

В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

Проблемы лекарственной резистентности при противовирусной терапии хронического гепатита В

В. П. ЧУЛАНОВ

ФГУН Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ:
WWW.ELSEVIER.RU/GASTRO



В настоящее время для лечения хронического гепатита В могут использоваться препараты интерферона альфа, а также аналоги нуклеозидов и нуклеотидов. При применении последних возможно возникновение лекарственной устойчивости. В статье обсуждаются механизмы возникновения устойчивости к противовирусным препаратам, типы мутаций устойчивости, частота их возникновения и предрасполагающие факторы. Подробно описываются мутации устойчивости, связанные с применением препаратов различных групп. Рассматриваются современные принципы оценки эффективности лечения на основе динамического определения уровня вирусной нагрузки. В обзоре приведены методы выявления мутаций устойчивости и их аналитические характеристики. Раскрыт вопрос профилактики лекарственной устойчивости, а также тактика лечения пациентов в случае ее развития.

Ключевые слова: хронический гепатит В, лекарственная устойчивость, аналоги нуклеозидов, аналоги нуклеотидов, мутации устойчивости.

Введение

Появление новых противовирусных препаратов значительно расширило возможности лечения хронического гепатита В (ХГВ), однако полное излечение, сопровождающееся элиминацией вируса, остается труднодостижимой задачей. Согласно современным представлениям, длительное и глубокое подавление вирусной репликации позволяет значительно снизить риск неблагоприятных исходов заболевания, таких как цирроз и рак печени. Препараты на основе аналогов нуклеозидов и нуклеотидов позволяют достичь такого эффекта, однако, как показывает практика, продолжительные курсы лечения могут приводить к развитию резистентности вируса к этим препаратам. Резистентность значительно снижает эффективность лечения и, в свою очередь, повышает риск тяжелых осложнений ХГВ. В настоящем обзоре будут рассмотрены причины и механизмы развития устойчивости вируса к противовирусным препаратам, факторы, обуславливающие ее, описаны типы мутаций и вероятность их возникновения при лечении современными аналогами нуклеозидов и нуклеотидов. Также будут представлены современные методы определения мутаций, обсуждены правила, позволяющие снизить риск возникновения устойчивости, и подходы к лечению пациентов с ХГВ в случае, если устойчивость все же возникла.

Механизмы развития устойчивости

Вирус гепатита В (HBV) — ДНК-содержащий вирус, относится к семейству *Hepadnaviridae*. Геном HBV представляет собой кольцевую молекулу ДНК с незавершенной двухцепочечной структурой, длиной около 3200 пар нуклеотидов. В геноме вируса различают 4 участка, кодирующих вирусные белки (открытые рамки считывания), названных по соответствующим, частично перекрывающимся генам: S, С, Р и X. Вслед за проникновением HBV в клетку печени вирусная ДНК переносится в ядро, где происходит ее преобразование в кольцевую ковалентно замкнутую ДНК. Она служит матрицей для синтеза информационных РНК, включая самую длинную, называемую прегеномной. Прегеномная РНК — промежуточная стадия в цикле репликации вируса, матрица для синтеза геномной ДНК под действием обратной транскриптазы — фермента, кодируемого геном Р HBV.

В процессе вирусной репликации в геноме HBV возникают спонтанные мутации. Это связано с особенностями обратной транскриптазы вируса, у которой отсутствует редактирующая активность, т. е. способность исправлять внесенные ею ошибки встраивания нуклеотидов. Расчетная частота спонтанных мутаций в геноме HBV равна $1,4-3,2 \times 10^{-5}$ нуклеотидных замен на 1 сайт за один цикл репликации.^{1,2} Принимая во внимание высокую скорость репликации HBV, составляющую более чем 10^{11} вирусных частиц в сутки, как минимум 10^{10} точечных мутаций возникают в геноме HBV ежедневно.³ Не все мутации сохраняются в вирусной популяции. Большинство спонтанно возникших мутаций летальные или значительно снижают способность вируса к репликации по сравнению с вариантом вируса без мутаций («диким» вариантом вируса). Однако в некоторых случаях, например в присутствии противовирусного препарата, когда репликация «дикого» варианта вируса подавлена, мутантные варианты вируса, которые обладают способностью к репликации в присутствии препарата, начинают доминировать в популяции вируса. Мутации в геноме HBV, приводящие к развитию устойчивости вируса к противовирусному лечению, называют мутациями устойчивости. Механизм устойчивости вируса к противовирусному

Сокращения: HBeAg — е-антиген вируса гепатита В; HBV — вирус гепатита В; АДВ — адефовир; АлАТ — аланинаминотрансфераза; ЛМВ — ламивудин; ТБВ — телбивудин; ТФВ — тенофовир; ХГВ — хронический гепатит В; ЭТВ — энтекавир.

препарату обусловлен нарушением пространственного взаимодействия молекулы препарата с молекулой обратной транскриптазы вируса, что было подтверждено при трехмерном моделировании.⁴

Устойчивость к противовирусным препаратам: основные понятия

В последние годы были разработаны основные понятия, используемые для оценки эффективности противовирусного лечения и при описании феномена лекарственной устойчивости HBV.⁵⁻¹⁰ К наиболее важным понятиям относятся ответ на лечение, резистентность к лечению, рецидив на фоне лечения.

Согласно современным рекомендациям, цель лечения — стойкое подавление репликации вируса, что, в свою очередь, приводит к снижению риска неблагоприятных исходов ХГВ (цирроза и рака печени).^{8,9} Именно поэтому измерение концентрации ДНК HBV в крови, которая отражает активность вирусной репликации, и стало основным критерием оценки эффективности лечения. Признаком эффективности лечения аналогами нуклеозидов и нуклеотидов служит вирусологический ответ. *Вирусологическим ответом* называют отсутствие ДНК HBV в плазме на 48-й неделе лечения при исследовании современными высокочувствительными молекулярными методами.⁸ Современные молекулярные методы выявления ДНК HBV в плазме имеют чувствительность 10–20 МЕ/мл, что ориентировочно равно 50–100 копиям вирусной ДНК на 1 мл. *Частичный вирусологический ответ* определяется как наличие ДНК HBV при условии, что ее концентрация снизилась более чем на $1 \log_{10}$ (> 10 раз) от начального уровня.⁸ Он определяется на 24-й неделе лечения для препаратов с низким генетическим барьером (ламивудин [ЛМВ], телбивудин [ТБВ]) или 48-й неделе лечения для препаратов с высоким генетическим барьером либо низким риском развития устойчивости на ранних этапах терапии (энтекавир [ЭТВ], тенофовир [ТФВ], адефовир [АДВ]). *Генетическим барьером* называют свойство препарата препятствовать развитию устойчивости вируса, которое определяется количеством мутаций в геноме HBV, необходимых для ее возникновения, или вероятностью появления таких мутаций.¹¹ Так, в случае ЛМВ и ТБВ достаточно всего лишь одной мутации в геноме HBV для развития устойчивости к ним, тогда как для ЭТВ необходимо не менее трех одновременно возникших мутаций, чтобы сформировалась устойчивость. Подробнее этот вопрос будет рассмотрен далее.

Возрастание концентрации ДНК HBV в плазме более чем на $1 \log_{10}$ (> 10 раз) от минимального уровня, достигнутого в процессе лечения, на фоне продолжающегося приема препарата называют *вирусологическим рецидивом*.⁵⁻¹⁰ О вирусологическом рецидиве можно говорить только у пациента, сохраняющего приверженность к лечению. Факт возрастания концентрации вируса должен быть подтвержден повторным исследованием с интервалом 1 мес. Если возрастание концентрации ДНК HBV сопровождается подъемом активности аминотрансфераз, повторное подтверждающее исследование может не проводиться.

Биохимическим рецидивом называют повышение активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) в сыворотке после ее нормализации в процессе лечения, на фоне продолжающегося приема препарата у пациента, приверженного к лечению.⁵⁻¹⁰ Биохимический рецидив обычно наступает после вирусоло-

гического рецидива. Однако активность АлАТ может быть в пределах нормальных значений в течение длительного времени после развития устойчивости к препарату, поэтому данный параметр нельзя считать достаточно чувствительным для выявления резистентности.

Под *первичной резистентностью* (отсутствие первичного ответа) понимают снижение концентрации ДНК HBV $< 1 \log_{10}$ МЕ/мл (< 10 раз) от начального ее уровня к 12-й неделе лечения.^{6,8,10} Причинами первичной резистентности могут быть факторы, связанные с особенностями пациента, вируса или препарата. Генетический полиморфизм ферментов, участвующих в превращении препарата в активную форму, доза препарата, а также его способность подавлять репликацию вируса играют немаловажную роль.^{12,13} Кроме того, не исключена возможность заражения штаммом вируса, имеющим мутации устойчивости к препарату.

Обнаружение мутаций в геноме HBV, связь которых с возникновением устойчивости к данному препарату была ранее подтверждена в исследованиях *in vitro*, называют *генотипической резистентностью*.^{5,7,9,10} Мутации устойчивости возникают в гене обратной транскриптазы и приводят к изменениям структуры фермента, что нарушает его взаимодействие с лекарственным средством. Это служит наиболее частой причиной вирусологического рецидива в процессе лечения. Под *фенотипической резистентностью* понимают сниженную чувствительность HBV к противовирусному препарату при исследовании *in vitro*.^{5,9,10} Определение фенотипической резистентности позволяет подтвердить связь мутации в геноме вируса с устойчивостью к препарату.

Номенклатура мутаций устойчивости

Мутации, связанные с устойчивостью, подразделяют на первичные и вторичные. Первичные мутации устойчивости приводят к замене аминокислот в структуре вирусной полимеразы, снижая ее чувствительность к препарату.^{5,6} В большинстве случаев такие мутации связаны со снижением репликативной активности вируса. Вторичные, компенсаторные, мутации восстанавливают функциональные дефекты активности фермента, возникшие вследствие первичных мутаций устойчивости.^{5,6}

Современная система обозначения мутаций устойчивости HBV была предложена Stuyver et al.¹⁴ Поскольку длина генома HBV для разных генотипов вируса несколько отличается, во избежание путаницы авторы предложили нумеровать мутации устойчивости в соответствии с номером аминокислоты в домене обратной транскриптазы. Регион обратной транскриптазы гена вирусной полимеразы (Р) имеет одинаковую длину для всех генотипов вируса. Обозначение мутации устойчивости начинается с букв «rt» (от англ. *reverse transcriptase* — обратная транскриптаза), затем следует однобуквенное обозначение аминокислоты, которая стоит в данном положении у «дикого» варианта вируса, далее идет номер кодона (аминокислоты) в домене обратной транскриптазы и, наконец, обозначение аминокислоты, которая оказывается в данном положении в результате мутации. Так, например, одна из первичных мутаций устойчивости к ЛМВ обозначается как rtM204V, что означает замену метионина на валин в положении 204 домена обратной транскриптазы HBV. Ранее мутация в этом положении называлась YMDD-мутацией (соответственно мутантный вариант обозначала как YVDD). Однако данная система обозначения устарела.

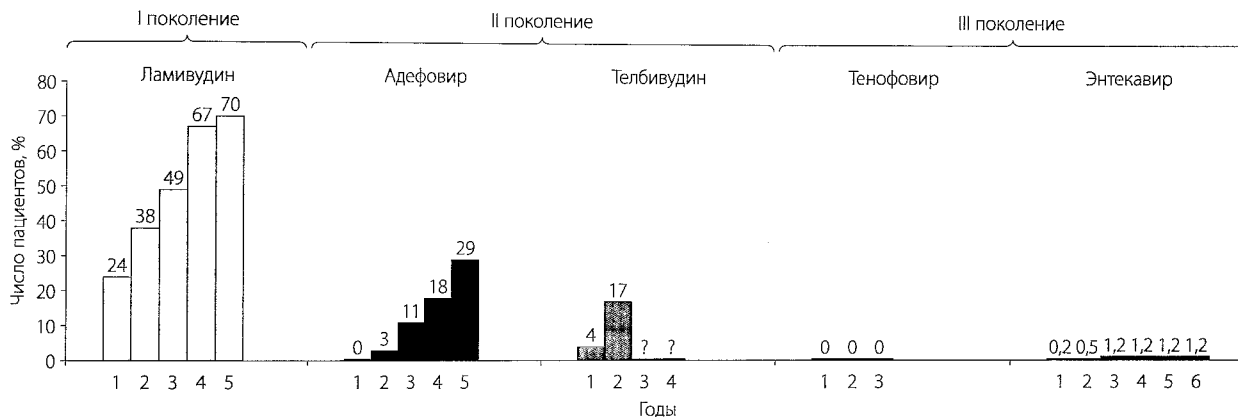


Рис. 1. Кумулятивная частота генотипической резистентности к ламивудину, адефовиру, телбивудину, энтекавиру и тенофовиру

Факторы, связанные с формированием устойчивости

Риск развития устойчивости зависит от целого ряда факторов, связанных с особенностями пациента, характеристиками вируса, а также свойствами самого препарата или спецификой курса лечения.

Известно, что с повышенным риском устойчивости к ЛМВ связаны такие факторы, как мужской пол, старший возраст, высокий индекс массы тела, повышенная активность аминотрансфераз, высокий уровень вирусной нагрузки, высокий индекс гистологической активности, а также наличие мутаций в области core-промотора генома HBV.¹⁵⁻²⁰ Недостаточное подавление вирусной репликации в процессе лечения также считается фактором, предрасполагающим к развитию лекарственной устойчивости. Как показано в исследовании Yuen et al., частота возникновения мутаций устойчивости к ЛМВ тем выше, чем выше концентрация ДНК HBV на 24-й неделе лечения.²¹

Мутации устойчивости HBV к современным противовирусным препаратам

Опыт изучения мутаций устойчивости HBV к аналогам нуклеозидов и нуклеотидов показывает, что существует взаимосвязь между химической структурой препарата и спектром возникающих мутаций устойчивости.²² По химической структуре аналоги нуклеозидов и нуклеотидов подразделяются на три группы: аналоги L-нуклеозидов (ЛМВ, ТБВ, эмтрицитабин [ЭТВ], клевудин [КЛВ]), карбоциклические аналоги нуклеозидов (ЭТВ) и ациклические C-фосфонаты нуклеотидов (АДВ, ТФВ). ЭТВ, КЛВ и АДВ в Российской Федерации не зарегистрированы.

В зависимости от частоты развития устойчивости препараты из названных выше групп условно подразделяют на три поколения. К I поколению препаратов относят ЛМВ, ко II — АДВ и ТБВ, к III поколению — ТФВ и ЭТВ (рис. 1). Устойчивость к ЛМВ развивается часто и к концу первого года лечения наблюдается у 24 % пациентов, а к пятому году терапии выявляется не менее чем у 70 % пациентов.²³ Для препаратов II поколения частота развития резистентности несколько ниже, но по сравнению с препаратами III поколения достаточно высока.

Ко второму году лечения частота генотипической резистентности к ТБВ в среднем достигает 17 %.²⁴ В исследовании у пациентов с HBeAg-негативным ХГВ частота развития резистентности к АДВ через 5 лет лечения наблюдалась в 29 % случаев.²⁵ Опыт применения ТФВ при ХГВ пока невелик, однако клинические исследования не выявили развития резистентности к данному препарату в течение 144 нед. лечения, что говорит о его хороших перспективах.²⁶ Для ЭТВ характерна низкая частота развития мутаций устойчивости. Через 6 лет лечения у пациентов, ранее не получавших противовирусных средств, частота возникновения генотипической резистентности не превышала 1,2 %.^{27,28} У пациентов, ранее получавших ЛМВ, частота мутаций устойчивости к ЭТВ была значительно выше и достигала почти 60 % на шестом году лечения.²⁸ Данные о высокой частоте устойчивости к ЭТВ у пациентов, имеющих резистентность к ЛМВ, подтверждают целесообразность применения ЭТВ для лечения ХГВ в качестве препарата первой линии. Частота возникновения устойчивости к противовирусным препаратам зависит от множества факторов, основными из которых представляются способность препарата подавлять репликацию вируса и его генетический барьер к резистентности (табл. 1).

Устойчивость к аналогам L-нуклеозидов

Аналогичный спектр мутаций устойчивости к различным препаратам группы L-нуклеозидов определяется сходством их химической структуры и механизма действия.^{29,30} Препараты данной группы характеризуются низким генетическим барьером, и их применение связано с высоким риском развития устойчивости. Достаточно всего одной мутации в геноме HBV, чтобы возникла устойчивость к препаратам данной группы. Основными первичными мутациями устойчивости к ЛМВ считаются rtM204V и rtM204I (могут обозначаться как rtM204V/I).³¹ Для ТБВ более характерна первичная мутация устойчивости rtM204I.³² Однако мутация rtM204V совместно с компенсаторной мутацией rtL180M приводит к снижению чувствительности к ТБВ.³³ Таким образом, мутация в положении rtM204 обуславливает перекрестную резистентность к препаратам данной группы. В исследованиях *in vitro* было показано, что мутация rtM204V/I снижает чувствительность обратной транскриптазы HBV к ЛМВ более чем в 1000 раз.³¹ В ряде исследований выявлено, что мутация rtA181T/V вызывает устойчивость к ЛМВ и ТБВ

Таблица 1. Характеристика аналогов нуклеозидов и нуклеотидов по противовирусной активности и генетическому барьеру к резистентности

	Противовирусная активность	Генетический барьер к резистентности	Частота резистентности
Аналоги L-нуклеозидов			
Ламивудин	++	+	Высокая
Телбивудин	+++	+	Средняя
Ациклические C-фосфонаты нуклеотидов			
Адефовир	+	++	Средняя
Тенофовир	+++	+++*	Низкая*
Карбоциклические аналоги нуклеозидов			
Энтекавир	+++	+++	Низкая

* Предполагается; отдаленных результатов нет.

и представляет собой первичную мутацию.³⁴ Данная мутация также приводит к перекрестной резистентности к АДВ.³⁵ Вторичными компенсаторными мутациями для этой группы препаратов служат rtL80V/I, rtV173L и rtL180M.³⁶

Устойчивость к карбоциклическим аналогам нуклеозидов

Из препаратов группы карбоциклических аналогов нуклеозидов для лечения ХГВ используется ЭТВ. Как было указано ранее, применение ЭТВ связано с низким риском развития устойчивости вследствие высокого генетического барьера. В геноме вируса должно произойти не менее трех мутаций, чтобы возникла устойчивость к ЭТВ. Для появления вирусологического рецидива в процессе лечения ЭТВ обязательно наличие классической мутации резистентности к аналогам L-нуклеозидов rtM204V/I.²⁷ В ее отсутствие все остальные мутации, характерные для устойчивости к ЭТВ, приводят к умеренному снижению чувствительности HBV к препарату (< 10 раз), тогда как при наличии данной мутации в сочетании с несколькими другими чувствительность к препарату может снижаться более чем в 1000 раз.³⁷ Развитие резистентности к ЭТВ сопровождается возникновением следующих мутаций помимо описанных выше: rtI69T, rtL180M, rtT184A/F/G/I/L/S, rtS202G/I и rtM250V. Описано два основных сочетания мутаций устойчивости к ЭТВ, подтвержденных исследованиями *in vitro*. К ним относятся rtI69T + rtL180M + rtM204V + rtM250V и rtL180M + rtT184G + rtS202I + rtM204V. Сообщалось также о некоторых других возможных сочетаниях мутаций.³⁸

Устойчивость к ациклическим C-фосфонатам нуклеотидов

Первичными мутациями устойчивости к АДВ служат rtA181T/V и rtN236T, которые, по данным ряда исследований, приводят к умеренному снижению чувствительности вируса к препарату.^{35,39} Подавление репликации мутантного штамма вируса на 50 % в экспериментах *in vitro* достигалось уже при 3–8-кратном увеличении концентрации препарата.⁴⁰ Также было показано, что мутация rtN236T не оказывает влияние на чувствительность HBV к ЛМВ, ТБВ и ЭТВ, однако снижает эффективность ТФВ.⁴¹ Мутация rtA181T/V не только снижает чувствительность HBV к АДВ и ТФВ, но и вызывает перекрестную резистентность к ЛМВ и ТБВ.³⁵ В отдельных публикациях сообщается о возможной связи некоторых других мутаций в геноме HBV с устойчивостью к ациклическим C-фосфонатам нуклеотидов. Так, мутация rtI233V может приводить к устойчивости вируса к АДФ,^{42,43} а мутация rtA194T

в сочетании с rtL180V + rtM204V, возможно, связана с устойчивостью к ТФВ.⁴⁴ Однако в ряде других работ подтвердить корреляцию данных мутаций с устойчивостью к АДФ и ТФВ не удалось, что свидетельствует о необходимости дальнейших исследований.^{43,45}

Методы обнаружения мутаций устойчивости

В настоящее время в мире разработан ряд методов, позволяющих выявлять мутации устойчивости. Наиболее распространенные — методы на основе секвенирования (определения последовательности нуклеотидов) фрагмента генома HBV, в котором возникают такие мутации (ген обратной транскриптазы HBV), или методы на основе гибридизации. Самым доступным в России служит метод прямого секвенирования, когда продукт амплификации фрагмента генома вируса напрямую подвергается секвенированию. Чувствительность методов на основе секвенирования, т. е. минимальная доля мутантного варианта в вирусной популяции, которая может быть выявлена, составляет 20 %.^{6,7} Клонирование определенного количества клонов могут значительно повысить чувствительность метода к мутантным вариантам вируса, однако такая модификация метода крайне трудоемка.

Особенность гибридизационных методов, в основе которых лежит взаимодействие фрагмента ДНК мутантного вируса со специфическими ДНК-зондами, заключается в их более высокой чувствительности, достигающей 5 %.⁶ Примером коммерческой тест-системы на основе гибридизационной технологии для обнаружения мутаций устойчивости в геноме HBV служит INNO-LiPA HBV DR v.3, разработанная компанией Innogenetics.

В научных исследованиях используют и другие методы обнаружения мутаций устойчивости, такие как пиросеквенирование, MALDI-TOF масс-спектрометрия, методы на основе ДНК-чипов, однако они малоприменимы для клинической практики, т. к. не стандартизованы и требуют сложного оборудования.⁶

Как избежать развития устойчивости HBV к лечению?

Для снижения риска мутаций устойчивости необходимо строго следовать ряду правил, которые были выработаны на основании многолетней практики применения противо-

вирусных препаратов, а также ряда ключевых клинических исследований. Основное правило — назначение противовирусной терапии по показаниям согласно международным рекомендациям.⁶⁻¹⁰ Второе важное правило также следует из международных рекомендаций и заключается в правильном подборе препарата с учетом его противовирусной активности и профиля резистентности. Поскольку мутации возникают в процессе репликации вируса, начатое лечение должно как можно быстрее и глубже ее подавить. Очевидно, что в качестве первой линии следует отдавать предпочтение препаратам с высокой эффективностью подавления репликации HBV и низким риском развития устойчивости — ЭТВ и ТФВ.⁶⁻¹⁰ Третье правило предписывает избегать последовательного назначения в виде монотерапии различных препаратов из группы аналогов нуклеозидов/нуклеотидов.⁶⁻⁹ Последовательная монотерапия несколькими препаратами может приводить к появлению вариантов вируса с множественной лекарственной устойчивостью. Лечение комбинацией двух препаратов, не имеющих перекрестной устойчивости, может быть одним из решений проблемы. Однако данных об эффективности и безопасности такого лечения пока недостаточно.¹⁰ Еще одним важным правилом служит регулярный мониторинг эффективности проводимой терапии. Общий принцип предполагает исследование концентрации ДНК вируса в плазме каждые 3–6 мес. в процессе лечения. Особо внимательно требуется следить за эффективностью, если лечение все же было начато препаратами с высоким риском развития устойчивости (ЛМВ, ТБВ). В этом случае исследование вирусной нагрузки необходимо проводить не реже 1 раза в 3 мес. Возрастная вирусная нагрузка на фоне продолжающейся терапии на 1 лог и более относительно минимального значения, достигнутого в процессе лечения, может быть обусловлено развитием мутаций устойчивости. В этом случае требуется исследование на наличие мутаций и корректировка тактики лечения с учетом его результатов. Последнее, но крайне важное правило — поддерживать высокую приверженность пациента к терапии, отсутствие которой бывает самой частой причиной безуспешного противовирусного лечения.⁶⁻¹⁰

Лечение хронического гепатита В, вызванного резистентным штаммом вируса

Развитие вирусологического рецидива служит показанием к проведению исследования на наличие мутаций устойчивости в геноме вируса. Выбор дальнейшей тактики лечения определяется спектром выявленных мутаций с учетом ранее проводившегося лечения и его эффективности. Согласно международным рекомендациям, при выборе препаратов для лечения ХГВ, вызванного устойчивыми штаммами, учитывают возможность перекрестной резистентности.^{8,9} Как правило, рекомендуется добавлять к лечению второй препарат, мутаций перекрестной резистентности к которому не выявлено. Тактика переключения на другой препарат также может быть выбрана, однако добавление второго препарата, как правило, предпочтительнее, т. к. позволяет избежать формирования вариантов вируса с множественной лекарственной устойчивостью. При невозможности применения аналогов нуклеотидов единственным вариантом лечения при устойчивости к ЛМВ и ТБВ считается назначение ЭТВ в дозе 1 мг в сутки, однако это требует более тщательного мониторинга в связи с более высоким риском формирования ЭТВ-резистентных штаммов HBV.

Заключение

Особая актуальность проблемы резистентности к противовирусным средствам для лечения ХГВ обусловлена необходимостью длительного приема препарата для эффективного подавления вируса. Принимая во внимание опыт, полученный при использовании противовирусных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции, следует уделять большое внимание предотвращению лекарственной резистентности. Широкое использование в клинической практике современных молекулярных методов диагностики, таких как измерение вирусной нагрузки и выявление мутаций устойчивости в геноме вируса, позволяет своевременно оценивать эффективность лечения и при необходимости оптимизировать его тактику. Очень важно обеспечить регулярный мониторинг за циркуляцией резистентных к противовирусным препаратам штаммов HBV. Необходимы дальнейшие исследования для определения эффективности и безопасности комбинированной терапии как у ранее не получавших лечения пациентов, так и у имеющих резистентность к противовирусным препаратам.

Литература

1. Okamoto H, Imai M, Kametani M, et al. Genomic heterogeneity of hepatitis B virus in a 54-year-old woman who contracted the infection through materno-fetal transmission. *Jpn J Exp Med* 1987;57:231–236.
2. Girones R, Miller RH. Mutation rate of the hepadnavirus genome. *Virology* 1989;170:595–597.
3. Nowak MA, Bonhoeffer S, Hill AM, et al. Viral dynamics in hepatitis B virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:4398–4402.
4. Chong Y, Stuyver L, Otto MJ, et al. Mechanism of antiviral activities of 30-substituted L-nucleosides against 3TC resistant HBV polymerase: a molecular modelling approach. *Antivir Chem Chemother* 2003;14:309–319.
5. Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, et al. Antiviral drug-resistant HBV: Standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. *Hepatology* 2007;46:254–265.
6. Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B virus resistance to nucleos(t) ide analogues. *Gastroenterology* 2009;137:1593–1608.e1–2.
7. Ghany MG, Doo EC. Antiviral resistance and hepatitis B therapy. *Hepatology* 2009;49:S174–S184.
8. European Association For The Study Of The Liver: EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227–242.
9. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50:661–662.
10. Zoulim F, Durantel D, Deny P. Management and prevention of drug resistance in chronic hepatitis B. *Liver Int* 2009;29:108–115.
11. Yuen MF, Fung J, Wong DK, Lai CL. Prevention and management of drug resistance for antihepatitis B treatment. *Lancet Infect Dis* 2009;9:256–264.
12. Hulgan T, Haas DW. Toward a pharmacogenetic understanding of nucleotide and nucleoside analogue toxicity. *J Infect Dis* 2006; 194:1471–1474.
13. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:808–816.
14. Stuyver LJ, Locarnini SA, Lok A, et al. Nomenclature for antiviral-resistant human hepatitis B virus mutations in the polymerase region. *Hepatology* 2001;33:751–757.

15. Lai CL, Dienstag J, Schiff E, et al. Prevalence and Clinical Correlates of YMDD Variants during Lamivudine Therapy for Patients with Chronic Hepatitis B. *Clin Infect Dis* 2003;36:687–696.
16. Yuen MF, Chow DH, Tsui K, et al. Liver histology of Asian patients with chronic hepatitis B on prolonged lamivudine therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:841–849.
17. Chae HB, Hann HW. Baseline HBV DNA level is the most important factor associated with virologic breakthrough in chronic hepatitis B treated with lamivudine. *World J Gastroenterol* 2007;13:4085–4090.
18. Chang ML, Chien RN, Yeh CT, Liaw YF. Virus and transaminase levels determine the emergence of drug resistance during long-term lamivudine therapy in chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2005;43:72–77.
19. Zoulim F, Buti M, Lok AS. Antiviral-resistant hepatitis B virus: can we prevent this monster from growing? *J Viral Hepat* 2007;14:29–36.
20. Zoulim F, Poynard T, Degos F, et al. A prospective study of the evolution of lamivudine resistance mutations in patients with chronic hepatitis B treated with lamivudine. *J Viral Hepat* 2006;13:278–288.
21. Yuen MF, Sablon E, Hui CK, et al. Factors associated with hepatitis B virus DNA breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy. *Hepatology* 2001;34:785–791.
22. Locarnini S. Primary resistance, multidrug resistance, and cross-resistance pathways in HBV as a consequence of treatment failure. *Hepatol Int* 2008;2:147–151.
23. Lai CL, Dienstag J, Schiff E, et al. Prevalence and clinical correlates of YMDD variants during lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B. *Clin Infect Dis* 2003;36:687–696.
24. Liaw YF, Gane E, Leung N, et al; GLOBE Study Group. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2009;136(2):486–495.
25. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology* 2006;131:1743–1751.
26. Heathcote EJ, Gane RA, De Man, et al. Three Years of Tenofovir Disoproxil (TDF) Treatment in HBeAg-Positive Patients (HBeAg+) with Chronic Hepatitis B (Study 103), Preliminary Analysis. 60th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2009). Boston. October 30–November 1, 2009. Abstract 483.
27. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology* 2009;49:1503–1514.
28. Tenney DJ, Pokornowski KA, Rose RE, et al. Entecavir maintains a high genetic barrier to HBV resistance through 6 years in naïve patients. *J Hepatol* 2009;50:S10. Abstract 20.
29. Locarnini S, Hatzakis A, Heathcote J, et al. Management of antiviral resistance in patients with chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2004;9:679–693.
30. Ghany M, Liang TJ. Drug targets and molecular mechanisms of drug resistance in chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2007;132:1574–1585.
31. Allen MI, Deslauriers M, Andrews CW, et al. Identification and characterization of mutations in hepatitis B virus resistant to lamivudine. Lamivudine Clinical Investigation Group. *Hepatology* 1998;27:1670–1677.
32. Seifer M, Patty A, Serra I, et al. Telbivudine, a nucleoside analog inhibitor of HBV polymerase, has a different in vitro cross-resistance profile than the nucleotide analog inhibitors adefovir and tenofovir. *Antiviral Res* 2009;81:147–155.
33. Tyzeka prescribing information. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022011s002lbl.pdf
34. Yeh CT, Chien RN, Chu CM, Liaw YF. Clearance of the original hepatitis B virus YMDD-motif mutants with emergence of distinct lamivudine-resistant mutants during prolonged lamivudine therapy. *Hepatology* 2000;31:1318–1326.
35. Villet S, Pichoud C, Billioud G, et al. Impact of hepatitis B virus rtA181V/T mutants on hepatitis B treatment failure. *J Hepatol* 2008;48:747–755.
36. Delaney WE 4th, Yang H, Westland CE, et al. The hepatitis B virus polymerase mutation rtV173L is selected during lamivudine therapy and enhances viral replication in vitro. *J Virol* 2003;77:11833–11841.
37. Baldick CJ, Tenney DJ, Mazzucco CE, et al. Comprehensive evaluation of hepatitis B virus reverse transcriptase substitutions associated with entecavir resistance. *Hepatology* 2008;47:1473–1482.
38. Yim HJ, Hussain M, Liu Y, et al. Evolution of multi-drug resistant hepatitis B virus during sequential therapy. *Hepatology* 2006;44:703–712.
39. Angus P, Vaughan R, Xiong S, et al. Resistance to adefovir dipivoxil therapy associated with the selection of a novel mutation in the HBV polymerase. *Gastroenterology* 2003;125:292–297.
40. Shaw T, Bartholomeusz A, Locarnini S. HBV drug resistance: Mechanisms, detection and interpretation. *J Hepatol* 2006;44:593–606.
41. Brunelle MN, Jacquard AC, Pichoud C, et al. Susceptibility to antivirals of a human HBV strain with mutations conferring resistance to both lamivudine and adefovir. *Hepatology* 2005;41:1391–1398.
42. Schildgen O, Sirna H, Funk A, et al. Variant of hepatitis B virus with primary resistance to adefovir. *N Engl J Med* 2006;354:1807–1812.
43. Curtis M, Zhu Y, Borroto-Esoda K. Hepatitis B virus containing the I233V mutation in the polymerase reverse-transcriptase domain remains sensitive to inhibition by adefovir. *J Infect Dis* 2007;196:1483–1486.
44. Sheldon J, Camino N, Rodes B, et al. Selection of hepatitis B virus polymerase mutations in HIV-coinfected patients treated with tenofovir. *Antivir Ther* 2005;10:727–734.
45. Delaney WE 4th, Ray AS, Yang H, et al. Intracellular metabolism and in vitro activity of tenofovir against hepatitis B virus. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:2471–2477.

Конфликты интересов

Автор не заявил о конфликтах интересов.