Исследовательская статья

EASL JOURNAL OF HEPATOLOGY

Благоприятное действие длительной терапии аналогами нуклеоз(т)идов при компенсированном циррозе печени у больных гепатитом В без варикозного расширения вен пищевода или с минимальными его проявлениями: 12-летнее проспективное когортное исследование

Pietro Lampertico[1], Federica Invernizzi[1], Mauro Vigano[2], Alessandro Loglio[1], Giampaolo Mangia[1], Floriana Facchetti[1], Massimo Primignani[1], Manol Jovani[1], Massimo Iavarone[1], Mirella Fraquelli[3], Giovanni Casazza[4], Roberto de Franchis[5], Massimo Colombo[1,*]

[1] "A.M. and A. Migliavacca" Center for Liver Disease, Division of Gastroenterology and Hepatology, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Universita degli Studi di Milano, Milan, Italy; [2] Division of Hepatology, Ospedale San Giuseppe, Universita degli Studi di Milano, Italy; [3] Division of Gastroenterology and Endoscopy, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Universita degli Studi di Milano, Milan, Italy; [4] Department of Biomedical and Clinical Sciences, Ospedale Luigi Sacco, Universita degli Studi di Milano, Milan, Italy; [5] Division of Gastroenterology, Ospedale Luigi Sacco, Universita degli Studi di Milano, Milan, Italy

Актуальность и цели. Варикозное расширение вен пищевода (ВРВП) при компенсированном циррозе печени, обусловленном гепатитом В, — показатель тяжести заболевания, свидетельствующий о риске гепатоцеллюлярного рака (ГЦР), декомпенсации цирроза и связанной с ним смерти в недалеком будущем. Динамика и прогностическое значение ВРВП на фоне длительного подавления вируса гепатита В (HBV) аналогами нуклеозидов и нуклеотидов (НУК) изучены слабо.

Методы. В исследование включено 107 HBeAg-негативных больных с компенсированным циррозом (в 93 % случаев соответствовавшим классу А по Чайлду—Пью), которые на протяжении 2–17 лет (медиана 12 лет) получали НУК. Динамику ВРВП оценивали по эндоскопической картине согласно стандартизированному протоколу Baveno. Всего выполнено 414 эзофагогастродуоденоскопий. При возникновении устойчивости вируса к ламивудину сразу дополнительно назначали адефовир или переходили на тенофовир. Каждые 3 мес. определяли ДНК HBV в сыворотке, каждые 6 мес. повторяли УЗИ органов брюшной полости.

Результаты. У 27 больных к началу наблюдения имелось ВРВП степени F1. У 18 из них в период наблюдения ВРВП регрессировало, у 8 — оставалось стабильным и у 1 — прогрессировало. В целом за 12 лет наблюдения частота регресса ВРВП составила 83 % (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 52–92 %). ВРВП F1 или F2 за 12 лет возникло у 6 (10 %; 95% ДИ 5–20 %) из 80 больных, ранее его не имевших. У 6 из 7 больных с ВРВП *de novo* или прогрессированием ранее имевшегося ВРВП клинические признаки ухудшения совпали с возникновением устойчивости к ламивудину или развитием ГЦР. Случаев кровотечения вследствие разрыва ВРВП не было. Умерло 12 больных (9 — от ГЦР), трансплантация печени проведена у 15 пациентов (у 13 — в связи с ГЦР). В целом за 12 лет

Ключевые слова: гепатит В, цирроз, варикозное расширение вен пищевода, аналоги нуклеозидов и нуклеотидов, желудочно-кишечное кровотечение, гепатоцеллюлярный рак, элиминация HBsAg, ультразвуковая эластография.

Получено 22 октября 2014 г.; получено с поправками 14 мая 2015 г.; принято в печать 8 июня 2015 г.; опубликовано онлайн 19 июня 2015 г.

* Автор, ответственный за переписку. Адрес: Division of Gastroenterology and Hepatology, Fondazione IRCCS Ca'Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Universita di Milano, Via F. Sforza 35, 20122 Milan, Italy. Tel.: +39 0255035432; fax: +39 0250320700.

E-mail: massimo.colombo@unimi.it (M. Colombo).

Сокращения: 95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ADV — адефовира дипивоксил; ETV — энтекавир; HBeAg — е-антиген вируса гепатита В; HBsAg — поверхностный антиген вируса гепатита В; HBV — вирус гепатита В; LMV — ламивудин; LMV-R — устойчивость к ламивудину; TDF — тенофовир; АлАТ — аланинаминотрансфераза; ВРВП — варикозное расширение вен пищевода; ГПВД — градиент печеночного венозного давления; ГЦР — гепатоцеллюлярный рак; ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение; НУК — аналоги нуклеозидов и нуклеотидов; ПП — плотность печени; ТП — трансплантация печени; ХГВ — хронический гепатит В; ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия.

частота ГЦР составила 33 % (95% ДИ 24–42 %), выживаемость — 76 % (95% ДИ 67–83 %).
Выводы. Длительная супрессия HBV противовирусными препаратами при HBeAg-серонегативном компенсированном циррозе приводит к значительному регрессу ВРВП и уменьшает риск его возникновения *de novo* до несущественного.
© 2015 European Association for the Study of the Liver.

Введение

Прогрессирование портальной гипертензии — хорошо известный прогностический показатель неблагоприятного исхода при циррозе печени любой этиологии, свидетельствующий о нарастании риска его декомпенсации, развития гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) и смерти от заболеваний печени в недалеком будущем [1, 2]. К тому же нарушение функций печени, сопровождающее портальную гипертензию, ограничивает возможность применения химиотерапии и местных аблятивных и хирургических вмешательств при ГЦР, который в эпоху пероральной противовирусной терапии гепатита В стал одной из ведущих причин смерти этой категории больных [3–5]. Ежегодно варикозное расширение вен пищевода (ВРВП), распространенный характерный признак портальной гипертензии, возникает у 10 % не получавших лечения пациентов с циррозом любой этиологии и у 30 % больных прогрессирует до степени, угрожающей смертельным желудочно-кишечным кровотечением (ЖКК) [6–15]. Теперь, когда устойчивое подавление репликации вируса гепатита В (HBV) аналогами нуклеозидов и нуклеотидов (НУК) стало достижимо практически во всех случаях, появляется все больше данных о том, что длительная терапия НУК существенно замедляет прогрессирование гепатита В и предотвращает клиническую декомпенсацию [3, 4 16–18]. Важной вехой стало рандомизированное плацебо-контролируемое исследование в Азиатско-Тихоокеанском регионе, показавшее, что противовирусная терапия ламивудином (LMV) значительно снижает риск кровотечения из ВРВП [19], но не установившее, замедляет ли она развитие или прогрессирование ВРВП. Вместе с тем косвенные данные, например повторный анализ материалов исследований терапии энтекавиром (ETV) и тенофовиром (TDF), свидетельствуют о том, что длительное подавление репликации HBV приводит к регрессу гистологических проявлений цирроза [17, 20]. Опубликовано 2 небольших исследования, тоже показавших, что кратковременная монотерапия LMV при циррозе HBV-этиологии приводит к уменьшению ВРВП и одновременному снижению градиента печеночного венозного давления (ГПВД) [21, 22]. Результаты этих исследований ограниченно приложимы в широкой клинической практике, т. к. число наблюдений недостаточно для достижения статистической мощности, больные не классифицированы по устойчивости вируса к LMV (LMV-R), отсутствуют данные об исходной тяжести ВРВП и ее динамике в процессе терапии. Кроме того, в исследования включены больные как с компенсированным, так и с декомпенсированным циррозом и, что особенно важно, срок наблюдения не превышает 12–27 мес.

Чтобы составить более четкое представление о влиянии НУК на течение портальной гипертензии при циррозе HBV-этиологии, мы, опираясь на критерии стандартизированного протокола, провели длительное проспективное наблюдение динамики ВРВП у 107 негативных по е-антигену вируса гепатита В (HBeAg) больных с компенсированным циррозом. Противовирусная терапия всем больным была начата LMV, при выявлении LMV-R немедленно дополняли терапию адефовира дипивоксилом (ADV) или переходили на TDF.

Пациенты и методы

В проспективное когортное исследование с 1997 г. включали HBeAg-негативных больных с компенсированным циррозом, получавших длительную терапию LMV, который при возникновении устойчивости возбудителя планировалось дополнять ADV или заменять TDF [16, 23]. Последний пациент включен в исследование в начале 2003 г. Наблюдение динамики ВРВП входило в протокол исследования. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в нем. План исследования одобрен наблюдательными комитетами соответствующих клиник.

Пациенты

В исследование включены все HBeAg-негативные больные с компенсированным циррозом HBV-этиологии, получавшие лечение LMV в гепатологическом центре Ospedale Maggiore Policlinico (Милан) и подвергшиеся эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) не ранее чем за 6 мес. до начала терапии. Не включали в исследуемую группу больных с декомпенсированным циррозом (класс выше B7 по Чайлду—Пью), с ЖКК в анамнезе, заболеваниями печени иной этиологии, злоупотребляющих алкоголем (потребляющих, с их слов, более 60 г/сут в пересчете на этиловый спирт мужчин и более 40 г — женщин), реципиентов органов, больных с внепеченочными злокачественными новообразованиями или ГЦР, тромбозом воротной или селезеночной вены, тяжелыми заболеваниями сердца и легких, сопутствующим гепатитом С и резко или умеренно выраженным варикозным расширением вен, требующим профилактического применения β-блокаторов или перевязки.

Из первоначальной группы численностью 124 человека [23] в анализ не вошли 10 больных (2 — с ГЦР, 1 — с сопутствующим гепатитом С и 7 — с выраженным или умеренным ВРВП), 5 из которых профилактически получали β-блокаторы и 2 подверглись перевязке варикозно-расширенных вен. У этих 7 пациентов за период наблюдения кровотечений вследствие разрыва ВРВП не было, но у 5 из них имелась тяжелая портальная гастропатия. Эндоскопическая картина у 4 больных за период наблюдения улучшилась, у 2 — не изменилась, у 1, у которого развился ГЦР, — ухудшилась. Трансплантация печени (ТП) проведена 4 из них (у 2 — в связи с ГЦР, у 2 — в связи с терминальной стадией заболевания печени) после 55 мес. наблюдения (диапазон 12–69 мес.). 2 больных выбыли из-под наблюдения через 21 и 58 мес. соответственно. Еще 1 больному выполнена перевязка ВРВП. Он оставался под наблюдением 173 мес.

Из оставшихся 114 больных с исходным ВРВП степени F0 или F1 из анализа исключено 7, т. к. ни разу за период наблюдения не подверглись ЭГДС по следующим причинам: 1 пациент через 12 мес. умер от рака толстой кишки, у 1 — через 21 мес. проведена ТП в связи с ГЦР, у 1 — ГЦР развился после 6 мес. наблюдения, и он был направлен в другую клинику для хирургического лечения, 3 — отказались от повторных ЭГДС и 1 — выбыл из-под наблюдения. По исходным клиническим, вирусологическим и де-

мографическим характеристикам 107 вошедших в анализ больных не отличаются от 17 не вошедших (данные не приводятся). В анализ включены данные наблюдения этих 107 больных, продолжавшегося до декабря 2013 г. или прекращенного ранее (после первого ЖКК, назначения β-блокаторов, эндоскопической перевязки ВРВП или в связи со смертью).

Эзофагогастродуоденоскопия

ЭГДС (эндоскопом Olympus GIFQ145, Германия) не ранее чем за 6 мес. до назначения LMV и в период наблюдения выполняли согласно международным методическим рекомендациям по ведению больных с портальной гипертензией [13–15, 24, 25] два высококвалифицированных эндоскописта, не осведомленных о поставленных исследователями целях. Больных с компенсированным циррозом без ВРВП на момент включения в исследование подвергали ЭГДС каждые 2–3 года, чтобы не пропустить первые признаки ВРВП, с минимальным ВРВП на момент включения — каждые 1–2 года для оценки его динамики [13, 14]. ВРВП классифицировали согласно критериям Североитальянского эндоскопического клуба по локализации и размеру (степени от F0 до F3) и наличию и выраженности признака «красных полос» (от «–» до «+++») [7]. Ведение ВРВП у наблюдавшихся нами больных соответствовало международным методическим рекомендациям [12–15, 24, 25].

Измерения

Общепринятые лабораторные показатели и ДНК HBV в сыворотке определяли каждые 3 мес. Уровень аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы измеряли автоматическим методом при температуре 37 °C (верхняя граница нормы 40 МЕ/л). Для определения антител к поверхностному антигену HBV (анти-HBs), е-антигена вируса гепатита В (HBeAg), антител к HBeAg (анти-HBe), антител к вирусу гепатита D и ВИЧ пользовались готовыми наборами для иммуноферментного анализа (AXSYM, Abbott Laboratories, США), для определения антител к вирусу гепатита С — набором для иммуноферментного анализа второго поколения (Ortho Diagnostic System, США). ДНК HBV в сыворотке до 2004 г. определяли методом разветвленной ДНК (Versant 3.0, Bayer Corporation, США), порог чувствительности которой 357 МЕ/мл, с 2004 по 2008 г. — методом полимеразной цепной реакции CobasAmplicor HBV Monitor Test v2.0 (Roche Diagnostics, Германия) с порогом чувствительности 71 МЕ/мл, а затем набором для полимеразной цепной реакции в реальном времени CobasTaqMan HBV Test v2.0 (Roche Molecular Systems, Inc., США) с порогом чувствительности 12 МЕ/мл. Генотипы HBV и мутации в регионе полимеразы HBV определяли набором линейных зондов (INNO-LiPA HBV genotyping и INNO-LiPA HBV DR, Innogenetics NV, Бельгия) [26].

Ультразвуковая эластография

Плотность печени (ПП) определяли путем ультразвуковой эластографии (FibroScan® Echosens, Франция) по опубликованной методике [27] операторы, имеющие специальную подготовку. С 2006 г., когда этот аппарат появился в нашем отделении, эластографию ежегодно выполняли всем больным. ПП выражали средним значением по крайней мере 10 удачных измерений в килопаскалях (кПа). Достаточно надежным определение считали, если удачные измерения составили не менее 60 % от общего числа, а межквартильный интервал был ниже 30 %. Согласно ранее опубликованному исследованию, при пороговых значениях до 9,4 и более 13,1 кПа соответственно чувствительность и специфичность исключения или подтверждения гистологического диагноза цирроза превышают 90 % [28].

Наблюдение и лечение

Исходное обследование включало УЗИ органов брюшной полости, расчет индекса массы тела и оценку по шкале Чайлда—Пью [29, 30]. УЗИ с целью ранней диагностики ГЦР повторяли каждые 6 мес. в соответствии с международными рекомендациями [31]. До 2001 г. при выявлении узла в печени для подтверждения диагноза ГЦР пользовались компьютерной томографией с последующей тонкоигольной биопсией под контролем УЗИ [32]. После 2005 г. для диагностики ГЦР использовали преимущественно общепризнанные международные неинвазивные критерии, а к биопсии прибегали только при нечетко контрастирующихся узлах [33, 34]. Асцит диагностировали и лечили тоже в соответствии с международными критериями [35, 36]. Противовирусную терапию гепатита В всегда начинали с монотерапии LMV в дозе 100 мг/сут. При устойчивости к нему вируса с 2003 г. добавляли к терапии ADV в дозе 10 мг/сут, а с 2008 г. LMV заменяли на TDF в дозе 245 мг/сут [37–39].

Определения

Диагноз цирроза ставили на основании данных биопсии или УЗИ (высокой эхогенности печени с узловатым краем в сочетании со спленомегалией более 13 см и тромбоцитопенией — числом тромбоцитов менее 100×10^3/мкл). Подавление репликации HBV определяли как стойкое, если уровень ДНК HBV в сыворотке оставался ниже доступного определению на протяжении всего периода наблюдения. Как вирусологический рецидив расценивалось выявление ДНК HBV после периода его недоступности определению или увеличение концентрации ДНК HBV $\geq 1 \log_{10}$ по сравнению с минимальной на фоне терапии. Как клинический рецидив расценивали вирусологический рецидив в сочетании с повышением уровня АлАТ. Диагноз клинической декомпенсации цирроза ставился при наличии асцита, желтухи, печеночной энцефалопатии или оценки по Чайлду—Пью 8 баллов и более. Определения кровотечения из ВРВП и портальной гастропатии соответствуют критериям Baveno [13–15, 24].

Оцениваемые показатели

Основные оцениваемые показатели данного исследования — частота возникновения ВРВП *de novo* и прогрессирования ВРВП (перехода из F1 в F2 или F3, ЖКК) в случаях, когда оно имелось к моменту включения в исследование. Как регресс ВРВП расценивали его исчезновение, подтвержденное по крайней мере двумя эндоскопиями подряд, у больных, имевших ВРВП F1 к моменту включения в исследование. Дополнительный оцениваемый показатель — частота ГЦР.

Статистический анализ

Качественные переменные выражали численными значениями и в процентах, непрерывные дискретные переменные — медианными значениями и пределами колебаний. Статистическую значимость разницы в распределении количественных и качественных переменных оценивали одним из подходящих критериев: Стьюдента, Краскала—Уоллиса, Фишера или χ^2. Как статистически значимый расценивали двусторонний уровень $p = 0{,}05$. Для анализа исходов использовали метод Каплана—Мейера. Кривые Каплана—Мейера для разных подгрупп больных сравнивали с помощью лог-рангового критерия. Кумулятивную частоту ГЦР и прогрессирования ВРВП рассчитывали непараметрическим методом Кальбфлейша—Прентиса посредством конкурирующих систем оценки риска, в которых потенциальными конкурирующими событиями были смерть и ТП. Для оценки исходных прогностических показателей исходов ВРВП использовали модель

пропорциональных рисков Кокса. Статистический анализ выполнен с помощью пакета программ STATA (Stata Statistical Software: Release 7.0. Collage Station, TX: Stata Corporation).

Результаты

У большинства (92 %) больных HBV принадлежал к циркулирующему генотипу D. Тяжесть цирроза в 93 % случаев соответствовала классу А по Чайлду—Пью. Диагноз цирроза у 84 (79 %) больных был подтвержден биопсией, у 23 (21 %) — поставлен на основании клинических данных (у 9 из последних имелось ВРВП F1 и у 2 — оценка В7 по шкале Чайлда—Пью). Медианный уровень ДНК 4,2 $\log_{10}$ МЕ/мл (табл. 1). На момент включения в исследование у 80 (75 %) больных ВРВП не было, у 27 (25 %) имелось ВРВП F1 без признака «красных полос». У пациентов с ВРВП медианные уровни количества тромбоцитов и ДНК HBV были ниже, чем у лиц без ВРВП (тромбоциты: 103 *vs* 145 × 10^3/мкл, $p = 0{,}0003$; ДНК HBV: 3,9 *vs* 4,4 log10 МЕ/мл, $p = 0{,}04$). Медианный диаметр селезенки у больных с ВРВП был больше, чем у больных без ВРВП (122 *vs* 107 мм; $p = 0{,}02$) (см. табл. 1). За период наблюдения выполнено в общей сложности 414 ЭГДС (1–9 ЭГДС на 1 больного, медиана 4 ЭГДС).

Вирусологические и серологические критерии

За период наблюдения 2–17 лет (медиана 12 лет) у 14 (13 %) больных на фоне монотерапии LMV концентрация ДНК HBV постоянно оставалась ниже доступного определению уровня, у 62 (58 %) — отмечены только вирусологические рецидивы, у 31 (29 %) — клинические рецидивы. В последнем случае к LMV добавляли ADV или переходили к монотерапии TDF. К концу периода наблюдения концентрация ДНК HBV была ниже доступного определению уровня у 102 (95 %) пациентов. У 11 (10 %) больных достигнут уровень HBsAg 100 МЕ/мл, еще у 10 (9 %) — HBsAg в сыворотке перестал обнаруживаться, 9 из них НУК-терапия успешно прекращена. За 12-летний период частота элиминации HBsAg из сыворотки составила в общей сложности 8 % (95% ДИ 4–17 %).

Исходы у больных с ВРВП F1

У 27 больных, у которых на момент включения в исследование имелось ВРВП F1, за период наблюдения выполнено в общей сложности 119 ЭГДС. У 18 (67 %) пациентов после 1–16,4 года терапии (медиана 4,8 года) наступил регресс ВРВП F1, за дополнительные 5 лет (диапазон 1–11 лет) наблюдения рецидива ВРВП не отмечено. Кумулятивная частота регресса ВРВП за 12 лет наблюдения составила 83 % (95% ДИ 52–92 %) (рис. 1, *A*). У 8 (29 %) пациентов степень ВРВП не изменилась, у 1 (4 %), перенесшего резекцию печени по поводу ГЦР, — увеличилась до F2. Ему было начато профилактическое применение β-блокаторов. За 12-летний период кумулятивная частота прогрессирования ВРВП составила 7 % (95% ДИ 1–37 %) (см. рис. 1, *A*).

У 3 (11 %) больных интервалы между ЭГДС превышали 3 года. В 1 случае это обусловлено развитием ГЦР и, как следствие, внесением больного в лист ожидания ТП, в 2 других — регрессом ВРВП на фоне терапии и переходом в связи с этим на менее частый контроль.

Исходы у больных без ВРВП

У 80 больных без ВРВП на момент включения в исследование за период наблюдения выполнено в общей сложности 295 ЭГДС. ВРВП развилось у 6 (7,5 %) из них (у 5 — F1 и у 1 — F2). Кумулятивная частота развития ВРВП *de novo* за 12 лет составила 10 % (95% ДИ 5–20 %) (рис. 1, *B*). Ни один исходный вирусологический или клинический показатель не прогнозировал развития ВРВП при анализе в регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. У 4 больных симптомы портальной гипертензии усилились после вирусологического рецидива вследствие LMV-R, у 1 — в

Таблица 1. Демографические, клинические и вирусологические характеристики 107 пациентов с HBeAg-негативным циррозом печени, включенных в исследование и стратифицированных в зависимости от наличия или отсутствия ВРВП в начале исследования

Показатель	Группа в целом (n = 107)	Без ВРВП при включении в исследование (n = 80)	С ВРВП F1 при включении в исследование (n = 27)	p
Возраст, лет[a]	56 (29–75)	55 (29–75)	56 (38–74)	0,39[b]
Мужской пол	89 (83 %)	65 (81 %)	24 (89 %)	0,36[c]
Класс А по шкале Чайлда–Пью[e]	100 (93 %)	76 (95 %)	24 (89 %)	0,26[c]
Генотип D вируса HBV[d]	85 (92 %)	65 (93 %)	20 (91 %)	0,76[c]
Уровень ДНК HBV в сыворотке, $\log_{10}$ МЕ/мл[a]	4,2 (2,6–8,6)	4,4 (2,6–8,6)	3,9 (2,6–7,6)	0,04[b]
АлАТ, МЕ/л[a]	56 (19–840)	59 (19–840)	40 (22–555)	0,15[b]
Тромбоциты, 10^3/мкл[a]	130 (56–307)	145 (55–307)	103 (56–207)	0,0003[b]
Индекс массы тела, кг/м^2 [a]	25 (15–37)	25 (18–35)	26 (15–37)	0,31[b]
Альбумин, г/дл[a]	4,1 (3,2–5,0)	4,1 (3,2–5,0)	4,0 (3,2–4,7)	0,06[b]
Билирубин, мг/дл[a]	1,0 (0,5–3,0)	1,0 (0,5–3,0)	1,0 (0,6–1,6)	0,14[b]
МНО[a]	1,0 (0,8–1,5)	1,0 (0,8–1,5)	1,0 (0,9–1,2)	0,86[b]
Длина селезенки, мм[a]	111 (81–165)	107 (81–162)	122 (92–165)	0,02[b]

[a] Медиана (диапазон).
[b] Критерий Краскала—Уоллиса.
[c] Критерий χ^2.
[d] Для генотипирования HBV было доступно 92 образца сыворотки (70 — у пациентов с F0 и 22 — у пациентов с F1).
[e] У остальных 7 пациентов оценка по Чайлду—Пью соответствовала циррозу В7.

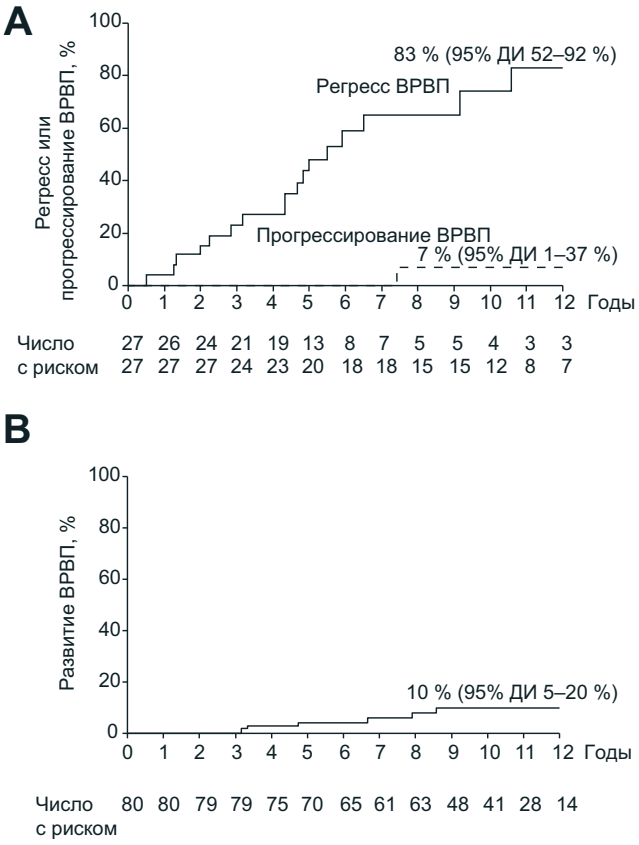

Рис. 1. Регресс, прогрессирование и развитие ВРВП *de novo* у больных с циррозом. (*A*) Кумулятивная частота регресса и прогрессирования ВРВП за 12 лет у 27 больных с ВРВП F1, диагностированным при включении в исследование. (*B*) Кумулятивная частота развития ВРВП за 12 лет у 80 больных, не имевших его при включении в исследование.

связи с развитием ГЦР, у 1 — без явной причины (табл. 2). 1 больному (№ 2; см. табл. 2), у которого развилось ВРВП F2, проведена профилактическая эндоскопическая перевязка, остальные 5 пациентов с развившимся *de novo* ВРВП F1, в т. ч. больной с умеренной сопутствующей портальной гипертензивной гастропатией (№ 5; см. табл. 2), профилактического лечения не получали. У 4 больных с ВРВП, развившимся *de novo* на фоне клинического рецидива (в 2 случаях — с декомпенсацией цирроза), после добавления к терапии ADV концентрация ДНК HBV в сыворотке постепенно снизилась и уровень АлАТ нормализовался, что у 3 из них сопровождалось регрессом ВРВП по эндоскопическим данным. Развившийся у 1 больного (№ 6; см. табл. 2) без явных сопутствующих факторов риска ВРВП F1 по данным 2 ЭГДС с интервалом 2 года не прогрессировал. Из 6 больных, которым ЭГДС проводилась реже 1 раза в 4 года, 3 отказались подвергаться ей в процессе наблюдения, у 2 развились злокачественные новообразования (рак легкого и ГЦР), 1 стал HBsAg-серонегативным (у него через 3 года НУК-терапия прекращена).

Исходы варикозного расширения вен желудка

Имевшееся у 1 (0,7 %) больного на момент включения в исследование варикозное расширение вен желудка (изолированное варикозное расширение вен желудка F1 без «вишневых пятен») за период наблюдения не прогрессировало (наблюдение прекращено в связи с ТП по поводу ГЦР). *De novo* варикоз вен желудка развился у 2 (1,9 %) больных после 3,6 (изолированное варикозное расширение вен желудка F2, без «вишневых пятен») и 7,8 года (варикозное расширение гастроэзофагеальных вен) противовирусной терапии соответственно. По времени развитие варикозное расширение вен желудка в 1 случае связано с клиническими проявлениями LMV-R,

Таблица 2. Клинические и эндоскопические характеристики больных, у которых ВРВП развилось в период наблюдения

	Больные, у которых ВРВП развилось в период наблюдения					
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6
Возраст (лет), пол	47, М	42, М	60, М	73, М	56, М	68, М
Класс цирроза по Чайлду—Пью	A5	A5	B7	A5	A5	A5
Исходная эндоскопическая картина						
ВРВП	F0	F0	F0	F0	F0	F0
ПГГ	Нет	Слабовыраженная	Нет	Нет	Нет	Нет
ВГЭВ и/или ИВЖ	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
ЭГДС-картина на момент выявления ВРВП						
ВРВП[b]	F1	F2	F1	F1	F1	F1
ПГГ	Нет	Слабовыраженная	Нет	Нет	Нет	Нет
ВГЭВ и/или ИВЖ	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Интервал до развития ВРВП, годы	4,8	6,5	3,3	7,9	3,2	8,6
Событие, связанное по времени с развитием ВРВП	LMV-R[a]	LMV-R[a]	LMV-R[a]	ГЦР	LMV-R[a]	Нет
Лечение развившегося ВРВП	Нет	Перевязка варикозно-расширенных вен	Нет	Нет	Нет	Нет
Наблюдение после развития ВРВП, годы	10,3	Выбыл из исследования как цензурированный	9	Умер	5,9	2,6
Эндоскопическая картина к концу наблюдения	F1	Выбыл из исследования как цензурированный	F0	Умер	F0	F1

ВГЭВ — варикозное расширение гастроэзофагеальных вен; ИВЖ — изолированное варикозное расширение вен желудка; ПГГ — портальная гипертензивная гастропатия.
[a] Клинически выраженная устойчивость вируса к ламивудину проявлялась значительным повышением уровня АлАТ с клинической декомпенсацией цирроза или без нее.
[b] Признак «красных полос» у всех 6 больных отсутствовал.

в другом — с развитием ГЦР, что подтвердилось в последующие 5,8 и 2 года наблюдения соответственно. В последнем случае варикозное расширение вен желудка возникло одновременно с прогрессированием ВРВП и проявлением ГЦР.

Исходы по группе больных в целом

3 (2,8 %) больных, в т. ч. 2, ставшие HBsAg-серонегативными, у которых ВРВП отсутствовало на момент включения в исследование и в дальнейшем, выбыли из-под наблюдения через 15, 12 и 9 лет соответственно. ЖКК из ВРВП ни в одном случае не было. ГЦР развился у 36 (34 %) больных. Кумулятивная частота ГЦР при рассмотрении ТП и смерти как потенциально конкурирующих событий за 12 лет составила 33 % (95% ДИ 24–42 %) (рис. 2), у больных с ВРВП и без ВРВП на момент включения в исследование — 46 (95% ДИ 29–61 %) и 30 % (95% ДИ 21–42 %) соответственно.

Умерло 12 (11 %) больных: 9 — от прогрессирующего ГЦР, 2 — от внепеченочных злокачественных новообразований и 1 — от инсульта. ТП подверглось 15 (14 %) больных: 13 — в связи с ГЦР и 2 — в связи с терминальной стадией заболевания печени, обусловленной LMV-R. Кумулятивная вероятность 12-летней выживаемости по группе в целом составила 76 % (95% ДИ 67–83 %), при наличии ВРВП при включении в исследование — 63 % (95% ДИ 42–78 %), в отсутствие ВРВП при включении в исследование — 81 % (95 %ДИ 70–88 %) (рис. 3).

Ультразвуковая эластография

С 2006 по 2013 г. выполнено 392 определения ПП 79 больным, дожившим до 2006 г., когда ультразвуковая эластография стала доступна в нашем центре, и не страдавшим к этому времени ГЦР. Медианное значение ПП снизилось с 7,6 кПа (диапазон 2,5–22 кПа) после 6,3 года НУК-терапии до 6 кПа (диапазон 3,2–25 кПа) после 11 лет (рис. 4). Точно так же доля больных с ПП > 13 кПа снизилась с 14 до 6 %, а доля больных с ПП ≤ 9,4 кПа возросла с 64 до 85 % (см. рис. 4).

Обсуждение

Длительная НУК-терапия, подавляющая репликацию HBV, приводит в большинстве случаев HBeAg-негативного компенсированного цирроза к регрессу ВРВП и предупреждает прогрессирование ВРВП и варикозного расширения желудочных вен или его возникновение *de novo*. Это не соответствует общепринятому представлению о портальной гипертензии как основном факторе, предопределяющем неблагоприятный исход компенсированного цирроза независимо от его этиологии, в т. ч. развитие ГЦР [40, 41]. Таким образом, наши наблюдения согласуются с ранее опубликованными сообщениями о НУК-терапии гепатита В как эффективном методе предотвращения клинической декомпенсации и восстановления компенсации у данной категории больных [16–20].

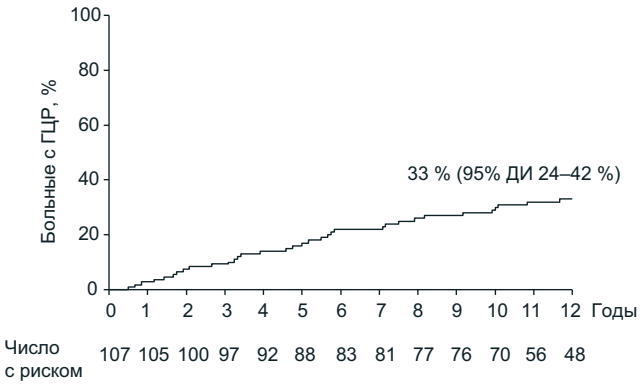

Рис. 2. Кумулятивная частота ГЦР за 12 лет в группе 107 больных с циррозом HBV-этиологии (как потенциально конкурирующие события рассматриваются смерть и ТП)

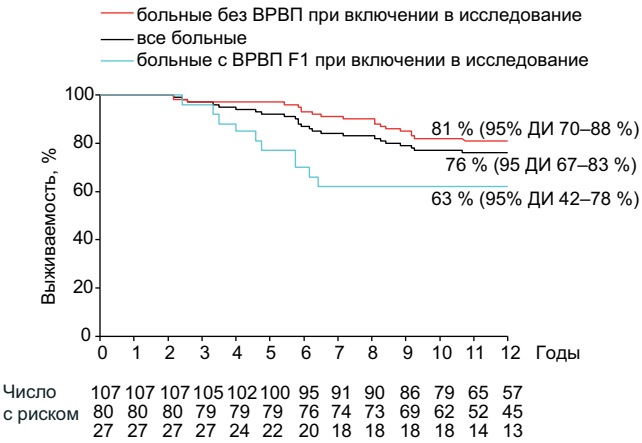

Рис. 3. Кумулятивная вероятная выживаемость в группе 107 больных с циррозом HBV-этиологии в соответствии с исходным ВРВП-статусом

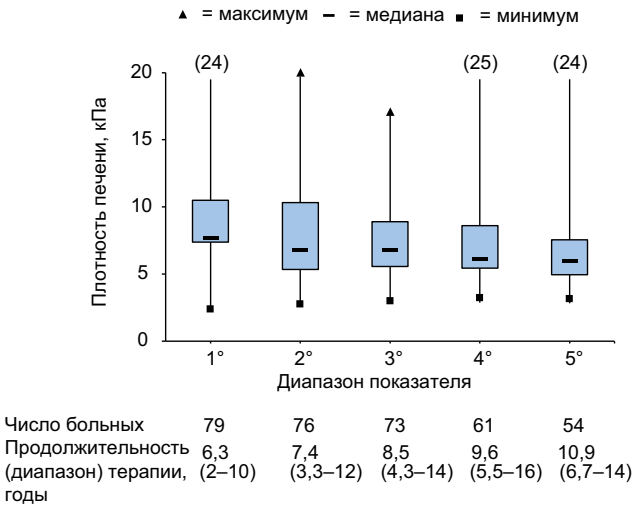

Рис. 4. Показатели плотности печени у 79 больных с компенсированным циррозом без ГЦР, которые начиная с 2006 г. неоднократно подвергались ультразвуковой эластографии

Авторы этих сообщений предложили новую концепцию возникновения ВРВП при циррозе HBV-этиологии. Наше исследование расширило и подкрепило выводы, сделанные японскими авторами на основе небольшого ретроспективного наблюдения, свидетельствующего о более благоприятной динамике эндоскопических проявлений ВРВП при LMV-терапии по сравнению с той, что наблюдалась без нее [21]. Отсутствие предустановленного протокола эндоскопического наблюдения является серьезным недостатком японского исследования, тем не менее его авторы констатировали исчезновение ВРВП у 6 из 12 больных в среднем после 27 мес. терапии, в то время как у нелеченых больных за период наблюдения ВРВП не изменилось и даже усилилось. Однако на достоверность результатов мог повлиять целый ряд факторов, в т. ч. малочисленность исследуемой группы, включение в нее больных как с компенсированным, так и с декомпенсированным циррозом, кратковременность наблюдения, отсутствие данных об усилении терапии при LMV-R, ГЦР у нескольких больных [21].

Для повышения статистической значимости результатов мы исключили из анализа больных, у которых развился ГЦР, и эндоскопический контроль проводили согласно рекомендациям международных обществ специалистов. В результате нам удалось уловить высокую частоту полного регресса ВРВП F1 (7 % в год) и, что еще важнее, убедиться, что у больных без ВРВП, ответивших на терапию, за дополнительные 5 лет наблюдения с соответствующей международным рекомендациям периодичностью ЭГДС-контроля оно не развилось. Учитывая, что ВРВП F1 при хроническом гепатите В (ХГВ) к спонтанному регрессу несклонно, наши находки являются объективным подтверждением благоприятного действия терапии [10, 42, 43]. Об этом свидетельствует и постоянство эндоскопической картины ВРВП F1 у 8 (30 %) больных в течение длительного (медиана 12 лет) периода наблюдения, а также регресс ВРВП у $^{2}/_{3}$ больных, не получавших профилактики неселективными β-блокаторами [10, 44]. ВРВП F1 прогрессировало до F2 только у 1 больного, у которого к моменту последней эндоскопии диагностирован ГЦР. В целом частота прогрессирования ВРВП составила только 0,7 % в год, что, несомненно, ниже уровня 5–30 %, прогнозируемого на основании тщательного ретроспективного анализа течения компенсированного цирроза у нелеченых больных [8–14].

Еще одно подтверждение благоприятного действия противовирусной терапии — низкая частота возникновения ВРВП *de novo* у больных исследуемой группы (0,8 % в год, в то время как, по опубликованным данным, в отсутствие терапии при циррозе любой этиологии она составляет 5–10 % в год [6–14]). Примечательно, что немногие случаи развития ВРВП *de novo* имели место у больных с клиническим рецидивом, обусловленным LMV-R. По-видимому, подавление репликации вируса сдерживает нарастание портальной гипертензии и предотвращает развитие ВРВП. Эффективнее ли предупреждает ВРВП поддержание полного вирусологического ответа более мощными и менее предрасполагающими к устойчивости, чем LMV, препаратами НУК, пока не установлено [3, 4]. Этот оценочный показатель сложен для исследования. Мы наблюдали только 1 случай возникновения ВРВП на фоне устойчивого подавления HBV противовирусной терапией у пациента без ГЦР.

Остается неясным, связано ли благоприятное действие противовирусных препаратов при портальной гипертензии с ослаблением активности некротического воспаления и регрессом или полным обратным развитием фиброза печени как следствием либо взаимодействие противовирусной терапии с гемодинамическими механизмами портальной гипертензии сложнее. Гистологические исследования подтверждают связь между устойчивым подавлением HBV, нормализацией уровня АлАТ в сыворотке и ослаблением активности воспаления и некроза в печени. Недавний повторный анализ биоптатов печени у групп больных, длительно получавших противовирусную терапию ETV или TDF, показал, что регресс фиброза имел место даже в случаях, когда диагноз цирроза до лечения подтвержден гистологически [17, 20]. Несмотря на ограничения, обусловленные несовпадением гистологической оценки фиброза при просмотре препаратов разными специалистами и даже одним и тем же специалистом повторно и возможностью неудачного взятия биоптатов, перечисленные выше исследования показали, что НУК не только подавляют воспаление печени, но и влияют на механизм портальной гипертензии. Необходимо подтвердить это предположение исследованиями ГПВД. Этот объективный показатель способен отразить влияние НУК на портальную гипертензию точнее, чем гистологическая картина, оценка которой в известной степени субъективна, и дать дополнительную информацию для прогнозирования риска не только ВРВП, но и других осложнений цирроза (асцита, ГЦР) и связанной с циррозом смерти [2, 45]. Основанием для такого вывода является исследование, продемонстрировавшее снижение ГПВД с 14,4 до 12,4 мм рт. ст. (медиана снижения 18,7 %) после 12-месячной терапии LMV у 19 больных с циррозом HBV-этиологии [22]. Однако понятно, что широкого применения не только в повседневной клинической практике, но и в научных исследованиях портальной гипертензии инвазивное и дорогостоящее измерение ГПВД не получит.

Наблюдавшееся нами неуклонное снижение медианного показателя эластографии с 7,6 кПа после 6 лет успешной НУК-терапии до 6 кПа после дополнительных 5 лет, притом что 85 % больных имели показатель 9,4 кПа и ниже, исключающий в большинстве случаев цирроз [28, 46], согласуется с данными эндоскопического контроля, свидетельствующими о снижении портальной гипертензии, но требует осторожной интерпретации. Остается неясным, обусловлено снижение ригидности печени под влиянием длительной НУК-терапии уменьшением некроза и воспаления, подавлением и/или рассасыванием фиброза либо (что наиболее вероятно) сочетанием обоих процессов [17, 20, 47]. Сравнительное исследование показателей эластографии и гистологической картины биоптатов у больных гепатитом С через 5 лет после эрадикации вируса путем интерферонотерапии продемонстрировало регресс цирроза в 66 % случаев при показателе эластографии ниже 12 кПа, тогда как у 86 % больных с показателем выше 12 кПа цирроз оставался неизменным [48].

Устойчивое подавление репликации HBV оказывает благоприятное действие на течение цирроза, но риск

ГЦР успешная НУК-терапия не снижает. За 12 лет наблюдения ГЦР развился в общей сложности у 33 % больных. Необходимы исследования отдаленного риска ГЦР, который эффективная противовирусная терапия у HBeAg-негативных больных с D-генотипом HBV не устраняет. ГЦР становится на фоне успешной противовирусной терапии наиболее значимым неблагоприятным исходом и ведущей причиной смерти или ТП. Заслуживает внимания, что частота развития ГЦР 2,8 % в год совпадает с опубликованными данными о его частоте у не получавших терапии HBeAg-негативных пациентов с циррозом и у той же группы пациентов в период впервые начатой 4–5-летней противовирусной терапии ETV или TDF [4, 5, 49, 50]. Почему же длительное устойчивое подавление репликации HBV не предотвращает ГЦР у больных с циррозом? Одно из возможных объяснений: риск ГЦР при ХГВ обусловлен рядом событий молекулярного уровня, происшедших в инфицированных гепатоцитах до возникновения цирроза, и ГЦР развивается преимущественно в тех случаях, когда, несмотря на устойчивый вирусологический ответ, цирроз не регрессирует (аргумент в пользу данной гипотезы — одновременное с возникновением ГЦР нарастание проявлений портальной гипертензии по данным ЭГДС).

Однако НУК-терапия ослабляет клинические проявления портальной гипертензии, которые, как известно, ухудшают прогноз хирургического вмешательства при ГЦР у больных компенсированным циррозом (значительно повышают частоту декомпенсации цирроза и смертность) [51]. Кроме того, значительное уменьшение клинически значимой портальной гипертензии на фоне продолжительной НУК-терапии повышает шансы больных с компенсированным циррозом на радикальное лечение ГЦР (резекцию печени).

Некоторым недостатком нашего исследования является исключение из числа его участников больных, у которых степень ВРВП превышала F1, т. к. из-за высокого риска кровотечения они профилактически получали β-блокаторы или подверглись эндоскопической перевязке варикозно расширенных вен, а также больных с декомпенсированным циррозом и HBeAg-позитивных больных, хотя в Италии они составляют всего около 10 % больных ХГВ [52]. Кроме того, нельзя не учитывать, что наши выводы опираются на наблюдение небольшой группы больных ВРВП F1 и нуждаются в подтверждении более крупными исследованиями и что при анализе пропорциональных рисков по регрессионной модели Кокса мы не смогли выявить какой-либо исходный прогностический фактор развития ВРВП *de novo*. Наконец, распространенный фиброз печени дает такую же ультрасонографическую картину, как и цирроз, что без биопсии не позволяет исключить ошибочного диагноза у некоторых из 12 (11 %) больных с такой картиной. Однако эти ограничения нашего исследования уравновешиваются рядом преимуществ: однородностью клинических характеристик участников, 12-летней продолжительностью наблюдения, последовательным включением в группу HBeAg-негативных больных, получающих терапию LMV, полным соответствием протокола наблюдения международным экспертным рекомендациям, большим (> 400) числом ЭГДС, не говоря уже о немедленном дополнении терапии ADV в случае LMV-R, минимизирующем риск обострения гепатита и декомпенсации цирроза.

В заключение следует отметить, что продолжительное подавление репликации HBV у HBeAg-серонегативных больных с компенсированным циррозом приводит к значительному регрессу уже существующего ВРВП и минимизирует риск его возникновения *de novo*. Учитывая благоприятное действие противовирусной терапии, рекомендации относительно сроков эндоскопического контроля при устойчивом подавлением вируса у больных ХГВ нуждаются в пересмотре.

Спонсоры

Pietro Lampertico — лекторские бюро и/или консультативные советы в BMS, Roche, Gilead Sciences, GSK, MSD. Mauro Vigano — доклады и преподавание в Roche, Gilead Sciences, BMS. Massimo Colombo — грант и финансовая поддержка исследования от Merck, Roche, BMS, Gilead Science;, консультативные комитеты в Merck, Roche, Novartis, Bayer, BMS, Gilead Sciences, Tibotec, Vertex, Janssen Cilag, Achillion, Lundbeck, Abbott, Boehringer Ingelheim, GSK, GenSpera, AbbVie; доклады и преподавание в Tibotec, Roche, Novartis, Bayer, BMS, Gilead Sciences, Vertex, Sanofi. Другие авторы о наличии финансовой поддержки не сообщали.

Конфликты интересов

Авторы, принимавшие участие в настоящем исследовании, заявляют об отсутствии конфликтов интересов в отношении финансирования и написания статьи.

Вклад авторов

Идея и план исследования: Pietro Lampertico, Mauro Vigano, Roberto de Franchis, Massimo Colombo.
Сбор данных: Pietro Lampertico, Federica Invernizzi, Alessandro Loglio, Giampaolo Mangia, Mauro Vigano, Floriana Facchetti, Massimo Iavarone, Manol Jovani.
Анализ и интерпретация данных: Pietro Lampertico, Federica Invernizzi, Alessandro Loglio, Giampaolo Mangia, Mauro Vigano, Roberto de Franchis, Massimo Primignani, Giovanni Casazza, Massimo Colombo.
Создание рукописи: Pietro Lampertico, Mauro Vigano, Massimo Colombo.
Рецензирование основных концепций рукописи: Pietro Lampertico, Federica Invernizzi, Mauro Vigano, Roberto de Franchis, Massimo Primignani, Giovanni Casazza, Massimo Colombo.
Статистический анализ: Giovanni Casazza, Pietro Lampertico, Mauro Vigano.
Ответственные руководители: Roberto de Franchis, Massimo Colombo.

Благодарности

Благодарим Anna Molinari за редакторскую помощь.

Литература

[1] D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. J Hepatol 2006;44:217–231.

[2] Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. Gastroenterology 2007;133:481–488.

[3] Vigano M, Lampertico P. Antiviral drugs for HBV liver disease. Expert Opin Biol Ther 2011;11:285–300.

[4] Pol S, Lampertico P. First-line treatment of chronic hepatitis B with entecavir or tenofovir in 'real-life' settings: from clinical trials to clinical practice. J Viral Hepat 2012;19:377–386.

[5] Iavarone M, Colombo M. HBV-related HCC, clinical issues and therapy. Dig Liver Dis 2011;43:S32–S39.

[6] Christensen E, Fauerholdt L, Schlichting P, et al. Aspects of the natural history of gastrointestinal bleeding in cirrhosis and the effect of prednisone. Gastroenterology 1981;81:944–952.

[7] North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. N Engl J Med 1988;319:983–989.

[8] Zoli M, Merkel C, Magalotti D, et al. Natural history of cirrhotic patients with small esophageal varices: a prospective study. Am J Gastroenterol 2000;95:503–508.

[9] Merli M, Nicolini G, Angeloni S, et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. J Hepatol 2003;38:266–272.

[10] Merkel C, Marin R, Angeli P, et al. A placebo-controlled clinical trial of nadolol in the prophylaxis of growth of small esophageal varices in cirrhosis. Gastroenterology 2004;127:476–484.

[11] Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. N Engl J Med 2005;353:2254–2261.

[12] Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, et al. Portal hypertension and variceal bleeding: an AASLD single-topic symposium. Hepatology 1998;28:868–880.

[13] de Franchis R. Developing consensus in portal hypertension. J Hepatol 1996;25:390–394.

[14] de Franchis R. Updating Consensus in Portal Hypertension: report of the Baveno III Consensus Workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. J Hepatol 2000;33:846–852.

[15] de Franchis R. Baveno V Faculty. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. J Hepatol 2010;53:762–768.

[16] Lampertico P, Vigano M, Manenti E, et al. Low resistance to Adefovir combined with Lamivudine: a 3 year study of 145 Lamivudine resistant hepatitis B patients. Gastroenterology 2007;133:1445–1451.

[17] Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. Lancet 2013;381:468–475.

[18] Zoutendijk R, Reijnders JG, Zoulim F, et al. Virological response to entecavir is associated with a better clinical outcome in chronic hepatitis B patients with cirrhosis. Gut 2013;62:760–765.

[19] Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. N Engl J Med 2004;351:1521–1531.

[20] Chang TT, Liaw YF, Wu SS, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. Hepatology 2010;52:886–893.

[21] Koga H, Ide T, Oho K, et al. Lamivudine treatment-related morphological changes of esophageal varices in patients with liver cirrhosis. Hepatol Res 2007;37:503–509.

[22] Manolakopoulos S, Triantos C, Theodoropoulos J, et al. Antiviral therapy reduces portal pressure in patients with cirrhosis due to HBeAg-negative chronic hepatitis B and significant portal hypertension. J Hepatol 2009;51:468–474.

[23] Lampertico P, Vigano M, Manenti E, et al. Five years of sequential LAM to LAM+ADV therapy suppresses HBV replication in most HBeAg negative cirrhotics, preventing decompensation but not hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2006;44:S38.

[24] de Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. J Hepatol 2005;43:167–176.

[25] Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W. Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. Hepatology 2007;46:922–938.

[26] Stuyver L, Van Geyt C, De Gendt S, et al. Line probe assay for monitoring drug resistance in hepatitis B virus-infected patients during antiviral therapy. J Clin Microbiol 2000;38:702–707.

[27] Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. J Hepatol 2008;48:835–847.

[28] Vigano M, Paggi S, Lampertico P, et al. Dual cut-off transient elastography to assess liver fibrosis in chronic hepatitis B: a cohort study with internal validation. Aliment Pharmacol Ther 2011;34:353–362.

[29] Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg 1973;60:646–649.

[30] Child C, Turcotte JG, Child C, editors. The liver and portal hypertension. Philadelphia: Saunders; 1964, Surgery and portal hypertension: 1–85.

[31] Colombo M, de Franchis R, Del Ninno E, et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. N Engl J Med 1991;325:675–680.

[32] Borzio M, Borzio F, Macchi R, et al. The evaluation of fine-needle procedures for the diagnosis of focal liver lesions in cirrhosis. J Hepatol 1994;20:117–121.

[33] Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol 2001;35:421–430.

[34] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. Hepatology 2005;42:1208–1236.

[35] Runyon BA. Care of patients with ascites. N Engl J Med 1994;330:337–342.

[36] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. J Hepatol 2010;53:397–417.

[37] Lampertico P, Vigano M, Manenti E, et al. Adefovir rapidly suppresses hepatitis B in HBeAg-negative patients developing genotypic resistance to lamivudine. Hepatology 2005;42:1414–1419.

[38] Lok AS, McMahon BJ. American Association for the Study of Liver Disease Practice Guidelines. Chronic hepatitis B: update 2009. Hepatology 2009;50:661–662.

[39] EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection B. J Hepatol 2012;57:167–185.

[40] Bruix J, Sherman M. American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. Hepatology 2011;53:1020–1022.

[41] European Association for the Study of the Liver European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-

EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2012;56:908–943.
[42] Vorobioff J, Groszmann RJ, Picabea E, et al. Prognostic value of hepatic venous pressure gradient measurements in alcoholic cirrhosis: a 10-year prospective study. Gastroenterology 1996;111:701–709.
[43] Cales P, Desmorat H, Vinel JP, et al. Incidence of large oesophageal varices in patients with cirrhosis: application to prophylaxis of first bleeding. Gut 1990;31:1298–1302.
[44] Shah HA, Azam Z, Rauf J, et al. Carvedilol vs. esophageal variceal band ligation in the primary prophylaxis of variceal hemorrhage: a multicentre randomized controlled trial. J Hepatol 2014;60:757–764.
[45] Ripoll C, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis. J Hepatol 2009;50:923–928.
[46] Castera L. Hepatitis B: are non-invasive markers of liver fibrosis reliable? Liver Int 2014;34:91–96.
[47] Ogawa E, Furusyo N, Murata M, et al. Longitudinal assessment of liver stiffness by transient elastography for chronic hepatitis B patients treated with nucleoside analog. Hepatol Res 2011;41:1178–1188.
[48] D'Ambrosio R, Aghemo A, Fraquelli M, et al. The diagnostic accuracy of Fibroscan for cirrhosis is influenced by liver morphometry in HCV patients with a sustained virological response. J Hepatol 2013;59:251–256.
[49] Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. J Hepatol 2008;48:335–352.
[50] Papatheodoridis GV, Dalekos GN, Yurdaydin C, et al. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in Caucasian chronic hepatitis B patients receiving entecavir or tenofovir. J Hepatol 2015;62:363–370.
[51] Berzigotti A, Reig M, Abraldes JG, et al. Portal hypertension on the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. Hepatology 2015;61:526–536.
[52] Stroffolini T, Almasio PL, Sagnelli E, et al. Evolving clinical landscape of chronic hepatitis B: a multicenter Italian study. J Med Virol 2009;81:1999–2006.