes R., Pastore G., Heathcote J., Buti M., Gray D.F., Barber J., et al. Post lamivudine treatment follow-up of patients with HBeAg negative chronic hepatitis B (abstract). *J Hepatol* 1999;30(suppl. 1):117.
  195. Schiff E., Karayalcin S., Grimm I., Perrillo R., Dienstag J., Husa P., Schalm S., et al. A placebo controlled study of lamivudine and interferon alpha 2b in patients with chronic hepatitis B who previously failed interferon therapy (abstract). *Hepatology* 1998;28:388A.
  196. Perrillo R.P., Wright T., Rakela J., Levy G., Schiff E., Gish R., Martin P., et al. A multicenter United States-Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;33:424-32.
  197. Villeneuve J.P., Condreay L.D., Willems B., Pomier-Layrargues G., Fenyves D., Bilodeau M., Leduc R., et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000;31:207-10.
  198. Yao F.Y., Bass N.M. Lamivudine treatment in patients with severely decompensated cirrhosis due to replicating hepatitis B infection. *J Hepatol* 2000;33:301-7.
  199. Fontana R.J., Perrillo R., Hann H.W.L., Wright T., Rakela J., Bacon B.R., Anshuetz G., et al. Determinants of survival in 133 patients with decompensated chronic hepatitis B treated with lamivudine (abstract). *Hepatology* 2000;32:221A.
  200. Schiff E., Cianciara J., Karayalcin S., Kowdley K., Woesner M., McMullen S., Pearce M., et al. Durable HBeAg and HBsAg seroconversion after lamivudine for chronic hepatitis B (abstract). *J Hepatol* 2000;32(Suppl. 2):99.
  201. Song E.C., Suh D.J., Lee H.C., Chung Y.H., Lee Y.S. Hepatitis B e antigen seroconversion after lamivudine therapy is not durable in patients with chronic hepatitis B in Korea. *Hepatology* 2000;32:803-6.
  202. Alien M.I., Deslauriers M., Andrews C.W., Tipples G.A., Walters K.A., Tyrrell D.L., Brown N., et al. Identification and characterization of mutations in hepatitis B virus resistant to lamivudine. Lamivudine Clinical Investigation Group. *Hepatology* 1998;27:1670-7.
  203. Stuyver L.J., Locarnini S.A., Lok A., Richman D.D., Carman W.F., Dienstag J.L., Schinazi R.F., et al. Nomenclature for antiviral-resistant human hepatitis B virus mutations in the polymerase region. *Hepatology* 2001;33:751-7.
  204. Liaw Y.F., Chien R.N., Yeh C.T., Tsai S.L., Chu C.M. Acute exacerbation and hepatitis B virus clearance after emergence of YMDD motif mutation during lamivudine therapy. *Hepatology* 1999;30:567-72.
  205. Bartholomew M.M., Jansen R.W., Jeffers L.J., Reddy K.R., Johnson L.C., Bunzendahl H., Condreay L.D., et al. Hepatitis-B-virus resistance to lamivudine given for recurrent infection after orthotopic liver transplantation. *Lancet* 1997;349:20-2.

206. Tipples G.A., Ma M.M., Fischer K.P., Bain V.G., Kneteman N.M., Tyrrell D.L. Mutation in HBV RNA-dependent DNA polymerase confers resistance to lamivudine in vivo. *Hepatology* 1996;24:714-7.
207. Melegari M., Scaglioni P.P., Wands J.R. Hepatitis B virus mutants associated with 3TC and famciclovir administration are replication defective. *Hepatology* 1998;27:628-33.
208. Ono-Nita S.K., Kato N., Shiratori Y., Masaki T., Lan K.H., Carrilho F.J., Omata M. YMDD motif in hepatitis B virus DNA polymerase influences on replication and lamivudine resistance: A study by in vitro full-length viral DNA transfection. *Hepatology* 1999;29:939-45.
209. Dienstag J.L., Perrillo R.P., Schiff E.R., Bartholomew M., Vicary C., Rubin M. A preliminary trial of lamivudine for chronic hepatitis B infection. *N Engl J Med* 1995;333:1657-61.
210. Lai C.L., Ching C.K., Tung A.K., Li E., Young J., Hill A., Wong B.C., et al. Lamivudine is effective in suppressing hepatitis B virus DNA in Chinese hepatitis B surface antigen carriers: a placebo-controlled trial. *Hepatology* 1997;25:241-4.
211. Honkoop P., de Man R.A., Niesters H.G., Zondervan P.E., Schalm S.W. Acute exacerbation of chronic hepatitis B virus infection after withdrawal of lamivudine therapy. *Hepatology* 2000;32:635-9.
212. de Man R.A., Marcellin P., Habal F., Desmond P., Wright T., Rose T., Jurewicz R., et al. A randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficacy of 12-month famciclovir treatment in patients with chronic hepatitis B e antigen-positive hepatitis B. *Hepatology* 2000;32:413-7.
213. Aye T.T., Bartholomeusz A., Shaw T., Bowden S., Breschkin A., McMillan J., Angus P., et al. Hepatitis B virus polymerase mutations during antiviral therapy in a patient following liver transplantation. *J Hepatol* 1997;26:1148-53.
214. Heathcote E.J., Jeffers L., Wright T., Sherman M., Perrillo R., Sacks S., Carithers R., et al. Loss of serum HBV DNA and HBeAg and seroconversion following short-term (12 weeks) adefovir dipivoxil therapy in chronic hepatitis B: two placebo controlled phase II studies (abstract). *Hepatology* 1998;28:317A.
215. Xiong X., Flores C., Yang H., Toole J.J., Gibbs C.S. Mutations in hepatitis B DNA polymerase associated with resistance to lamivudine do not confer resistance to adefovir in vitro. *Hepatology* 1998;28:1669-73.
216. Perrillo R., Schiff E., Yoshida E., Statler A., Hirsch K., Wright T., Gutfreund K., et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B mutants. *Hepatology* 2000;32:129-34.
217. Gish R.G., Leung N.W.Y., Wright T.L., Trinh H., Robertson A.T., Harris J.J., Delehanty J.T., et al. Anti-hepatitis B virus (HBV) activity and pharmacokinetics of FTC in a 2 month trial in HBV infected patients (abstract). *Gastroenterology* 1999;116:A1216.
218. de Man R., Wolters L., Nevens F., Chua D., Sherman M., Lai C.L., Thomas N., et al. A study of oral entecavir given for 28 days in both treatment-naive and pre-treated subjects with chronic hepatitis (abstract). *Hepatology* 2000;32:376A.
219. Ono-Nita S.K., Kato N., Shiratori Y., Yoshida H., Kato J., Goto T., Schinazi R.F., et al. Influence of B domain mutation (L528M) of the hepatitis B virus polymerase on replication ability and resistance to nucleoside analogues (abstract). *Hepatology* 2000;32:393A.
220. Andreone P., Cursaro C., Gramenzi A., Zavaglizi C., Rezakovic I., Altomare E., Severini R., et al. A randomized controlled trial of thymosin-alpha 1 versus interferon alfa treatment in patients with hepatitis B e antigen antibody- and hepatitis B virus DNA-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 1996;24:774-7.
221. Chien R.N., Liaw Y.F., Chen T.C., Yeh C.T., Sheen I.S. Efficacy of thymosin alpha 1 in patients with chronic hepatitis B: a randomized, controlled trial. *Hepatology* 1998;27:1383-7.
222. Mutchnick M.G., Lindsay K.L., Schiff E.R., Cummings G.D., Appelman H.D., Peleman R.R., Silva M., et al. Thymosin alpha 1 treatment of chronic hepatitis B: results of a phase III

- multicentre, randomized, double-blind and placebo-controlled study. *J Viral Hepat* 1999;6:397-403.
223. Zavaglia C., Severini R., Tinelli C., Franzone J.S., Airoidi A., Tempini S., Bettale G., et al. A randomized, controlled study of thymosin-alpha 1 therapy in patients with anti-HBe, HBV-DNA-positive chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci* 2000;45:690-6.
224. Lau G.K., Tsiang M., Hou J., Yuen S., Carman W.F., Zhang L., Gibbs C.S., et al. Combination therapy with lamivudine and famciclovir for chronic hepatitis B-infected Chinese patients: a viral dynamics study. *Hepatology* 2000;32:394-9.
225. Rosina F., Pintus C., Meschievitz C., Rizzetto M. A randomized controlled trial of a 12-month course of recombinant human interferon-alpha in chronic delta (type D) hepatitis: a multicenter Italian study. *Hepatology* 1991;13:1052-6.
226. Farci P., Mandas A., Coiana A., Lai M.E., Desmet V., Van Eyken P., Gibo Y., et al. Treatment of chronic hepatitis D with interferon alfa-2a. *N Engl J Med* 1994;330:88-94.
227. Farci P., Chessa L., Peddis G., Strazzera R., Pascariello E., Scioscia R., Lai M.E., et al. Influence of alfa interferon on the natural history of chronic hepatitis D: dissociation of histologic and virologic response (abstract). *Hepatology* 2000;32:222A.
228. Lau D.T., Doo E., Park Y., Kleiner D.E., Schmid P., Kuhns M.C., Hoofnagle J.H. Lamivudine for chronic delta hepatitis. *Hepatology* 1999;30:546-9.

Таблица 1. Категории оценки качества доказательств, на которых основаны предлагаемые рекомендации

Категория	Определение
<i>I</i>	Доказательства получены из нескольких хорошо организованных рандомизированных контролируемых клинических исследований, в каждом из которых была использована статистически достоверная выборка
<i>II</i>	Доказательства получены как минимум из одного крупного хорошо организованного клинического исследования с/без рандомизации; из исследований на больших группах населения или контролируемых аналитических исследований; или из хорошо организованного мета-анализа
<i>III</i>	Доказательства основаны на клиническом опыте или получены из описательных исследований или официальных докладов экспертных комитетов
<i>IV</i>	Доказательства получены из неуточненных источников

Примечание: приведенные определения качества доказательств являются модифицированными *Комитетом по созданию практических рекомендаций Американского общества по изучению заболеваний печени* категориями, взятыми из стандартов качества, разработанных *Американским обществом по инфекционным болезням* [2].

Таблица 2. Частота выявления серологических маркеров HBV-инфекции в группах населения, подлежащих скринингу на HBV-инфекцию

Группа населения	Частота выявления серологических маркеров HBV-инфекции, %	
	HBsAg	Любой маркер
Лица, родившиеся в эндемичных регионах	13	70-85
Гомосексуалисты	6	35-80
Внутривенные наркоманы	7	60-80
Пациенты на гемодиализе	3-10	20-80
ВИЧ-инфицированные	8-11	89-90
Беременные (США)	0,4-1,5	
Члены семьи, лица, совместно проживающие и лица, имевшие половые контакты с пациентами с HBV-инфекцией	3-6	30-60

Таблица 3. Основные клинические термины и определения, связанные с HBV-инфекцией

<p><b>Определения</b></p> <p><i>Хронический гепатит В</i> Хроническое воспалительно-некротическое заболевание печени, связанное с персистирующей инфекцией, вызванной вирусом гепатита В. Хронический гепатит В подразделяется на HBeAg-положительный и HBeAg-негативный гепатит В.</p> <p><i>“Носительство HBsAg”</i> Персистирующая HBV-инфекция печени без выраженного воспалительно-некротического процесса.</p> <p><i>Разрешившийся гепатит В</i> Перенесенная HBV-инфекция с отсутствием в дальнейшем вирусологических, биохимических или гистологических доказательств активности вирусной инфекции или патологического процесса в печени.</p> <p><i>Обострение или рецидив гепатита В</i> Периодическое повышение уровня печеночных аминотрансфераз более чем в 10 раз по сравнению с верхней границей нормы и более чем в 2 раза по сравнению с исходным уровнем.</p> <p><i>Реактивация гепатита В</i> Повторное развитие воспалительно-некротического процесса в печени у пациентов, находившихся в фазе “носительства HBsAg”, или перенесших гепатит В.</p> <p><i>Элиминация HBeAg</i> Исчезновение HBeAg из крови у ранее HBeAg-положительных пациентов.</p> <p><i>Сероконверсия HBeAg</i> Исчезновение HBeAg и появление анти-HBe в крови у ранее HBeAg-положительных и анти-HBe-негативных пациентов, сопровождающееся снижением уровня HBV ДНК <math>&lt;10^5</math> копий/мл.</p> <p><i>Реверсия HBeAg</i> Повторное появление в крови HBeAg у ранее HBeAg-негативных и анти-HBe-положительных пациентов.</p>
<p><b>Диагностические критерии</b></p> <p><i>Хронический гепатит В</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Наличие в крови HBsAg более 6 месяцев</li> <li>2. Уровень HBV ДНК в сыворотке крови <math>&gt;10^5</math> копий/мл</li> <li>3. Постоянно или периодически повышенный уровень АЛТ/АСТ в сыворотке крови</li> <li>4. Гистологическая картина хронического гепатита по данным биопсии печени (гистологический индекс активности воспалительно-некротического процесса в печени <math>\geq 4</math>)<sup>1</sup></li> </ol> <p><i>“Носительство HBsAg”</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Наличие в крови HBsAg более 6 месяцев</li> <li>2. Отсутствие в крови HBeAg и наличие анти-HBe</li> <li>3. Уровень HBV ДНК в сыворотке крови <math>&lt;10^5</math> копий/мл</li> <li>4. Нормальный уровень АЛТ/АСТ в сыворотке крови при повторном определении</li> <li>5. Отсутствие гистологической картины гепатита по данным биопсии печени (гистологический индекс активности воспалительно-некротического процесса в печени <math>&lt;4</math>)<sup>1</sup></li> </ol> <p><i>Разрешившийся гепатит В</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Перенесенный острый или хронический гепатит В в анамнезе или наличие в крови анти-HBc <math>\pm</math> анти-HBs</li> <li>2. Отсутствие в крови HBsAg</li> <li>3. Отсутствие HBV ДНК в сыворотке крови<sup>2</sup></li> <li>4. Нормальный уровень АЛТ в сыворотке крови</li> </ol>

<sup>1</sup> Необязательный критерий

<sup>2</sup> Очень низкие уровни HBV ДНК могут определяться высокочувствительным методом ПЦР

Таблица 4. **Обследование пациентов с хронической HBV-инфекцией**

**Первичное обследование**

Анамнез и физическое обследование

Лабораторные методы исследования, позволяющие оценить характер процесса в печени – развернутый общий анализ крови с определением количества тромбоцитов, определение активности ферментов печеночного комплекса, протромбиновое время

Методы определения репликативной активности HBV – определение в крови HBeAg/анти-HBe, HBV ДНК

Методы обследования, позволяющие исключить другие причины заболевания печени – определение в крови анти-HCV, анти-HDV

Методы, используемые для скрининга на ГЦК – тест на  $\alpha$ -фетопротеин; УЗИ у пациентов группы высокого риска

Биопсия печени с целью определения степени активности и стадии процесса – у пациентов, соответствующих критериям хронического гепатита

**Приблизительный план дальнейшего наблюдения пациентов, не нуждающихся в лечении**

*Пациенты с HBeAg-позитивным хроническим гепатитом В, содержанием в крови HBV ДНК  $>10^5$  копий/мл и нормальным уровнем АЛТ в сыворотке крови*

Определение уровня АЛТ каждые 3-6 месяцев

При повышении уровня АЛТ более чем в 1-2 раза по сравнению с верхней границей нормы – повторный контроль уровня АЛТ каждые 1-3 месяца

При повышении уровня АЛТ более чем в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы в течение 3-6 месяцев, наличии HBeAg в крови и содержания HBV ДНК в сыворотке крови  $>10^5$  копий/мл – рассмотреть вопрос о проведении биопсии печени и назначении лечения

Проведение скрининга на ГЦК в группах риска

*Пациенты в фазе “носительства HBsAg”*

Определение уровня АЛТ каждые 6-12 месяцев

При повышении уровня АЛТ более чем в 1-2 раза по сравнению с верхней границей нормы – определить концентрацию HBV ДНК в сыворотке крови и исключить другие причины заболевания печени

Проведение скрининга на ГЦК в группах риска

Таблица 5. Сравнительная характеристика методов количественного определения HBV ДНК [25]

Название метода (производитель)	Объем образца	Чувствительность <sup>1</sup>		Линейность, копий/мл	Определяемые генотипы	Коэффициент вариации
		пг/мл	копий/мл			
Branched DNA (Bayer)	10 мкл	2,1	$7 \times 10^5$	$7 \times 10^5 - 5 \times 10^9$	A, B, C, D, E, F	6-15%
Hybrid capture (Digene)	30 мкл 1 мкл	0,5 0,02	$1,4 \times 10^5$ $5 \times 10^3$	$2 \times 10^5 - 1 \times 10^9$ $5 \times 10^3 - 3 \times 10^6$	A, B, C, D	10-15%
Liquid hybridization (Abbott)	100 мкл	1,6	$4,5 \times 10^5$ $[8 \times 10^6]^2$	$5 \times 10^5 - 1 \times 10^{10}$	Генотип D определяется лучше, чем генотип A	12-22%
PCR-Amplicor (Roche)	50 мкл	0,001	$4 \times 10^2$	$4 \times 10^2 - 1 \times 10^7$ Cobas: - $10^5$ Taqman: - $10^{10}$	(A), B, C, D, E	14-44%
Molecular Beacons	10-50мкл	-	<50	$50 - 1 \times 10^9$	A-F	5-10%

<sup>1</sup> 1 пг HBV ДНК = 283000 копиям ( $\sim 3 \times 10^5$  вирусных геномов)

<sup>2</sup> Скорректированный порог выявления

Таблица 6. Типы ответов на противовирусную терапию при хроническом гепатите В

<p><b>Тип</b></p> <p><i>Биохимический (БО)</i></p> <p><i>Вирусологический (ВО)</i></p> <p><i>Гистологический (ГО)</i></p> <p><i>Полный (ПО)</i></p>	<p>Снижение уровня АЛТ в сыворотке крови до нормальных значений</p> <p>Снижение концентрации HBV ДНК в сыворотке крови до уровня, не определяемого неамплификационными методами (<math>&lt;10^5</math> копий/мл) и исчезновение из крови HBeAg у ранее HBeAg-позитивных пациентов</p> <p>Снижение гистологического индекса активности как минимум на 2 балла по сравнению с индексом до начала лечения</p> <p>Соответствие критериям биохимического и вирусологического ответов и отсутствие в крови HBsAg</p>
<p><b>По срокам оценки</b></p> <p>На фоне терапии</p> <p><i>Во время терапии</i></p> <p><i>По окончании терапии</i></p> <p>Стойкий</p> <p><i>Стойкий (СО-6)</i></p> <p><i>Стойкий (СО-12)</i></p>	<p>Во время лечения</p> <p>Сохраняется на протяжении всего курса лечения</p> <p>В конце определенного курса лечения</p> <p>После завершения терапии</p> <p>Через 6 месяцев после прекращения терапии</p> <p>Через 12 месяцев после прекращения терапии</p>

Таблица 7. Ответ на противовирусную терапию интерфероном и ламивудином у пациентов с HBeAg-положительным хроническим гепатитом В

	Интерферон		Ламивудин	
	12-24 недели	Контрольная группа	52 недели	Контрольная группа
Исчезновение из крови HBV ДНК	37%	17%		
Исчезновение из крови HBeAg	33%	12%	17-32%	6-11%
Сероконверсия HBeAg	Разница составляет 18%		16-18%	4-6%
Исчезновение из крови HBsAg	7,8%	1,8%	<1%	0
Нормализация уровня АЛТ	Разница составляет 23%		41-72%	7-24%
Улучшение гистологической картины печени			49-56%	23-25%

Таблица 8. Рекомендации по лечению хронического гепатита В

<b>HBsAg</b>	<b>HBV ДНК<sup>1</sup></b>	<b>АЛТ</b>	<b>Тактика лечения</b>
+	+	Выше нормы менее чем в 2 раза	Низкая эффективность терапии как ИФН-α, так и ламивудином. Наблюдение пациента, рассмотрение вопроса о назначении терапии при повышении уровня АЛТ в сыворотке крови
+	+	Выше нормы более чем в 2 раза	Терапия ИФН-α или ламивудином. У пациентов с отсутствием ответа на терапию ИФН-α, и пациентов, имеющих противопоказания к применению ИФН-α, препаратом выбора является ламивудин
-	+	Выше нормы более чем в 2 раза	Терапия ИФН-α или ламивудином. Требуется длительный курс лечения.
-	-	Выше нормы менее чем в 2 раза	Лечение не требуется
+/-	+	Цирроз печени	Компенсированный: терапия ИФН-α (требует тщательного наблюдения) или ламивудином Декомпенсированный: терапия ламивудином. Оптимальная продолжительность лечения не установлена. Показана трансплантация печени.
+/-	-	Цирроз печени	Компенсированный: наблюдение пациента Декомпенсированный: трансплантация печени.

<sup>1</sup> Концентрация HBV ДНК >10<sup>5</sup> копий/мл. Это значение выбрано произвольно и может быть ниже для пациентов с HBsAg-негативным хроническим гепатитом В и пациентов с декомпенсированным циррозом печени.