

УДК [616.36-002.12:578.891]-085.281-616.36-004-092

Противовирусная терапия и регресс фиброза печени при хроническом гепатите В

Д.Т. Абдурахманов

(Кафедра терапии и профболезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

Antiviral therapy and regression of liver fibrosis at chronic hepatitis B

D.T. Abdurakhmanov

Цель обзора. Изучение влияния противовирусной терапии на регресс фиброза при хроническом гепатите В.

Основные положения. В статье представлен анализ наиболее крупных исследований, оценивавших влияние терапии интерфероном- α и аналогами нуклеозидов/нуклеотидов на динамику фиброза печени. Уменьшение выраженности фиброза (с целью профилактики развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы) является одним из основных критериев эффективности лечения хронических заболеваний печени. В настоящее время обсуждаются различные стратегии воздействия на фиброз, которые включают устранение этиологического фактора, подавление воспаления и специфическую антифибротическую терапию.

Заключение. Успешная противовирусная терапия при хроническом гепатите В (стойкое подавление репликации вируса и активности воспаления в печени) приводит к регрессу фиброза, в том числе на стадии цирроза, и ассоциируется с улучшением выживаемости больных.

Ключевые слова: хронический гепатит В, фиброз, интерферон- α , нуклеозиды, нуклеотиды.

The aim of review. Studying of effect of antiviral therapy on regression of fibrosis in chronic hepatitis B.

Original positions. Article presents analysis of the largest investigations estimating effect of interferon α and nucleoside/nucleotide analogues on development of liver fibrosis. Decrease of severity of fibrosis (for prophylaxis of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma development) is one of the basic criteria of efficacy of treatment of chronic liver diseases. Now various strategies of influence on fibrosis are discussed, including elimination of etiological factor, suppression of inflammation and specific antifibrotic therapy.

Conclusion. Successful antiviral therapy at chronic hepatitis B (continuous suppression of replication of virus and activity of inflammation in the liver) results in regression of fibrosis, including cirrhotic stage, and is associated with improvement of patients' survival rate.

Keywords: chronic hepatitis B, fibrosis, interferon α , nucleosides, nucleotides.

Прогрессирование хронических диффузных заболеваний печени определяется главным образом замещением функционирующей паренхимы печени фиброзной тканью и последую-

ющей структурной перестройкой анатомического строения органа с развитием *цирроза печени* (ЦП) и его осложнений, включая *гепатоцеллюлярную карциному* (ГЦК).

Абдурахманов Джамал Тинович — доктор медицинских наук, доцент кафедры терапии и профболезней ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Росздрава; контактная информация для переписки - abdjamal@mail.ru; 119992, Москва, ул. Россолимо 11/5, Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Росздрава

Механизмы фиброгенеза в печени

Фиброз представляет собой универсальную ответную реакцию различных органов и тканей, включая печень, на локальное повреждение. Степень прогрессирования и выраженности фиброза определяется скоростью образования и распада фиброзной ткани, что регулируется профиброгенными и антифиброгенными факторами. В печени фиброз развивается в ответ на персистирующее воспаление, обусловленное различными этиологическими факторами (вирусы гепатита, алкоголь, аутоиммунное воспаление, стеатоз, накопление железа, меди и др.), и характеризуется отложением внеклеточного соединительнотканного матрикса, заменой коллагена IV типа (низкой плотности) на коллаген I типа (высокой плотности) в субэндотелиальном пространстве Диссе [1]. Ключевую роль в развитии фиброза играют печеночные макрофаги (клетки Купфера) и звездчатые клетки (клетки Ито), активация которых приводит к синтезу и секреции профиброгенных факторов и компонентов внеклеточного матрикса. Сохраняющееся воздействие повреждающего фактора приводит к дисбалансу антифиброгенных и профиброгенных факторов в сторону доминирования последних и прогрессированию процесса (рис. 1).

Диагностические методы оценки фиброза печени

Оценка выраженности фиброза осуществляется путем морфологического исследования ткани печени, полученной при пункционной биопсии. Полуколичественный (ранговый) метод для опре-

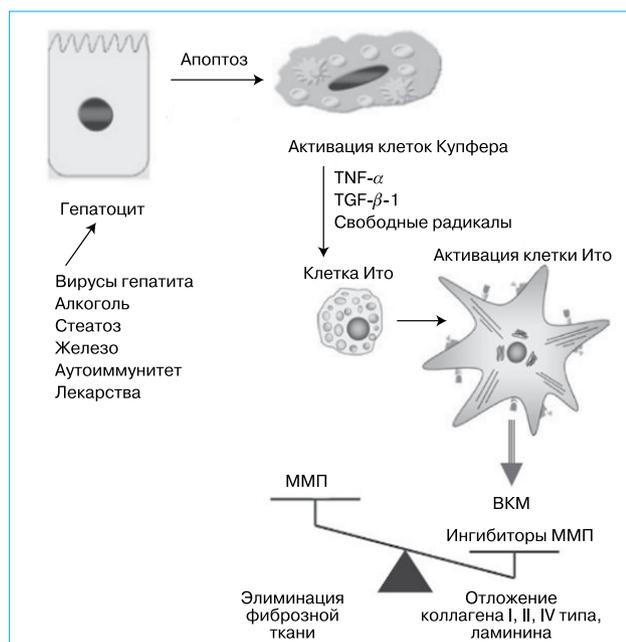


Рис. 1. Механизм фиброгенеза в печени
ММП – матриксные металлопротеиназы;
ВКМ – внеклеточный матрикс

деления стадии фиброза (*индекс фиброза – ИФ*) был впервые предложен R.G. Knodell в 1981 г. [11]. В настоящее время с помощью различных методик стадию фиброза оценивают в баллах от 0 до 4 по шкалам Knodell и METAVIR или от 0 до 6 по шкале Ishak (табл. 1) [2,10].

Инвазивный характер, риск потенциальных осложнений, в том числе летальных (1 случай на 10 000 процедур), недостаточная воспроизводимость (один и тот же биопат два морфолога могут оценивать по-разному), существенный риск недооценки или переоценки тяжести поражения (в зависимости от длины и качества биоптата или участка, где прошла пункционная игла) и отсутствие возможности регулярного динамического исследования серьезно ограничивают ценность пункционной биопсии. В настоящее время предлагается ряд неинвазивных методик оценки выраженности фиброза, среди которых наибольшее применение в клинической практике нашли эластометрия печени с помощью прибора Fibroscan (оценка фиброза на основании определения эластичности печеночной ткани) и оценка фиброза путем анализа нескольких сывороточных показателей (Fibrotest).

Эластичность печеночной ткани (оценивается в килопаскалях) определяется на основании скорости распространения в печени упругих волн, генерируемых прибором, полученные результаты коррелируют с выраженностью фиброза (рис. 2). Объем ткани, подвергающийся исследованию, составляет до 6 см³, что значительно превосходит таковой при биопсии.

Определение фиброза с помощью Fibrotest проводится путем математического анализа пяти биохимических показателей: α -2 макроглобулина, гаптоглобина, аполипопротеина A1, γ -глутамилтранспептидазы и общего билирубина. Получаемый индекс позволяет судить о стадии фиброза (табл. 2).

В клинической практике очень часто для повышения чувствительности и специфичности неинвазивной оценки выраженности фиброза сочетают проведение эластометрии печени и Fibrotest.

Уменьшение выраженности фиброза (с целью профилактики развития ЦП и ГЦК) является одним из основных критериев эффективности лечения хронических заболеваний печени. В настоящее время обсуждаются различные стратегии воздействия на фиброз, которые включают

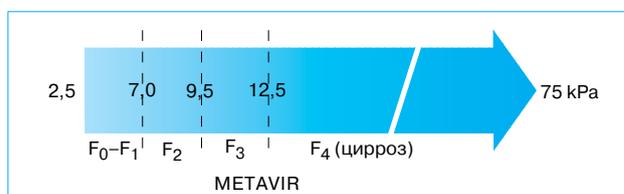


Рис. 2. Клиническая интерпретация данных эластометрии печени [3]

Таблица 1

Полуколичественные методы оценки фиброза печени

Стадия фиброза, баллы	Шкала		
	Knodell	Ishak	METAVIR
0	Фиброз отсутствует	Фиброз отсутствует	Фиброз отсутствует
1	Расширение портальных трактов в результате фиброза	Появление фиброза в части портальных трактов с/без фиброзных септ	Фиброз портальных трактов без образования септ
2	—	Появление фиброза в большинстве трактов с/без фиброзных септ	Фиброз портальных трактов с единичными септами
3	Мостовидный фиброз (портопортальный или портоцентральный)	Появление фиброза в большинстве трактов с единичными портопортальными септами	Многочисленные септы
4	Цирроз	Распространение фиброза с портопортальными и портоцентральныйными септами	Цирроз
5	—	Многочисленные септы с единичными узлами (неполный цирроз)	—
6	—	Цирроз (вероятный или определенный)	—

устранение этиологического фактора, подавление воспаления и специфическую антифибротическую терапию. Последняя стала возможной благодаря расшифровке молекулярно-биологических механизмов фиброгенеза в печени и реализуется с помощью препаратов с так называемым «прямым» антифибротическим действием. Однако данные препараты находятся пока на доклинической стадии изучения. Поэтому сейчас основой профилактики и лечения прогрессирования фиброза остается этиотропная терапия, направленная на устранение повреждающего фактора: противовирусное лечение при хроническом вирусном гепатите; уменьшение массы тела при неалкогольном стеатогепатите; отказ от алкоголя при алкогольном поражении печени; кровопускания при гемохроматозе; медьэлиминирующая терапия при болезни Вильсона—Коновалова; иммуносуп-

рессивная терапия при аутоиммунном гепатите и т. д. Как показывают исследования, устранение этиологического фактора способно не только остановить прогрессирование фиброза, но и привести к его обратному развитию, в том числе на стадии ЦП [5].

Влияние противовирусной терапии на регресс фиброза при хроническом гепатите В

Целый ряд исследований демонстрирует взаимосвязь репликативной активности вируса (оцениваемой на основании уровня виремии, наличия HBeAg в сыворотке крови) с выраженностью гистологических изменений печени (активностью воспаления, стадией фиброза) и прогнозом (риск развития ЦП и ГЦК). В частности показано, что спонтанная сероконверсия HBeAg, особенно в сочетании со снижением виремии, у больных хроническим HBeAg-положительным гепатитом В, ассоциируется со значительным уменьшением темпа нарастания фиброза (рис. 3).

В лечении *хронического гепатита В* (ХГВ) используют два основных класса препаратов: *интерферон-α* (ИФН-α) и нуклеозидные/нуклеотидные аналоги (ламивудин, энтекавир, телбивудин, адефовир и тенофовир). Для оценки эффективности терапии наряду с вирусологическими (клиренс HBV DNA), серологическими (потеря/сероконверсия HBeAg и HBsAg) и биохимическими критериями (нормализация активности *аланинаминотрансферазы* — АлАТ, *аспартатаминотрансферазы* — АсАТ) широко применяется (в основном при проведении многоцентровых регистрационных исследований)

Таблица 2

Количественная оценка выраженности фиброза печени на основании Fibrotest (Роупард Т. и соавт., 2004)

Fibrotest	Шкала		
	METAVIR	Knodell	Ishak
0,00–0,21	F0	F0	F0
0,22–0,27	F0–F1	F0–F1	F1
0,28–0,31	F1	F1	F2
0,32–0,48	F1–F2	F1–F3	F2–F3
0,49–0,58	F2	F1–F3	F2–F3
0,59–0,72	F3	F3	F4
0,73–0,74	F3–F4	F3–F4	F5
0,75–1,00	F4	F4	F6

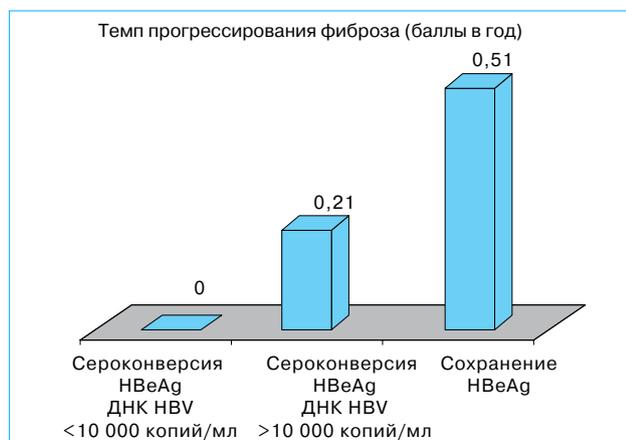


Рис. 3. Динамика фиброза печени в зависимости от уровня вирусемии и сывороточных маркеров репликативной активности вируса у нелеченных больных хроническим гепатитом В ($n=123$) [9]

изучение динамики фиброза с помощью морфологического, а в последние годы и неинвазивных методов исследования.

Анализ результатов лечения нуклеозидными/нуклеотидными аналогами и ИФН- α при ХГВ показывает прямую корреляцию между степенью подавления вирусемии в процессе терапии и улучшением гистологических показателей [21]. При этом регресс фиброза отмечается только у больных, у которых удается добиться подавления репликативной активности вируса. При рецидиве вирусемии, что наблюдается при преждевременном прекращении лечения или развитии резистентности к нему, фиброз печени может снова прогрессировать. При использовании препаратов ИФН- α обсуждается также возможность их прямого антифибротического действия, не связанного с подавлением активности вируса, однако клиническое значение этого эффекта неясно.

Интерферон- α зарегистрирован в Европе для лечения ХГВ в 1992 г. Достижение вирусологического и биохимического ответа при интерферонотерапии ассоциируется с уменьшением риска развития ЦП и улучшением выживаемости. В наиболее крупном сравнительном исследовании влияния ИФН- α на прогноз хронического гепатита В (15-летнее наблюдение) было показано, что у пациентов со стойкой элиминацией HBeAg в результате лечения отмечается значительное снижение риска развития ЦП и ГЦК по сравнению с контрольной группой, сопоставимой исходно по полу, возрасту, активности АЛАТ, морфологической картине (табл. 3).

Другое исследование, проведенное в Греции, показало, что успешное лечение с применением ИФН- α (достижение устойчивого биохимического ответа) при HBeAg-негативном ХГВ сопровождалось достоверным уменьшением выраженности фиброза в сравнении с контролем (рис. 4). В данном исследовании из 120 пациентов, лечен-

Таблица 3
Влияние ИФН- α на риск развития ЦП и ГЦК (% больных) при хроническом HBeAg-позитивном гепатите В [18]

Заболевание	Лечение интерфероном ($n=233$)	Контрольная группа ($n=233$)	p
ЦП	18	34	0,041
ГЦК	3	13	0,011

ных интерфероном, устойчивый биохимический ответ был отмечен у 40 (30%), а рецидив или отсутствие ответа на лечение — у 90 (70%). У больных с рецидивом вирусемии также отмечено снижение ИФ по сравнению с нелечеными пациентами. Однако достигнутое улучшение в случаях возврата вирусемии утрачивалось по мере увеличения времени от момента окончания лечения до повторной биопсии [22].

Первым нуклеозидным аналогом, зарегистрированным для лечения ХГВ, был *ламивудин*. В течение года его применения вирусемия (HBeAg ДНК <300 копий/мл) достигается приблизительно у 40% пациентов с HBeAg-позитивным и у 70% с HBeAg-негативным ХГВ [4, 13]. Сероконверсия HBeAg наблюдается в 17–21% случаев через 1 год лечения и нарастает с увеличением длительности последнего до 50% через 5 лет [24]. Продолжение терапии более 1 года позволяет поддерживать нормальный уровень аминотрансфераз и клиренс ДНК HBV у части больных, но в дальнейшем этот эффект постепенно утрачивается, прежде всего вследствие развития резистентных к препарату штаммов вируса. Так, в ряде исследований показано, что доля пациентов с неопределяемым уровнем вирусемии снижается с 73% после 1 года

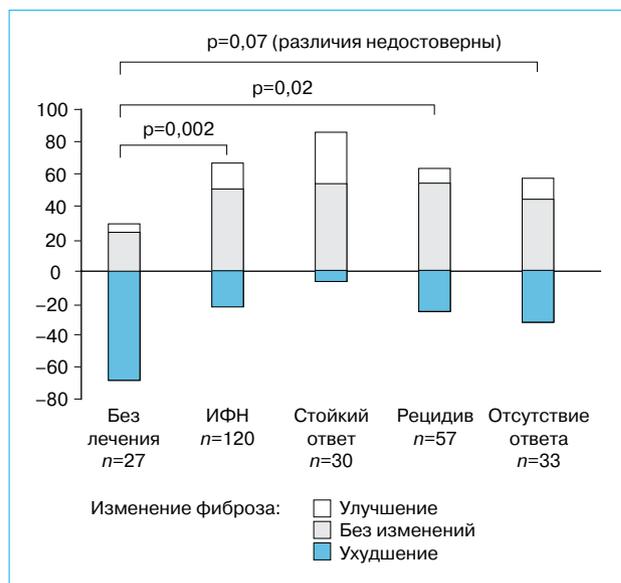


Рис. 4. Динамика фиброза печени в зависимости от результатов лечения ИФН- α и у нелеченных больных хроническим HBeAg-негативным гепатитом В (%)

лечения соответственно до 52, 40 и 34% на 2, 3 и 4-м году.

Анализ результатов применения ламивудина при ХГВ показал, что в условиях стойкого подавления репликативной активности вируса отмечаются значительные улучшения прогноза, снижение риска развития ЦП и декомпенсации заболевания. В то же время у больных с рецидивом на фоне терапии ламивудином (развитие YMDD-мутантных штаммов, резистентных к препарату) положительный эффект частично утрачивается. При этом разница становится более очевидной, если оценивать в группе лечения отдельно больных со стойким подавлением активности вируса (без YMDD-мутации и без рецидива виремии) [17]. Изучение динамики фиброза с помощью парной биопсии (исходно и к окончанию терапии) при применении ламивудина (регистрационные исследования его эффективности по сравнению с энтекавиром и телбивудином) показало улучшение гистологической картины (по крайней мере на 1 балл по шкале Ishak) в среднем у 35–60% больных. Эти результаты были хуже, чем у препаратов, с которыми сравнивался ламивудин, по-видимому, вследствие более низкой его противовирусной активности [4, 13, 14].

Высокий риск развития резистентных к ламивудину штаммов вируса (почти 70% при 5-летнем приеме) существенно снижает его противовирусную активность и соответственно противовоспалительное и антифибротическое действие. Поэтому учитывая, как правило, необходимость длительного приема препарата, особенно для реализации антифибротического эффекта, ламивудин в настоящее время не может рассматриваться как препарат первой линии при хроническом гепатите В.

Адефовир дитивоксил — нуклеотидный аналог аденина — является пролекарством, которое в процессе метаболизма превращается в организме в активную форму — адефовир дифосфат. При лечении адефовиром пациентов с HBeAg-положительным ХГВ частота клиренса ДНК HBV составила 21%, нормализация активности aminотрансфераз наблюдалась в 48%, а сероконверсия HBeAg — в 12% случаев [19]. При HBeAg-негативном гепатите к концу 12-месячного курса лечения полный (вирусологический и биохимический) ответ зарегистрирован более чем у половины пациентов [7]. Продолжение лечения позволяет сохранять авиремию и нормальные показатели АлАТ у 60–70% больных. Риск развития резистентности к препарату увеличивается со временем и достигает 29% при 5-летнем приеме [8].

При применении адефовира достоверно чаще в сравнении с плацебо отмечалось улучшение гистологической картины, в том числе уменьшение выраженности фиброза, у пациентов как с HBeAg-положительным, так и с HBeAg-негативным ХГВ (рис. 5) [7, 19].

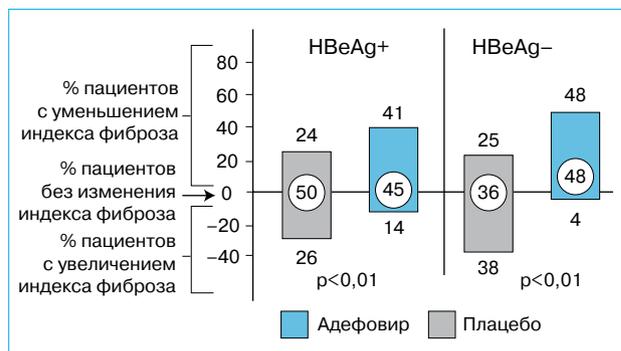


Рис. 5. Динамика фиброза печени при лечении адефовиром в течение 1 года у больных хроническим гепатитом В (%)

Результаты длительного лечения адефовиром (4–5 лет) также демонстрируют уменьшение выраженности фиброза печени (по крайней мере на 1 балл по шкале Ishak) почти у 70% больных HBeAg-негативным гепатитом [8].

Появление в последние годы нуклеозидных и нуклеотидных аналогов с более выраженным противовирусным действием, более высоким генетическим барьером к резистентности и лучшим профилем безопасности (энтекавира и тенофовира) ограничивает применение адефовира в лечении ХГВ.

Телбивудин — нуклеозидный аналог тимидина (L-деокситимидин) — зарегистрирован FDA (США) в октябре 2006 г. и несколько ранее в Европе. При его приеме в течение 2 лет пациентами с HBeAg-положительным и HBeAg-негативным гепатитом клиренс ДНК HBV наблюдался в 56 и 82% случаев соответственно [16].

В сравнительном исследовании эффективности телбивудина и ламивудина было установлено, что у больных с выраженным фиброзом печени или циррозом (F4–F6 по шкале Ishak), получавших телбивудин на протяжении 1 года, ИФ уменьшался в 68% при HBeAg-положительном и в 56% случаев при HBeAg-негативном гепатите [17]. Несмотря на более высокую противовирусную активность по сравнению с ламивудином и адефовиром, риск развития резистентности при 2-летнем приеме препарата составил около 17% (8% при HBeAg-негативном и 22% при HBeAg-положительном гепатите) [16].

Энтекавир — нуклеозидный аналог гуанозина — зарегистрирован FDA (США) в марте 2005 г. Как показали первые исследования, препарат не только превосходит по противовирусному действию адефовир и ламивудин, но и обладает лучшим профилем резистентности. Так, в регистрационном исследовании у больных HBeAg-положительным ХГВ продемонстрировано, что у энтекавира эффективность в отношении достижения гистологического и вирусологического ответа выше, чем у ламивудина (при лечении

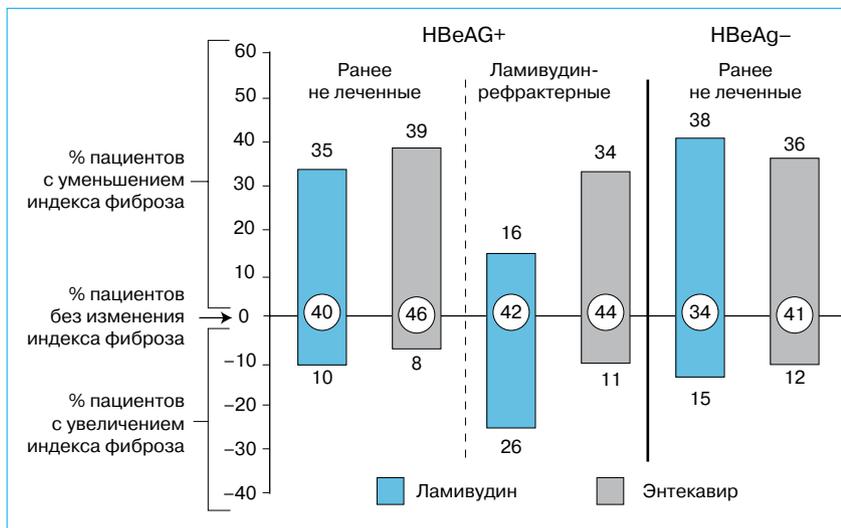


Рис. 6. Динамика фиброза печени при лечении энтекавиром в сравнении с ламивудином (%)

в течение 1 года): уровень ДНК HBV снизился соответственно на 6,9 и 5,4 log₁₀, клиренс ДНК HBV (<300 копий/мл) достигнут у 67 и 36% пациентов, а сероконверсия HBeAg – у 21 и 18% [4]. С увеличением длительности лечения до 2 лет наблюдалось нарастание доли больных с авиремией при лечении энтекавиром до 74% (при приеме ламивудина 37%), кроме того, отмечен прирост сероконверсии HBeAg до 31%, при этом в большинстве случаев она сопровождалась клиренсом ДНК HBV и нормализацией активности АЛАТ [6].

В исследовании у HBeAg-негативных пациентов также установлена большая эффективность энтекавира по сравнению с ламивудином. Через 48 нед его приема авиремия и нормализация показателей АЛАТ наблюдались соответственно у 90 и 78% больных (при приеме ламивудина – у 72 и 71%) [13]. Продление лечения в течение второго года приводило к получению вирусологического ответа в группах энтекавира и ламивудина соответственно у 94 и 77% пациентов [12].

Более частое достижение авиремии при лечении энтекавиром в сравнении с ламивудином ассоциируется с достоверно большей частотой улучшения гистологической картины печени как при HBeAg-негативном, так и при HBeAg-позитивном ХГВ, в том числе у больных с ламивудин-резистентными штаммами вируса. Однако при анализе данных об изменении стадии фиброза различия между группами не были достоверными (рис. 6). По-видимому, это обусловлено медленной динамикой фибротических изменений по сравнению с воспалительными и необходимостью длительного поддержания авиремии для улучшения течения фиброза.

Высокая противовирусная активность, низкий риск развития резистентности и благоприятный

профиль безопасности определяют эффективность долгосрочной терапии энтекавиром. Имеющиеся сведения о непрерывном 5-летнем применении препарата демонстрируют поддержание неопределяемого уровня вирусной нагрузки (<300 копий/мл) у 94% пациентов. При этом кумулятивный риск развития резистентности в течение 6 лет лечения энтекавиром составляет 1,2% [23].

Длительная терапия энтекавиром не только подавляет репликацию вируса и останавливает прогрессирование гепатита у подавляющего числа пациентов, но и приводит к обратному развитию фиброза. Это было установлено при анализе гистологических изменений после приема энтека-

вира в течение 3–7 лет в сравнительно большой когорте больных ХГВ (n=57), которым выполнили 3 биопсии печени – перед началом терапии, через 1 год и отсроченную (спустя 3–7 лет после начала лечения, медиана 6 лет) [15]. Изучение динамики фиброза печени показало, что уменьшение некровоспалительной активности гепатита наблюдалось у 96% пациентов, а уменьшение стадии фиброза – у 88%. У 10 из 57 больных с исходно выраженным фиброзом или ЦП (4–6 баллов по Ishak) также отмечался регресс фиброза. В целом ИФ при длительном лечении энтекавиром снизился на 1,53 балла (по шкале Ishak).

В другом аналогичном по дизайну исследовании в Японии (у всех пациентов также выполнены 3 пункционные биопсии) уменьшение выраженности фиброза печени зарегистрировано у 63% больных, получавших энтекавир в течение 3 лет [20].

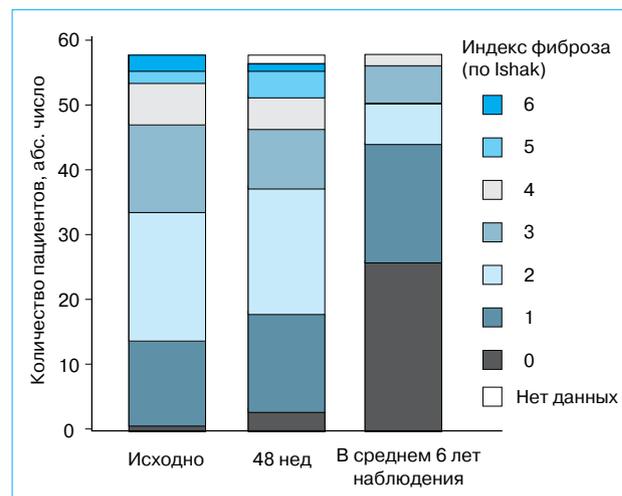


Рис. 7. Динамика фиброза печени при длительном лечении энтекавиром больных хроническим гепатитом В (n = 57)

Возможность обратного развития фиброза была установлена и в более ранних исследованиях, в том числе в результате длительной терапии адефовиром [8]. Однако в случае с энтекавиром впечатляет не только доля пациентов, у которых удается достичь гистологического улучшения, но и степень этих изменений (рис. 7).

Высокая противовирусная активность, минимальный риск развития резистентности и благоприятный профиль безопасности позволяют рекомендовать энтекавир в качестве препарата первой линии в лечении хронического гепатита В.

Список литературы

1. *Albanis E., Friedman S.L.* Hepatic fibrosis. Pathogenesis and principles of therapy // *Clin. Liver Dis.* – 2001. – Vol. 5. – P. 315–334.
2. *Bedossa P., Poynard T.* The French METAVIR Cooperative Study Group. An algorithm for grading activity in chronic hepatitis C // *Hepatology.* – 1996. – Vol. 24. – P. 289–293.
3. *Castera L., Forns X., Alberti A.* Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography // *J. Hepatol.* – 2008. – Vol. 48, N 5. – P. 835–847.
4. *Chang T.T., Gish R.G., de Man R.* et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg positive chronic hepatitis B // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354. – P. 1001–1010.
5. *Friedman S.L., Bansal M.B.* Reversal of hepatic fibrosis – fact or fantasy? // *Hepatology.* – 2006. – Vol. 43, N 2 (suppl. 1). – P. 82–88.
6. *Gish R., Lok A.S., Chang T.T.* et al. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B // *Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 133. – P. 1437–1444.
7. *Hadziyannis S.J., Tassopoulos N.C., Heathcote E.J.* et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348. – P. 800–807.
8. *Hadziyannis S.J., Tassopoulos N.C., Heathcote E.J.* et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years // *Gastroenterology.* – 2006. – Vol. 131. – P. 1743–1751.
9. *Hui C.K., Leung N., Shek T.W.* et al. Sustained disease remission after spontaneous HBeAg seroconversion is associated with reduction in fibrosis progression in chronic hepatitis B Chinese patients // *Hepatology.* – 2007. – Vol. 46, N 3. – P. 690–698.
10. *Ishak K., Baptista A., Bianchi L.* et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis // *J. Hepatol.* – 1995. – Vol. 22. – P. 696–699.
11. *Knodell R.G., Ishak K.G., Black W.C.* et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis // *Hepatology.* – 1981. – Vol. 4. – P. 431–435.
12. *Lai C.L., Chang T.T., Chao Y.C.* et al. Continued virological and biochemical improvement through 96 weeks of Entecavir treatment in HBeAg negative chronic hepatitis B // *APASL*, 2006.
13. *Lai C.L., Gane E., Liaw Y.F.* et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357. – P. 2576–2588.
14. *Lai C.L., Shouval D., Lok A.S.* et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg negative chronic hepatitis B // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354. – P. 1011–1020.
15. *Liaw Y.F., Chang T.T., Wu S.S.* et al. Long-term entecavir therapy results in reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histologic improvement in patients with HBeAg(+) and (–) chronic hepatitis B: results from studies ETV-022, – 027 and – 901 // *Hepatology.* – 2008. – Vol. 48 (suppl. 1). – P. 706A (abstract 894).
16. *Liaw Y.F., Gane E., Leung N.* et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B // *Gastroenterology.* – 2009. – Vol. 136, N 2. – P. 486–495.
17. *Liaw Y.F., Sung J.Y., Chow W.C.* et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351. – P. 1521–1531.
18. *Lin S.M., Yu M.L., Lee C.M.* et al. Interferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma // *J. Hepatol.* – 2007. – Vol. 46, N 1. – P. 45–52.
19. *Marcellin P., Chang T.T., Lim S.G.* et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348. – P. 808–816.
20. *Mochida S., Takaguchi K., Yokosuka O.* et al. Long term efficacy, safety and resistance analyses of entecavir treatment in Japanese nucleoside-naïve patients with chronic hepatitis B // *J. Hepatol.* – 2008. – Vol. 48 (suppl. 2). – P. 262.
21. *Mommeja-Marin H., Mondou E., Blum M.R., Rousseau F.* Serum HBV DNA as a marker of efficacy during therapy for chronic 3HBV infection: analysis and review of the literature // *Hepatology.* – 2003. – Vol. 37, N 6. – P. 1309–1319.
22. *Papatheodoridis G.V., Petraki K., Cholongitas E.* et al. Impact of interferon-alpha therapy on liver fibrosis progression in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B // *J. Viral Hepat.* – 2005. – Vol. 12, N 2. – P. 199–206.
23. *Tenney D.J., Pokornovski K.A., Rose R.E.* et al. Entecavir maintains a high genetic barrier to HBV resistance through 6 years in naïve patients // *J. Hepatol.* – 2009. – Vol. 50 (suppl. 1). – P. 10.
24. *Yoon S.K., Jang J.W., Kim C.W.* et al. Long-term results of lamivudine monotherapy in Korean patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: response and relapse rates, and factors related to durability of HBeAg seroconversion // *Intervirology.* – 2005. – Vol. 48, N 6. – P. 341–349.

Заключение

Таким образом, в настоящее время при хроническом гепатите В регресс фиброза печени, профилактика развития ЦП и его осложнений обеспечиваются, в первую очередь, устойчивым подавлением репликативной активности вируса, что достижимо при использовании препаратов, обладающих наиболее выраженным противовирусным действием и минимальным риском развития резистентности.

Статья издана при поддержке компании «Бристол-Майерс Сквибб».