

УДК [616.36-002.2-022:578.891]-07

## 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, Анн-Арбор, Мичиган, США

<sup>2</sup>Программа по изучению вирусного гепатита, Медицинский центр Аляски и Программа арктических исследований, Центр по контролю и профилактике заболеваний, Анкоридж, 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 в помощь врачам-клиницистам и другим медицинским работникам в диагностике и ведении пациентов с хронической инфекцией, вызванной *вирусом гепатита В (HBV)*. Они разработаны в целях оптимизации подходов 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 совершенст-

воваться по мере поступления новых данных.

Настоящие практические рекомендации 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, получены в результате анализа литературы, касающейся особенностей естественного течения, диагностики и лечения хронического гепатита В.

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 табл. 1 [2].

#### Введение

В настоящее время во всем мире насчитывается 350 млн человек с хронической HBV-инфекцией [3]. В США зарегистрировано 1,25 млн носителей HBV, являющихся, по определению, «лицами, у которых на протяжении более чем 6 мес в сыворотке крови обнаруживается HBsAg» [4, 5]. Носители HBV представляют собой группу высокого риска развития цирроза печени, печеночной недостаточности и *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК) [6]. Несмотря на то что у большинства пациентов с HBV-

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

Категория	Определение
I	Доказательства получены из нескольких хорошо организованных рандомизированных контролируемых клинических исследований, в каждом из которых использована статистически достоверная выборка
II	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 метаанализа
III	Доказательства основаны на клиническом опыте или получены из описательных исследований или официальных докладов экспертных комитетов
IV	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].

инфекцией не возникает осложнений, характерных для хронического гепатита В, однако у 15–40% из них в определенные периоды жизни развиваются тяжелые нарушения функции 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**

HBV принадлежит к семейству гепаднавирусов. Геном HBV представляет собой релаксированную кольцевую частично двухцепочечную молекулу ДНК размером приблизительно в 3200 пар оснований. В его составе имеются 4 частично перекрывающиеся открытые рамки считывания, кодирующие синтез антигенов оболочки (ре S/S), белков сердцевины, или нуклеокапсида вируса (ре core/core), маркер синтеза ДНК-полимеразы и синтез протеина X [8, 9].

Открытая рамка считывания ре S/S кодирует синтез боль-

ших, средних и малых поверхностных протеинов. Открытая рамка считывания ре core/core транслируется в ре core полипептид, который в дальнейшем модифицируется в растворимый белок – HBeAg (*e-антиген HBV*), и нуклеокапсидный белок – HBcAg (*сердцевинный антиген HBV*). Установлено, что мутации core promoter и рамки считывания ре core 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, участвует в процессе канцерогенеза печени.

Цикл репликации HBV начинается с прикрепления вириона к поверхности гепатоцита. Затем внутри ядра гепатоцита завершается синтез недостающего участка плюс-цепи ДНК вируса, и вирусный геном трансформируется в *ковалентно-замкнутую кольцевую ДНК (сссДНК)*; сссДНК является матрицей для синтеза прегеномной РНК, с которой путем обратной транскрипции синтезируется минус-цепь молекулы ДНК вируса.

Существуют 2 возможных пу-

ти 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 влияет на ковалентно-замкнутую кольцевую молекулу ДНК, или слабо на нее действует [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 всем мире, HBV наиболее широко распространен в Азии, странах Южно-Тихоокеанского региона, Южной и Центральной Африки, в отдельных группах коренного населения, живущего за Северным полярным кругом (Аляска, Гренландия, Северная Канада), в Австралии, Новой Зеландии, странах Южной Америки и Среднего Востока [7, 13, 14].

HBV-инфекция также широко распространена среди некоторых групп населения в развитых странах, таких, как иммигранты

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

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

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, ГЦК, ассоциированная с HBV-инфекцией, является одним из ведущих онкологических заболеваний у мужчин [6, 7]. В табл. 2 представлены данные о частоте выявления серологических маркеров HBV-инфекции в тех группах населения, которые должны подвергаться массовому скринингу на HBV-инфекцию и иммунопрофилактике в случае выявления среди них серонегативных лиц.

Пути передачи HBV 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]. HBV может длительно 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 инфици-

рования HBV 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 HBV, гомосексуалисты, внутривенные наркоманы, пациенты, находящиеся 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 табл. 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 «*носительство HBV-инфекции*» является следующее: «выявление в

сыворотке крови пациента HBsAg на протяжении как минимум 6 мес». Необходимо помнить, что в отдельных случаях процесс элиминации HBsAg из организма после перенесенной острой инфекции может затягиваться и занимать промежуток времени на несколько месяцев большой, 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* (anti-HBe) [29–33]. У большинства пациентов, у которых произошла сероконверсия HBeAg в anti-HBe, концентрация HBV ДНК в сыворотке крови снижается до уровня, не определяемого неамплификационными методами ( $\approx 10^5$  копий/мл), возвращается к нормальным значениям уровень активности *аланинаминотрансферазы* (АлАТ), 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

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

**Определения***Хронический гепатит В*

Хроническое воспалительно-некротическое заболевание печени, связанное с персистирующей инфекцией, вызванной HBV. Хронический гепатит В подразделяется на HBeAg-положительный и HBeAg-отрицательный гепатит В «Носительство HBsAg»

Персистирующая HBV-инфекция печени без выраженного воспалительно-некротического процесса

*Разрешившийся гепатит В*

Перенесенная HBV-инфекция с отсутствием в дальнейшем вирусологических, биохимических или гистологических доказательств активности вирусной инфекции или патологического процесса в печени

*Обострение или рецидив гепатита В*

Периодическое повышение активности печеночных аминотрансфераз более чем в 10 раз по сравнению с верхней границей нормы и более чем в 2 раза по сравнению с исходным уровнем

*Реактивация гепатита В*

Повторное развитие воспалительно-некротического процесса в печени у пациентов, находившихся в фазе «носительства HBsAg» или перенесших гепатит В

*Элиминация HBeAg*

Исчезновение HBeAg из крови у ранее HBeAg-положительных пациентов

*Сероконверсия HBeAg*

Исчезновение HBeAg и появление anti-HBe в крови у ранее HBeAg-положительных и anti-HBe-отрицательных пациентов, сопровождающееся снижением уровня HBV ДНК  $<10^3$  копий/мл

*Реверсия HBeAg*

Повторное появление в крови HBeAg у ранее HBeAg-отрицательных и anti-HBe-положительных пациентов

**Диагностические критерии***Хронический гепатит В*

1. Наличие в крови HBsAg более 6 мес
2. Уровень HBV ДНК в сыворотке крови  $>10^5$  копий/мл
3. Постоянно или периодически повышенный уровень активности АлАТ/АсАТ в сыворотке крови
4. Гистологическая картина хронического гепатита по данным биопсии печени (гистологический индекс активности воспалительно-некротического процесса в печени  $\geq 4$ )<sup>1</sup>

*«Носительство HBsAg»*

1. Наличие в крови HBsAg более 6 мес
2. Отсутствие в крови HBeAg и наличие anti-HBe
3. Уровень HBV ДНК в сыворотке крови  $<10^5$  копий/мл
4. Нормальный уровень активности АлАТ/АсАТ в сыворотке крови
5. Отсутствие гистологической картины гепатита по данным биопсии печени (гистологический индекс активности воспалительно-некротического процесса в печени  $<4$ )<sup>1</sup>

*Разрешившийся гепатит В*

1. Перенесенный острый или хронический гепатит В в анамнезе или наличие в крови anti-HBc  $\pm$  anti-HBs
2. Отсутствие в крови HBsAg
3. Отсутствие HBV ДНК в сыворотке крови<sup>2</sup>
4. Нормальный уровень активности АлАТ в сыворотке крови

<sup>1</sup> Необязательный критерий.

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

активных проявлений. У большинства из этих пациентов определяются мутации в core promoter или рресогe участке ДНК вируса.

В настоящее время установлено существование 3 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, характерны 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 перинатальный период, у большого процента HBeAg-положительных пациентов имеется высокое содержание HBV ДНК в сыворотке крови при нормальном уровне активности АлАТ [34, 35]. Считается, что эти пациенты находятся в фазе «иммунологической толерантно-

сти». У многих из них в дальнейшем развивается HBeAg-положительный хронический гепатит В с повышенным уровнем активности АлАТ 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 HBV передается, 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-положительных детей имеет повышенный уровень активности АлАТ в сыворотке крови, а сероконверсия HBeAg в anti-HBe обычно происходит в пубертатный период 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 у взрослого населения, имеющего повышенный уровень активности АлАТ в сыворотке крови, а также у пациентов всех возрастных групп с HBV-инфекцией, приобретенной в детском возрасте или во взрослом состоянии, частота элиминации HBeAg из организма варьирует в среднем от 8 до 12% в год [29–33, 43].

Частота элиминации HBeAg намного ниже у детей в странах Азии (большинство из которых имеет нормальный уровень активности АлАТ 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 активности АлАТ 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 активности АлАТ в сыворотке крови являются предикторами элиминации HBeAg из организма. Исчезновение HBeAg из организма может также наблюдаться после обострения гепатита, которое проявляется повышением активности АлАТ в сыворотке крови [31, 33].

Большинство пациентов с HBV-инфекцией, у которых произошла сероконверсия HBeAg, в последующем остаются HBeAg-негативными и anti-HBe-положительными с нормальным уровнем активности АлАТ в сыворотке крови и отсутствием воспалительного и некротического процессов в печени или их минимальной активностью. Такое состояние было названо носительством 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 активности АлАТ 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 активности АлАТ в сыворотке крови в 5–10 раз по сравнению с верхней границей нормы с/без реверсии anti-HBe  $\Rightarrow$  HBeAg [33, 37, 46, 47]. Повторные рецидивы или реактивация вируса могут способствовать развитию прогрессирующего фиброза печени.

HBeAg-негативный хронический гепатит, характеризующийся высоким уровнем HBV 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 HBeAg-негативным хроническим гепатитом В инфицированы штаммами HBV, имеющими мутации в core promoter или precore участках генома [49–56, 59, 62–67].

Наиболее распространенная мутация precore участка ДНК, G<sub>1896</sub>A, приводит к появлению преждевременного терминального кодона в последовательности, кодирующей синтез precore антигена, и таким образом блокирует продукцию HBeAg [67]. Эта мутация обычно характерна для генотипа D HBV, который преобладает в странах Средиземноморского региона и редко связана с генотипом А HBV, 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 precore последовательности ДНК и снижает тем самым продукцию HBeAg [11]. Существуют также различия в клинической картине HBeAg-положительного и HBeAg-негативного хронического гепатита В [57]. Пациенты с HBeAg-

негативным хроническим гепатитом В имеют тенденцию к более низкому содержанию HBV ДНК в сыворотке крови и более высокую вероятность волнообразного течения заболевания, характеризующегося постоянно повышенной или колеблющейся активностью АлАТ в сыворотке крови [57, 60, 62].

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

В одном популяционном исследовании, в которое были включены носители HBsAg, было установлено, что частота развития у них декомпенсированного цирроза печени составляет 0,5 случаев на 1000 лет. В то же время у носителей HBsAg, 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 HBeAg, старший возраст пациента и повышенная активность АлАТ 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 HBsAg 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%), чем у HBeAg-позитивных (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]. Однако, несмотря на то что ГЦК наиболее часто встречается у пациентов с циррозом печени, в 30–50% случаев ГЦК, ассоциированная с HBV, 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-инфекций регистрируется также у гомосексуалистов. У пациентов с сочетанной хронической HBV- и HCV-инфекцией может быстрее прогрессировать патологический процесс в печени [85] и, кроме того, для них характерен более высокий риск развития ГЦК, чем у пациентов с изолированной

HBV-инфекцией [7]. Для пациентов с сочетанной HBV- и ВИЧ-инфекцией характерны более высокое содержание HBV ДНК в сыворотке крови, более низкая частота спонтанной сероконверсии HBeAg в anti-HBe [28, 44] и более тяжелое течение болезни [86].

*Вирус гепатита D* (HDV) представляет собой сателлитный вирус, синтез белков внешней оболочки которого зависит от присутствия в гепатоцитах HBV [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 реализация 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 формах. Одна из них обусловлена одновременным инфицированием вирусами гепатита В и D (*коинфекция*), что обычно приводит к более тяжелому течению острого гепатита с более высокой летальностью 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 HBV 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 ин-

фекции, вызванной обоими вирусами. У пациентов с хронической формой сочетанной HBV/HDV-инфекции чаще, чем у пациентов с изолированной хронической HBV-инфекцией, регистрируются случаи развития цирроза печени, печеночной недостаточности и ГЦК [91, 92].

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

#### Первичное обследование

Первичное обследование пациентов с хронической HBV-инфекцией должно включать тщательный сбор анамнеза и физическое исследование. При этом особое внимание следует уделять выявлению факторов риска развития сочетанной инфекции, употребления пациентом алко-

ля, а также выявлению в семейном анамнезе случаев HBV-инфекции и рака печени.

Лабораторные методы исследования должны включать оценку характера патологических процессов в печени, определение маркеров репликации HBV, 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 вакцинацией необходимо определить в крови пациента антитела к HAV (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 мес.

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 более  $10^5$  копий ДНК в 1 мл, выбрано в качестве диагностического критерия хронического гепатита В на последнем симпозиуме Ассоциации национальных институтов

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, активности ферментов печеночного комплекса, протромбинового времени

Методы определения репликативной активности HBV: определение в крови HBeAg/anti-HBe, HBV ДНК

Методы обследования, позволяющие исключить другие причины заболевания печени: определение в крови anti-HCV, anti-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-положительным хроническим гепатитом В, содержанием в крови HBV ДНК  $>10^5$  копий/мл и нормальным уровнем активности АлАТ в сыворотке крови*

Определение уровня активности АлАТ каждые 3–6 мес

При повышении активности АлАТ более чем в 1–2 раза по сравнению с верхней границей нормы – повторный контроль активности АлАТ каждые 1–3 мес

При повышении уровня активности АлАТ более чем в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы в течение 3–6 мес, наличии HBeAg в крови и содержании 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 активности АлАТ каждые 6–12 мес

При повышении активности АлАТ 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, мкл	Чувствительность <sup>1</sup>		Линейность, копий/мл	Определяемые генотипы	Коэффициент вариации, %
		пг/мл	копий/мл			
Branched DNA (Bayer)	10	2,1	$7 \times 10^5$	$7 \times 10^5 - 5 \times 10^9$	A, B, C, D, E, F	6–15
	30	0,5	$1,4 \times 10^5$	$2 \times 10^5 - 1 \times 10^9$	A, B, C, D	10–15
Hybrid capture (Digene)	1	0,02	$5 \times 10^3$	$5 \times 10^3 - 3 \times 10^6$		
Liquid hybridization (Abbott)	100	1,6	$4,5 \times 10^5$ [ $8 \times 10^6$ ] <sup>2</sup>	$5 \times 10^5 - 1 \times 10^{10}$	Генотип D определяется лучше, чем генотип A	12–22
PCR-Amplicor (Roche)	50	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	10–50	–	<50	$50 - 1 \times 10^9$	A–F	5–10

<sup>1</sup> 1 пг HBV ДНК = 283 000 копиям ( $\approx 3 \times 10^5$  вирусных геномов).

<sup>2</sup> Скорректированный порог выявления.

здоровья США по проблемам гепатита В [1]. Тем не менее до сих пор существует ряд проблем, связанных с использованием этого критерия.

В о - п е р в ы х, существующие методы количественного определения HBV ДНК недостаточно стандартизированы (табл. 5) [94–96].

В о - в т о р ы х, для некоторых пациентов с хроническим гепатитом В характерны колебания уровня HBV ДНК в сыворотке крови, который иногда снижается до менее  $10^5$  копий/мл.

В - т р е т ь и х, 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 ви-

руса. С учетом современных знаний и критериев течения 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 для оценки степени поражения печени, а также исключения других возможных причин 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 количественной оценки, которые позволяют статистически сравнивать активность воспалительно-некротического процесса в печени и степень выраженности фиброза [98–100].

Результаты гистологического исследования могут также помочь в определении прогноза за-

болевания [101]. Однако необходимо знать, что гистологическая картина печени может значительно улучшаться при стойком ответе на противовирусную терапию, а также при спонтанной сероконверсии HBeAg. С другой стороны, гистологическая картина печени может быстро ухудшаться у пациентов с рецидивирующим течением болезни или реактивацией гепатита. Биоптаты печени могут быть использованы для иммуногистохимического исследования с целью обнаружения HBsAg и HBeAg в тканях печени.

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

**НВеАg-позитивные пациенты с высоким содержанием HBV ДНК и нормальной активностью АлАТ в сыворотке крови.** Эти пациенты должны проходить обследование 1 раз в 3–6 мес (табл. 4). В целом биопсия печени не является необходимой процедурой, если пациенту не предполагается назначение противовирусной терапии. Более частое обследование следует проводить в том случае, если отмечает-

ся повышение активности АЛАТ в сыворотке крови.

Имеются сообщения о том, что перед спонтанной элиминацией НВсАg из крови у 40% пациентов может развиваться обострение болезни [31, 33, 37, 47]. У пациентов, которые остаются НВсАg-позитивными и сохраняют уровень НВV ДНК в сыворотке крови более  $10^5$  копий/мл после периода повышенной активности АЛАТ длительностью от 3 до 6 мес, следует рассмотреть вопрос о биопсии печени и назначении противовирусной терапии.

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

1) НВсАg-позитивные пациенты с повышенным уровнем активности АЛАТ в сыворотке крови могут наблюдаться в течение 3–6 мес перед назначением противовирусной терапии в связи с возможностью возникновения у них спонтанной сероконверсии НВсАg  $\Rightarrow$  anti-НВс (III);

2) пациенты, соответствующие критериям хронического гепатита В (содержание НВV ДНК в сыворотке крови более  $10^5$  копий/мл и постоянно или периодически повышенная активность 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 более 40 г/сут в пересчете на чистый спирт) связаны повышение активности АЛАТ 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, в перинатальный период, а также случайной его передачи путем контаминации предметов окружающей среды при попадании на них крови.

Лица, проживающие в тесном контакте с носителями НВV-инфекции, составляют группу повышенного риска развития НВV-инфекции, в связи с чем они должны быть вакцинированы против гепатита В, но только при наличии у них отрицательных результатов исследования на серологические маркеры НВV-инфекции [5]. Также следует проводить скрининг с определением в крови НВsАg и anti-НВs. Положительные результаты исследования на наличие антител к НВсАg не позволяют провести дифференциальный диагноз между перенесенной и хронической инфекциями. Более того, ложноположительные результаты не являются редкостью у па-

циентов с наличием в крови антител к НВсАg [107, 108].

Продемонстрировано также, что вакцинация половых партнеров является эффективной мерой профилактики передачи НВV-инфекции половым путем [5]. Постоянные половые партнеры должны быть обследованы. При отрицательных результатах исследования на серологические маркеры НВV-инфекции их следует вакцинировать против гепатита В.

Случайные или постоянные половые партнеры, которые не прошли комплексное обследование или не завершили полный курс иммунизации, должны использовать барьерные методы контрацепции. НВsАg-позитивные беременные женщины должны быть предупреждены о том, что их детям сразу после рождения могут быть введены 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 действующими схемами иммунизации против гепатита В и в возрасте 1 года пройти дополнительное обследование на наличие серологических маркеров НВV-инфекции.

Было продемонстрировано, что эффективность профилактики в перинатальный период НВV-инфекции, проводимой сразу после рождения путем одновременного введения специфического иммуноглобулина и вакцины против гепатита В, составляет 95% [16, 109]. Лицам с НВV-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 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 показана также возможность передачи инфекции в редких 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 контактах с носителями HBV-инфекции, должны быть обследованы на наличие серологических маркеров HBV-инфекции (HBsAg и anti-HBs) и при отрицательных результатах 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 схемам иммунизации (I);

4) даже после вакцинации лица, составляющие группу риска по HBV-инфекции, к которым относятся дети грудного возраста, родившиеся от HBsAg-позитивных матерей, медицинские работники и пациенты, находящиеся на гемодиализе, должны пройти обследование для определения титра anti-HBs в сыворотке крови; дети, родившиеся от матерей-носителей HBV-инфекции, должны обследоваться через 3–9 мес, а медицинские работники – через 1–6 мес после вакцинации; пациенты, находящиеся на гемодиализе, должны обследоваться ежегодно (I);

5) для лиц с HBV-инфекцией рекомендуется полный отказ или ограничение употребления алкоголя (III).

**Периодический скрининг на ГЦК**

В длительных проспективных клинических исследованиях убедительно продемонстрировано, что пациенты с HBV-инфекцией имеют повышенный риск развития ГЦК [6, 7, 39]. ГЦК 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 установлено, что период, за который ГЦК увеличивается в 2 раза, колеблется от 2 до 12 мес, составляя в среднем 4 мес [115–117].

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 3 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 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 скрининге 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 использовался в качестве скрининг-метода только тест на  $\alpha$ -фетопротеин и сравнивалась выживаемость пациентов, прошедших скрининг, и контрольных пациентов из той же популяции. Значительное увеличение 5- и 10-лет-

ней выживаемости наблюдалось 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 лечились чрескожными инъекциями этанола непосредственно в карциному [126]. Однако, несмотря на убедительное доказательство связи длительного периода выживаемости некоторых пациентов с ГЦК малых размеров и своевременным 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  $\alpha$ -фетопроtein 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.

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, с наличием в семейном анамнезе случаев ГЦК). Однако, несмотря на это, у пациентов с HBV-инфекцией любого возраста, в том числе и у пациентов с бессимптомным течением, нормальной активностью 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 более молодых пациентов с диагностированной ГЦК, у большинства из которых не было 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.

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 изучено определение  $\alpha$ -фетопроteина. Чувствительность метода зависит от используемых пограничных значений. Нормальный уровень в крови  $\alpha$ -фетопроteина составляет менее 8–20 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  $\alpha$ -фетопроtein 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  $\alpha$ -фетопроteина – убедительное подтвержде-

ние наличия ГЦК, и пациенты с постоянной умеренно повышенной концентрацией его в крови (<200 нг/мл) имеют более высокий риск развития ГЦК, чем пациенты, у которых выявлялось лишь однократное повышение его уровня [119].

В других исследованиях в качестве маркеров для выявления ГЦК малых размеров использовались дес- $\gamma$ -карбокситротромбин (DCP), фракция II сывороточной  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы и  $\alpha$ -L-фукозидаза [135–140]. Только в отношении DCP были проведены проспективные исследования. В нескольких исследованиях было показано, что, несмотря на увеличение концентрации DCP при ГЦК малых размеров, метод, основанный на определении DCP в крови, обладает меньшей чувствительностью, чем тест на  $\alpha$ -фетопроtein [135–137]. Однако в двух последних исследованиях с использованием более чувствительных методов установлено, что при сочетании применения тестов по определению концентрации в сыворотке крови DCP и  $\alpha$ -фетопроteина достигается более высокая чувствительность, 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 скрининга пациентов.

Единственный метод лучевой диагностики, который изучен в проспективных клинических исследованиях как средство визуализации для контроля за распространением ГЦК – *ультразвуковое исследование (УЗИ)*. Согласно данным, полученным в клинических исследованиях, чувствительность метода УЗИ при выявлении ГЦК малых размеров колеблется от 68 до 87%, а

частота ложноположительных результатов – от 28 до 82% [122, 123, 133, 134, 143].

Самая распространенная причина ложноположительных результатов – узлы, обнаруживаемые в печени у пациентов с циррозом. УЗИ является значительно более дорогостоящим методом по сравнению с тестом на  $\alpha$ -фетопротеин. 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 при выявлении ГЦК малых размеров, чем тест на  $\alpha$ -фетопротеин. Оказалось, что комбинация теста на  $\alpha$ -фетопротеин и УЗИ по чувствительности превосходит 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 мес) оказались недостаточными, чтобы достоверно установить какие-либо различия в чувствительности данных методов при использовании их в ранней диагностике 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  $\alpha$ -фетопротеин и УЗИ, включавших от 140 до 1069 пациентов с циррозом печени, развившимся как осложнение HBV- или HCV-инфекции, показали, что проведение скрининга каждые 6 мес 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 6 мес.

Проведено несколько фармакоэкономических исследований системы периодического скрининга пациентов с HBV-инфекцией на ГЦК. В одном из клинических исследований в Гонконге (имеет государственную систему здравоохранения) для скрининга всех пациентов использовались тест на определение  $\alpha$ -фетопротеина и УЗИ, а также компьютерная томография у пациентов с концентрацией  $\alpha$ -фетопротеина более 20 нг/мл. 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 варьировала в пределах от 11 800 до 25 000 долларов США [121, 145]. В клинических исследованиях на Аляске [146] стоимость качества года жизни, сохраненного благодаря лечению, колебалась от 10 000 до 15 000 долларов США и была значительно ниже широко распространенного лимита за качество сохраненного года жизни, составляющего 50 000 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 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 эндемичных районов, где высок 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) установлено, что УЗИ, несмотря на более высокую стоимость, является более чувствительным методом выявления ГЦК, чем тест на  $\alpha$ -фетопротеин; комбинированное использование обоих методов является 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 первич-

ного 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  $\alpha$ -фетопротейн. Возраст, в котором следует начинать обследование пациентов с HBV-инфекцией из группы низкого риска и кратность обследования, остаются неизвестными; согласно имеющимся доказательным данным, пациентам с низким риском развития ГЦК достаточно только теста на  $\alpha$ -фетопротейн, тогда как пациенты группы высокого риска должны проходить тест на  $\alpha$ -фетопротейн и УЗИ;

7) возраст, в котором следует начинать скрининг пациентов на ГЦК, остается неизвестным;

8) оптимальная кратность обследования на ГЦК составляет 1 раз в 6 мес. 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 развития ГЦК, к которым относятся мужчины старше 45 лет, больные циррозом печени и лица с наличием в семейном анамнезе случаев ГЦК, должны проходить периодическое обследование, включающее тест на  $\alpha$ -фетопротейн 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  $\alpha$ -фетопротейн у пациентов с HBV-инфекцией из эндемичных регионов (III).

### Лечение хронического гепатита В

Цель лечения хронического гепатита В – достижение стойкого подавления репликации виру-

са и ремиссии хронического гепатита В. Критериями, используемыми для оценки эффективности лечения, являются:

- нормализация активности АЛАТ 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 клинических исследованиях. На последнем симпозиуме Ассоциации национальных институтов здоровья (США) «Ведение пациентов с гепатитом В 2000» было предложено разделить ответ на противовирусное лечение на такие категории, как *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].

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

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

Таблица 7. Частота ответа на противовирусную терапию интерфероном и ламивудином у пациентов с HBeAg-положительным хроническим гепатитом В, %

Параметр	Интерферон		Ламивудин	
	12–24 нед	Контрольная группа	52 нед	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 активности АлАТ	Разница составляет 23%		41–72	7–24
Улучшение гистологической картины печени			49–56	23–25

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. Установлено, что *α-интерферон (ИФН-α)* эффективно подавляет репликацию HBV и приводит к ремиссии болезни. Тем не менее сфера его применения ограничивается относительно небольшим количеством пациентов, соответствующим критериям отбора для терапии данным препаратом.

### Эффективность ИФН-α у различных категорий пациентов

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

*Постоянно или периодически повышенная активность АлАТ в сыворотке крови.* Данные показатели характерны для пациентов с «типичным» течением хронического гепатита В. Метаанализ 15 рандомизированных контролируемых клинических исследований, в которые были включены 837 взрослых пациентов, показал, что у пациентов, получавших лечение *α-интерфероном*, вирусологический ответ наблюдался

значительно чаще, чем у больных, не получавших лечение (табл. 7) [147]. Наиболее важными предикторами ответа на терапию ИФН-α являются высокая активность АлАТ до начала лечения и низкое содержание HBV ДНК в сыворотке крови.

*Нормальная активность АлАТ в сыворотке крови.* Данные показатели наблюдаются, как правило, у детей и лиц молодого возраста с HBV-инфекцией, приобретенной в перинатальный период. Вирусологический ответ на терапию регистрируется менее чем у 10% этих пациентов [150–153].

*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 нормальной активностью АлАТ в сыворотке крови имеют неудовлетворительный ответ на лечение [153], тогда как у пациентов с повышенной активностью АлАТ регистрируется ответ на терапию, сходный с таковым у представителей белой расы [150].

*Дети.* Эффективность терапии у детей сходна с таковой у взрослых. В клинических исследованиях установлено, что у детей с повышенной активностью АлАТ 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 активности АлАТ в сыворотке крови [151, 152]. Метаанализ исследований, включавший 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 активности АлАТ (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 может служить критерием оценки ответа на терапию. В связи с этим ответом на терапию считаются исчезновение HBV ДНК в сыворотке крови при исследовании неамплификационными методами и нормализация активности АлАТ. Анализ результатов клинических исследований эффективности терапии ИФН-α у HBeAg-негативных пациентов с хроническим гепатитом В затрудняется неоднородностью не только клинической картины болезни, но также и ге-

терогенностью вируса и дизайна самих исследований.

Согласно результатам четырех рандомизированных контролируемых клинических исследований, включавших 86 пациентов, получавших терапию ИФН- $\alpha$ , и 84 контрольных пациентов, ответ по окончании терапии наблюдался у 38–90% больных, получавших лечение, по сравнению с 0–37% в контрольной группе. Частота стойкого ответа, регистрируемого через 12 мес после завершения терапии, составляла 10–47% (в среднем – 24%) у пациентов, получивших лечение, по сравнению с 0% у пациентов контрольной группы [158–161]. Ни факторы до начала терапии, ни доза ИФН- $\alpha$  не имели прогностического значения в определении ответа на лечение. Однако более продолжительные курсы лечения (12 мес vs  $\leq 6$  мес) опосредуют в 2 раза более высокую частоту достижения стойкого ответа [1, 162, 163].

Основная проблема при лечении ИФН- $\alpha$  пациентов с HBeAg-негативным хроническим гепатитом В – рецидивирование болезни. Приблизительно у 50% пациентов с ответом на терапию после ее завершения 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 HBeAg из организма [1, 164].

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

Во многих клинических исследованиях продемонстрирована низкая эффективность повторных курсов ИФН- $\alpha$  у пациентов с отсутствием эффекта на

ранее проводимую терапию ИФН- $\alpha$ . Тем не менее в недавно проведенном исследовании показано, что частота элиминации HBeAg у пациентов, получавших повторный курс лечения ИФН- $\alpha$ , составляет 33% по сравнению с 10% у пациентов, не получавших лечение [165]. Однако в описанное исследование были включены больные, предварительно получавшие субоптимальные дозы ИФН- $\alpha$ , в связи с чем существует опасность переоценки преимуществ назначения повторных курсов терапии ИФН- $\alpha$ .

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

Приблизительно у 20–40% пациентов с HBeAg-позитивным хроническим гепатитом В на фоне терапии ИФН- $\alpha$  регистрируется внезапное резкое повышение активности АлАТ в сыворотке крови (цитолитический криз). Предполагается, что повышение активности АлАТ в процессе лечения является отражением индуцированного интерфероном иммунологически опосредованного разрушения инфицированных гепатоцитов и представляет собой предиктор ответа на терапию. У больных циррозом печени цитолитический криз может сопровождаться развитием печеночной недостаточности.

В двух клинических исследованиях по оценке эффективности терапии ИФН- $\alpha$  у пациентов с циррозом печени, относящихся по степени тяжести к классам 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- $\alpha$  (3 млн

МЕ/сут через день) [166, 167]. Тем не менее ИФН- $\alpha$  является безопасным препаратом и может эффективно использоваться при компенсированном циррозе 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- $\alpha$  [149, 150].

### Режим дозирования

ИФН- $\alpha$  назначается в виде подкожных инъекций. Рекомендуются дозы для взрослых – 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). Рекомендуются продолжительность терапии для пациентов с HBeAg-позитивным хроническим гепатитом В составляет 16–24 нед.

В настоящее время имеется мало данных по изучению эффективности более длительных курсов лечения пациентов с HBeAg-позитивным хроническим гепатитом В [168–170]. В одном клиническом исследовании было выявлено, что ответы на терапию ИФН- $\alpha$  у пациентов после 12- и 24-недельных курсов лечения были одинаковыми [169]. В другом клиническом исследовании у больных с сохраняющимся HBeAg в крови после завершения 16-недельного курса терапии ИФН- $\alpha$ , рандомизированных для продолжения лечения общей продолжительностью 32 нед, частота элиминации HBeAg была значительно выше, чем у пациентов, прекративших лечение [170].

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что длительность терапии пациентов с

НВеАg-негативным хроническим гепатитом В должна составлять не менее 12 мес, 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 функции иммунной системы, развивающееся после отмены кортикостероидов, может вызывать дополнительный эффект, особенно если по времени оно совпадает с началом терапии ИФН- $\alpha$ .

Метаанализ 7 рандомизированных клинических исследований эффективности монотерапии ИФН- $\alpha$  и комбинации терапии ИФН- $\alpha$  и «преднизолонового прайминга» у 376 пациентов с НВеАg-положительным хроническим гепатитом В не подтвердил дополнительных преимуществ предварительного назначения глюкокортикоидов [171]. Однако проведенное позже исследование, в которое были включены 200 пациентов, показало, что у больных, получивших «преднизолоновый прайминг», частота развития сероконверсии НВеАg оказалась значительно выше [172].

Несмотря на это необходимо помнить, что «преднизолоновый прайминг» вызывает 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- $\alpha$  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 НВеАg в крови после лечения ИФН- $\alpha$  зарегистрировано у 80–90% пациентов [80, 81, 174–176]. Тем не менее содержание НВV 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 выяв-

лена замедленная элиминация НВsАg, наблюдавшаяся у 12–65% пациентов, НВеАg-негативных уже на протяжении 5 лет. В то же время в 2 других исследованиях, проведенных в Китае, не зарегистрировано задержки элиминации НВsАg [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 НВеАg оказалась сходной у пациентов, получавших лечение, и у больных контрольной группы. Однако у пациентов, получавших терапию ИФН- $\alpha$ , часто регистрировались нормальная активность АЛАТ в сыворотке крови и элиминация НВsАg [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 о 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 клинически не проявляться 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 клини-

ческого исследования, в котором сравнивались исходы заболевания у пациентов, получавших лечение, и больных контрольной группы. Результаты 8-летнего наблюдения больных 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 высокую выживаемость (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 стран Европы и Северной Америки, что, вероятно, обусловлено низкой распространенностью ГЦК у лиц, не получавших лечение [79, 81].

В клинических исследованиях, сравнивавших исходы болезни у пациентов, достигших ответа на лечение, и у больных 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 болезни 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-НВВ, 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 пациентов

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

*Постоянно или периодически повышенная активность АлАТ в сыворотке крови.* В 3 клинических исследованиях, включавших 731 пациента, не получавших ранее лечения, которые в течение 1 года получали ламивудин, сероконверсия HBeAg (определялась как отсутствие HBeAg, наличие в крови anti-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% больных контрольной группы. 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 пациенты, рандомизированные в группу плацебо, на втором году исследования были переведены на лечение ламивудином.

Установлено, что активность АлАТ 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 активности АлАТ 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.

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

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

*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 активностью АлАТ в сыворотке крови, превышавшей нормальные значения более чем в 1,3 раза. Все де-

ти были рандомизированы в 2 группы в соотношении 2:1, в одной из которых получали ламивудин в дозе от 3 до 100 мг/кг/сут в течение 52 нед. 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 [187a].

Как и у взрослых, частота сероконверсии HBeAg оказалась выше у тех детей, у которых активность АлАТ в сыворотке крови до начала терапии превышала 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 HBV были выделены от 18% детей, получавших препарат.

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

В клинических исследованиях продемонстрировано, что ламивудин обладает эффективностью у пациентов с HBeAg-негативным хроническим гепатитом В [188–193]. В одном клиническом исследовании вирусологический и биохимический ответы достигнуты у 34 (63%) из 54 пациентов, получавших терапию ламивудином в течение 24 нед, 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 исследователи 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 болезни [194].

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

В одном многоцентровом клиническом исследовании 238 пациентов с отсутствием ответа на терапию ИФН-α были рандомизированы в 3 группы, в одной из которых проводилась монотерапия ламивудином в течение 52 нед, в другой пациентов лечили ламивудином в течение 8 нед с переходом на комбинированную терапию ламивудином и ИФН-α в течение последующих 16 нед, в третьей группе пациенты получали плацебо. У пациентов, получавших монотерапию ламивудином, отмечалась самая высокая частота сероконверсии HBeAg, которая составила 18% по сравнению соответственно с 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-α имели ответ на терапию ламивудином, сходный с таковым у ранее не получавших лечение, а повторные курсы терапии комбинацией ИФН-α и ламивудина не обладают преимуществами по сравнению с дополнительным курсом монотерапии ламивудином.

## **4. HBeAg-позитивные пациенты с циррозом печени.**

Исследования 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 болезни, 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 трансплантации печени и привело к 5 летальным исходам в течение первых 6 мес.

Основной проблемой, связанной с ранним началом терапии, является селекция мутантных штаммов вируса, резистентных к ламивудину. В упомянутом исследовании [197] у 3 пациентов было зарегистрировано обострение 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 активности АлАТ 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

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 испытаний эффективности ламивудина, у 34 (81%) из 42 пациентов с сероконверсией HBeAg наблюдался длительный ответ на терапию через 21 мес наблюдения (колебания – от 0 до 30 мес). Нормальные значения активности АлАТ отмечались у 28 (65%) пациентов. Более того, у 9 (21%) пациентов 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 наблюдалась после завершения курса лечения, составившего в среднем  $9,3 \pm 3,0$  мес [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 мес после прекращения терапии.

При множественном анализе установлено, что длительность дополнительных курсов терапии ламивудином, проводимой после сероконверсии HBeAg, и уровень HBV ДНК в сыворотке крови являются независимыми предикторами рецидивирования болезни после завершения терапии.

### Резистентность к ламивудину

Селекция ламивудинорезистентных штаммов является основной проблемой при лечении ламивудином. Наиболее распространенной является мутация YMDD участка, кодирующего ДНК-полимеразу HBV (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 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, составившей через 1 год после завершения лечения 14%, увеличился 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, 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 активности АлАТ 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].

### Режим дозирования

Рекомендуемая доза для взрослых с сохраненной функцией почек (клиренс креатинина более 50 мл/мин) и отсутствием коинфекции ВИЧ составляет 100 мг/сут ежедневно. Рекомен-

дуемая доза для детей составляет 3 мг/кг/сут (максимальная – 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 anti-HBe и отсутствие HBV ДНК в сыворотке крови при определении неамплификационными методами в нескольких исследованиях, проведенных с интервалом в 2–3 мес).

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 в крови HBeAg и anti-HBe, остается открытым. На основании результатов исследования, проведенного в Корее, 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 пациен-

тов, 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 активности АлАТ и уровня 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 адефовир 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 года (в среднем 4 мес) 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 болезни 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 болезни 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 HBV, однако его противовирусная активность уступает таковой ламивудина. При проведении фазы III клинического исследования, в которое были включены 417 пациентов с

НВеАg-позитивным хроническим гепатитом В, была зарегистрирована более высокая, чем в контрольной группе, частота сероконверсии НВеАg (9 против 3%) [212].

В некоторых исследованиях выявлена резистентность вируса к фамцикловиру, обусловленная мутацией L180M (по старой классификации L528M) [213]. Учитывая низкую эффективность препарата, обуславливающую необходимость 3-кратного приема препарата в течение суток, и перекрестную резистентность с ламивудином, маловероятно, что фамцикловир будет играть большую роль в лечении хронического гепатита В.

**Адефовир дитивоксил** 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 100–10 000 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 отсутствуют данные по его эффек-

тивности *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 выявлена хорошая переносимость **тимозина**. Однако данные о его эффективности остаются весьма противоречивыми [220–223].

Таким образом, необходимо провести больше клинических исследований, прежде чем можно будет рекомендовать тимозин для лечения хронического гепатита В.

### Комбинированная терапия

Комбинированная терапия может обеспечивать аддитивное или синергидное противовирусное действие, снижать резистентность к препаратам или тормозить ее развитие. Доказано, что комбинированная терапия обладает большей эффективностью при лечении хронической HCV-инфекции и ВИЧ-инфекции.

К недостаткам комбинированной терапии относятся более высокая стоимость, повышенная токсичность и особенности лекарственного взаимодействия.

**Комбинация ИФН-α 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 больные получали монотерапию ламивудином в течение 52 нед, в другой – монотерапию ИФН-α в течение 16 нед, в третьей – монотерапию ламивудином в течение 8 нед с последующим переходом на применение комбинации ла-

мивудина и ИФН-α в течение еще 16 нед.

Через 52 нед от начала лечения частота сероконверсии НВеАg 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-α, а комбинированная терапия ламивудином и ИФН-α не обладает дополнительными преимуществами.

Подобные результаты 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 численностью групп, более короткой продолжительностью терапии ламивудином (24 нед по сравнению с 52) в группе пациентов, получавших комбинацию препаратов, и сроками проведения повторной биопсии печени (28 нед после завершения терапии по сравнению с биопсией во время лечения), не позволяют сделать окончательного заключения по поводу эффективности комбинированной терапии ламивудином и ИФН-α. В настоящее время проводятся исследования других режимов терапии.

Таким образом, комбинированная терапия ИФН-α и ламивудином не может быть рекомендована для лечения хронического гепатита В до тех пор, пока не будет получено достаточного количества 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 вызывает аддитивный противовирусный эффект [224]. Вопрос о том, будет ли этот эффект способствовать увеличению частоты достижения стойкого ответа на противовирусную терапию или снижению резистентности, требует дальнейшего изучения.

### Сочетанный вирусный гепатит В и D

Первоначальной целью лечения является подавление репликации HDV, которое обычно сопровождается нормализацией активности АлАТ в сыворотке крови и уменьшением активности воспалительного и некротического процессов, выявляемых при биопсии печени. Во многих странах единственным препаратом, одобренным для терапии хронического гепатита D, является

ИФН- $\alpha$ . В настоящее время количество данных об эффективности ИФН- $\alpha$  при лечении хронического гепатита D весьма ограничено.

В одном клиническом исследовании ( $n=61$ ), в котором сравнивались результаты лечения пациентов, получавших ИФН- $\alpha$  в дозе 3–5 млн МЕ/м<sup>2</sup> 3 раза в неделю в течение 12 мес, и у контрольных пациентов, не получавших 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- $\alpha$  (9 млн МЕ 3 раза в неделю), имели более высокую частоту как вирусологического, так и биохимического и гистологического ответов на противовирусную терапию [226]. Несмотря на то что у большинства пациентов, получавших высокие дозы ИФН- $\alpha$ , в последующем наблюдались вирусологические рецидивы, улучшение гистологиче-

ской картины печени сохранялось у них в течение 10 лет после завершения терапии [227].

В клинических исследованиях на небольшом числе пациентов установлено, что ламивудин не дает ингибирующего эффекта на репликацию HDV [228].

Таким образом, исходя из полученных данных можно говорить о том, что применение высоких доз ИФН- $\alpha$  (9 млн МЕ 3 раза в неделю) в течение 1 года вызывает 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

Таблица 8. Рекомендации по лечению хронического гепатита В

НВеAg	HBV ДНК <sup>1</sup>	АлАТ	Тактика лечения
+	+	Выше нормы менее чем в 2 раза	Низкая эффективность терапии как ИФН- $\alpha$ , так и ламивудином Наблюдение пациента, рассмотрение вопроса о назначении терапии при повышении активности АлАТ в сыворотке крови
+	+	Выше нормы более чем в 2 раза	Терапия ИФН- $\alpha$ или ламивудином; у пациентов с отсутствием ответа на терапию ИФН- $\alpha$ и пациентов, имеющих противопоказания к применению ИФН- $\alpha$ , препаратом выбора является ламивудин
–	+	Выше нормы более чем в 2 раза	Терапия ИФН- $\alpha$ или ламивудином, требуется длительный курс лечения
–	–	Выше нормы менее чем в 2 раза	Лечение не требуется
+/-	+	Цирроз печени	Компенсированный: терапия ИФН- $\alpha$ (требуется 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 эмпирически и может быть ниже для пациентов с НВеAg-негативным хроническим гепатитом В и с декомпенсированным циррозом печени.

лечения следует тщательно взвесить такие факторы, как возраст пациента, степень тяжести болезни, 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- $\alpha$  или ламивудин. К преимуществам ИФН- $\alpha$  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- $\alpha$  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. *НВeAg-позитивные пациенты с хроническим гепатитом В.*

*Уровень активности АлАТ в сыворотке крови превышает нормальные значения в 2 раза и более или средняя/тяжелая степень гепатита по данным биопсии печени.* Пациенты этой группы нуждаются в лечении. Терапия может приводить к достижению вирусологического, биохимического и гистологического ответов (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.

*Нормальный уровень активности АлАТ в сыворотке крови или минимальное его повышение (менее чем в 2 раза выше нормальных значений).* Эти пациенты не нуж-

даются в лечении, за исключением тех случаев, когда при биопсии печени обнаруживается высокая активность воспалительного и некротического процессов (II).

*Дети с уровнем активности АлАТ в сыворотке крови, превышающем 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. *НВeAg-негативные пациенты с хроническим гепатитом В*** (уровень НВV ДНК в сыворотке крови составляет  $>10^5$  копий/мл, активность АлАТ 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 НВsAg»*** противовирусная терапия не показана.

#### **Режимы дозирования**

1. ИФН- $\alpha$  назначается в виде подкожных инъекций.

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

*Рекомендуемая доза ИФН- $\alpha$  для детей составляет 6 млн МЕ/м<sup>2</sup> 3 раза в неделю, при этом*

*максимальная разовая доза составляет 10 млн МЕ.*

*Рекомендуемая продолжительность лечения для НВeAg-позитивных пациентов с хроническим гепатитом В составляет 16 нед.*

*Рекомендуемая продолжительность лечения для НВeAg-негативных пациентов с хроническим гепатитом В составляет 12 мес.*

2. Ламивудин применяется внутрь.

*Рекомендуемая доза ламивудина для взрослых с нормальной функцией почек и отсутствием коинфекции ВИЧ составляет 100 мг/сут.*

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

*Рекомендуемая продолжительность лечения для НВeAg-позитивных пациентов с хроническим гепатитом В составляет 1 год.* Длительность терапии может быть увеличена у пациентов, у которых не произошла сероконверсия НВeAg. 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 активности АлАТ и уровня НВV ДНК в сыворотке крови).

*Рекомендуемая продолжительность лечения для НВeAg-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. p.315-30.
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;17:1730-3.
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;1:1099-102.
23. Beasley R.P., Hwang L.Y., Lin C.C., Leu M.L., Stevens C.E., Szmunes 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., Lorient 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., Brollo 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., Treppe 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 precore 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 USA* 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 viruses 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., Hausssinger 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 Yuca 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'Armi 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., Krawlowitz 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;2:889-91.
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., Kaspa R.T., Sheiner P., Schwartz M. Treatment of hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis in the era of liver transplantation. *Ann Intern Med* 1998;129:643-53.
126. Liu C.L., Fan S.T. Nonresectional therapies for hepatocellular carcinoma. *Am J Surg* 1997;173:358-65.
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 Sci* 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.L., 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 treat-

- ment 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 randomized 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):S133-6.
  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., Growth 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. Asia 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., Fenyses 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., Anschuetz 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., Woessner 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., Zavaglia 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., Airoldi 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 alpha 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.