

ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДУ «ЦЕНТР ГРОМАДСЬКОГО ЗДОРОВ'Я МОЗ УКРАЇНИ»

ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ В
КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

2020

Склад робочої групи з опрацювання клінічної настанови у 2020 році

Литовка Сергій Леонідович	керівник експертної групи з питань імунопрофілактики, розвитку програм профілактики інфекційних захворювань, розбудови системи епідеміологічного нагляду та моніторингу за захворюваннями Директорату громадського здоров'я та профілактики захворюваності МОЗ України, голова робочої групи
Бацюра Ганна Володимирівна	доцент кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, к.мед.н.
Березенко Валентина Сергіївна	Доктор медичних наук, професор, завідувачка відділення дитячої гепатології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М.Лукашевича НАМН України», завідувачка кафедри педіатрії №1 НМУ ім. О.О.Богомольця
Бідованець Олена Юліанівна	фахівець із ВГ ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України»
Голубовська Ольга Анатоліївна	завідувачка кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.мед.н., професор
Діба Марина Борисівна	кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділення дитячої гепатології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М.Лукашевича НАМН України»
Зайцев Ігор Анатолійович	професор кафедри терапії, інфекційних хвороб та дерматовенерології післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.мед.н.
Євтушенко Віталій Вячеславович	доцент кафедри дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця
Іванчук Ірина Олександрівна	начальник сектору замісної підтримувальної терапії та вірусних гепатитів ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України», заступник голови робочої групи з клінічних питань

Крамарьов Сергій Олександрович	доктор медичних наук, завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця
Ліщишина Олена Михайлівна	провідний науковий співробітник наукового відділу організації медичної допомоги ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної і клінічної медицини» Державного управління справами, к.мед.н.
Матюха Лариса Федорівна	завідувачка кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор
Мостовенко Раїса Василівна	завідувачка інфекційно-діагностичного боксованого відділення Національної спеціалізованої дитячої лікарні «Охматдит» МОЗ України
Незгода Ірина Іванівна	доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова
Пипа Лариса Володимирівна	Доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри педіатрії, акушерства і гінекології (ПАГ) факультету післядипломної освіти (ФПО) Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова
Поламарчук Павло Васильович	державний експерт експертної групи з розвитку регіональних систем громадського здоров'я та прогнозування Директорату громадського здоров'я та профілактики захворюваності МОЗ України
Сергеєва Тетяна Анатоліївна	завідувачка лабораторії епідеміології парентеральних вірусних гепатитів та ВІЛ-інфекції, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України», д.мед.н., ст.н.с.
Усачова Олена Віталіївна	доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет МОЗ України
Харченко Наталія В'ячеславівна	завідувачка кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національної медичної академії

післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор

Шостакович-Корецька Людмила Романівна	доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри інфекційних хвороб ДЗ «Дніпропетровська Медична Академія МОЗ України»
Щербиніна Марина Борисівна	декан факультету медичних технологій діагностики та реабілітації Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара, д.мед.н., професор
Яновська Вікторія Григорівна	завідувач Українського Референс-центру з клінічної лабораторної діагностики та метрології Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України

Методологічний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги Департаменту оцінки медичних технологій ДП «Державний експертний центр МОЗ України»,
Романенко Ірина Миколаївна	начальник відділу оцінки клінічної ефективності лікарських засобів Департаменту оцінки медичних технологій ДП «Державний експертний центр МОЗ України»

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти

Андрейчин Михайло Антонович	доктор медичних наук, професор, академік Національної академії медичних наук, завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними і венеричними хворобами
Федорченко Сергій Валерійович	доктор медичних наук, завідувач науковим відділом вірусних гепатитів та СНІДу ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України»

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2023 рік

Зміст

Зміст	5
Список скорочень	7
Передмова робочої групи з адаптації клінічної настанови за темою «Вірусний гепатит В»	9
Синтез настанови	10
EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis B 2017	12
Резюме	12
Вступ	12
Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. (2015, WHO)	13
Цільова аудиторія	13
Керівні принципи	13
Підхід з позицій громадського здоров'я	13
Дотримання прав людини та рівність доступу до медичних послуг	14
Надання послуг	14
Впровадження рекомендацій з урахуванням місцевого контексту	15
Міркування щодо впровадження національних програм	15
EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis B 2017	21
Передумови	21
Динаміка захворювання	22
Первинна оцінка пацієнтів з хронічною ВГВ-інфекцією	25
Методологія	26
Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance	26
Скринінг хронічного гепатиту В	26
Рекомендації щодо скринінгу на гепатит В	31
Рекомендації щодо консультування позитивних на HBsAg осіб	31
Настанови щодо консультування негативних на HBsAg та позитивних на анти-HBc (з або без анти-HBs) осіб	32
Консультування позитивних на HBsAg жінок під час вагітності та після пологів	32
Настанови щодо консультування вагітних жінок	34
Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. (2015, WHO)	35
Алгоритм рекомендацій ВООЗ щодо ведення хворих з хронічним гепатитом В	35
Ключові аспекти проведення початкової діагностики у осіб з ХГВ до призначення лікування	36
EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis B 2017	38
Цілі терапії	38
Критерії ефективності терапії	38
Показання до лікування	40
Моніторинг пацієнтів, які наразі не проходять лікування	41
Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance	42
Інструкції щодо моніторингу пацієнтів із хронічною інфекцією ВГВ, які наразі не перебувають на лікуванні	42
Скринінг на ГЦК	44
Інструкції щодо скринінгу ГЦК у HBsAg позитивних осіб	44
Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. (2015, WHO)	44
Рекомендації: неінвазивне визначення стадії захворювання печінки на етапі взяття під нагляд та під час подальшого спостереження	44
Обґрунтування рекомендацій	51
EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis B 2017	55
Стратегії лікування	55

Оцінка відповіді на лікування	57
Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: 2015 update	58
Показання для лікування: кому слід призначати лікування?	58
EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis B 2017	64
Терапія нуклеозидними та нуклеотидними аналогами (НА) «наївних» (які не проходили лікування) пацієнтів з ХГВ	64
EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis B 2017	68
Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: 2015 update	79
Рекомендації щодо наявної інтерферонотерапії: результати лікування, передвісники реакції на терапію, правила щодо подальшого нагляду та зупинки лікування пацієнтів із хронічною інфекцією ВГВ	79
Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. (2015, WHO)	80
Рекомендовані препарати для лікування ХГВ та їх дозування у дорослих та дітей	80
EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis B 2017	81
Комбінована терапія для пацієнтів із ХГВ НА плюс НА	81
Комбінована терапія для пацієнтів із ХГВ НА плюс PegIFN α	83
Профілактика рецидиву ВГВ після трансплантації печінки	86
Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. (2015, WHO)	87
Моніторинг прогресування захворювання та відповіді на лікування в осіб з хронічним гепатитом В до, впродовж та після лікування	87
EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis B 2017	106
Лікування окремих груп пацієнтів з ВГВ-інфекцією	106
«Hepatitis B (chronic) Diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people and adults, NICE 2013»	114
«Hepatitis B (chronic) Diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people and adults, NICE 2013»	115
5.3 Основні рекомендації досліджень	119
«Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection, WHO 2015»	120
Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition	122
Неефективність лікування і протівірусна стійкість	122
Особливі групи пацієнтів	124
Діти з ослабленим імунітетом	124
Трансплантація органів	124
Коінфікування ВІЛ, ВГС або ВГД	125
Список літератури	139

Список скорочень

АЛТ	Аланінамінотрансфераза
анти-НВс	Антитіла до ядерного антигену вірусу гепатиту В
анти-НВе	Антитіла до е-антигену вірусу гепатиту В
анти-НВs	Антитіла до поверхневого антигену вірусу гепатиту В
АРВП	Антиретровірусні препарати
АРТ	Антиретровірусна терапія
АСТ	Аспартатамінотрансфераза
АФП	Альфа-фетопротеїн
ВГ	Вірусний гепатит
ВГА	Вірус гепатиту А
ВГВ	Вірус гепатиту В
ВГС	Вірус гепатиту С
ВГD	Вірус гепатиту D
ВІЛ	Вірус імунодефіциту людини
ВМН	Верхня межа норми
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ГГВ	Гострий гепатит В
ГГТП	Гамма-глутамінтранспептидаза
ГЦК	Гепатоцелюлярна карцинома
ДНК	Дезоксирибонуклеїнова кислота
ЕКГ	Електрокардіографія
ЗПТ	Замісна підтримуюча терапія
ІМТ	Індекс маси тіла
ІІ	Інгібітори протеази
ІФА	Імунологічний ферментний аналіз
ККП	Керівництва з клінічної практики
КНСД	Країни з низьким або середнім доходом на душу населення
КР	Коефіцієнт ризику
ЛВНІ	Люди, які вживають наркотики ін'єкційним шляхом
ЛЗ	Лікарський засіб
ЛФ	Лужна фосфатаза
МДЗН	Модифікація дієти при захворюваннях нирок
МО	Міжнародна одиниця
МЦКТ	Мінеральна щільність кісткової тканини
НА	Нуклеотидні/нуклеозидні аналоги
НІТ	Неінвазивні тести
ПППД	Препарати прямої противірусної дії
ППР/ПНР	Прогностичність позитивного/негативного результату
РКД	Рандомізоване контрольоване дослідження
РНК	Рибонуклеїнова кислота
рШКФ	Розрахункова швидкість клубочкової фільтрації
СВВ	Стійка вірусологічна відповідь
СР	Секс-робітники

ТБ	Туберкульоз
ТТГ	Тиреотропний гормон
УЗД	Ультразвукове дослідження
ХГВ	Хронічний гепатит В
ЧСЧ	Чоловіки, що мають секс з чоловіками
ШКФ	Швидкість клубочкової фільтрації
AASLD	Американська асоціація з вивчення хвороб печінки
ADV	Адефовіру дипівоксил
APRI	Індекс відношення АСТ до тромбоцитів
ARFI	Ультразвукова методика акустичної імпульсно-хвильової еластографії
ETV	Ентекавір
CDC	Центр з контролю та профілактики захворювань США
CrCl	Кліренс креатиніну
EASL	Європейська асоціація з дослідження печінки
FIB-4	Індекс «FIB-4» для визначення фіброзу печінки
HBcAg	Ядерний антиген вірусу гепатиту В
HBеAg	Е-антиген вірусу гепатиту В
HBІg	Специфічний імуноглобулін проти вірусу гепатиту В
HBsAg	Поверхневий антиген вірусу гепатиту В
IFN α	Інтерферон альфа
LAM	Ламівудин
PegIFN α	Пегільований інтерферон альфа
TAF	Тенофовіру алафенамід
TBV	Телбівудин
TDF	Тенофовіру дизопроксил фумарат

Передмова робочої групи з адаптації клінічної настанови за темою «Вірусний гепатит В»

Актуальність

Вірусні гепатити (далі – ВГ) є однією із найбільших загроз громадському здоров'ю, оскільки, незважаючи на значне поширення, більшість людей не знає про те, що вони інфіковані, доступ до лікування не є достатнім, а ускладнення, які викликані ними, призводять до цирозу і гепатоцелюлярної карциноми (далі – ГЦК). Так, відповідно до оціночних даних, в світі 256 млн інфіковано вірусним гепатитом В.

В осіб, інфікованих вірусом гепатиту В (далі – ВГВ), розвиток цирозу печінки у 5-річній кумулятивній інцидентності оцінюється у 8-20%; за наявності цирозу печінки щорічний ризик декомпенсації печінки та захворюваності на гепатоцелюлярну карциному варіює від <1% до 5%; лише 15-40% пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки мають шанс вижити протягом 5 років.

Як додаткові фактори ризику прогресування фіброзу печінки та канцерогенезу, визначені конфекція з вірусом імунодефіциту людини (далі – ВІЛ) або вірусом гепатиту D (далі – ВГD) , інфікування ВГВ генотипу С, зловживання алкоголем та екологічні фактори (наприклад, вплив афлатоксину, мікотоксину тощо). У близько 90% дітей, інфікованих протягом першого року життя, у 25-50% дітей інфікованих у віці від 1 до 5 років та у 5-10% осіб, інфікованих ВГВ після 5 років буде розвиватися хронічний гепатит.

З метою вирішення проблем, пов'язаних з ВГ, Всесвітня організація охорони здоров'я (далі – ВООЗ) розробила Глобальну Стратегію сектору охорони здоров'я по вірусному гепатиту на 2016-2021 роки – «На шляху до ліквідації вірусних гепатитів», в якій встановлено ключові цілі до 2020 та 2030 років:

- скорочення нових випадків хронічного ВГВ та вірусу гепатиту С (далі – ВГС) на 30% до 2020 року та на 90% – до 2030 року;
- скорочення кількості смертей на 10 та 65% у 2020 році та у 2030 році відповідно.

В рамках зазначеної Стратегії передбачається досягнення до 2030 року повної елімінації вірусних гепатитів.

За оцінками національних експертів та проведеної тріангуляції даних 1,5% населення країни інфіковано ВГВ (в абсолютних цифрах це 559 341 особа), в той час як більшість хворих не знають про свій статус та, відповідно, не отримують лікування. Так, під медичним наглядом із діагнозом хронічний вірусний гепатит В перебуває 23 631.

Рівень поширеності ВГ серед ключових груп, таких як: чоловіки, що мають секс з чоловіками (далі – ЧСЧ), особи, що надають сексуальні послуги за винагороду, або секс-робітники (далі – СР), та люди, які вживають наркотики ін'єкційним шляхом (далі – ЛВНІ) в Україні є особливо високим. Так, серед ЧСЧ, СР, та ЛВНІ, відповідно до даних біоповедінкових

досліджень 2018 року, поширеність ВГВ становить – 2,7%, 4,0%, та 5,4% відповідно.

Якщо екстраполювати ці дані та перевести їх в абсолютні цифри (розрахунок відсотку поширеності від останніх оціночних даних), то в Україні налічується:

17 118 ЛВНІ з ВГВ (від 317 000 ЛВНІ),

4 352 ЧСЧ з ВГВ (від 161 200 ЧСЧ),

3 076 СР з ВГВ (від 76 900 СР).

Поширеність ВГВ у хворих на гемофілію, хворобу Віллебранда та інші спадкові коагулопатії (від обстежених осіб) – 9,8%, одночасно ВГС та ВГВ – 3,7%.

Розпорядженням Кабінету Міністрів України від 27 листопада 2019 року № 1415-р прийнято Державну стратегію у сфері протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу, туберкульозу та вірусним гепатитам на період до 2030 року. В рамках зазначеної Стратегії визначено цілі елімінації ВГ до 2025 та 2030 років. Ключовими індикаторами ефективності реалізації Стратегії відповідно до її стратегічних цілей до 2030 року є: зниження рівня захворюваності на хронічний вірусний гепатит В на 90%, виявлення 90% осіб в ВГВ, зниження рівня смертності від хвороб, пов'язаних з вірусними гепатитами на 65%, охоплення лікуванням 40% осіб з вірусними гепатитами до 2030 року.

Синтез настанови

Мультидисциплінарну робочу групу затверджено наказом МОЗ України від 18.08.2020 № 1908 «Про утворення та затвердження персональних складів мультидисциплінарних робочих груп з розробки галузевих стандартів медичної допомоги».

Відповідно до Методики розробки та впровадження медичних стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом МОЗ України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованої в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 за №2001/22313, було проведено систематичний пошук в базах даних PubMed, веб-сайтах профільних організацій/асоціацій (ВООЗ, Європейська Асоціація з дослідження печінки (далі – EASL), Американська асоціація з вивчення хвороб печінки (далі – AASLD), Азіатсько-Тихоокеанська асоціація з вивчення печінки.

Відібрані настанови було оцінено за допомогою інструменту AGREE II. З урахуванням специфіки настанов, регіону та дати публікації, оцінок за AGREE II робоча група обрала прототипи, які лягли в основу даної клінічної настанови:

«Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection, EASL 2017» та «Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection». (2015, WHO). Додаткові докази обрано та включено до даної клінічної настанови з настанов: «Update on

prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance», «Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: 2015 update», «Hepatitis B (chronic): diagnosis and management. Clinical guideline NICE, 2013», «Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition».

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis B 2017

Резюме

Інфекція вірусу гепатиту В (далі – ВГВ) залишається глобальною проблемою для громадського здоров'я. Нестійкій епідеміологічній картині інфекції ВГВ сприяють такі фактори як політики щодо вакцинації та міграція. У цьому керівництві з клінічної практики надані оновлені рекомендації щодо лікування ВГВ-інфекції. Хронічну ВГВ-інфекцію можна класифікувати за п'ятьма стадіями: (I) е-антиген вірусу гепатиту В (далі – HBeAg) -позитивна хронічна інфекція, (II) HBeAg-позитивний хронічний гепатит, (III) HBeAg-негативна хронічна інфекція, (IV) HBeAg-негативний хронічний гепатит та (V) HBsAg-негативна фаза. У всіх пацієнтів з хронічною ВГВ інфекцією підвищений ризик розвитку цирозу та гепатоцелюлярної карциноми (далі – ГЦК), залежно від носія та вірусних факторів. Основна мета терапії – покращити якість життя та запобігти прогресуванню захворювання, а отже, і розвитку ГЦК. Пригнічення реплікації ВГВ є основним очікуваним результатом лікування, тоді як позбавлення від HBsAg – сприятливим критерієм ефективності терапії. Показаннями до лікування є: рівень дезоксирибонуклеїнової кислоти (далі – ДНК) ВГВ $>2,000$ МО/мл, підвищений рівень аланінамінотрансферази (далі – АЛТ) та/або наявність гістологічного ураження печінки, цироз печінки. Додаткові показання для лікування включають: запобігання передачі ВГВ від матері до дитини під час вагітності та профілактику реактивації ВГВ у пацієнтів, що потребують імуносупресивної або хіміотерапії. Довготривале застосування нуклеозидних/нуклеотидних аналогів з високим бар'єром резистентності, тобто ентекавіру, тенофовіру дизопроксилу або тенофовіру алафенаміду, є лікуванням вибору. Лікування пегільованим інтерфероном альфа (далі – PegIFN α) також може розглядатися для пацієнтів з легким та середнім ступенем важкості хронічного гепатиту В. Комбінована терапія не рекомендується. Усі пацієнти повинні спостерігатися щодо ризику прогресування захворювання та ГЦК. Пацієнти, які отримують лікування, мають перебувати під наглядом щодо ефективності лікування та формування прихильності до нього. ГЦК залишається основною проблемою хворих на хронічний гепатит В. Певні категорії пацієнтів з ВГВ-інфекцією потребують особливої уваги. Наразі обговорюються стратегії лікування ВГВ для досягнення повного одужання.

Вступ

ВГВ-інфекція залишається важливою глобальною проблемою громадського здоров'я з високими показниками захворюваності та смертності.¹⁻³ Оновлена інформація про патогенез та лікування ВГВ-інфекції стала доступною з моменту оприлюднення попередніх Керівних принципів з клінічної практики EASL у 2012 р.¹ Метою цього документа є оновлення рекомендацій щодо оптимального лікування ВГВ-інфекції. Для того, щоб дані рекомендації та список літератури не перевищували прийнятної об'єму

керівництва, були залишені посилання лише на ті джерела, які публікувалися після 2012 року, більш ранні посилання можна знайти у Керівництві з клінічної практики (далі – ККП) за 2012 р.¹ У цьому ККП питання профілактики, включаючи вакцинацію, розкриваються неповністю. Крім того, незважаючи на те, що дані стосовно ВГВ оновлюються, все ще існують сфери знань, що викликають сумніви, і тому клініцисти, пацієнти та органи охорони громадського здоров'я повинні продовжувати застосовувати вибір тактики лікування, ґрунтуючись на нових даних.

Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. (2015, WHO)

Цільова аудиторія

Дані настанови орієнтовані, насамперед, на осіб, що приймають стратегічні рішення у міністерствах охорони здоров'я країн з низьким або середнім доходом на душу населення (далі – КНСД), та будуть корисні при розробці національних планів і політик з профілактики та лікування гепатиту В, а також настанов з лікування для конкретних країн.

Крім того, передбачається, що неурядові організації та медичні працівники, які надають послуги з лікування та скринінгу гепатиту В, використовуватимуть ці настанови для визначення необхідних складових таких послуг. Дані настанови також будуть корисним ресурсом для лікарів, що надають послуги з лікування хворим на хронічний гепатит В (далі – ХГВ).

Керівні принципи

Загальною метою ВООЗ є досягнення максимально можливого рівня здоров'я усього населення. Дані настанови було розроблено з дотриманням цього принципу та врахуванням положень Загальної декларації прав людини Організації Об'єднаних Націй.¹² Особи з інфекцією вірусного гепатиту можуть належати до уразливих або маргіналізованих груп населення, не мати належного доступу до відповідних медичних послуг та піддаватися дискримінації і стигматизації. Тому дуже важливо, щоби ці настанови та стратегії, які з них випливають, враховували основні права людини, а саме – право на конфіденційність та поінформоване прийняття рішень щодо проходження скринінгу та лікування інфекції ВГВ.

Підхід з позицій громадського здоров'я

Відповідно до наявних рекомендацій ВООЗ щодо ВІЛ дані настанови ґрунтуються на підході систем громадського здоров'я до розширення застосування противірусної терапії інфекції ВГВ.¹³ Підхід з позицій громадського здоров'я спрямований на забезпечення максимально широкого доступу до високоякісних послуг на рівні загального населення з використанням спрощених та стандартизованих підходів, а також на досягнення балансу між впровадженням найбільш доказово підтвердженого стандарту лікування та можливостями в умовах обмежених ресурсів.

Дотримання прав людини та рівність доступу до медичних послуг

Доступ до медичних послуг є базовим правом людини й однаково поширюється на чоловіків, жінок та дітей незалежно від статі, расової приналежності, сексуальної орієнтації, соціально-економічного статусу або специфіки поведінки, включаючи вживання наркотиків. Дотримання прав людини та забезпечення рівного доступу до послуг з профілактики, лікування, догляду та підтримки пацієнтів із ВГВ є тими основними принципами, що покладено в основу даних настанов. Особи з інфекцією ВГВ також можуть належати до уразливих груп населення через свій низький соціально-економічний статус, відсутність належного доступу до відповідної медичної допомоги або через їх приналежність до маргіналізованих або стигматизованих груп населення, наприклад, ЛВНІ, ЧСЧ, мігранти, корінне населення або ув'язнені. Загалом програми лікування ВГВ повинні забезпечувати доступність лікування для осіб із прогресуючою стадією захворювання, які потребують цього найбільше, а також для вагітних жінок, дітей та вразливих груп населення, надаючи послуги з лікування в таких умовах, які мінімізують стигматизацію та дискримінацію. Обов'язковим є отримання поінформованої згоди – особливо для проведення тестування на ВГВ, але також і для початку противірусної терапії. Необхідно максимально дотримуватись забезпечення конфіденційності. Деякі країни можуть стикатися з серйозними проблемами, оскільки вони прагнуть ввести впровадити дані рекомендації щодо ведення та лікування осіб з ХГВ в умовах обмежених ресурсів та у складі систем охорони здоров'я. Основні труднощі можуть бути пов'язані із необхідністю надання пріоритету у забезпеченні доступу до лікування особам з прогресуючими стадіями захворювання. Кожна країна повинна розробити свій власний підхід таким чином, щоб не підірвати реалізацію інших програм з догляду та лікування через перерозподіл коштів, такі як програми з антиретровірусної терапії (далі – АРТ) для ВІЛ інфікованих осіб, а розширений доступ до послуг зробити справедливим та рівним.

Надання послуг

Забезпечення якісного скринінгу, догляду та лікування для осіб з ХГВ вимагає залучення відповідним чином підготовлених осіб, а також наявності закладів, придатних для проведення регулярного моніторингу, особливо в осіб, що проходять лікування. Вимоги до закладів, в яких надаватимуть послуги з лікування ВГВ, залежатимуть від місцевого контексту, але необхідним є доступ до відповідних лабораторних засобів для моніторингу відповіді на лікування та належне постачання препаратів. Надання послуг з тестування в межах систем управління якістю має важливе значення для забезпечення якісних результатів досліджень. Забезпечення конфіденційності та відсутність примусовості є основоположними принципами належної клінічної практики.

Впровадження рекомендацій з урахуванням місцевого контексту

Впровадження рекомендацій даних настанов має ґрунтуватися на місцевому контексті з врахуванням національної епідеміології щодо ВГВ, особливостей системи охорони здоров'я та спроможності лабораторій, можливостей системи постачання лікарських засобів (далі – ЛЗ) та інших медичних матеріалів, наявності фінансових ресурсів, організації та спроможностей системи охорони здоров'я, а також передбачуваної економічної ефективності різних заходів. Розділ 12 цих настанов містить міркування щодо ухвалення рішень та планування при розробці програм з лікування гепатитів із наданням основних рекомендацій, актуальних для регіональних керівників програм.

Міркування щодо впровадження національних програм

Вступ

Успішна реалізація рекомендацій даних настанов та впровадження доступних програм скринінгу, лікування та догляду на державному рівні та у приватному секторі для осіб з хронічною інфекцією гепатиту В (та С) у КНСД залежатиме від належним чином спланованого процесу адаптації й інтеграції до відповідних регіональних та національних стратегій і настанов.

У цьому розділі наведено декілька основних положень для зацікавлених сторін на національному рівні та керівників програм, що включають структуру оцінювання на національному рівні для визначення, які стратегії та ресурси на сьогодні доступні, а які галузі потребують додаткових інвестицій.

Належною основою цієї структури є шість складових систем охорони здоров'я, визначених ВООЗ.¹ Програми щодо туберкульозу (далі – ТБ) та АРТ охоплюють ті самі проблеми та мають подібні підходи, які, ймовірно, будуть актуальними і для програм з гепатиту.

Основні принципи

Основні принципи підвищення ефективності та стабільності програм з гепатиту включають:

- 1) розгляд національних стратегій для забезпечення догляду та лікування пацієнтів з гепатитами у межах більш широкого охоплення системою охорони здоров'я та впровадження заходів з інтеграції послуг до інших медичних та немедичних програм;²
- 2) дотримання прав людини й етичних принципів справедливості, рівності та невідкладності надання доступу до послуг з тестування, профілактики та лікування при розробці національних стратегій, особливо для певних груп населення;
- 3) визначення програмних потреб на основі широкого, всеохоплюючого та прозорого консультативного процесу;
- 4) забезпечення необхідного фінансування та політичної підтримки, необхідних для впровадження цих рекомендацій.

Основні міркування щодо підтримки планування й прийняття рішень

Адаптація та впровадження рекомендацій даних настанов на рівні країни повинні ґрунтуватися на ретельному оцінюванні епідеміологічної ситуації у країні, розрахункових витратах, визначенні потреб у кадрових ресурсах та інфраструктурі, а також врахуванні можливостей щодо задоволення цих потреб. Крім того, треба враховувати економічні можливості доступу на рівні пацієнта з підтримкою за рахунок державного фінансування на національному рівні, медичного страхування або інших джерел, а також обсяг наявних послуг або інфраструктури з догляду та лікування ВГВ. Рішення щодо адаптації даних настанов на національному рівні також повинні ухвалюватися шляхом прозорої та відкритої процедури з урахуванням повного обсягу наявної інформації, широким залученням зацікавлених сторін для забезпечення ефективності, прийнятності і справедливості національних програм, а також врахування потреб громад.

Проте на сьогодні більшість країн з низьким рівнем доходів, особливо в Африці на південь від Сахари, не мають достатнього доступу до базової інфраструктури, діагностики та ЛЗ для надання послуг з догляду та лікування як ХГВ, так і ВГС. У вставці 12.1 наведено перелік основних запитань для системи охорони здоров'я загалом, що допоможе у плануванні та оцінюванні ресурсів, необхідних для впровадження рекомендацій щодо лікування та догляду при ВГВ.

Основними програмними компонентами надання послуг з догляду та лікування ХГВ є забезпечення належної клінічної інфраструктури, кадрових ресурсів (лікарі, медичні сестри, підготовлені працівники для проведення тестування та консультування), системи направлення до спеціалістів, наявності лабораторних та діагностичних послуг, надійного постачання ЛЗ, проведення моніторингу та оцінювання, а також залучення громадянського суспільства.

Інфраструктура, надання послуг та кадрові ресурси

Насамперед треба враховувати клінічну базу, інфраструктуру та операційні наслідки надання довгострокової противірусної терапії всім дорослим, підліткам та дітям з ХГВ, які відповідають критеріям для початку лікування. Країни повинні забезпечити наявність систем пріоритетного надання допомоги особам з найбільш розвиненими стадіями захворювання печінки. Для цього може бути доцільним дотримання поетапного підходу з фазою навчання, що передуватиме повномасштабному розширенню програм з тестування та лікування. Для покращення доступу до лікування та оптимізації ресурсів наполегливо рекомендовано використання досвіду та інтеграція інших програм сфери охорони здоров'я або наявних послуг з тестування та лікування, подібних до тих, що вже створені для осіб з ВІЛ і ТБ, або для охоплення таких вразливих груп населення як ЛВНІ.

У КНСД на сьогодні не реально розглядати модель для країн з високим рівнем доходів, що передбачає надання спеціалізованого догляду для пацієнтів з гепатитами, високе співвідношення кількості лікарів до кількості

пацієнтів та доступність лабораторного моніторингу ДНК ВГВ. Планування щодо надання послуг треба відповідним чином адаптувати, включаючи ухвалення спрощеного підходу з позицій громадського здоров'я до догляду, що дозволило б у багатьох КНСД успішно розширити охоплення послугами з догляду та лікування осіб, інфікованих ТБ та ВІЛ.

З огляду на обмежений рівень підготовки та досвід оцінювання стану осіб з хронічним захворюванням печінки або надання довічної протівірусної терапії при ХГВ, необхідним є впровадження стандартизованих на національному рівні тренінгів, наставництва та нагляду для всіх медичних працівників, залучених до догляду за пацієнтами з ВГВ. Для оптимізації результатів довгострокового лікування також необхідним є впровадження стратегій моніторингу та підтримки прихильності й утримання у системі лікування, а також повторного охоплення осіб, втрачених з-під нагляду.

Лабораторні та діагностичні послуги

Рекомендації даних настанов передбачають розширення доступу до лабораторних та діагностичних послуг. Для цього необхідним є забезпечення належної лабораторної інфраструктури та діагностичних можливостей:

1) тренінги для персоналу щодо проведення лабораторних досліджень та належного поводження з клінічними зразками і біологічно небезпечними відходами; 2) впровадження національної політики щодо використання ліцензованих діагностичних приладів *in vitro* для всіх лабораторних досліджень; 3) участь у програмах забезпечення якості та міжлабораторних порівняннях для гарантування надання точних і надійних результатів досліджень з національною акредитацією, навіть за умови використання внутрішніх показників країни через обмежені ресурси.

Доступність лабораторних досліджень

Крім тестування на поверхневий антиген вірусу гепатиту В (далі – HBsAg) лабораторії повинні мати можливість проведення тестування на HBeAg та антитіла до е-антигену вірусу гепатиту В (далі – анти-HBe). Кількісне визначення ДНК ВГВ є важливим для прийняття рішення щодо початку протівірусної терапії та моніторингу осіб, які проходять протівірусну терапію. Проте тестування на вірусне навантаження ДНК ВГВ (а також тестування на резистентність до протівірусних препаратів) може мати обмежену доступність у КНСД, але її можна розширити шляхом використання тих самих платформ, що зараз широко використовують для моніторингу вірусного навантаження в осіб з ВІЛ, та через доступ до тестування на ДНК ВГВ у медичних закладах. За можливості визначення вірусного навантаження ДНК ВГВ, результати слід стандартизовано надавати у МО/мл (1 МО/мл \approx 5,3 копій/мл).

Стадія захворювання печінки

Можливість точного визначення рівнів аспартатамінотрансферази (далі – АСТ), АЛТ і тромбоцитів є важливою для розрахунку за APRI, що є рекомендованим неінвазивним тестом (далі – НІТ) у КНСД для виявлення осіб з найвищим ризиком прогресування хронічного захворювання печінки, які матимуть найбільшу користь від протівірусної терапії. Ці тестування

легко проводити та інтерпретувати. За наявності показників АСТ та АЛТ можливим є проведення FIB-4, що є додатковим рекомендованим НІТ. За умови наявності ресурсів, також рекомендовано застосування ще одного НІТ – транзиторної еластографії (FibroScan), але вона потребує регулярного обслуговування/повторного калібрування обладнання та наявності підготовлених операторів.

Для моніторингу виникнення потенційної токсичності щодо нирок при застосуванні тенофовіру або ентекавіру необхідним є проведення лабораторного оцінювання рівнів креатиніну у сироватці крові та визначення швидкості клубочкової фільтрації (далі – ШКФ). Дослідження сечі із застосуванням тест-смужок на протеїнурію та глюкозурію можна використовувати у медичному закладі, а визначення рівнів фосфату у сироватці крові та сканування на мінеральну щільність кісткової тканини (далі – МЩКТ) є додатковими засобами моніторингу, якщо їх вартість не є обмеженням. Як додаткові методи спостереження для раннього виявлення уражень ГЦК при ХГВ мають бути доступними дослідження на визначення рівня альфа-фетопротеїну (далі – АФП) в комбінації з ультразвуковим дослідженням (далі – УЗД).

Закупівлі та постачання

Для безперервного забезпечення необхідними діагностичними засобами, препаратами (тенофовір або ентекавір) та іншими супутніми товарами на різних рівнях системи охорони здоров'я необхідним є впровадження надійних систем управління закупівлями та постачанням. Можна проводити об'єднані або спільні закупівлі для зниження витрат за рахунок оптових поставок, а ретельне прогнозування попиту є запорукою мінімізації надлишків. ВООЗ та організаціями, що співпрацюють із нею, було розроблено різноманітні інструменти для визначення обсягу необхідних антиретровірусних препаратів (далі – АРВП) та управління поставками, які можна адаптувати для застосування щодо противірусних препаратів при лікуванні ХГВ.

Впровадження комплексної системи постачання повинно сприяти децентралізації, враховуючи використання вже наявних запасів та підвищуючи, за необхідності, потенціал закупівель. Також під час планування треба враховувати наявність відповідних аптечних закладів та складських приміщень для зберігання медичних та лікарських засобів.

Оцінювання витрат та планування

Основними перешкодами при лікуванні ВГВ в умовах обмежених ресурсів є вартість медикаментів (включаючи податки, митні збори), витрати на засоби діагностики та моніторингу, а також витрати на персонал. Тоді як генеричний тенофовір у комбінації з іншими АРВП (для ВІЛ) зараз є широко доступним (фізично й економічно) у складі схем терапії першого ряду в осіб з коінфекцією ВГВ/ВІЛ через національні програми з АРТ, програми державних закупівель для пацієнтів лише з інфекцією ВГВ на сьогодні відсутні. Декілька генеричних препаратів на основі тенофовіру та ламівудину було схвалено у межах передкваліфікаційної програми із забезпечення якості

ВООЗ. Вартість самого лише генеричного тенофовіру може коливатися у межах 50–350 дол. США на рік лікування (і сягати 500 дол. США у деяких регіонах Азії), а вартість генеричного ламівудину – 25 дол. США на рік. Ентекавір є незахищеним патентом препаратом, але його доступність і витрати значно варіюються (вони зазвичай є вищими за витрати щодо тенофовіру) та коливаються у межах 30–70 дол. США на місяць в Індії й сягають 450 дол. США на місяць у Південній Африці. Проте, враховуючи низьке добове дозування (0,5 мг) та недорогу сировину, існує потенціал до зниження виробничих витрат, що, зі свого боку, сприятиме зниженню витрат на лікування. Вища вартість тенофовіру й ентекавіру за багатьох умов є причиною продовження широкого застосування інших препаратів, зокрема ламівудину, незважаючи на додаткові витрати, пов'язані з формуванням резистентності. Тенофовір потенційно має стати поширенішим та економічно доступнішим для КНСД завдяки доступу до знижених цін через низку механізмів, включаючи ліцензійні угоди, укладені з Патентним пулом ЛЗ для використання у пацієнтів з ВІЛ (але також доступних для ВГВ).

Тестування на ДНК ВГВ також залишається дорогим (100–400 дол. США за тест), а тому недоступним в умовах обмежених ресурсів. Критично важливим є підвищення доступності цих діагностичних та лікарських засобів за рахунок зниження цін для КНСД, що можливо за умови обговорення щодо їх вартості на національному рівні та проведення об'єднаних закупівель.

Вставка 12.1. Контрольний перелік основних питань системи охорони здоров'я

1. Комунікація, лідерство та адвокація

- Хто відповідатиме за розробку чи оновлення національних настанов або протоколів щодо ведення та моніторингу пацієнтів, а також посібників для підготовки медичних працівників?

- Яким чином планується поширення рекомендацій: 1) медичним закладам, включаючи державний, неприбутковий та приватний сектор; 2) медичним працівникам; 3) іншим відповідним зацікавленим сторонам, наприклад, особам з ХГВ?

- Хто буде відповідальним за адвокацію в роботі з такими зацікавленими сторонами, як політичні лідери, медичний персонал та засоби масової інформації?

2. Персонал та кадрові ресурси

- Скільки додаткових медичних працівників потрібно для впровадження рекомендацій? Які медичні кадри (лікарі, санітарні інспектори, медичні сестри, акушери, медичні працівники на рівні громад та лаборанти) потрібні, та як їх можна набрати?

- Яким чином можна використати делегування/перерозподіл завдань та обов'язків для оптимізації наявних кадрових ресурсів і розширення надання послуг?

- Які потрібні тренінги, нарощування потенціалу та формування навичок, а також – для кого? Як це планується забезпечувати й оплачувати?

- Які буде впроваджено стратегії моніторингу та підтримки прихильності до довічної терапії та утримання на лікуванні, а також повторного охоплення осіб, втрачених з-під нагляду?

3. Препарати та постачання

- Які потрібні системи для прогнозування потреб щодо лікування та закупівель рекомендованих препаратів (тенофовіру та/або ентекавіру) й інших супутніх медичних товарів за найкращими цінами?

- Чи було розроблено план переходу для поступового виключення неоптимальних ЛЗ (таких як ламівудин, телбівудин або адефовір) та введення тенофовіру й ентекавіру?

- Чи потрібно посилення системи управління постачанням для задоволення потреб підвищеного попиту щодо діагностичних та лікарських засобів?

- Чи налагоджено процес офіційного схвалення та реєстрації цих лікарських і діагностичних засобів? Хто за нього відповідає?

- Чи наявні та функціонують у повному обсязі системи з контролю якості лабораторій, а також системи зовнішнього забезпечення якості?

- Чи дозволяють державні закони придбання та імпорт усіх необхідних товарів? Чи існують проблеми, пов'язані з патентами?

4. Організація системи надання послуг

- Чи існують належні системи зв'язку та перенаправлення між службами з тестування та лікування?

- Чи треба інтегрувати та/або децентралізувати послуги на підтримку впровадження рекомендацій?

- Чи при розробленні стратегії доступу до лікування проводили консультації з керівниками інших відповідних програм (АРТ, ТБ, здоров'я матері та дитини, послуги з лікування наркотичної залежності)?

- Які буде запроваджено стратегії на рівні політики та надання послуг для вирішення можливої нерівності доступу до послуг з догляду та лікування?

- Які системи буде створено для надання належного пріоритету людям з найбільш важким станом захворювання?

- Які заходи буде впроваджено для сприяння та посилення прихильності й утримання у системі лікування?

5. Інфраструктура

- Яка додаткова інфраструктура (наприклад, клінічний простір, лабораторії, аптеки, адміністративні приміщення й обладнання) необхідна для підтримки реалізації? Чи доступна вона на основі наявних програм з АРТ або інших програм сфери охорони здоров'я, чи потрібні нові інвестиції?

- Яка потрібна додаткова транспортна інфраструктура (наприклад, транспортні засоби)?

- Яка потрібна додаткова комунікаційна інфраструктура, зокрема для зв'язку між медичними закладами, медичними працівниками, лабораторіями та пацієнтами?

- Які необхідні навчальні програми та заходи на підтримку програм лікування ВГВ?

6. Вартість

- Яка, за оцінками, загальна сума щорічних інвестицій для впровадження нових рекомендацій?

- Які витрати на одиницю:

- противірусних препаратів;

- вакцинації новонароджених і немовлят від ВГВ;

- тестування на гепатит, визначення стадії та консультування;

- загального догляду осіб з гепатитами, включаючи лікування розвинутого захворювання печінки;

- клініко-лабораторного моніторингу;

- навчання, наставництва, забезпечення якості та моніторингу;

- послуг на рівні громади.

7. Фінансування

- Звідки надходять кошти, наприклад, з державного бюджету, соціального страхування або медичного страхування, оплата з власних коштів або приватних фондів?

- Що буде зроблено для мобілізації додаткових ресурсів на задоволення передбачуваних потреб в інвестиціях?

- Якої потенційної економії витрат можна досягти завдяки проведенню оптових закупівель або взаємодії з іншими заходами та програмами?

8. Моніторинг та оцінювання

- Які необхідні показники на рівні медичних закладів та програм для належного охоплення послугами моніторингу й оцінювання щодо впливу противірусної терапії та інших заходів? Якими є вимоги до кадрових ресурсів, обладнання та інфраструктури?

- Чи сумісні системи моніторингу й оцінювання (на місцевому та національному рівнях), чи можливим є уникнення дублювання та забезпечення узгодженості даних?

- Які існують системи контролю, забезпечення якості та покращення якості для оптимізації надання послуг?

9. План реалізації

- Чи містить план обмежені за терміном цілі або завдання?

- Чи містить план конкретні результати?

- Чи у плані чітко визначено завдання та обов'язки різних зацікавлених сторін (а саме – органів влади на центральному, регіональному та місцевому рівнях, неурядових організацій, технічних партнерів, громад та осіб з ХГВ), залучених до процесу розширення лікування?

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis B 2017

Передумови

Епідеміологія та тягар захворюваності

Близько 240 мільйонів людей є хронічними носіями HBsAg з великою варіацією HBsAg-позитивних пацієнтів між низьким (2%) і високим (8%)

рівнями ендемічності залежно від регіону.^{2,4} Поширеність ВГВ зменшується в низці високоендемічних країн через покращення соціально-економічних умов, програми загальної вакцинації та, можливо, ефективні методи лікування.⁵ Проте на сьогодні міграція змінює статистику поширеності та захворюваності на ВГВ у низці низькоендемічних країн Європи (наприклад, в Італії, Німеччині) внаслідок вищих показників поширеності HBeAg серед мігрантів та біженців, порівняно з місцевим населенням.^{6,7} Навіть у рамках всеохопних програм вакцинації неможливо повністю запобігти гострим випадкам інфікування ВГВ, особливо у групах високого ризику.^{8,9} Кількість смертей від ВГВ, пов'язаних з цирозом печінки та/або ГЦК, зросла у період між 1990 та 2013 рр. на 33%, що становить 686 000 випадків у всьому світі у 2013 р.¹⁰

Динаміка захворювання

Хронічна ВГВ-інфекція являє собою динамічний процес, що відображає взаємодію між реплікацією ВГВ та імунною реакцією носія вірусу, у результаті чого не у всіх пацієнтів з хронічною інфекцією ВГВ розвивається ХГВ. Динаміка хронічної ВГВ-інфекції схематично розділена на п'ять фаз з урахуванням наявності HBeAg, рівнів ДНК ВГВ, показників АЛТ і, зрештою, наявності або відсутності запалення печінки. У значній кількості хворих разове виявлення маркерів реплікації ВГВ, а також маркерів активності захворювання не дозволяє співвіднести цей результат з якоюсь однією з фаз. У більшості випадків необхідний послідовний моніторинг рівня HBeAg, ДНК ВГВ та АЛТ в сироватці крові, але навіть після повної оцінки деякі пацієнти потрапляють у невизначену «сіру зону», тому тактика лікування повинна розроблятися індивідуально для кожного хворого. Фази хронічної ВГВ інфекції не обов'язково є послідовними:

Фаза 1: HBeAg-позитивна хронічна інфекція ВГВ, раніше називалася фазою «імунної толерантності», що характеризується наявністю сироваткового HBeAg, дуже високим рівнем ДНК ВГВ та АЛТ в межах норми відповідно до традиційних значень (верхня межа норми (далі – ВМН) приблизно 40 МО/л).¹

У печінці існують мінімальні або взагалі відсутні некрозапальні зміни або фіброз, але високий рівень інтеграції ДНК ВГВ та клональне розмноження гепатоцитів свідчить про те, що гепатокарциногенез може вже розпочатися на цій ранній стадії інфекції.^{1,19} Ця фаза зустрічається частіше та є тривалішою у пацієнтів, інфікованих перинатально, і пов'язана зі збереженою специфічною функцією ВГВ-специфічних Т-клітин, принаймні до досягнення ранньої зрілості.²⁰ Частота спонтанної втрати HBeAg на цій стадії дуже низька. Ці пацієнти є дуже заразними через високий рівень ДНК ВГВ.

Фаза 2: HBeAg-позитивний ХГВ характеризується наявністю сироваткового HBeAg, високим рівнем ДНК ВГВ та підвищеним рівнем АЛТ.

У печінці спостерігаються помірні або важкі некрозапальні зміни та прискорене прогресування фіброзу.¹ Це може відбутися через декілька років від першої фази і частіше та/або швидко досягається в осіб, інфікованих у

дорослому віці. У цій фазі результати відрізняються. Більшість пацієнтів можуть досягти сероконверсії HBeAg (поява анти-HBe) та пригнічення ДНК ВГВ і досягти фази HBeAg-негативної інфекції. В інших пацієнтів неможливо проконтролювати розвиток ВГВ і у них відбувається перехід на тривалий час до HBeAg-негативної фази.

Динаміка захворювання та оцінка пацієнтів з хронічною ВГВ-інфекцією

	HBeAg-позитивна(-ий)		HBeAg-негативна(-ий)	
	Хронічна інфекція	Хронічний гепатит	Хронічна інфекція	Хронічний гепатит
ВГВ маркери HBsAg HBeAg/анти-HBe ДНК ВГВ	Високий	Високий/проміжний	Низький	Проміжний
Захворювання печінки Біохімічні параметри: АЛТ Маркери фіброзу: неінвазивні маркери (еластографія або біомаркери) або біопсія печінки у вибраних випадках	Позитивний	Позитивний	Негативний	Негативний
ДНК ВГВ	>10 ⁷ МО/мл	10 ⁴ -10 ⁷ МО/мл	>2,000 МО/мл ⁰⁰	>2,000 МО/мл
АЛТ	Нормальний	Підвищений	Нормальний	Підвищений*
Захворювання печінки	Немає/відсутнє	Середнє/важке	Немає	Середнє/важке
Стара термінологія	Імунна толерантність	Імунно реактивний HBeAg-позитивний	Неактивне носійство	HBeAg-негативний хронічний гепатит

Рисунок 1. Перебіг хвороби та оцінка пацієнтів з хронічною інфекцією ВГВ на основі маркерів ВГВ та захворювання печінки *Постійно або з перервами. Рівні ДНК ВГВ можуть становити від 2000 до 20000 МО / мл у деяких пацієнтів без ознак хронічного гепатиту.

Фаза 3: HBeAg-негативна хронічна інфекція ВГВ, яка раніше називалася фазою «неактивного носійства», характеризується наявністю антитіл HBeAg у сироватці (анти-HBe), невизначальними або низькими (<2000 МО/мл) рівнями ДНК ВГВ та показником АЛТ в межах норми (ВМН ~ 40 МО/л). Втім, у деяких пацієнтів на цій стадії можуть бути рівні ДНК ВГВ >2,000 МО/мл (зазвичай <20 000 МО/мл), що супроводжуються показником АЛТ в межах норми і мінімальною активністю некрозапальних змін у печінці та невираженим фіброзом. Ці пацієнти мають низький ризик прогресування цирозу або ГЦК, якщо залишаються на цій стадії, хоча є ризик розвитку ХГВ, як правило, у пацієнтів з негативним HBeAg.¹ Втрата та/або сероконверсія HBsAg (поява антитіл до поверхневого антигену вірусу гепатиту В (далі – анти-HBs) може відбуватися спонтанно у 1-3% випадків на

рік.¹ Як правило, у цих пацієнтів може бути низький рівень сироваткового HBsAg (<1,000 МО/мл).²¹

Фаза 4: HBeAg-негативний ХГВ характеризується відсутністю HBeAg у сироватці крові, зазвичай, з визначальним анти-HBe та рівнем ДНК у сироватці (часто нижче, ніж у HBeAg-позитивних пацієнтів), який постійний або коливається від середнього до високого, а також АЛТ, який коливається або постійно з підвищеними значеннями. Гістологія печінки показує некрозапальні зміни та фіброз.¹ Більшість цих пацієнтів є носіями варіантів ВГВ у прекорових (precore) та/або основних (basal) промоторних ділянках ядра, які порушують або усувають експресію HBeAg. Ця стадія пов'язана з низькою ймовірністю спонтанної ремісії захворювання.¹

Фаза 5: HBsAg-негативна фаза характеризується наявністю негативних HBsAg у сироватці та позитивних антитіл до ядерного антигену вірусу гепатиту В (далі – анти-HBc) з або без виявлених антитіл до HBsAg (анти-HBs). Ця фаза також відома як «прихована ВГВ-інфекція». У рідкісних випадках відсутність HBsAg може бути пов'язана з чутливістю аналізу, який використовується для його виявлення.²² Під час цієї фази у пацієнтів значення АЛТ в межах норми і зазвичай ДНК ВГВ у сироватці крові не визначається. ДНК ВГВ часто може бути виявлена у печінці¹. Втрата HBsAg до початку розвитку цирозу пов'язана з мінімальним ризиком виникнення цирозу, декомпенсації та ГЦК, а також поліпшенням виживання. Проте, якщо цироз печінки розвинувся до втрати HBsAg, у пацієнтів все ще залишається ризик виникнення ГЦК, тому епідагляд за ГЦК слід продовжувати. Імуносупресія може призвести до реактивації ВГВ у цих пацієнтів.

Фактори, пов'язані з прогресуванням цирозу та ГЦК

Ризик прогресування цирозу та ГЦК варіюється і залежить від імунної реакції носія. П'ятирічна кумулятивна частота цирозу коливається в межах 8%-20% у пацієнтів з ХГВ, які не отримували лікування, а серед тих, у кого цироз печінки, 5-річний ризик декомпенсації печінки становить 20%.¹ Річний ризик розвитку ГЦК у хворих на цироз печінки був зареєстрований на рівні 2-5%.²³

На сьогодні ГЦК є основною проблемою для пацієнтів, у яких діагностовано ХГВ. ГЦК може розвиватися навіть у тих, для кого лікування виявилось ефективним.²⁴ Ризик розвитку ГЦК є вищим у пацієнтів, у яких є один або декілька з наступних факторів – цироз, хронічні некрозапальні зміни у печінці, старший вік, чоловіча стать, африканське походження, зловживання алкоголем, наявність інших вірусних гепатитів або ВІЛ, цукровий діабет або метаболічний синдром, активне куріння, сімейний анамнез щодо ГЦК та/або наступні характеристики ВГВ – високі рівні ДНК ВГВ та/або HBsAg, ВГВ генотип С>В, специфічні мутації.²⁴ Вищезазначені фактори, очевидно, впливають на прогресування цирозу у пацієнтів з ХГВ, які не отримують лікування.¹

Нещодавно було розроблено декілька показників для прогнозування ризику ГЦК у пацієнтів з ХГВ. Більшість з них, такі як GAG-HCC, CU-HCC та REACH-B, були розроблені та пройшли підтвердження серед пацієнтів

азійської раси з ХГВ, які не отримували лікування,²⁵ проте ці показники не є достовірно прогностичними для хворих на ВГВ європеїдної раси.^{26,27} Нещодавно розроблено і затверджено нову шкалу оцінювання – PAGE-B, за допомогою якої можна спрогнозувати ризик розвитку ГЦК протягом перших 5 років терапії ентекавіром або тенофовіром у пацієнтів європеїдної раси, переважно європейських, що мають ХГВ. Шкала може легко використовуватися у клінічній практиці, оскільки ґрунтується на широко доступних параметрах пацієнта (тромбоцити, вік, стать).²⁸ Оцінка PAGE-B оцінює розвиток ГЦК навіть у пацієнтів на ХГВ, які не отримали лікування.^{29,30}

Первинна оцінка пацієнтів з хронічною ВГВ-інфекцією

Первинна оцінка пацієнта з хронічною ВГВ-інфекцією повинна включати збір інформації щодо анамнезу пацієнта, фізичний огляд, оцінку активності і тяжкості захворювання печінки та маркерів ВГВ-інфекції. Крім того, усім найближчим родичам та статевим партнерам пацієнтів з хронічною ВГВ-інфекцією необхідно порадити зробити тестування на серологічні маркери ВГВ (HBsAg, анти-HBs, анти-HBc) та пройти вакцинацію у випадку відсутності маркерів ВГВ.

(1) Оцінка тяжкості захворювання печінки важлива для ідентифікації пацієнтів для подальшого лікування та спостереження за ГЦК. Оцінка ґрунтується на фізичному огляді та біохімічних показниках АСТ та АЛТ, гамма-глутамінтранспептидаза (далі – ГГТП), лужна фосфатаза, білірубін та сироватковий альбумін та гамма-глобуліни, загальний аналіз крові та протромбіновий час. Для всіх пацієнтів рекомендується провести абдомінальне УЗД печінки. Біопсія печінки або неінвазивний тест повинні проводитися з метою визначення активності захворювання у випадках, коли результати аналізів на біохімічні та ВГВ-маркери непереконливі.³¹ Серед неінвазивних методів, що включають вимірювання щільності печінки та визначення біомаркерів, що свідчать про наявність фіброзу печінки, найбільше досліджено ефективність транзиторної еластографії, яка забезпечує вищу точність діагностики цирозу. Неінвазивні методи діагностики краще застосовувати з метою виключення прогресуючих фіброзу чи цирозу, ніж з метою підтвердження їхньої наявності.^{31,32} Результати еластографії можуть бути суперечливі при важкому запаленні, пов'язаному з високим рівнем АЛТ.^{31,32}

(2) Виявлення HBeAg та анти-HBe є важливими для визначення фази хронічної ВГВ-інфекції.

(3) Вимірювання рівня сироватки ДНК ВГВ є важливим для діагностики, встановлення фази інфекції, прийняття рішення про лікування та подальшого моніторингу пацієнтів.

(4) Кількісна оцінка HBsAg у сироватці може бути корисною, особливо при негативному HBeAg та для пацієнтів, яких лікують інтерфероном альфа (далі – IFN α).

(5) Визначення генотипу ВГВ не є необхідним для початкової оцінки, хоча це може бути важливим для відбору пацієнтів, яким призначається лікування IFN α , для прогнозування відповіді на терапію IFN α та ризику ГЦК.

(6) Супутні захворювання, у тому числі алкогольне, аутоімунне, метаболічне захворювання печінки зі стеатозом або стеатогепатитом та інші причини хронічного захворювання печінки, необхідно систематично виключати, в тому числі коінфекції з ВГD, ВГC та ВІЛ.

(7) Необхідно проводити тестування на антитіла до вірусу гепатиту А (анти-ВГА), а пацієнтам з відсутніми антитілами до ВГА слід рекомендувати вакцинацію проти вірусу гепатиту А.

Методологія

Дане Керівництво з клінічної практики було розроблено Групою експертів, яка була обрана керівним комітетом EASL, переглянуте трьома зовнішніми експертами та затверджено Керівною радою EASL. Керівництво ґрунтується на доступних фактичних даних існуючих публікацій та (якщо дані не були доступними) на особистому досвіді та думці експертів. Були проаналізовані результати та анотації важливих зустрічей, опублікованих після останнього Керівництва та до грудня 2016 року. Фактичні дані та рекомендації, наведені в цих керівних принципах, оцінювалися відповідно до Системи оцінки, розробки та експертизи обґрунтованості клінічних рекомендацій (GRADE)³³ (Табл. 1). Ступінь рекомендацій (сильна: 1, слабка: 2) відповідно, відображає якість основних доказів (I, II-1, II-2, II-3, III). Твердження та визначення не оцінювалися. З практичних причин в частинах рукопису використовувалися місяці, а не тижні (наприклад, 6 і 12 місяців замість 24 та 48/52 тижнів, відповідно).

***Коментар робочої групи:** у настанові EASL 2017 «Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection» відсутній алгоритм скринінгу та діагностики ВГВ, не надано чітких рекомендацій щодо тестування певних груп населення, що на сьогодні є надзвичайно актуальним питанням. Тому робочою групою було вирішено додати до клінічної настанови фрагмент Керівництва Американського товариства інфекційних хвороб (AASLD, 2018) «Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B» та розділи з «Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection» (WHO, 2015).*

Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance

Скринінг хронічного гепатиту В

Наявність HBsAg визначає діагноз гепатиту В. Хронічна або гостра інфекція визначається наявністю HBsAg протягом не менше 6 місяців. Відповідно до показника розповсюдженості HBsAg, існують країни з високим рівнем захворюваності, $\geq 8\%$, середнім - $2\% - 7\%$, та низьким $< 2\%$.^{21,22} У розвинених країнах спостерігається вищий рівень

розповсюдженості HBsAg серед іммігрантів з країн з високим або середнім рівнем захворюваності, а також серед представників груп ризику.^{22,23}

ВГВ передається перинатальним, черезшкірним та статевим шляхом, а також під час тісних особистих контактів (імовірно, через відкриті порізи та виразки, особливо розповсюджено серед дітей з гіперендемичних районів).^{24,25} У більшості ендемічних країн перинатальний шлях передачі є основною причиною розвитку хронічної інфекції. Перинатальна передача також відбувається в неендемичних країнах (включно із США), в основному, серед дітей від інфікованих ВГВ матерів, які не пройшли відповідну імунопрофілактику від ВГВ при народженні. Більшість дітей та дорослих з ХГВ у США є іммігрантами, чії батьки також іммігрували, або ті, хто заразився через тісні побутові контакти.^{26,27}

ВГВ може залишатися життєздатним поза організмом протягом тривалого періоду часу.²⁸ Ризик розвитку ХГВ після гострої експозиції складає від 90% серед новонароджених від позитивних на HBeAg жінок, до 25%-30% серед немовлят та дітей до 5 років, та менше 5% серед дорослих.²⁹⁻³³ Крім того, для осіб з послабленим імунітетом існує вища вірогідність розвитку ХГВ після гострої інфекції.³⁴

У Таблиці 3 представлені групи ризику щодо розвитку ХГВ, представників яких необхідно перевіряти на наявність ВГВ та вакцинувати у випадку, якщо було виявлено, що вони є серонегативними.^{23,35,36} Для скринінгу використовуються значення HBsAg та антитіл до поверхневого антигену (Таблиця 4). Також для скринінгу можна використовувати значення антитіл до ядерного антигену ВГВ, якщо попередній тест виявився позитивним та проводиться подальше тестування на HBsAg та анти-HBs, щоби відрізнити поточну інфекцію від попередньої експозиції ВГВ. Вакцинація від ВГВ не призводить до позитивних результатів на анти-HBs.

У деяких осіб можуть бути позитивні результати на анти-HBs, але негативні на HBsAg; також, у них може бути або не бути анти-HBs, а захворюваність залежить від локальної ендемічності або належності до групи ризику.^{37,38} Виявлення ізольованого анти-HBs (позитивність на анти-HBs, але негативність на HBsAg та анти-HBs) може обумовлюватися різними причинами.

I. Серед населення країн з високим та середнім рівнем захворюваності найпоширенішою причиною виявлення ізольованого анти-HBs є попередня експозиція до ВГВ; більшість таких осіб одужують від гострої інфекції ВГВ у дитинстві та їхні титри анти-HBs знижуються до невизначального рівня, але в інших хронічна інфекція розвивається десятиріччями, доки починає виявлятися HBsAg. У першому випадку, ризик появи ГЦК або цирозу, обумовлених ВГВ, мінімальний. У другому випадку, такі люди наражаються на ризик розвитку ГЦК, з коефіцієнтом захворюваності подібним до випадків з неактивним хронічним ВГВ, з невизначальними рівнями ДНК ВГВ.³⁹⁻⁴¹ У таких осіб, зазвичай, низькі рівні ДНК ВГВ (20-200 МО/мл, частіше, якщо вони негативні, а не позитивні, на анти-HBs), вони походять з районів з

високим рівнем захворюваності на ВГВ, є ВІЛ-інфікованими або мають ВГС.^{37,42-44}

II. Набагато рідше, завдяки новим, більш специфічним тестам на анти-НВс, може бути отриманий хибнопозитивний результат на анти-НВс, особливо в осіб з районів з низьким рівнем захворюваності та майже відсутнім ризиком інфікування ВГВ. Раніше імуноферментні та радіоімунологічні тести на анти-НВс були менш специфічними та частіше генерували хибнонегативні результати.⁴⁵

III. Анти-НВс може бути єдиним маркером інфекції ВГВ під час фази «вікна» гострого гепатиту В; у таких осіб результати тесту на анти-НВс імуноглобуліну М будуть позитивними.^{37,38}

IV. Також існують дані про мутації НВsAg, що призводить до отримання хибнонегативних результатів на НВsAg.³⁷

Таблиця 3. Групи з високим ризиком інфікування ВГВ, представники яких підлягають скринінгу

- Особи, які народилися в регіонах з високим або середнім рівнем ендемічності ВГВ (поширеність НВsAg 2%)

- Африка (усі країни)

- Північна, Південно-Східна та Східна Азія (усі країни)

- Австралія та країни південної частини Тихого океану (усі країни окрім Австралії та Нової Зеландії)

- Близький Схід (усі країни окрім Кіпру та Ізраїлю)

- Східна Європа (усі країни окрім Угорщини)

- Західна Європа (Мальта, Іспанія та корінне населення Гренландії)

- Північна Америка (корінне населення Аляски та північної частини Канади)

- Мексика та Центральна Америка (Гватемала та Гондурас)

- Південна Америка (Еквадор, Гайана, Суринам, Венесуела та країни басейну Амазонки)

- Карибський басейн (Антигуа-Барбуда, Домініка, Гренада, Гаїті, Ямайка, Сент-Кітс і Невіс, Сент-Люсія та острови Теркс і Кайкос)

- Особи, які народилися в США, але не отримали щеплення в дитинстві, чий батьки народилися в регіонах з високим рівнем ендемічності ВГВ ($\geq 8\%$)*

- ЛВНІ*

- ЧСЧ*

- Особи, які потребують імуносупресивної терапії, в тому числі хіміотерапія, імуносупресія, пов'язана з трансплантацією органів, та імуносупресія при ревматологічних або гастроентерологічних порушеннях

- Особи з підвищеним рівнем АЛТ або АСТ нез'ясованої етіології*

- Донори крові, плазми, органів, тканин або сперми

- Особи з термінальною стадією захворювання нирок, у тому числі пацієнти перед початком діалізу, під час гемодіалізу, перитонеального діалізу та ті, хто проходять діаліз вдома*

- Усі вагітні жінки

- Немовлята позитивних на HBsAg жінок*
 - Особи з хронічним захворюванням печінки, наприклад, ВГС*
 - ВІЛ-інфіковані особи*
 - Члени родини, статеві партнери та партнери з обміну голками позитивних на HBsAg осіб*
 - Особи, які не перебувають у довготривалих, взаємно моногамних відносинах (наприклад, >1 статевого партнера протягом останніх 6 місяців)*
 - Особи, які проходять обстеження або лікування від захворювань, що передаються статевим шляхом*
 - Медичні та працівники правоохоронних органів, які наражаються на ризик зараження в силу роботи з кров'ю або іншими рідинами організму з вмістом крові*
 - Резиденти та персонал закладів для осіб із затримкою в розвитку*
 - Подорожні до країн з високим та середнім рівнем захворюваності на ВГВ*
 - Особи, які є предметом експозиції крові або іншої рідини організму, які можуть потребувати постконтактної профілактики
 - Ув'язнені, які перебувають у виправних закладах*
 - Невакциновані особи віком від 19 до 59 років з діабетом (рішення щодо вакцинації невакцинованих осіб старше 60 років приймає лікар)*
- *Особи, яких необхідно вакцинувати від гепатиту В, у разі серонегативності.

Джерела:^{23,35,36}

Враховуючи ризик передачі ВГВ, серед донорів крові та, в разі доцільності, серед донорів органів планово проводиться скринінг на наявність анти-НВс.³⁷ З часу перших досліджень анти-НВс, специфічність тестів на анти-НВс покращилася до 99,88% для донорів крові та 96,85% щодо захворювань та станів, що викликані не ВГВ.^{46,47} ВІЛ-інфіковані особи або ті, хто проходить лікування від ВГС або отримують імуносупресивну терапію, наражаються на ризик потенційної реактивації, якщо вони вже мають ВГВ, і тому, вони повинні здати тест на наявність анти-НВс.^{37,48}

У більшості позитивних лише на анти-НВс осіб ДНК ВГВ не визначається,³⁷ особливо під час тестування застарілими, менш специфічними тестами. Для позитивних на анти-НВс осіб проводяться додаткові тести на визначення минулої або наявної інфекції, включно з тестами на імуноглобулін М анти-НВс, анти-НВе та ДНК ВГВ, за допомогою більш чутливого аналізу. Визначальний рівень ДНК ВГВ означає інфікування, але негативний результат не виключає існування низьких рівнів ДНК ВГВ. Згодом можна проводити додаткове тестування на анти-НВс, особливо серед донорів крові, для яких наступний негативний результат на анти-НВс свідчить про те, що попередній був хибнопозитивним.^{37,48}

Попри той факт, що звіти різняться в залежності від чутливості та специфічності тестів на анти-НВс та поширеності ВГВ серед досліджуваної

популяції, в переважній меншості пацієнтів спостерігається анамнестична реакція на вакцинацію від ВГВ, а більшість демонструє первинну реакцію антитіл на вакцинацію від ВГВ, подібну до реакції осіб без будь-яких серомаркерів ВГВ.^{23,49} Отже, вакцинація може вважатися обґрунтованою для всіх показань для скринінгу, згідно з Таблицею 3. Позитивні на анти-НВс ВІЛ-інфіковані особи повинні бути вакциновані від ВГВ (в ідеалі, коли кількість CD4 перевищує 200/мл), тому що більшість з них демонструє первинну реакцію на вакцинацію від ВГВ, ~60% - 80% досягають рівні анти-НВс ≥ 10 мМО/мл після 3 або 4 вакцинації.^{50,51} Отже, відповідно до обмежених даних, можливість вакцинації може розглядатися.^{48,52,53} У разі прийняття рішення щодо трансплантації органу від позитивного на анти-НВс донора, в якого може бути прихована інфекція ВГВ, необхідно ретельно зважити наслідки зараження гепатитом В та переваги для клінічного стану реципієнта.

Таблиця 4. Інтерпретація результатів скринінгових тестів на ВГВ

Результати скринінгового тесту					
НВsAg	Анти-НВс	Анти-НВs	Інтерпретація	Ведення	Вакцинація?
+	+	-	Хронічний гепатит В	Необхідне додаткове тестування та ведення випадку	Ні
-	+	+	Розрішена інфекція ВГВ у минулому	Немає потреби в веденні випадку, окрім пацієнтів з послабленим імунітетом, або які проходять хіміотерапію або імуносупресивну терапію	Ні
-	+	-	Розрішена інфекція ВГВ у минулому або хибнопозитивний результат	Тестування на ДНК ВГВ пацієнтів з послабленим імунітетом	Так, якщо не з району середнього або високого рівня ендемічності
-	-	+	Імунітет	Немає потреби в подальшому тестуванні	Ні
-	-	-	Відсутність інфікування та імунітету	Немає потреби в подальшому тестуванні	Так

Хоча ризик реактивації ВГВ у позитивних на анти-НВс, але водночас негативних на НВsAg, осіб є дуже низьким, у разі прийому ними хіміотерапевтичних або імуносупресивних препаратів, окремо або разом, цей ризик може суттєво збільшитися (див. пункт 6D розділу Скринінг,

консультування та профілактика гепатиту В). Отже, усі позитивні на анти-НВс особи (з та без анти-НВс) за таких умов потенційно вважаються такими, що наражаються на ризик реактивації ВГВ.

Рекомендації щодо скринінгу на гепатит В

1. Скринінг повинен проводитися як на наявність НВsAg, так і анти-НВs.

2. Проходження скринінгу рекомендується для усіх осіб, народжених у країнах з серопревалентністю НВsAg $\geq 2\%$, осіб, народжених у США, але не вакцинованих у дитинстві, чий батьки походять з районів з високим рівнем ендемічності ВГВ ($\geq 8\%$), вагітних жінок, осіб, які потребують імуносупресивної терапії та представників груп ризику, що перелічуються в Таблиці 3.

3. Негативні на анти-НВs особи підлягають вакцинації.

4. Скринінг на анти-НВс для визначення попередньої експозиції не є плановою рекомендованою процедурою, але водночас є важливим тестом для ВІЛ-інфікованих пацієнтів перед проходженням лікування від ВГС, раку або перед іншою імуносупресивною терапією або діалізом, а також для донорів крові (або органів)

Рекомендації щодо консультування позитивних на НВsAg осіб

1. Позитивних на НВsAg осіб необхідно консультувати щодо попередження передачі ВГВ іншим (Таблиця 5).

2. Для позитивних на НВsAg медичних працівників та студентів:

а. Їх не слід виключати з навчального процесу або звільняти з роботи через те, що вони хворіють на гепатит В.

б. Лише позитивним на НВsAg медичним працівникам та студентам, чия діяльність включає маніпуляційні процедури з ризиком передачі, рекомендовано звернутися за консультацією та порадою до групи експертів своєї установи. Вони повинні бути відсторонені від виконання зазначених процедур, якщо рівень ДНК ВГВ у сироватці крові перевищує 1 000 МО/мл, але можуть повернутися до виконуваної роботи, якщо цей рівень знизився та підтримується на рівні нижче 1 000 МО/мл.

3. Не існує ніяких спеціальних умов для перебування в суспільстві інфікованих ВГВ дітей, окрім додержання загальних заходів безпеки в дитсадках, школах, спорт-клубах та таборах, за умови, що діти не схильні до кусання.

4. Інфікованим ВГВ особам рекомендується утриматися або обмежити споживання алкоголю.

5. Рекомендується оптимізація ваги тіла та лікування метаболічних ускладнень, включаючи контроль діабету та дисліпідемії, що сприятиме попередженню одночасного розвитку метаболічного синдрому та жирового гепатозу.

Таблиця 5. Рекомендації інфікованим особам щодо попередження передачі ВГВ іншим

Позитивні на НВsAg особи повинні:

- Забезпечити вакцинацію членів родини та статевих партнерів

- Застосовувати бар'єрні методи захисту під час статевого акту, якщо партнер не вакцинований або не має природного імунітету

- Не ділитися зубними щітками та лезами
- Не ділитися обладнанням для ін'єкцій
- Не ділитися обладнанням для вимірювання рівня глюкози в крові
- Прикривати відкриті порізи та подряпини
- Прибирати кров за допомогою хлорного розчину
- Не бути донором крові, органів або сперми

Позитивні на HBsAg діти та дорослі:

- Можуть брати участь у будь-якій діяльності, включно з контактними видами спорту

- Не повинні виключатися з відвідування садка чи школи, а також ізолюватися від інших дітей

- Можуть ділитися їжею, столовими приборами та цілуватися

Настанови щодо консультивання негативних на HBsAg та позитивних на анти-HBc (з або без анти-HBs) осіб

1. Скринінг на анти-HBc не є плановою рекомендованою процедурою, але рекомендується для ВІЛ-інфікованих пацієнтів перед проходженням лікування від ВГС або імуносупресивною терапією.

2. Позитивні на анти-HBc особи без HBsAg не становлять ризик передачі ВГВ, ані статевим шляхом, ані через тісні особисті контакти.

3. Особам, позитивним лише на анти-HBc, які походять з районів з низьким рівнем ендемічності та не наражаються на ризики інфікування ВГВ (Таблиця 3), рекомендовано пройти повну вакцинацію від гепатиту В.

4. Особам, позитивним лише на анти-HBc, які наражаються на ризики інфікування ВГВ (Таблиця 3), не рекомендується проходити вакцинацію, окрім випадків, коли вони є ВІЛ-позитивними або мають ослаблений імунітет.

Консультивання позитивних на HBsAg жінок під час вагітності та після пологів

Усі вагітні жінки підлягають скринінгу на наявність HBsAg. Вагітні жінки з ХГВ повинні обговорити з акушером та/або педіатром шляхи попередження передачі вірусу від матері до дитини. Специфічний імуноглобулін проти вірусу гепатиту В (далі – HBV Ig) та вакцина від ВГВ вводяться народженим ними дітям не пізніше, ніж через 12 годин після народження.^{23,64} Вагітним жінкам з рівнем ДНК ВГВ >200 000 МО/мл у сироватці крові під час третього триместру рекомендується проходження АРТ.^{1,4}

У частини жінок (біля 25%) відбувається загострення гепатиту, з та без сероконверсії HBsAg, впродовж перших місяців після пологів.⁶⁵ Повідомлялося про рівні сероконверсії до 17%. Гіпотетично вважається, що швидке зниження рівня кортизолу, характерне для післяпологового стану, є аналогом скасування стероїдної терапії, що застосовується для отримання сероконверсії. Попри те, що зазначені загострення часто є помірними та

розрішуються спонтанно, повідомлялося про випадки розвитку гострої печінкової недостатності після пологів.⁶⁶⁻⁶⁸ В одному з досліджень подовження АРТ під час третього триместру ще на 2-12 тижнів післяпологового періоду не вплинуло на виникнення загострень,⁶⁸ що підтверджує рекомендацію AASLD стосовно того, що АРТ, що проводилася з метою попередження передачі від матері до дитини, необхідно припинити під час пологів або протягом 4 тижнів після них.¹

Результати попереднього системного аналізу будь-якої АРТ під час третього триместру продемонстрували значне зниження рівня перинатальної передачі ВГВ⁴ при прийомі ламівудину, телбувідину або тенофовіру дизопроксил фумарат (далі – TDF), але TDF рекомендується, внаслідок своєї противірусної дії та стурбованості, викликані резистентністю до інших АРВП. Два нещодавніх рандомізованих контрольованих досліджень (далі – РКД) порівнювали групи учасниць, що приймали TDF та ті, що не приймали АРТ під час третього триместру. Перші підтвердили значне зменшення ризику передачі ВГВ від матері до дитини серед жінок з високим рівнем ДНК ВГВ.^{69,70} В одному дослідженні, підвищені рівні креатинкінази спостерігалися частіше в матерів, які отримували лікування TDF, в порівнянні з нелікованими жінками, хоча жодний такий результат не був оцінений як клінічно значущий.⁶⁹ Обидва дослідження не виявили різниці в показниках недоношеності, вроджених вад розвитку або оцінки за шкалою Апгар. Додаткові дані щодо безпеки для немовлят (включно щодо росту кісток) у дослідженнях вагітних жінок, які отримували АРТ, не виявили появу більшої кількості небажаних явищ у немовлят тих матерів, які приймали TDF, порівняно з немовлятами, матері яких не лікувалися.⁷¹⁻⁷³ Попри те, що під час попереднього дослідження ВІЛ-інфікованих вагітних жінок виявлено, що в немовлят, матері яких приймали TDF, на 12% нижча мінеральна щільність кісток в усьому тілі, порівняно з немовлятами, матері яких не лікувалися,⁷⁴ наступне дослідження не виявило жодної різниці стану здоров'я цих дітей через 2 роки.⁷¹

Невідомо, чи підвищується ризик зараження ВГВ під час проведення інвазивних процедур протягом вагітності, наприклад, амніоцентез. Відповідно до висновків двох досліджень, за участі 21 та 47 пар матерів та немовлят з HBsAg, відповідно, ризик передачі ВГВ під час амніоцентезу низький.⁷⁵ Однак пізніше виявили, що ризик передачі ВГВ від матері до дитини був значно вищим серед жінок з високими рівнями ДНК ВГВ ($\geq 7 \log$ копій/мл), яким проводили амніоцентез, порівняно з тими, кому не проводили (50% порівняно з 4,5%; співвідношення ризиків, 21,3; 95% довірчий інтервал, 2,96- 153).^{75,76} Тому, під час прийняття рішення щодо проведення амніоцентезу інфікованим жінкам, необхідно враховувати ризик передачі ВГВ від матері до дитини.

Хоча на етикетках АРВП зазвичай міститься інформація щодо уникнення грудного вигодування під час прийому препаратів, клінічні дослідження доводять безпеку препаратів під час грудного вигодування.^{77,78}

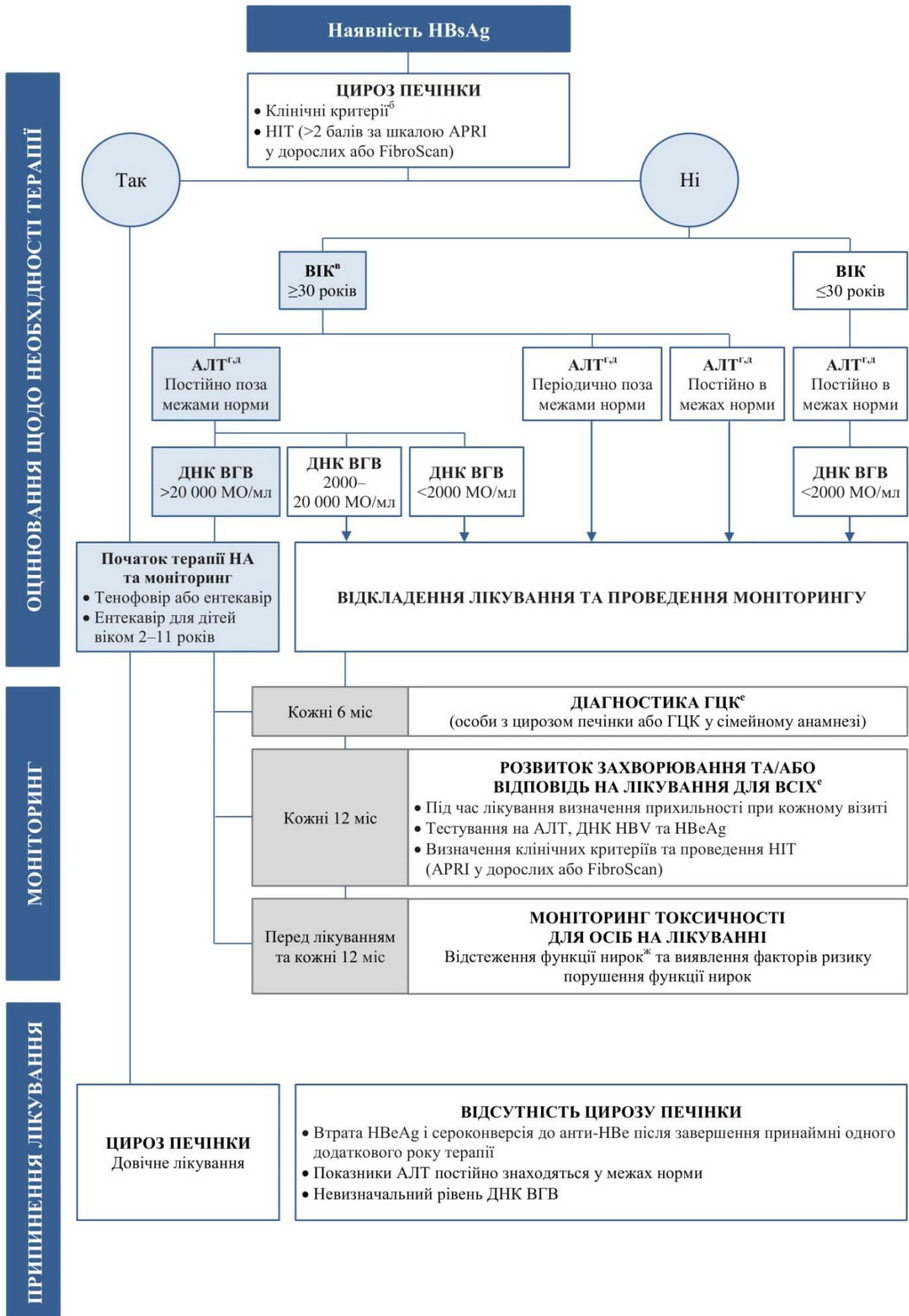
Під час вагітності вакцинація від ВГВ є безпечною та ефективною.⁷⁹ Окрім цього, титри пасивно переданих немовляті материнських антитіл з часом спадають, як і очікується, якщо не проводиться активна вакцинація.⁸⁰ Прискорена вакцинація є доречною та ефективною для вагітних жінок, які наражаються на високий ризик захворіти на ВГВ.⁸¹ Хронічна інфекція ВГВ не завжди впливає на результат вагітності, якщо тільки в матері немає цирозу або прогресуючого захворювання печінки. Однак необхідно приділити більше уваги оцінці стану матері та забезпечити введення немовляті НВІg та вакцини проти ВГВ протягом 12 годин після народження.

Настанови щодо консультування вагітних жінок

1. Вакцинація від ВГВ під час вагітності є безпечною, вагітні жінки, в яких немає імунітету, або які інфіковані ВГВ, повинні пройти серію щеплень.
2. Позитивні на HBsAg жінки під час вагітності повинні стати на облік для проходження додаткового тестування (АЛТ, ДНК ВГВ або томографія для контролю ГЦК за призначенням) та визначення необхідності призначення АРТ.
3. Жінки, які за показаннями потребують терапії ВГВ, повинні пройти курс лікування. Жінки, які не потребують терапії ВГВ, але в яких рівень ДНК ВГВ >200 000 МО/мл під час другого триместру вагітності, повинні пройти лікування задля попередження передачі ВГВ від матері до дитини.¹
4. Інфіковані ВГВ вагітні жінки, які не отримують АРТ, а також ті, які припинили приймати препарати, або які щойно народили, повинні спостерігатися впродовж 6 місяців після пологів задля контролю загострення гепатиту та сероконверсії. Їм також необхідно залишатися під наглядом і надалі для оцінки необхідності у подальшому лікуванні.
5. Під час обговорення з позитивними на HBsAg інфікованими жінками усіх переваг та недоліків, необхідно врахувати та обговорити також потенційний ризик передачі ВГВ від матері до дитини під час проведення амніоцентезу.
6. Інфіковані ВГВ вагітні жінки з цирозом печінки повинні вестися акушером відповідно до практик з високим ступенем ризику та приймати TDF з метою уникнення декомпенсації.
7. Статеві партнери жінок, в яких діагностований ВГВ під час вагітності, повинні обстежитися на наявність ВГВ або імунітету, та пройти за необхідності вакцинацію від гепатиту В.
8. Грудне вигодовування не заборонене.

Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. (2015, WHO)

Алгоритм рекомендацій ВООЗ щодо ведення хворих з хронічним гепатитом В



Примітка. ^aВизначається як персистенція HBsAg протягом шести або більше місяців. Алгоритм охоплює не всі потенційні сценарії, а лише основні категорії для лікування або моніторингу. Рекомендації за умови відсутності доступу до тестування на ДНК ВГВ наведено у відповідних розділах.

^bКлінічні ознаки декомпенсованого цирозу: портальна гіпертензія (асцит, кровотеча з варикозних вен та печінкова енцефалопатія), коагулопатія або печінкова недостатність (жовтяниця). Інші клінічні ознаки розвинутої стадії захворювання печінки/цирозу печінки можуть включати: гепатомегалію, спленомегалію, свербіж, загальну слабкість, артралгію, долонну еритему та набряки.

^bПороговий вік понад 30 років не є абсолютним, деякі хворі на ХГВ віком молодше 30 років також можуть відповідати критеріям протівірусного лікування.

^cРівень АЛТ в осіб із ХГВ коливається та потребує тривалого моніторингу для визначення тенденції цих коливань. ВМН показника АЛТ визначено на рівні нижче 30 ОД/л для чоловіків та 19 ОД/л для жінок, проте слід враховувати діапазони норми місцевих лабораторій. Постійний рівень в межах або поза межами норми можна визначити як три результати досліджень на визначення рівня АЛТ вище або нижче за ВМН, отримані з невизначеними інтервалами протягом 6–12-місячного періоду або із задалегідь визначеним інтервалом впродовж 12-місячного періоду.

^dЯкщо тестування на ДНК ВГВ не доступне, лікування можна розглядати при постійних показниках АЛТ поза межами норми, але необхідно виключити інші поширені причини постійно підвищеного рівня АЛТ, а саме – порушення переносимості глюкози, дисліпідемію та жирову дистрофію печінки.

^eУсі особи з ХГВ повинні регулярно проходити моніторинг щодо активності/розвитку захворювання та виявлення ГЦК, а також після припинення лікування для виключення реактивації вірусу. Посилений моніторинг може знадобитися у пацієнтів з розвинутими стадіями захворювання печінки, протягом першого року лікування або за підозри щодо відсутності прихильності до лікування, а також в осіб з показником АЛТ поза межами норми та ДНК ВГВ > 2000 МО/мл, які ще не проходять лікування.

^fПеред початком лікування необхідно провести діагностику функції нирок: визначення рівня креатиніну у сироватці крові, оцінювання ШКФ, проведення дослідження сечі на протеїнурію та глюкозурію із застосуванням тест-смужки, а також виявлення факторів ризику порушення функції нирок (декомпенсований цироз, кліренс креатиніну (далі – CrCl) < 50 мл/хв, неконтрольована артеріальна гіпертензія, протеїнурія, неконтрольований цукровий діабет, активний гломерулонефрит, супутній прийом нефротоксичних препаратів, трансплантація органів тіла, похилий вік, індекс маси тіла (далі – ІМТ) < 18,5 кг/м² (або маса тіла < 50 кг), супутній прийом нефротоксичних препаратів або бустованих інгібіторів протеази (далі – ІП) при ВІЛ). Слід частіше проводити моніторинг осіб з підвищеним ризиком порушення функції нирок.

Ключові аспекти проведення початкової діагностики у осіб з ХГВ до призначення лікування

Вставка 5.1. Ключові аспекти проведення початкової діагностики в осіб з ХГВ до призначення лікування

Оцінювання стадії захворювання печінки включає збір анамнезу, фізикальне обстеження, зокрема щодо наявності гепатомегалії та спленомегалії, та визначення рівнів АЛТ, АСТ, ЛФ і загального білірубіну; проведення загального аналізу крові, включаючи визначення кількості тромбоцитів та рівня лейкоцитів. Показники АЛТ та кількості тромбоцитів дозволяють розрахувати APRI для визначення стадії захворювання печінки. Оцінювання синтетичної функції печінки слід проводити за допомогою показників альбуміну у сироватці крові та визначення протромбінового часу

або за показниками міжнародного нормалізованого співвідношення. У пацієнтів також слід провести опитування щодо наявності симптомів, пов'язаних із печінкою^a, хоча навіть виражене захворювання може мати безсимптомний перебіг.

Визначення рівня реплікації вірусу: за допомогою кількісного визначення ДНК ВГВ у сироватці крові (за умови доступності тестування на ДНК ВГВ), серологічного статусу HBeAg та наявності анти-HBe.

Оцінювання щодо наявності супутніх захворювань: виявлення інших супутніх захворювань, включаючи коінфекцію ВІЛ, ВГС або ВГД, порушень переносимості глюкози, дисліпідемії, неалкогольного стеатозу печінки, алкогольної хвороби печінки, перенасичення залізом та ушкоджень, спричинених препаратами/токсинами. Всі особи з цирозом печінки повинні проходити скринінг на наявність ГЦК. Також необхідно провести огляд сімейного анамнезу щодо ГЦК та лікарського анамнезу.

Запобіжні заходи: проведення скринінгу на HBsAg і вакцинація від ВГВ членів родини та статевих партнерів, які не мають імунітету, а також застосування інших загальних заходів для зниження рівня передачі ВГВ.

Консультації щодо способу життя: оцінювання рівня споживання алкоголю та надання рекомендацій щодо способу життя, включаючи зниження рівня споживання алкоголю (пакет ASSIST BOOЗ³: скринінг-тест на визначення рівня споживання алкоголю, наркотиків та паління), дієти та рівня фізичної активності. Також треба розглянути вакцинацію від гепатиту А.

Підготовка до початку лікування: пацієнтів треба проконсультувати щодо показань до лікування, включаючи наявність ймовірних переваг та ризик виникнення побічних реакцій; повідомити про необхідність довготривалого лікування із визначенням рівня їх готовності до цього, а також проведення подальшого моніторингу як впродовж лікування, так і після нього; поінформувати про важливість повної прихильності до лікування для отримання максимального ефекту та зниження ризику виникнення резистентності до ЛЗ, а також попередити, що раптове припинення лікування може призвести до виникнення гострої печінкової недостатності; повідомити про необхідність відповідних витрат.

Визначення вихідного показника функції нирок^b та оцінювання ризику порушення функції нирок^b слід проводити в усіх осіб перед початком противірусної терапії (див. також розділ 9.2).

Примітка. ^aКлінічні ознаки декомпенсованого цирозу печінки: портальна гіпертензія (асцит, кровотеча з варикозних вен та печінкова енцефалопатія), коагулопатія або печінкова недостатність (жовтяниця). Інші клінічні ознаки вираженого захворювання печінки/цирозу печінки можуть включати: гепатомегалію, спленомегалію, свербіж, загальну слабкість, артралгію, долонну еритему та набряки.

^bВизначення вихідного показника функції нирок включає: визначення рівня креатиніну у сироватці крові та розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (далі – рШКФ) за допомогою формул Кокрофта–Голта або модифікації дієти при захворюваннях нирок (далі – МДЗН). Онлайн-калькулятор доступний за посиланням: <http://nephron.com/cgi->

bin/CGSI.cgi. Для дітей можна використовувати формулу Шварца або подібну формулу, доступну за посиланням: <http://nephron.com/bedsidepedsnic.cgi>.

Формула Кокрофта–Голта: $rШКФ = (140 - \text{вік, роки}) \times \text{маса тіла, кг} \times 0,85$ (для жінок) / $(72 \times \text{креатинін, мг/дл})$.

Формула МДЗН: $rШКФ = 175 \times (\text{креатинін у сироватці крові})^{-1,154} \times (\text{вік})^{-0,203} \times 1,212$ (для осіб негроїдної раси) $\times 0,742$ (для жінок).

Якщо показники м'язової маси тіла є нижчими за вікові та статеві стандарти, зокрема в осіб з ВІЛ-інфекцією¹, визначений за цими формулами показник ШКФ може призводити до недооцінювання ступеня порушення функції нирок.

^вФактори, пов'язані з підвищеним ризиком розвитку ниркової дисфункції: декомпенсований цироз печінки, $CrCl < 50$ мл/хв, похилий вік, $ІМТ < 18,5$ кг/м^2 (або маса тіла < 50 кг), неконтрольована артеріальна гіпертензія, протеїнурія, неконтрольований цукровий діабет, прогресуючий гломерулонефрит, одночасне застосування нефротоксичних препаратів або бустованих ПП у випадку ВІЛ, а також трансплантація паренхіматозних органів.

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis B 2017

Керівні принципи

Цілі терапії

Основною метою терапії для пацієнтів з хронічною ВГВ-інфекцією є покращення якості життя і виживання шляхом запобігання прогресуванню хвороби, а отже, розвитку ГЦК. Додатковими цілями противірусної терапії є запобігання передачі ВГВ від матері до дитини, реактивації гепатиту В та профілактика і лікування позапечінкових проявів, пов'язаних з ВГВ.

Ймовірність досягнення цих цілей залежить від того, на якому етапі перебігу інфекції надається терапія, а також від стадії захворювання та віку пацієнтів на момент лікування. Регресія фіброзу та цирозу може розглядатися як подальша мета терапії для пацієнтів з прогресуючим фіброзом або цирозом печінки, хоча її вплив у клінічних результатах з'ясовано неповністю. Стратегії лікування, спрямовані на запобігання розвитку ГЦК, можуть дещо відрізнятися від тих, які необхідні для запобігання розвитку фіброзу.

У пацієнтів з ГЦК, яка зумовлена ВГВ, цілі терапії нуклеотидно/нуклеозидними аналогами (далі – НА), по-перше, полягають у пригніченні реплікації ВГВ та запобіганні прогресуванню захворювання, по-друге, у зменшенні ризику рецидиву ГЦК після потенційно успішної терапії. Стабілізація хвороби печінки, викликаної ВГВ, також може розглядатися як передумова для безпечного та ефективного застосування лікування ГЦК.

У пацієнтів із гострим гепатитом В основним завданням лікування є запобігти ризику гострої або підгострої (до 3 міс) печінкової недостатності. Підвищення якості життя шляхом скорочення тривалості симптомів, пов'язаних з захворюванням, а також зменшення ризику виникнення хронічної хвороби також можуть розглядатися як цілі лікування.

Критерії ефективності терапії

Рекомендації

- Тривале пригнічення ДНК ВГВ є кінцевою метою усіх сучасних стратегій лікування (рівень доказів I, оцінка рекомендації 1).
- Втрата HBeAg з/або без сероконверсії (появи анти-HBe) серед HBeAg-позитивних пацієнтів з хронічним ВГВ є бажаним критерієм ефективності лікування, оскільки

свідчить про частковий імунологічний контроль хронічної ВГВ-інфекції (рівень доказів II-1, оцінка рекомендації I).

- Біохімічна відповідь визначається як нормалізація АЛТ і повинна розглядатися як додатковий критерій ефективності, що досягається більшістю пацієнтів із тривалим пригніченням реплікації ВГВ (рівень доказів II-1, оцінка рекомендації I).
- Втрата HBeAg з або без сероконверсії (поява анти-HBs) є оптимальним критерієм ефективності лікування, оскільки це свідчить про максимальне пригнічення реплікації ВГВ та експресію вірусних білків (рівень доказів II-1, оцінка рекомендації I).

Таблиця 1. Оцінка доказів та рекомендації (адаптовані з системи GRADE)

Рівень доказів	
I	Рандомізовані, контрольовані випробування
II-1	Контрольовані випробування без рандомізації
II-2	Когортні аналітичні дослідження або дослідження випадок-контроль
II-3	Серії множинних випадків, значні неконтрольовані експерименти
III	Експертна думка авторитетних посадових осіб, описова епідеміологія
Рівень рекомендації	
1	Сильна рекомендація: фактори, що впливають на силу рекомендації, включали якість доказів, передбачувані важливі для пацієнта результати та вартість
2	Слабша рекомендація: є різниця у перевагах та життєвих цінностях або більша невизначеність: більш ймовірно, що слабка рекомендація є обґрунтованою Рекомендація зроблена з меншою точністю: більш висока вартість або задіяння ресурсів

Рівень реплікації ВГВ є одним з найважливіших прогностичних біомаркерів та пов'язаний із прогресуванням захворювання та наслідками хронічної інфекції ВГВ. Було продемонстровано, що пригнічення вірусної реплікації (як результат противірусного лікування) дозволяє усунути хронічні некрозапальні зміни та прогресуючі фіброзні процеси у печінці, викликані ВГВ, у переважній більшості пацієнтів, що, у свою чергу, зменшує ризик розвитку ГЦК.^{1,25,34-40} Рівень пригнічення ДНК ВГВ, якого необхідно досягти для отримання цих переваг, не є чітко визначеним, але можна припустити, що він нижчий, то краще.

Зникнення в результаті лікування HBeAg та сероконверсія свідчить про певний імунологічний контроль, що, в свою чергу, призводить до низької реплікативної активності хронічної інфекції ВГВ. Чи буде ця фаза довготривалою можна визначити лише після припинення лікування. Після припинення терапії може виникати серореверсія до HBeAg-позитивного статусу (якщо перед тим був HBeAg-негативний), а також розвиток HBeAg-негативного ХГВ (навіть після лікування НА), що свідчить про сумнівність цього критерію ефективності терапії.^{41,42} Отже, лікування має тривати

незалежно від зникнення HBeAg, поки не будуть визначені інші критерії для його припинення.

Пригнічення ДНК ВГВ до невизначальних рівнів, як правило, пов'язане з нормалізацією рівнів АЛТ. Підвищення АЛТ у пацієнтів з повним пригніченням вірусної реплікації пов'язано з меншою вірогідністю регресу фіброзу печінки та може бути причиною розвитку гістологічних уражень печінки.⁴³ Найвірогідніше, що зазначена ситуація виникає у випадку наявності супутнього ураження печінки, такого як алкогольна або безалкогольна жирова дистрофія печінки.^{34,44} Водночас, короточасне підвищення рівня АЛТ може вказувати на певне відновлення імунітету та бути пов'язаним зі сприятливими прогностичними результатами.^{1,45,46}

Втрата HBsAg є сприятливим критерієм ефективності противірусного лікування, проте досягається дуже рідко. Спонтанна серореверсія до HBsAg-позитивного статусу з реактивацією процесу запалення печінки після втрати HBsAg є рідкісною; вона може виникнути у пацієнтів із суттєвими порушеннями імунної системи.⁴⁷⁻⁵² Основною перевагою втрати HBsAg є те, що це дозволяє безпечно припинити противірусну терапію. Оскільки хронічна інфекція ВГВ не може бути повністю вилікувана внаслідок стійкості сссДНК та інтегрованої ДНК ВГВ,¹ залишається незрозумілим, чи втрата HBsAg може запобігти довготривалим ускладненням хронічної інфекції ВГВ (що досягається шляхом пригнічення реплікації ДНК ВГВ). ГЦК може розвиватися навіть після спонтанної втрати HBsAg (щорічно приблизно 0,55%). Утім, ризик буде нижчим, якщо втрата HBsAg досягається у молодшому віці та/або при відсутності вираженого фіброзу.^{1,54} В азієцькій когорті із 287 пацієнтів через певний період часу після терапії НА, що викликала кліренс HBsAg, лише у двох пацієнтів з початковим цирозом було виявлено ГЦК або пацієнт помер (0,7% річного ризику); це був значно нижчий показник, порівняно з пацієнтами без кліренсу HBsAg (HR 0,09, $p < 0,01$).⁴⁷

Показання до лікування Рекомендації

- Всім пацієнтам з HBeAg-позитивним або -негативним ХГВ з визначальним рівнем ДНК ВГВ, що становить $>2,000$ МО/мл, рівнем АЛТ $>VMH$ та/або, принаймні, помірними некрозапальними змінами печінки або фіброзом, необхідно призначити лікування (рівень доказів I, оцінка рекомендації 1).
- Пацієнти з компенсованим або декомпенсованим цирозом, з будь-яким визначальним рівнем ДНК ВГВ і незалежно від рівня АЛТ потребують лікування (рівень доказів I, оцінка рекомендації 1).
- Пацієнти з рівнем ДНК ВГВ $>20\,000$ МО/мл та АЛТ $>2xVMH$ повинні розпочати лікування незалежно від стадії фіброзу (рівень доказів II-2, оцінка рекомендації 1).
- Пацієнти з HBeAg-позитивною хронічною інфекцією ВГВ, з постійно визначальним нормальним рівнем АЛТ і високим рівнем ДНК ВГВ, можуть розпочинати лікування, якщо вони старші 30-ти років та незалежно від тяжкості гістологічних уражень печінки (рівень доказів III, оцінка рекомендації 2).
- Пацієнти з HBeAg-позитивною або HBeAg-негативною інфекцією ВГВ та ГЦК у сімейному анамнезі або цирозом печінки та позапечінковими проявами можуть

розпочинати лікування, навіть без відсутності вищезазначених показань до лікування (рівень доказів III, оцінка рекомендації 2).

Показання до лікування, як правило, однакові для пацієнтів з HBeAg-позитивним і HBeAg-негативним ХГВ (рис .2), які переважно ґрунтуються на комбінації трьох критеріїв:

- рівень ДНК ВГВ в сироватці крові,
- рівень АЛТ у сироватці крові,
- тяжкість захворювання печінки.

Лікування пацієнтів без цирозу повинне розглядатися, якщо у них рівень ДНК ВГВ більш ніж 2,000 МО/мл, підвищений рівень АЛТ в сироватці крові (вище ВМН 40 МО/л), захворювання печінки, що традиційно оцінюється за допомогою біопсії печінки (помірний фіброз). Пацієнти з рівнем ДНК ВГВ >2,000 МО/мл та АЛТ >2x ВМН можуть почати лікування навіть без біопсії печінки. Результати біопсії печінки можуть надати додаткову корисну інформацію, але це, зазвичай, не міняє рішення щодо лікування. Використання неінвазивних методів для оцінки ступеня фіброзу, підтвердження або виключення цирозу є важливим для пацієнтів, які починають лікування без попереднього проведення біопсії печінки.

У пацієнтів, які мають рівень ДНК ВГВ >2,000 МО/мл та, принаймні, помірний фіброз, лікування може бути розпочато, навіть якщо рівень АЛТ є нормальним. У пацієнтів, які не можуть або не хочуть проходити біопсію печінки, неінвазивні маркери фіброзу також можуть використовуватися для прийняття рішень щодо показання до лікування. Керівництво EASL-ALEN надає більш детальні пояснення щодо використання "неінвазивних тестів для оцінки тяжкості захворювання печінки"³² у пацієнтів з хронічною ВГВ-інфекцією з рівнем АЛТ в межах норми та показником щільності печінки >9 кРа, або з підвищеним рівнем АЛТ, але нижче 5 x ВМН та показником щільності печінки >12 кРа, або у хворих із фіброзом або цирозом печінки, підтвердженими еластографією. Дані, отримані за допомогою інших еластографічних або серологічних методів оцінки фіброзу печінки, також можуть бути використані для оцінки стану пацієнтів з ХГВ.

Для визначення показань для лікування до уваги також береться вік пацієнта, стан здоров'я, ризик передачі ВГВ, наявність в сімейному анамнезі ГЦК або цирозу печінки та позапечінкові прояви ХГВ (рис.2).

Моніторинг пацієнтів, які наразі не проходять лікування **Рекомендації**

- HBeAg-позитивні пацієнти з хронічною ВГВ-інфекцією, молодші 30 років, які не мають жодних із вищезазначених показань до початку лікування, мають перебувати під наглядом та проходити огляд принаймні кожні 3-6 місяців (рівень доказів II-2, оцінка рекомендації 1).
- За пацієнтами з HBeAg-негативною хронічною інфекцією ВГВ та ДНК ВГВ <2,000 МО/мл, в яких немає будь-якого з перелічених вище показань до лікування, слід здійснювати спостереження кожні 6-12 місяців (рівень доказів II-2, оцінка рекомендації 1).

• За пацієнтами з хронічною HBeAg-негативною хронічною інфекцією ВГВ та ДНК ВГВ у сироватці крові $\geq 2,000$ МО/мл, які не відповідають будь-яким з перерахованих вище показань щодо лікування, слід здійснювати спостереження кожні 3 місяці протягом першого року та кожні 6 місяців після цього (рівень доказів III, оцінка рекомендації 1).

Пацієнти, які не є кандидатами на протівірусну терапію, повинні перебувати під наглядом з періодичним проведенням оцінки рівнів АЛТ і визначенням ДНК ВГВ в сироватці крові, а також проходити обстеження на ступінь тяжкості фіброзу печінки за допомогою неінвазивних маркерів. Для пацієнтів із HBeAg-позитивною хронічною інфекцією ВГВ, які пройшли лікування, потрібно визначати рівень АЛТ щонайменше кожні 3 місяці, ДНК ВГВ - кожні 6-12 місяців та проводити визначення стадії фіброзу печінки кожні 12 місяців.¹

Пацієнтам з HBeAg-негативною хронічною інфекцією ВГВ та рівнем ДНК ВГВ $< 2,000$ МО/мл необхідно визначати рівень АЛТ кожні 6-12 місяців, а також проходити періодичні обстеження на ДНК ВГВ та фіброз печінки (кожні 2-3 роки). Кількісне визначення рівня HBsAg може бути корисним для прийняття рішення щодо частоти проведення обстеження таких пацієнтів.²¹ Рекомендується визначати рівень АЛТ у пацієнтів кожні 12 місяців, проводити дослідження ДНК ВГВ та визначення фіброзу печінки кожні 3 роки, якщо вони мають рівень HBsAg < 1000 МО/мл; в той же час пацієнтам з рівнем HBsAg $\geq 1,000$ МО/мл рекомендується проходити наступні обстеження: для визначення рівнів АЛТ - кожні 6 місяців, ДНК ВГВ і фіброзу печінки – принаймні кожні 2 роки.^{1,21,55} Пацієнтів з HBeAg-негативною хронічною інфекцією ВГВ та рівнем ДНК ВГВ $\geq 2,000$ МО/мл слід спостерігати для визначення АЛТ щонайменше кожні 3 місяці протягом першого року і кожні 6 місяців після цього, а також проводити визначення рівня ДНК ВГВ та фіброзу печінки із використанням неінвазивного методу протягом щонайменше 3 років. Якщо пацієнти не дотримуються рекомендацій щодо лікування протягом перших 3-х років спостереження, їх, відповідно, слід спостерігати протягом життя, як і всіх інших пацієнтів у цій фазі захворювання.⁵⁵

Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance

Інструкції щодо моніторингу пацієнтів із хронічною інфекцією ВГВ, які наразі не перебувають на лікуванні

1. Зважаючи на те, що хронічний ВГВ є динамічним захворюванням, осіб, які не отримують лікування, слід регулярно обстежувати на предмет визначення того чи немає в них ознак, що слугували б підставою для лікування.

2. HBeAg-позитивні пацієнти з стійким нормальним АЛТ повинні проходити тест на АЛТ з інтервалом від 3 до 6 місяців. Якщо рівень АЛТ збільшується вище ВМН, АЛТ разом з тестом на ДНК ВГВ слід перевіряти частіше. Статус HBeAg слід перевіряти кожні 6-12 місяців.

3. Пацієнти, які мають позитивний показник HBeAg з рівнем ДНК ВГВ >20000 МО/мл та АЛТ, меншими ніж у 2 рази, ніж ВМН (<50 од/л для жінок, <70 од/л для чоловіків), повинні пройти тестування для оцінки ступеня тяжкості гістологічного захворювання, особливо серед осіб, старших 40 років та інфікованих у молодому віці (тобто тривалої інфекції).

- Біопсія печінки є єдиним засобом оцінки як фіброзу, так і запалення. Якщо в зразку біопсії виявлено помірне або сильне запалення (A2 або A3) або значний фіброз (F2) – рекомендується лікування.

- Альтернативними методами оцінки фіброзу є еластографія (кращі) та біомаркери фіброзу печінки (наприклад, FIB-4 або FibroTest). Якщо ці неінвазивні тести свідчать про значний фіброз (F2) – рекомендується лікування.

4. HBeAg-негативні пацієнти, які мають показник рівня ДНК ВГВ >2000 МО/мл та підвищений рівень АЛТ менше ніж у 2 рази, необхідно протестувати ВМН для оцінки ступеня тяжкості захворювання, особливо серед тих, чий вік складає >40 років та тих, хто був інфікований у молодому віці (тобто тривалої інфекції).

- Біопсія печінки є єдиним засобом оцінки як фіброзу, так і запалення. Якщо в зразку біопсії виявлено помірне або сильне запалення (A2 або A3) або значний фіброз (F2) – рекомендується лікування.

- Альтернативними методами оцінки фіброзу є еластографія (є кращим варіантом) та тести на маркери фіброзу печінки (наприклад, FIB-4 або FibroTest). Якщо ці неінвазивні тести свідчать про значний фіброз (F2) – рекомендується лікування.

5. Пацієнти, які мають негативний показник HBeAg з нормальним АЛТ (25 од/л жінки, 35 од/л чоловіки) та ДНК ВГВ <2000 МО/мл, вони повинні перевірятися на АЛТ та ДНК ВГВ кожні 3 місяці протягом першого року для підтвердження у них неактивного ХГВ. Після цього тестування на рівень АЛТ та ДНК ВГВ слід призначати з інтервалом від 6 до 12 місяців. Якщо витрати викликають занепокоєння, можна використовувати лише моніторинг АЛТ. Коли рівень АЛТ збільшується вище норми, АЛТ разом з ДНК ВГВ слід перевіряти частіше (кожні 3-6 місяців).

6. В осіб з ДНК ВГВ, що складає <2000 МО/мл, але підвищеним рівнем АЛТ, слід досліджувати інші причини захворювань печінки, включаючи, але не обмежуючись ними, ВГС або ВГД, токсичність до наркотиків, неалкогольну жирну печінку, зловживання алкоголем або аутоімунні захворювання печінки.

7. Особи з неактивним ХГВ повинні тестуватися на втрату HBsAg щорічно.

8. Особам, які досягають стійкого серокліренсу HBsAg, рутинний моніторинг АЛТ та ДНК ВГВ більше не потрібен. Нагляд за ГЦК повинен продовжуватися, якщо у людини є цироз, член сім'ї з ГЦК першого ступеня або тривала інфекція (>40 років для чоловіків та >50 років для жінок, які були заражені ВГВ у ранньому віці).

Скринінг на ГЦК

Було опубліковано методичні рекомендації AASLD 2018 щодо ГЦК.¹³³ З двох тестів, які потенційно оцінюються як інструменти скринінгу на ГЦК, АФП та УЗД, УЗД продемонстрував більшу чутливість, специфічність та діагностичну точність, ніж у АФП. Настанова щодо ГЦК рекомендує проводити спостереження за людьми з високим ризиком ГЦК з застосуванням УЗД кожні 6 місяців. Не було достатньо доказів щодо або проти додавання АФП кожні 6 місяців до алгоритмів скринінгу. Проведення лише АФП не рекомендується, за винятком тих випадків, коли УЗД недоступне або вартість цього дослідження є проблемою. Нагляд за ГЦК вважається економічно ефективним, якщо щорічний ризик ГЦК становить $\geq 0,2\%$ на рік.¹³⁴ За цим принципом усі пацієнти з цирозом вимагають обстеження. Для пацієнтів без цирозу, вік, стать, расова приналежність та сімейний анамнез визначають коли слід розпочати спостереження.^{134,135} До інших підгруп, що мають більш високий ризик ГЦК, належать люди з коінфекціями з ВГС, ВГД або ВІЛ та особи з жирною печінкою.^{55,136-139} На даний момент є недостатньо доказів, щоби рекомендувати ГЦК спостереження за дітьми, за винятком дітей, що страждають на цироз печінки або член/и їхніх сімей мають ГЦК першого ступеня.

Інструкції щодо скринінгу ГЦК у HBsAg позитивних осіб

1. Усі пацієнти, HBsAg-позитивні пацієнти з цирозом, повинні проходити УЗД обстеження з АФП або без нього кожні 6 місяців.
2. HBsAg-позитивні дорослі з високим рівнем ризику розвитку ГЦК (включаючи азіатських чи чорношкірих чоловіків старше 40 років та азіатських жінок старше 50 років), особи, які мають члена сім'ї з ГЦК першого ступеня в анамнезі або особи з ВГС повинні проходити УЗД обстеження з АФП або без нього кожні 6 місяців.
3. Є недостатньо даних для ідентифікації груп підвищеного ризику щодо розвитку ГЦК у дітей. Однак є обґрунтованим проводити обстеження HBsAg-позитивних дітей та підлітків з розвиненим фіброзом (F3) або цирозом, а також дітей які мають члена сім'ї з ГЦК першого ступеня в анамнезі, використовуючи УЗД та АФП або без нього кожні 6 місяців.
4. HBsAg-позитивні особи, які мають високий ризик розвитку ГЦК, які проживають у районах, де УЗД є недоступні, слід проводити обстеження із застосуванням АФП кожні 6 місяців.

Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. (2015, WHO)

Рекомендації: неінвазивне визначення стадії захворювання печінки на етапі взяття під нагляд та під час подальшого спостереження

Рекомендації

APRI є рекомендованим НІТ для визначення наявності цирозу печінки (>2 бали за шкалою APRI у дорослих) в умовах обмежених ресурсів. Транзиторна еластографія (наприклад, FibroScan) або FibroTest можуть

бути рекомендованими НІТ за умови їх наявності та доступної вартості¹ (умовна рекомендація, низька якість доказових даних).

Передумови

Спектр захворювань печінки у хворих на ХГВ охоплює стани від мінімального фіброзу до цирозу печінки та ГЦК. Компенсований цироз з часом може прогресувати до декомпенсованого цирозу печінки, що пов'язано з виникненням потенційно небезпечних для життя ускладнень: асцити та спонтанного бактеріального перитоніту, варикозного розширення вен стравоходу та кровотеч, печінкової енцефалопатії, сепсису та ниркової недостатності. Особи із цирозом печінки, зокрема з клінічною декомпенсацією, потребують пріоритетного проведення противірусної терапії для запобігання подальшому прогресуванню захворювання. Хоча встановлення діагнозу декомпенсованого цирозу печінки ґрунтується на клінічних симптомах, цього не завжди достатньо, якщо йдеться про компенсований цироз. Виявлення осіб із цирозом печінки або розвинутим ХГВ, які потребують лікування, зазвичай ґрунтується на комбінованому оцінюванні клінічних симптомів (включаючи гепатомегалію та спленомегалію), показників та співвідношення амінотрансфераз, результатах інших відповідних досліджень, а саме – визначенні рівнів альбуміну та тромбоцитів, вірусного навантаження ДНК ВГВ, ступеня фіброзу та/або некротичного запалення за допомогою біопсії печінки або НІТ, а також візуалізації печінки.

Біопсія печінки. Біопсія печінки вважається золотим стандартом при визначенні стадії захворювання печінки та ступеня фіброзу, але широко не використовується в умовах обмежених ресурсів через високу вартість, інвазивність, дискомфорт для пацієнта, ризик виникнення ускладнень, ризик неналежного взяття зразку, а також необхідність надання спеціалізованого гістологічного висновку. Було розроблено декілька систем для оцінювання результатів біопсії печінки, з яких найширше використовують систему METAVIR (таблиця 4.1), шкали оцінювання Knodell та Ishak¹.

Таблиця 4.1. Система оцінювання результатів біопсії печінки METAVIR

METAVIR стадія	F0	F1	F2	F3	F4
Визначення	Відсутність фіброзу	Портальний фіброз без септ	Портальний фіброз із септами	Численні септи без цирозу печінки	Цироз печінки

НІТ. На сьогодні доступні до використання декілька НІТ для діагностики фіброзу, які ґрунтуються на показниках крові/сироватки крові (APRI, FIB-4

¹ Дану рекомендацію було сформульовано на основі припущення, що біопсія печінки є недоступною.

та комерційний тест – FibroTest) або даних УЗД (транзиторна еластографія; наприклад, FibroScan) (таблиця 4.2) для оцінювання та визначення стадії фіброзу печінки, що знижує потребу в проведенні біопсії печінки в осіб із встановленою причиною захворювання. Використання точних валідованих НІТ в умовах обмежених ресурсів може сприяти оптимальному відбору осіб з ХГВ для проходження противірусної терапії.

Таблиця 4.2. Перелік НІТ для визначення стадії фіброзу печінки

Тест	Компоненти	Визначення стадії фіброзу	Вимоги	Вартість
APRI	АСТ, тромбоцити	≥F2, F4 (цироз)	Базова гематологія та клінічна хімія	+
FIB-4	Вік, АСТ, АЛТ, тромбоцити	≥F3	Базова гематологія та клінічна хімія	+
FibroTest	ГГТП, гаптоглобін, білірубін, А1 аполіпропротеїн, альфа2-макроглобулін	≥F2, ≥F3, F4 (цироз)	Спеціалізоване дослідження. Потребує проведення дослідження у спеціалізованих лабораторіях. Комерційний тест	+ +
FibroScan	Транзиторна еластографія	≥F2, ≥F3, F4 (цироз)	Спеціальне обладнання	+ + +

При оцінюванні показників крові за APRI і FIB-4 враховують такі непрямі маркери фіброзу як АЛТ, АСТ та кількість тромбоцитів (рисунок 4.1). Ці тести є доступнішими у КНСД, пов'язані з меншими витратами, не вимагають спеціалізованої кваліфікації для інтерпретації результатів та можуть проводитися в амбулаторних умовах. Інші дослідження сироватки крові, такі як FibroTest, є запатентованими тестами, а їх проведення вимагає наявності лабораторій, що відповідають певним стандартам якості, а тому є дорогими та менш доступними. Не всі тести дозволяють визначити всі стадії фіброзу/цирозу печінки. Наприклад, APRI валідований для діагностування як вираженого фіброзу, так і цирозу печінки, тоді як FIB-4 не валідований для діагностики цирозу. Ці тести для виявлення фіброзу мають високу специфічність, але низьку чутливість до вираженого фіброзу та цирозу печінки у своїх граничних показниках, тому часто виражений фіброз та цироз печінки не виявляють.

$$\text{APRI} = \left[\frac{\text{АСТ (МО/л)}}{\text{АСТ_ВМН (МО/л)}} \times 100 \right] / \text{кількість тромбоцитів (10}^9\text{/л)}$$

FIB-4=вік (роки)×АСТ (МО/л)/кількість тромбоцитів ($10^9/\text{л} \times [\text{АЛТ (МО/л)}^{1/2}]$).

Примітка. Стосовно APRI BMH означає верхню межу норми АСТ в лабораторії, де проводили ці дослідження. Наприклад, у пацієнта з АСТ 82 МО/л (BMH лабораторії для АСТ становить 40 МО/л) та кількістю тромбоцитів $90 \times 10^9/\text{л}$ APRI становитиме: $(82/40) \times 100/90 = 2,28$. Це значення становить >2 і відповідає наявності цирозу печінки.

Онлайн-калькулятор для APRI доступний за посиланням: <http://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/apri>; для FIB-4: <http://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4>.

Рисунок 4.1. Розрахунки APRI та FIB-4

Нещодавно було розроблено нові методи визначення ригідності печінки на основі ультразвукової технології. З усіх подібних досліджень найпоширенішим є метод транзиторної еластографії, яку проводять з використанням FibroScan (Echosens, Paris) (рисунок 4.2). Це дослідження є неінвазивним, займає менше 10 хвилин, може виконуватися в амбулаторних умовах та у громадах, а медичний персонал можна легко навчити його використанню. До факторів, що обмежують використання транзиторної еластографії, слід віднести високу вартість обладнання, необхідність профілактичного та коригуючого обслуговування (регулярне обслуговування/повторне калібрування), наявність підготовлених операторів, а також відсутність валідованих порогових значень для визначення стадій фіброзу. До інших методів еластографії слід віднести 2D ультразвукову методику акустичної імпульсно-хвильової еластографії (далі – ARFI) та еластографію зсувної хвилі. ARFI та еластографія зсувної хвилі принципово подібні до перехідної еластографії з можливістю проведення на нових апаратах ультразвукової візуалізації, проте їх виконання потребує більшої підготовки та обізнаності операторів, ніж FibroScan.

***Коментар робочої групи:** Застосування транзиторної еластографії, як неінвазивного методу обстеження печінки в Україні є обмеженим у зв'язку з високою вартістю обстеження.*



Рисунок 4.2. Проведення транзиторної еластографії (FibroScan)

Короткий огляд доказової бази

Завдання. Метою проведення огляду даних доказової бази щодо діагностики цирозу та вираженого фіброзу печінки в осіб з ХГВ було порівняння діагностичної точності та продуктивності різних НІТ (APRI,

FIB- 4, FibroTest і транзиторної еластографії, наприклад, FibroScan) та біопсії печінки як визначеного стандарту. Результати свідчать про чутливість, специфічність, прогностичність позитивного результату (далі – ППР) та прогностичність негативного результату (далі – ПНР) НІТ із використанням визначених порогових значень індексного тесту для виявлення цирозу (стадія F4) та вираженого фіброзу (стадія $\geq F2$) на основі системи визначення стадій METAVIR. Оскільки наявність цирозу вважали пріоритетним критерієм для початку протівірусної терапії, основне оцінювання результату при проведенні огляду полягало у діагностуванні цирозу (F4).

Порогові значення НІТ для виявлення цирозу печінки та вираженого фіброзу

При визначенні специфічних стадій фіброзу печінки було отримано оптимальні порогові значення для різних НІТ та проведено їх валідацію (для APRI і FIB-4). При проведенні APRI і FIB-4 використовують два порогові значення для діагностики конкретних стадій фіброзу, оскільки використання одного порогового значення не призвело б до визначення оптимальної чутливості та специфічності. Високе порогове значення з високою специфічністю (тобто менше хибнопозитивних результатів) використовують для діагностики осіб з фіброзом (тобто результат вище порогового значення або дорівнює йому за певної стадії, наприклад, $\geq F2$), а низьке порогове значення з високою чутливістю (тобто менше хибнонегативних результатів) – для виключення наявності певної стадії фіброзу. Діапазон результатів тестування деяких осіб не визначено (тобто результат в межах низького та високого порогового значення), ці особи потребуватимуть проведення повторного дослідження. При проведенні транзиторної еластографії (FibroScan) діапазон значень в межах від 0 до 75 кПа, і хоча не визначено загальновалідованих порогових значень для конкретної стадії фіброзу, у даному випадку використовують одне порогове значення. У таблиці 4.3 наведено затверджені показники високих та низьких порогових значень для APRI, FIB-4 і FibroTest, а також низку порогових значень, про які найчастіше повідомляли при проведенні транзиторної еластографії (FibroScan), для діагностики цирозу (F4) та вираженого фіброзу ($\geq F2$).

Було проведено окремі метааналізи для оцінювання діагностичної результативності низьких та високих порогових значень для різних НІТ (APRI, FIB-4, FibroTest і FibroScan) окремо для кожної стадії METAVIR (F2–F4). Було проаналізовано дані 79 досліджень^{2–80}: 38 – з країн Південно-Східної Азії, 2 – з країн Африки на південь від Сахари, решта – з інших країн та географічних регіонів. Було проведено два дослідження серед пацієнтів з коінфекцією ВГВ/ВІЛ^{44,80}, одне – серед дітей⁶¹, але не проводили жодного дослідження серед підлітків або вагітних жінок. Загалом якість доказової бази оцінювали як низьку через відсутність заздалегідь визначених порогових значень показників тестів, обраних для дослідження, та упередженість щодо вибору груп дослідження.

Таблиця 4.3. Порогові значення НІТ для виявлення вираженого фіброзу та цирозу печінки

	APRI (низьке порогове значення)	APRI (високе порогове значення)	FIB-4	FibroTest	Транзиторна еластографія (FibroScan)*
Цироз печінки (METAVIR F4)	1,0	2,0	–	0,32–0,48	>11–14 кПа
Виражений фіброз (METAVIR \geq F2)	0,5	1,5	1,45 (низьке) 3,25 (високе)	0,58–0,75	>7–8,5 кПа

Примітка. *Валідовані порогові значення для конкретних стадій фіброзу при використанні FibroScan не визначено. У цій таблиці наведено діапазон порогових значень, що найчастіше використовують для визначення стадій фіброзу F4 та \geq F2 у пацієнтів з ХГВ. З урахуванням ключових обмежень середнє порогове значення 12,5 кПа можна використовувати для встановлення діагнозу цирозу печінки та ухвалення рішень щодо лікування.

Діагностична точність і результативність НІТ

У таблиці 4.4 наведено підсумкову інформацію щодо чутливості, специфічності та ППР/ПНГ тестів на виявлення цирозу печінки (стадія F4) і вираженого фіброзу (стадія \geq F2) для APRI, FibroTest та транзиторної еластографії (FibroScan). Додаткові дані щодо всіх НІТ, включаючи FIB-4 (не використовується для діагностики F4) та FibroTest. Щодо діагностики цирозу печінки (F4), FibroScan має чутливість (86%), аналогічну до такої FibroTest (88%), але значно кращу, ніж при низьких або високих порогових значеннях APRI (65 та 35% відповідно). FibroScan має специфічність (87%), подібну до високого порогового значення APRI (89%), але значно кращу, ніж FibroTest (73%).

Також оцінювали ППР та ПНР, кількість істинно позитивних, хибнопозитивних, істинно негативних та хибнонегативних результатів НІТ при діагностиці цирозу печінки (F4) (таблиці 4.4 та 4.5). Для проведення цього аналізу були обрано лише APRI та FibroScan, оскільки FIB-4 не використовують для діагностики цирозу, а FibroTest є менш точним, ніж FibroScan при діагностиці цирозу печінки. Поширеність цирозу печінки та фіброзу в оцінюваній популяції є основним фактором, що визначає прогностичну цінність цих тестів на практиці. Медіанний рівень поширеності (міжквартильний діапазон) стадій F2–F4 фіброзу в охоплених дослідженнях становив: для F4 – 17% (12–25%), для \geq F2 – 49% (34–62%), але це була ретельно відібрана популяція, у представників якої було проведено біопсію печінки через різні клінічні та лабораторні показання. Реальна поширеність у клінічних умовах або на рівні громади буде нижчою. У таблиці 4.5 наведено кількість істинно позитивних, хибнопозитивних, істинно негативних і хибнонегативних результатів при використанні APRI (низьке, високе або комбіноване порогове значення) та FibroScan для виявлення цирозу (F4) у 1000 осіб, припускаючи, що поширеність становить 10%.

Таблиця 4.4. Підсумкові дані щодо чутливості, специфічності, ППР та ПНР для APRI, FibroTest та транзитornoї еластографії (FibroScan) при виявленні цирозу печінки (F4) та вираженого фіброзу ($\geq F2$)

		APRI (низьке порогове значення)	APRI (високе порогове значення)	FibroTest	Транзитorno еластографія (FibroScan)
Цироз печінки (METAVIR F4)	Чутливість, % (95% ДІ)	65 (55–73)	35 (22–49)	88 (78–94)	86 (81–90)
	Специфічність, % (95% ДІ)	75 (70–80)	89 (81–94)	73 (66–79)	87 (83–90)
	ППР, % (95% ДІ)	22 (18–28)	26 (19–34)	27 (22–32)	42 (35–49)
	ПНР, % (95% ДІ)	95 (93–97)	92 (91–94)	98 (97–99)	98 (97–99)
Виражений фіброз (METAVIR $\geq F2$)	Чутливість, % (95% ДІ)	78 (71–84)	36 (28–45)	68 (59–76)	76 (71–80)
	Специфічність, % (95% ДІ)	60 (50–69)	92 (90–95)	84 (75–90)	82 (75–87)
	ППР, % (95% ДІ)	57 (52–61)	75 (68–81)	74 (69–78)	74 (69–78)
	ПНР, % (95% ДІ)	80 (76–84)	68 (65–72)	80 (76–83)	84 (80–87)

Примітка. ППР та ПНР розраховують на основі 10% поширеності стадії F4 та 49% поширеності стадії $\geq F2$. Довірчий інтервал – ДІ.

Таблиця 4.5. Кількість істинно позитивних, хибнопозитивних, істинно негативних та хибнонегативних результатів, а також невизначених результатів при використанні APRI (низьке, високе або комбіноване порогове значення) та транзитornoї еластографії (FibroScan) для виявлення цирозу печінки (F4) серед 1000 осіб, припускаючи, що поширеність становить 10%

	APRI (низьке порогове значення) ≤ 1 та >1	APRI (високе порогове значення) ≤ 2 та >2	APRI (комбіноване порогове значення) >2 та ≤ 1	Транзитorno еластографія (FibroScan)
Істинно позитивний результат	65	35	35	86
Хибнопозитивний результат	225	99	99	117
Хибнонегативний результат	35	65	35	14
Істинно негативний результат	675	801	675	783
Невизначені результати	не визначено	не визначено	156	не визначено

Загалом ППР була низькою (менше 50%) для всіх НІТ, але для FibroScan ППР була вищою (42%), ніж для APRI, при використанні високого або низького порогового значення (26 та 22% відповідно) (таблиця 4.4). Хоча відзначено набагато більшу чутливість при використанні низького порогового значення APRI, ніж високого порогового значення, це призводить до набагато більшої кількості хибнопозитивних результатів порівняно з використанням високого порогового значення (225 проти 99 у 1000 протестованих осіб) (див. таблицю 4.5). Загалом істотної різниці у кількості хибнопозитивних та хибнонегативних результатів між групами осіб, в яких проводили тест FibroScan, та осіб, в яких проводили тестування за допомогою комбінованих порогових значень APRI, не відзначено.

Інші стадії фіброзу

Для діагностики стадій фіброзу $\geq F2$ сукупна чутливість APRI (низьке порогове значення), FibroTest і транзиторної еластографії (FibroScan) становила 78, 68 та 76% відповідно, тоді як сукупна специфічність APRI (високе порогове значення), FibroTest і FibroScan становила 92, 92 та 82% відповідно. Достовірних відмінностей між точністю FibroScan і FibroTest при діагностиці стадій $\geq F2$ та $\geq F3$ не виявлено. При діагностиці стадій $\geq F2$ з використанням низького порогового значення APRI не відзначено чутливості, подібної до такої при використанні FibroScan, а при використанні високого порогового значення APRI відзначено значно кращу специфічність, ніж при використанні FibroScan.

Загалом також не виявлено розбіжностей у діагностичній точності НІТ, щодо яких проводили оцінювання, з огляду на етнічну приналежність (Південно-Східна Азія проти інших етнічних груп), але у країнах Африки на південь від Сахари було проведено лише одне дослідження, проте не було проведено жодного дослідження у Латинській Америці.

Обґрунтування рекомендацій

Переваги та ризики

Групою з розробки настанови надано рекомендацію щодо використання НІТ при визначенні стадії захворювання печінки та діагностуванні цирозу печінки для пріоритетного виокремлення осіб із найвищим рівнем захворюваності та ризиком смертності для проведення противірусної терапії. Використання цих методів діагностики дозволяє уникнути застосування біопсії печінки, що є дорогою інвазивною процедурою, а її проведення пов'язано з дискомфортом для пацієнта, незначним ризиком виникнення серйозних кровотеч та вимагає гістологічної інтерпретації результатів спеціалістом для точного визначення стадії захворювання. Ґрунтуючись на даних систематичного огляду, Групою з розробки настанови було зроблено висновок, що транзиторна еластографія (FibroScan) (за умови наявності ресурсів) та APRI є найкориснішими тестами для діагностики цирозу печінки у КНСД. Проте Група надала умовного статусу цій рекомендації, оскільки ППР для виявлення цирозу печінки була

низькою для всіх НІТ, і особливо для APRI (виявлено лише третину осіб із цирозом печінки), а у країнах Африки на південь від Сахари оцінювання щодо використання цих методів було вкрай обмеженим. Використання FIB-4 не розглядали або не рекомендували, оскільки цей метод було розроблено та валідовано для виявлення стадій фіброзу $\geq F3$, а не цирозу печінки. FibroTest – комерційний тест, що є менш точним для діагностики цирозу печінки, ніж транзиторна еластографія (FibroScan). Використання стандартного УЗД також не розглядали, оскільки при його проведенні можливим є виявлення лише розвиненої стадії цирозу печінки, тому його застосування призвело б до неприйнятно високої кількості хибнонегативних результатів.

Потенційний ризик при використанні НІТ включає прийняття рішень щодо лікування, які ґрунтуються на хибнопозитивних або хибнонегативних результатах тесту APRI. Хибнопозитивний результат тесту може призвести до призначення зайвого або передчасного лікування, що може створити певну незручність для пацієнта через тривалу терапію, потенційний ризик виникнення резистентності до ЛЗ, а також незначний потенційний ризик виникнення ознак токсичності при застосуванні ЛЗ. І навпаки, хибнонегативний результат означає, що особу з цирозом печінки не буде виявлено при проведенні НІТ, тому вона не отримає невідкладної противірусної терапії, що може запобігти прогресуванню захворювання до стадії декомпенсації або знизити ризик розвитку ГЦК.

APRI ґрунтується на двох непрямих маркерах фіброзу (АСТ та кількості тромбоцитів), визначення яких є доступним в умовах обмежених ресурсів. Підхід, у якому поєднують високе та низьке порогове значення APRI, був би оптимальним (високе порогове значення з високою специфічністю, тобто менше хибнопозитивних результатів, та низьке порогове значення з високою чутливістю, тобто менше хибнонегативних результатів). Проте з низки причин Групою з розробки настанови було рекомендовано використання лише високого порогового значення >2 для виявлення дорослих із цирозом печінки (F4), що потребують противірусної терапії, а також осіб з пороговим значенням ≤ 2 без цирозу.

1. Хоча у дорослих показник $APRI > 2$ виявляє лише третину осіб з цирозом печінки, це високе порогове значення >2 було застосоване, оскільки низьке порогове значення призвело б до неприйнятно великої кількості хибнопозитивних результатів тесту (приблизно до чверті протестованих осіб).

2. Також ймовірно, що дорослих із цирозом печінки, яких не було виявлено за допомогою показника $APRI > 2$, буде визначено як осіб, що потребують проведення противірусної терапії за іншими критеріями відбору (такими, як показник АЛТ постійно за межами норми², а також наявність

² Показники рівня АЛТ в осіб з ХГВ коливаються та вимагають проведення тривалого моніторингу для визначення тенденції цих коливань. ВМН показника АЛТ визначено на рівні нижче 30 ОД/л для чоловіків та 19 ОД/л для жінок, проте слід враховувати діапазони норми місцевих лабораторій. Постійний рівень в межах або поза межами норми можна визначити як три результати досліджень на визначення рівня АЛТ вище або нижче за ВМН, отримані з

ознак постійної реплікації ВГВ – ДНК ВГВ > 20 000 МО/мл) (див. також розділ 5).

3. Крім того, використання одного порогового значення в умовах обмежених ресурсів є простішим та доцільнішим.

Використання клінічних ознак цирозу печінки або показника APRI > 2 рекомендовано у цій настанові як основних критеріїв визначення пріоритетності початку противірусної терапії у дорослих в умовах обмежених ресурсів. І навпаки, лікування можна відкласти в осіб без клінічних ознак цирозу печінки (або на основі показника APRI ≤ 2), з постійним показником концентрації АЛТ в межах норми та низьким рівнем реплікації ВГВ (ДНК ВГВ < 2000 МО/мл) з проведенням подальшого моніторингу під час наступних візитів. З осіб, що мають показник APRI ≤ 2, частина відповідатиме іншим критеріям для початку лікування, а саме – постійний показник АЛТ поза межами норми або підвищений рівень ДНК ВГВ. У дорослих із невизначеними показниками APRI (тобто між 1 та 2 на основі комбінованого порогового значення APRI) необхідним є проведення повторного тестування та оцінювання кожні 1-2 роки.

Застереження щодо використання НІТ. Загалом Група з розробки настанови вважає, що переваги використання НІТ є значнішими за потенційні ризики. До переваг слід віднести потенційне підвищення рівня доступності лікування внаслідок можливості проведення неінвазивного моніторингу та зниження ризику виникнення побічних реакцій при проведенні біопсії печінки.

Проте було відзначено низку дуже важливих застережень щодо застосування НІТ. Загалом ППР в усіх НІТ при діагностиці цирозу печінки була низькою, особливо для APRI, тому існує ризик пропущення багатьох випадків цирозу, якщо спиратися лише на НІТ, тому важливим є використання НІТ паралельно з визначенням клінічних ознак цирозу печінки та використанням інших лабораторних критеріїв (показників АЛТ та ДНК ВГВ) для виявлення осіб, що потребують лікування. Також на результати НІТ можуть впливати інтеркурентні захворювання, призводячи до хибного підвищення або зниження показника оцінювання. Наприклад, значне споживання алкоголю (через підвищення рівня АСТ внаслідок наявності алкогольного гепатиту); такі захворювання, як малярія або ВІЛ (через зменшення кількості тромбоцитів); застосування препаратів і традиційних ЛЗ рослинного походження, що також можуть спричинити помилково високі результати оцінювання при проведенні APRI. Загострення гепатиту чи наявність гострого гепатиту, застійна серцева недостатність або нещодавній прийом їжі також можуть призвести до підвищення показників ригідності печінки при проведенні еластографії⁸¹. Вплив різних супутніх захворювань на точність діагностики за шкалою APRI повністю не визначено; також не проводили жодного оцінювання щодо застосування НІТ, зокрема APRI, в осіб з країн Африки на південь від Сахари або у дітей.

невизначеними інтервалами протягом 6–12-місячного періоду або із заздалегідь визначеним інтервалом протягом 12-місячного періоду.

Обмеження щодо застосування транзитornoї еластографії (FibroScan) включають наступне: при її проведенні використовують одне порогове значення, тому виявлені рівні чутливості та специфічності FibroScan можуть бути занадто високими за всіма стадіями фіброзу; відсутні єдині встановлені та валідовані порогові значення для конкретних стадій фіброзу; точність результатів знижується в осіб з ожирінням, за наявності некротичного запалення помірного/важкого ступеня, правобічної серцевої недостатності, а також при прийомі їжі. Проведення цього дослідження є неможливим за наявності асцити та протипоказане у вагітних жінок. Його проведення у дітей потребує наявності спеціальних зондів, проте дані щодо застосування цього дослідження у дітей обмежені.

Хоча дані щодо коінфекції ВГВ/ВІЛ є обмеженими, результативність застосування НІТ у таких осіб навряд чи істотно відрізнятиметься від показників хворих лише на ВГВ.

Цінності та вподобання

Група з розробки настанови вважає, що для пацієнта тест APRI буде прийнятним, оскільки він вимагає лише флеботомії, є доступним у плановому порядку та його може проводити некваліфікований персонал. Транзитorno еластографія (FibroScan) так само є неінвазивним методом, займає менше 10 хвилин, її можна виконувати в амбулаторних умовах та у громадах, а медичний персонал можна легко навчити його використанню. Фактори, які обмежують застосування транзитornoї еластографії, включають високу вартість обладнання, необхідність профілактичного та коригуючого обслуговування, регулярного обслуговування/повторного калібрування, наявності підготовлених операторів, а також відсутність валідованих порогових значень для визначення стадій фіброзу.

Використання ресурсів

Нижча вартість НІТ на основі показників дослідження крові порівняно з транзитornoю еластографією була основним рушієм рекомендації щодо використання APRI як рекомендованого НІТ. Показники дослідження крові, необхідні для проведення APRI, є стандартними, аналіз є доступним у більшості закладів охорони здоров'я, навіть у КНСД, та недорогим (дешевше за декілька доларів). Результати APRI з використанням високого порогового значення >2 у дорослих для діагностики цирозу печінки також досить просто інтерпретувати. Рекомендація щодо застосування FibroTest викликала певні занепокоєння з огляду на аспекти вартості. Це запатентований тест, який є дорогим (приблизно 73 дол. США) та вимагає наявності сертифікованої лабораторії або обробки зразків у централізованій лабораторії у Франції.

На відміну від APRI, вартість придбання, запуску та обслуговування (вимагає регулярного обслуговування/перекалібрування) такого апарата транзитornoї еластографії як FibroScan є високою – апарат коштує 50 тис. дол. США (або 34 тис. дол. США за портативний апарат), а щорічне технічне обслуговування становить 8,5 тис. дол. США, проте вартість витратних матеріалів для FibroScan є мінімальною, а вартість одного тесту за певних умов може бути нижче 10 дол. США. FibroScan також потребує

наявності підготовленого оператора, а інтерпретація отриманих результатів передбачає розуміння показань та обмежень методу, особливо з огляду на відсутність валідованих порогових значень для конкретних стадій фіброзу, проте процес навчання є відносно простим, а варіабельність результатів тесту в одного та декількох дослідників – низькою⁸¹. При використанні у дітей FibroScan потребує наявності спеціально розробленого зонду, а також наявності іншого спеціального зонду для осіб з ІМТ>30 кг/м², тому застосування транзиторної еластографії та FibroTest вважається менш реалістичним у більшості КНСД.

Прогалини у наукових дослідженнях

- Проведення порівняльного оцінювання НІТ для використання в умовах обмежених ресурсів та високої поширеності захворювання, тобто порівняння APRI, FIB-4, транзиторної еластографії, а також інших методів еластографії (наприклад, ARFI) для виявлення осіб з цирозом печінки та вираженим фіброзом (які потребують лікування), а також осіб, що мають незначно виражене захворювання (не потребують лікування).

- Оцінювання результативності НІТ, особливо у популяціях країн Африки на південь від Сахари та Латинської Америки, а також в інших недосліджених популяціях, включаючи осіб з коінфекцією ВГВ/ВІЛ, ВГВ/ВГД, вагітних жінок, дітей та підлітків, а також пацієнтів з неалкогольним стеатозом печінки. Проведення дослідження щодо економічної ефективності НІТ у КНСД.

- Визначення впливу загострення гепатиту та інших факторів на точність діагностики і результативність оцінювання за шкалою APRI.

- Визначення та валідація порогових значень FIB-4 для діагностики цирозу печінки та вираженого фіброзу.

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis B 2017

Стратегії лікування

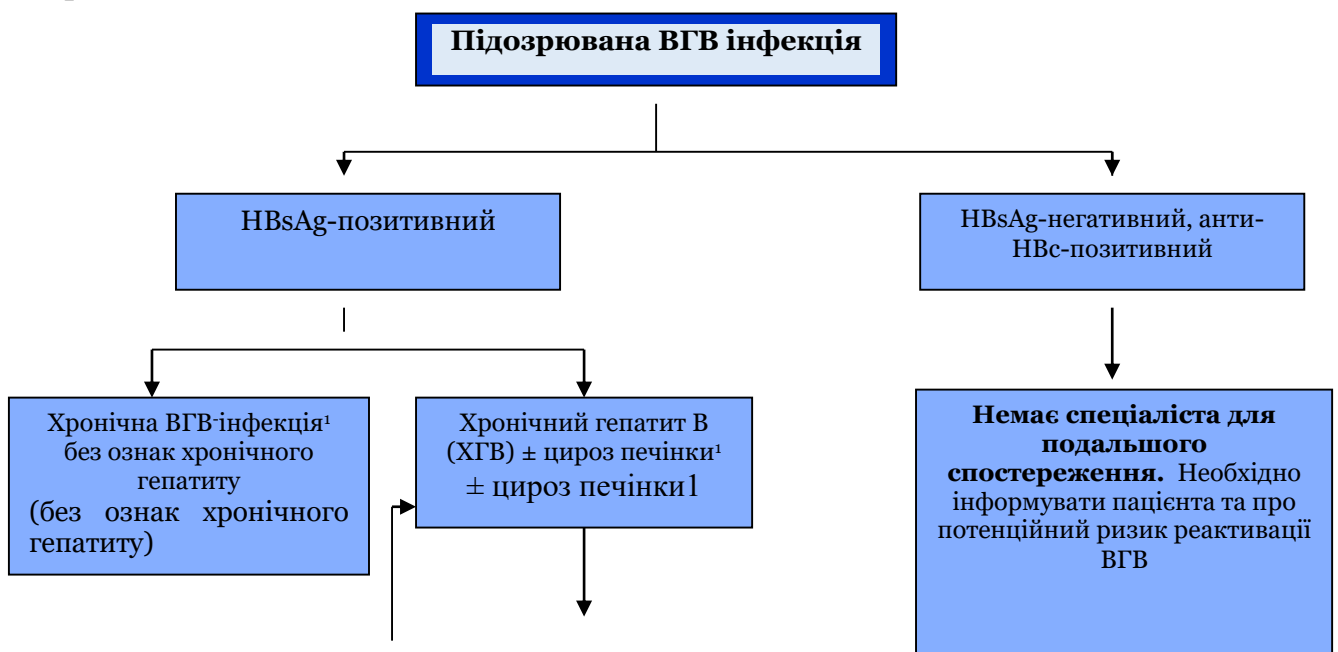
На сьогодні існує два основні варіанти лікування пацієнтів з ХГВ: лікування із застосуванням НА або IFN α , а саме PegIFN α (Табл. 2).^{1,56} НА, що були схвалені в Європі для лікування ВГВ, включають ламівудин (далі – LAM), адефовіру динівоксил (далі – ADV), ентекавір (далі – ETV), телбівудин (далі – TBV), тенофовіру дизопроксил фумарат (далі – TDF) та тенофовіру алафенамід (далі – TAF), і можуть бути класифіковані як такі, що пов'язані з низьким бар'єром резистентності до ВГВ (LAM, ADV, TBV) та такі, що мають високий бар'єр резистентності до ВГВ (ETV, TDF, TAF) (рис.3).^{1,56}

***Коментар робочої групи:** станом на 01.12.2020 лікарські засоби адефовіру динівоксил (АТС-код: J05AF08) та телбівудин (АТС-код: J05AF11) в Україні не зареєстровані. Лікарський засіб тенофовіру алафенамід станом на 01.12.2020 зареєстрований в Україні лише у складі комбінованого лікарського засобу.*

Основними перевагами лікування препаратами з високим бар'єром резистентності (ETV, TDF, TAF) є довготривала протівірусна ефективність, що призводить до невизначальних рівнів ДНК ВГВ у переважної більшості пацієнтів, які дотримуються режиму лікування, і хороший профіль безпеки (Табл. 2).^{1,56,57} Ці препарати можна безпечно застосовувати у пацієнтів з ВГВ-інфекцією і вони представляють собою єдиний варіант лікування для декількох підгруп пацієнтів, у тому числі з декомпенсованими захворюваннями печінки, трансплантацією печінки, позапечінковими проявами, гострим гепатитом В або важким хронічним загостренням гепатиту В.⁵⁷⁻⁶¹ НА є також єдиним варіантом профілактики реактивації ВГВ у пацієнтів під час імуносупресії. Крім того, запобігання передачі ВГВ у пацієнтів з високою віремією, які не відповідають типовим критеріям початку лікування, є додатковими показаннями, при яких слід застосовувати лише НА.^{1,49,50,52,56,57}

Перевагами використання PegIFN α є досягнення тривалого імунологічного контролю з визначеним терміном лікування. Основними недоліками лікування PegIFN α є значні відмінності у відповіді пацієнтів на ЛЗ та його несприятливий профіль безпеки, у результаті чого значна кількість пацієнтів не відповідають критеріям відбору до терапії або не бажають лікуватися саме цим препаратом (Табл. 2).^{1,56} Для прогнозування індивідуальної відповіді на лікування важливо оцінити наступне: активність захворювання, генотип ВГВ, стадію захворювання, рівень ДНК ВГВ, HBsAg та HBeAg статус.¹⁶⁶ Попередній прогноз лікування може бути використаний як додатковий інструмент для розробки індивідуальної стратегії лікування; це, наприклад, може допомогти припинити застосування PegIFN α на ранніх стадіях у тих, в кого мала ймовірність довготривалої відповіді.¹

Теоретично, комбінований підхід із застосуванням НА та PegIFN α може забезпечити переваги шляхом поєднання потужного протівірусного ефекту НА та імуномодуляції, яку забезпечує IFN α .^{1,56,62,63} Проте існує недостатньо доказів переваг такого комбінованого підходу і є ще багато дискусійних питань, відповідь на які, можливо, буде дана у подальших дослідженнях, а саме: критеріїв відбору пацієнтів, тривалості комбінованої терапії тощо.



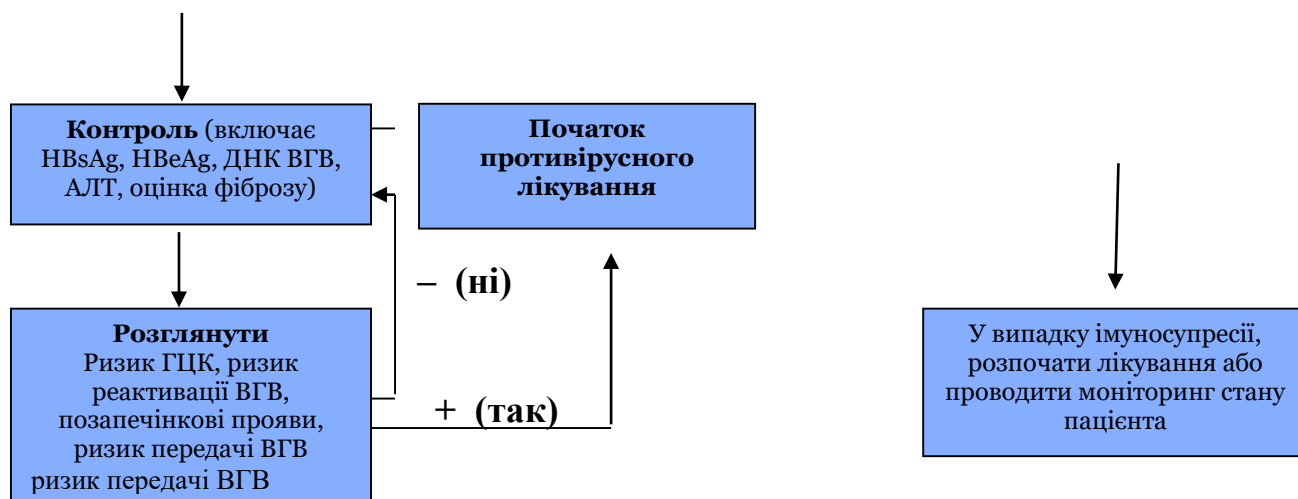


Рисунок 2. Алгоритм лікування ВГВ-інфекції.¹ див. визначення в тексті

Оцінка відповіді на лікування

Відповідь на лікування можна розділити на вірусологічну, серологічну, біохімічну та гістологічну. Усі відповіді можна оцінити у декількох контрольних часових точках під час та після терапії. Визначення вірусологічної відповіді варіюються залежно від часу (під час або після терапії) та типу терапії.¹

Вірусологічна відповідь

Терапія НА

- Вірусологічна відповідь під час терапії НА характеризується невизначальним рівнем ДНК ВГВ (визначається шляхом аналізу полімеразної ланцюгової реакції, чутливість – 10 МО/мл). Первинна відсутність відповіді визначається зниженням сироваткової ДНК ВГВ після 3-х місяців терапії менш, ніж на один \log_{10} . Часткова вірусологічна відповідь визначається як зменшення рівня ДНК ВГВ більш ніж на 1 \log_{10} МО/мл, але з визначальним рівнем ДНК ВГВ після щонайменше 12 місяців терапії у пацієнтів, які отримують лікування. Вірусологічний прорив визначається як підтвержене збільшення рівня ДНК ВГВ більш ніж на одну \log_{10} МО/мл порівняно з найнижчим рівнем ДНК ВГВ протягом терапії; це може передувати біохімічному прориву, що характеризується збільшенням рівнів АЛТ.

- У пацієнтів, які припинили терапію НА, стійка відповідь може бути визначена як рівень концентрації ДНК ВГВ у сироватці $<2,000$ МО/мл протягом щонайменше 12 місяців після закінчення терапії.

(1) Терапія PegIFN α

- Вірусологічна відповідь визначається при рівні ДНК ВГВ <2000 МО/мл. Її зазвичай оцінюють через 6 місяців після початку лікування та наприкінці терапії.

- Стійка вірусологічна відповідь (далі – СВВ) після завершення терапії визначається при рівні ДНК ВГВ $<2,000$ МО/мл протягом, щонайменше, 12 місяців після закінчення терапії.

Серологічна відповіді для HBeAg – це втрата HBeAg та сероконверсія HBeAg, тобто втрата HBeAg та поява анти-HBe (тільки для HBeAg-позитивних пацієнтів).

Серологічна відповідь для HBsAg оцінюється та визначається при зникненні HBsAg та сероконверсії HBsAg з появою анти-HBs (у всіх пацієнтів).

Біохімічна відповідь визначається за умови нормалізації рівнів АЛТ на рівні ВМН (40 МО/л). У зв'язку з тим, що активність АЛТ часто коливається, для підтвердження стійкої біохімічної відповіді необхідно проводити спостереження не менш ніж протягом 1 року після закінчення терапії з визначенням активності АЛТ кожні 3 місяці. Слід враховувати, що частоту стійких біохімічних реакцій після закінчення лікування іноді важко оцінити, оскільки у частини пацієнтів із ХГВ до настання стійкої біохімічної ремісії протягом першого року після закінчення лікування відбувається короткочасне підвищення активності АЛТ. У такому разі рекомендується продовжити додаткове спостереження за АЛТ протягом щонайменше 2 років після підвищення активності АЛТ, щоб підтвердити стійку біохімічну ремісію після проведеного лікування.

Гістологічна відповідь визначається як зменшення некрозапальної активності (2 бали за шкалою індексу гістологічної активності Ishak) без збільшення ступеню фіброзу порівняно з вихідними гістологічними даними.

Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: 2015 update

Показання для лікування: кому слід призначати лікування?

Таблиця 5 «Показання для лікування» для пацієнтів із хронічною інфекцією ВГВ

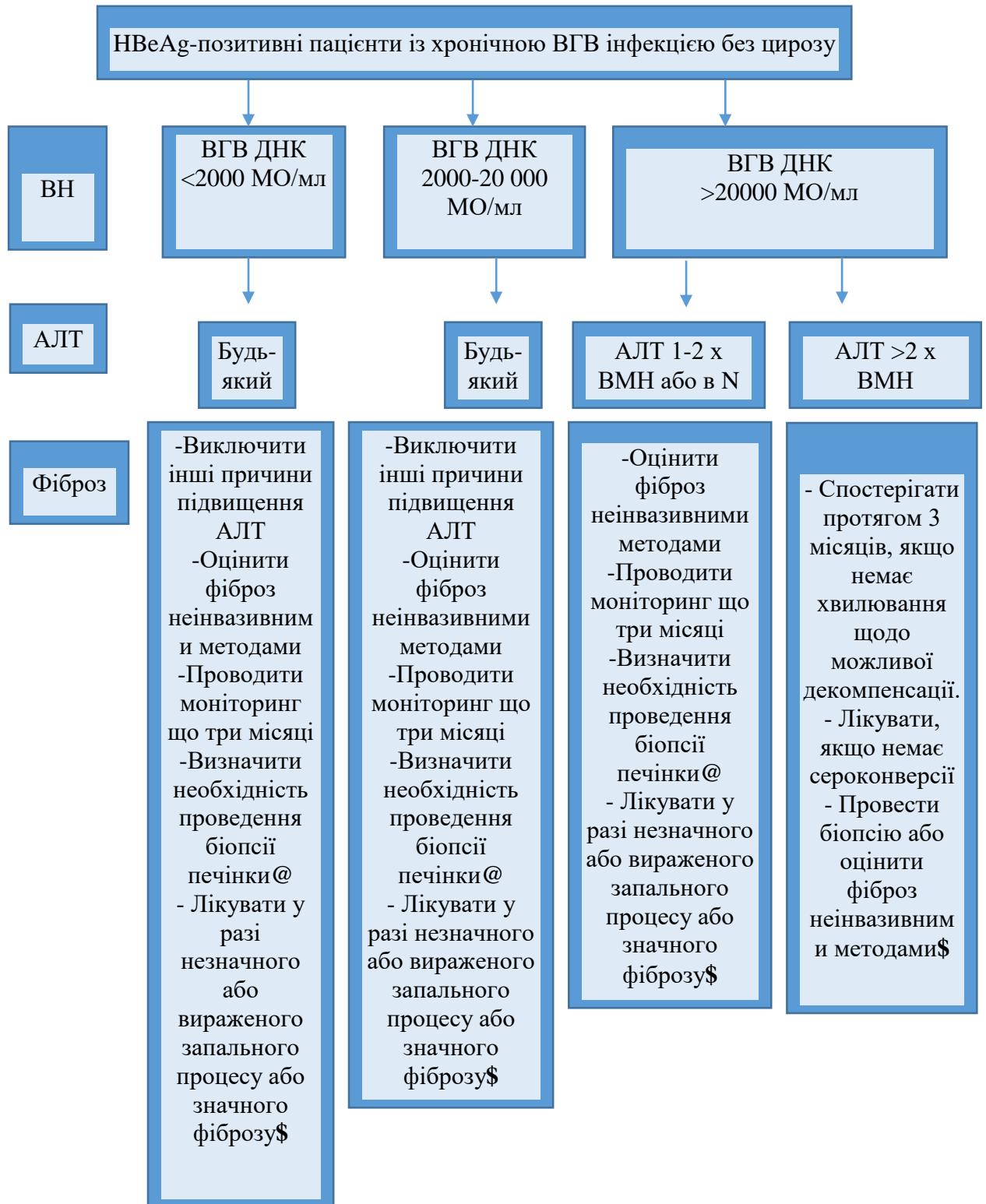
HBsAg-позитивні пацієнти	ДНК ВГВ (МО/мл)	АЛТ, рівень	Лікування
Декомпенсований цироз	Визначається	Будь-який	Лікувати. Необхідно провести біопсію печінки. Розглянути необхідність у трансплантації печінки у разі відсутності стабілізації стану
Компенсований цироз	>2000	Будь-який	Лікувати. Необхідно провести біопсію печінки або провести неінвазивну оцінку фіброзу печінки*
Важкий стан внаслідок реактивації хронічного ВГВ	визначається	Підвищений	Негайно лікувати
HBeAg-позитивний хронічний гепатит В без цирозу	>20 000	>2 x ВМН	Спостерігати протягом 3 місяців, якщо немає хвилювання щодо можливої декомпенсації. Лікувати. Провести біопсію або неінвазивну оцінку печінки*

HBsAg-позитивні пацієнти	ДНК ВГВ (МО/мл)	АЛТ, рівень	Лікування
		1-2 x ВМН	Неінвазивна оцінка фіброзу печінки. Проводити моніторинг кожні 3 місяці. Провести біопсію, якщо неінвазивні тести показують підозру значного фіброзу, АЛТ постійно підвищений, вік старше 35 років або в анамнезі ГЦК або цироз. Лікувати у разі незначного або вираженого запального процесу або значного фіброзу*
		Постійно в межах норми (вік менше 30 років) (імунотолерантна фаза)	Неінвазивна оцінка фіброзу печінки. Проводити моніторинг кожні 3 місяці. Провести біопсію, якщо неінвазивні тести показують підозру значного фіброзу, або в анамнезі ГЦК або цироз. Лікувати у разі незначного або вираженого запального процесу або значного фіброзу*
	2000–20,000	Будь-який	Виключити інші причини підвищення АЛТ. Проводити моніторинг кожні 3 місяці. Провести біопсію, якщо неінвазивні тести показують підозру значного фіброзу, АЛТ постійно підвищений, вік старше 35 років або в анамнезі ГЦК або цироз. Лікувати у разі незначного або вираженого запального процесу або значного фіброзу*
	<2000	<ВМН	Неінвазивна оцінка фіброзу печінки. Проводити моніторинг кожні 3 місяці. Провести біопсію, якщо АЛТ підвищується, неінвазивні тести показують підозру значного фіброзу, АЛТ постійно підвищений, вік старше 35 років або в анамнезі ГЦК або цироз. Лікувати у разі незначного або вираженого запального процесу або значного фіброзу
		>ВМН	Виключити інші причини підвищення АЛТ. Неінвазивна оцінка фіброзу печінки. Проводити моніторинг кожні 3 місяці. Провести біопсію, якщо неінвазивні тести показують підозру значного фіброзу, АЛТ постійно підвищений, вік старше 35 років або в анамнезі ГЦК або

HBsAg-позитивні пацієнти	ДНК ВГВ (МО/мл)	АЛТ, рівень	Лікування
			цироз. Лікувати у разі незначного або вираженого запального процесу або значного фіброзу*
HBeAg-негативний хронічний гепатит В без цирозу	>2000	>2 x ВМН	Спостерігати протягом 3 місяців, якщо немає хвилювання щодо можливої декомпенсації. Лікувати. Провести біопсію або неінвазивну оцінку печінки
		1-2 x ВМН	Виключити інші причини підвищення АЛТ. Неінвазивна оцінка фіброзу печінки. Проводити моніторинг кожні 3 місяці. Провести біопсію, якщо неінвазивні тести показують підозру значного фіброзу, АЛТ постійно підвищений, вік старше 35 років або в анамнезі ГЦК або цироз. Лікувати у разі незначного або вираженого запального процесу або значного фіброзу*
		Постійно в межах норми	Неінвазивна оцінка фіброзу печінки. Проводити моніторинг кожні 3 місяці. Провести біопсію, якщо АЛТ підвищується, неінвазивні тести показують підозру значного фіброзу, АЛТ постійно підвищений, вік старше 35 років або в анамнезі ГЦК або цироз. Лікувати у разі незначного або вираженого запального процесу або значного фіброзу*
	<2000	>ВМН	Виключити інші причини підвищення АЛТ. Неінвазивна оцінка фіброзу печінки. Проводити моніторинг кожні 3 місяці. Провести біопсію, якщо неінвазивні тести показують підозру значного фіброзу, АЛТ постійно підвищений, вік старше 35 років або в анамнезі ГЦК або цироз. Лікувати у разі незначного або вираженого запального процесу або значного фіброзу*
		Постійно в межах норми	Неінвазивна оцінка фіброзу. Проводити моніторинг АЛТ кожні 3-6 місяців і/або ДНК кожні 6-12 місяців. Проводити біопсію, якщо неінвазивні тести показують значний фіброз, АЛТ підвищується, вік старше 35 років

HBsAg-позитивні пацієнти	ДНК ВГВ (МО/мл)	АЛТ, рівень	Лікування
			або в анамнезі ГЦК або цироз. Лікувати у разі незначного або вираженого запального процесу або значного фіброзу*

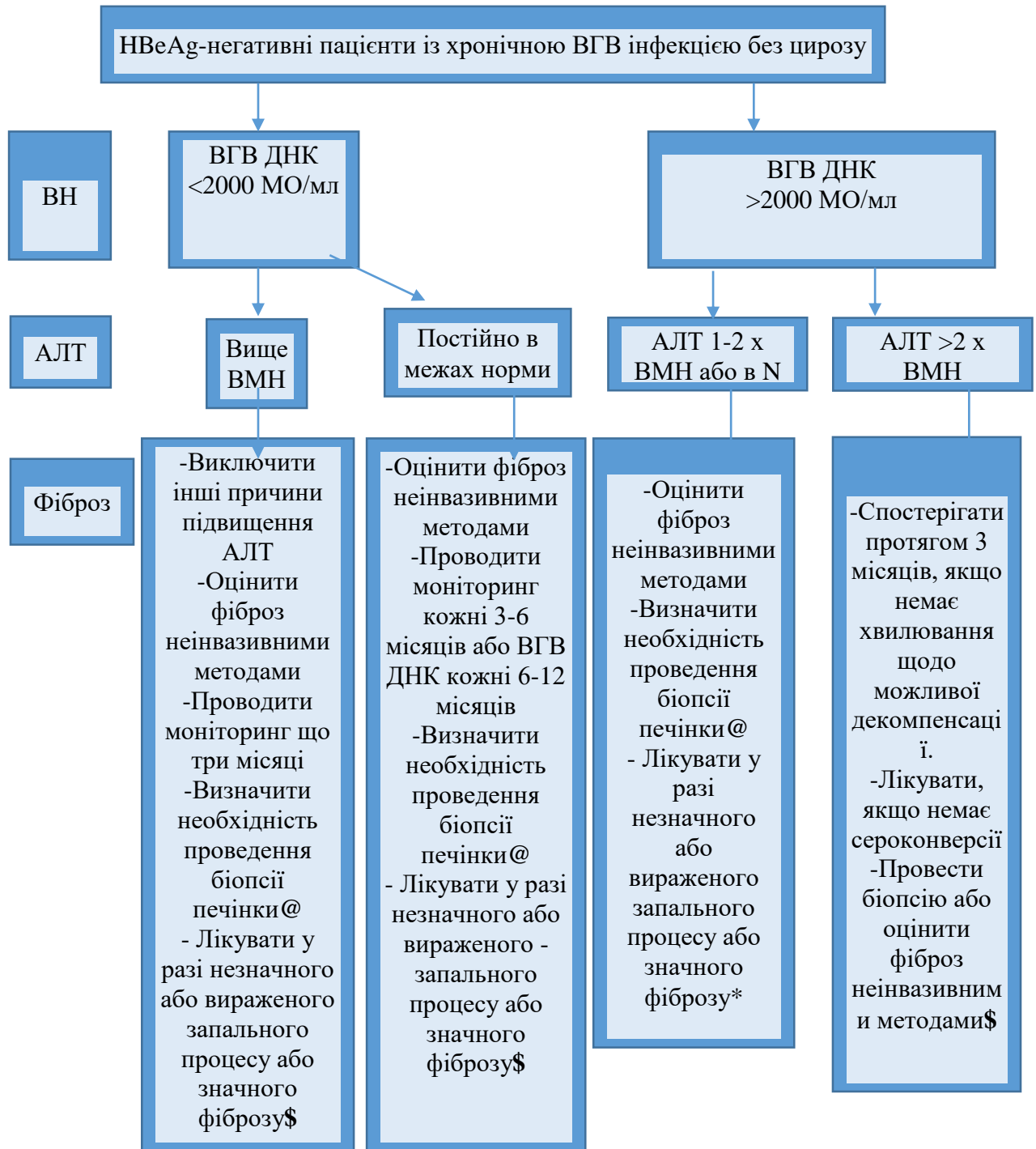
* Помірний або виражений запальний процес виявлений при біопсії печінки означає або індекс печінкової активності за шкалою активності Ishak $>3/18$, або показник активності METAVIR A2 або A3; значущий фіброз означає $F \geq 2$ за оцінкою фіброзу METAVIR або стадією ≥ 3 фіброзу Ishak. Виражений фіброз за неінвазивними оцінками означає еластичність печінки ≥ 8 кПа (за FibroScan) або APRI $\geq 1,5$. Цироз за допомогою неінвазивних маркерів означає еластичність печінки ≥ 11 кПа (за FibroScan) або APRI $\geq 2,0$.



@ Біопсія, якщо неінвазивні тести свідчать про значний фіброз, АЛТ постійно підвищений, вік >35 років або сімейний ч/о ГЦК або цироз.

\$

- Помірний та важкий запальний процес при біопсії печінки означає або показник активності Hepatic за шкалою активності Ishak >3/18, або показник активності METAVIR A2 або A3
- Значний фіброз при біопсії печінки означає F_{≥2} за шкалою фіброзу METAVIR або стадію фіброзу Ishak_{≥3}
- Еластичність печінки ≥8 кПа (за FibroScan) або APRI_{≥1,5} свідчить про значний фіброз; Еластичність печінки ≥11 кПа (за FibroScan) або APRI_{≥2,0} свідчить про цироз



@ Біопсія, якщо неінвазивні тести свідчать про значний фіброз, АЛТ постійно підвищений, вік > 35 років або сімейний ч/о ГЦК або цироз.

\$

- Помірний та важкий запальний процес при біопсії печінки означає або показник активності Hepatic за шкалою активності Ishak > 3/18, або показник активності METAVIR A2 або A3
- Значний фіброз при біопсії печінки означає F ≥ 2 за шкалою фіброзу METAVIR або стадію фіброзу Ishak ≥ 3
- Еластичність печінки ≥ 8 кПа (за FibroScan) або APRI ≥ 1,5 свідчить про значний фіброз; Еластичність печінки ≥ 11 кПа (за FibroScan) або APRI ≥ 2,0 свідчить про цироз

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis B 2017
Терапія нуклеозидними та нуклеотидними аналогами (НА)
«наївних» (які не проходили лікування) пацієнтів з ХГВ
Ефективність
Клінічні рекомендації

- Довготривале лікування НА з високим бар'єром резистентності є рекомендованим лікуванням незалежно від тяжкості захворювання печінки (рівень доказів I, оцінка рекомендації 1).
- Рекомендованою є монотерапія ETV, TDF та TAF (рівень доказів I, оцінка рекомендації 1).
- LAM, ADV та TBV не рекомендуються при лікуванні хронічного гепатиту В (рівень доказів I, оцінка рекомендації 1).

Таблиця 2. Основні концепції та особливості сучасних стратегій лікування ХГВ

Характеристики	PegIFN α	ETV, TDF, TAF
Шлях ведення	Підшкірні ін'єкції	Пероральні препарати
Тривалість лікування	48 тижнів	Довготривале – до зникнення HBsAg (в окремих випадках можна розглянути припинення застосовувати НА) ¹
Переносимість	Низька	Висока
Віддалені наслідки	Дуже рідко залишаються побічні реакції, які виникли під час лікування (психіатрична, неврологічна, ендокринологічна симптоматика)	Ймовірно відсутні (сумнівний медичний прогноз щодо функції нирок, захворювання кісток при прийомі деяких НА)
Протипокази	Багато (декомпенсований цироз, супутні захворювання тощо)	Немає (корекція дози відповідно до рШКФ) ²
Стратегія	Досягнення довготривалого імунного контролю	Запобігання прогресуванню захворювання шляхом пригнічення вірусної реплікації
Рівень пригнічення вірусу	Помірний (відмінності у відповіді на терапію)	Універсально високий
Вплив на втрату HBeAg	Помірний, залежно від вихідних характеристик	Низький протягом першого року, підвищується до помірного протягом тривалого лікування
Вплив на рівень HBsAg	Залежно від вихідних характеристик (загалом вище у порівнянні з НА)	Низький: повільно зростає з часом лікування пацієнтів з позитивним HBeAg ³ ; як правило, дуже низький у пацієнтів з негативними HBeAg
Ризик рецидиву після припинення лікування	Низький для тих, хто має стійку відповідь через 6-12 місяців після терапії	Помірний, якщо лікування проводиться після сероконверсії HBeAg. Високий для захворювання з негативним HBeAg
Правила раннього припинення лікування	Так	Ні
Ризик розвитку вірусної резистентності	Ні	Від мінімального до відсутнього ⁴

pegIFN α - пегільований інтерферон альфа; ETV - ентекавір; TDF - тенофовір дизопроксил фумарат; TAF-тенофовір алафенамід; НА - нуклеозидний/нуклеотидний аналог; рШКФ-розрахункова швидкість клубочкової фільтрації.

¹ Див. Розділ "Стратегії лікування".

² Необхідна корекція дози для пацієнтів з рШКФ <50 для всіх НА, крім TAF (немає рекомендацій щодо дози TAF для пацієнтів з кліренсом креатиніну <15 мл/хв, які не перебувають на гемодіалізі).

³ Плато у серологічних реакціях спостерігалось після 4 року лікування.

⁴ Поки що не було виявлено жодного розвитку резистентності до TDF або TAF.

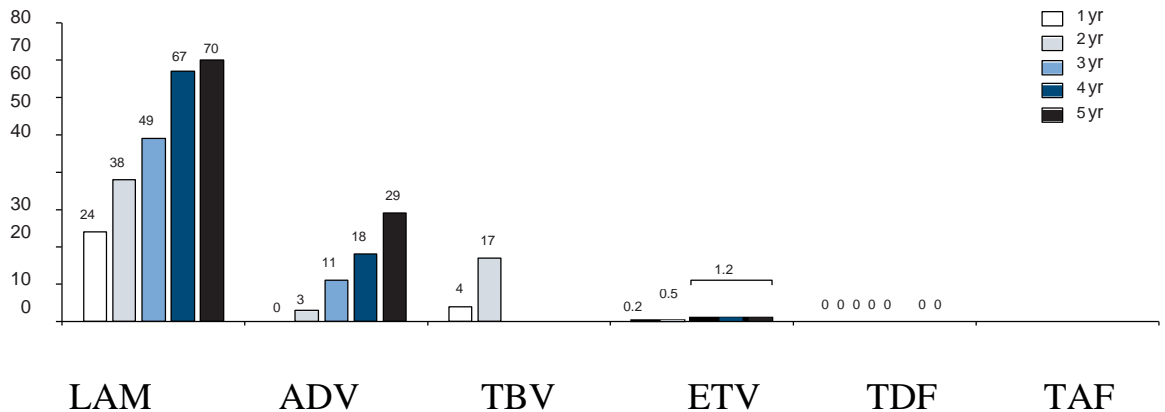


Рисунок 3. Кумулятивна частота медикаментозної резистентності до ВГВ при терапії із застосуванням ламівудину (LAM), адефовіру (ADV), ентекавіру (ETV), телбівудину (TBV), тенофовіру (TDF) та тенофовір алафенаміду (TAF) у пацієнтів з ХГВ, які раніше не отримували лікування НА, за результатами опублікованих клінічних досліджень. (Порівняння наявних у доступі даних - не з прямих порівняльних досліджень). Після 8 років лікування TDF не було виявлено доказів резистентності.⁶⁹

Ефективність усіх НА оцінювалася в рандомізованих контрольованих клінічних випробуваннях III фази (Табл. 3 та 4). Стратегія лікування пацієнтів з ВГВ без цирозу і з компенсованим цирозом ідентична, враховуючи ефективність і довгостроковий профіль безпеки терапії НА. У пацієнтів із HBeAg-позитивним ХГВ протягом 5-річного застосування ETV кумулятивна вірогідність вірусологічної відповіді становить 99% та ймовірність зникнення HBeAg – 53%.²⁶ Після 5 років лікування препаратом TDF у пацієнтів із HBeAg-позитивним ХГВ, вірусологічна відповідь спостерігається у 97% випадків, у 73% відбувається нормалізація АЛТ,³⁴ тоді як зникнення HBeAg спостерігалось у 49%, сероконверсія HBeAg - у 40%, зникнення HBsAg - у 10% та сероконверсія HBsAg - у 8% випадків.

У пацієнтів з HBeAg-негативним ХГВ, 5-річна кумулятивна вірогідність досягнення вірусологічної та біохімічної відповіді при використанні ETV становить 98% та 95% відповідно, тоді як швидкість формування резистентності до ETV становила ~1%.^{26,64-68} Через 8 років 99% пацієнтів з HBeAg-негативним ХГВ, які отримували TDF, досягли вірусологічної відповіді (ДНК ВГВ <400 копій/мл) без появи резистентності до TDF та 88% досягли нормалізації рівнів АЛТ.⁶⁹ Протягом 3-4 років лікування із застосуванням TDF серед пацієнтів з HBeAg-негативним ХГВ досягнення вірусологічної відповіді спостерігалось у 92-100% випадків без появи резистентності до TDF, тоді як у 75% пацієнтів нормалізувався рівень АЛТ.⁷⁰⁻⁷³ У жодного пацієнта з HBeAg-негативним ХГВ не спостерігалось

кліренсу HBsAg протягом першого року терапії із застосуванням ETV або TDF, і дуже мало пацієнтів (~1%) досягли цього критерію ефективності лікування протягом тривалої (8 років) терапії.

У пацієнтів з HBeAg-позитивним ХГВ показники вірусологічної відповіді на TAF становили 64% на 48-му тижні та 75% на 96-му тижні лікування.^{74,75} Втрата HBeAg і сероконверсія були досягнуті у 14% та 10% пацієнтів на 48-му тижні лікування та у 22% і 18% - на 96-му тижні відповідно. У цьому ж дослідженні показники нормалізації показників АЛТ на 96-ому тижні лікування були вищими у пацієнтів, які отримували TAF, порівняно з тими, хто отримував TDF (75% проти 68%), тоді як тільки у 1% пацієнтів спостерігався кліренс HBsAg.⁷⁴⁻⁷⁶ У пацієнтів з HBeAg-негативним ХГВ, при застосуванні TAF вірусологічна відповідь була досягнута у 94% пацієнтів на 48-й тижні лікування⁷⁶, та зберігалася у більшості випадків на 96-му тижні лікування (90%). Лише в одного пацієнта з HBeAg-негативним ХГВ, який проходив лікування TAF (1%) відбулася втрата HBsAg на 96-му тижні лікування.⁷⁷ Такі вірусологічні та серологічні результати аналогічні тим, що спостерігалися в обох дослідженнях. На сьогодні доступні лише результати щодо стану пацієнтів на 96-му тижні лікування TAF, при цьому дослідження тривають (Табл. 3 та 4).

Моніторинг пацієнтів, які отримують лікування ETV, TDF або TAF

Клінічні рекомендації

- Усі пацієнти, які отримують НА, періодично мають обстеження, зокрема на рівень АЛТ і ДНК ВГВ (рівень доказів I, оцінка рекомендації 1).
- Пацієнтам, в яких є ризик розвитку ниркової недостатності і які отримують лікування НА, а також всім пацієнтам, незалежно від ризику захворювання нирок, що отримують лікування TDF, необхідно періодично проводити моніторинг функції нирок, зокрема оцінку ШКФ та рівня фосфату в сироватці крові (рівень доказів II-2, оцінка рекомендації 1).
- Для пацієнтів, в яких є ризик розвитку та/або існуюче захворювання нирок або кісток, та які отримують TDF, необхідно розглянути можливість переходу на ETV або TAF, залежно від того, чи в минулому був прийом LAM (рівень доказів II-2/I, оцінка рекомендації 1).

Всі пацієнти, які потребують лікування із використанням НА з високим бар'єром резистентності (ETV, TDF, TAF), повинні періодично проходити моніторинг. Для отримання початкових показників необхідно провести розгорнутий аналіз крові, аналізи на печінкові та ниркові проби (оцінити рівень рШКФ та фосфатів у сироватці крові), визначити рівень ДНК ВГВ у сироватці крові за допомогою полімеразної ланцюгової реакції. Для пацієнтів з рШКФ < 50 мл/хв рекомендується корегувати дозу ETV та TDF. Дозування TAF залишається на рівні 25 мг, поки рШКФ не буде < 15 мл/хв, причому дані моделювання фармакокінетики не передбачають зміни дози, якщо ШКФ становить < 15 мл/хв, хоча це і не зазначено в інструкції до препарату (Vemlidy SmPC).⁷⁸ Крім того, базовий ризик виникнення ниркової патології слід оцінювати для всіх пацієнтів. Про високий ризик появи ниркової

патології свідчить один або декілька наступних факторів: декомпенсований цироз, кліренс креатиніну (рШКФ) <60 мл/хв, погано контрольована гіпертензія, протеїнурія, неконтрольований цукровий діабет, активний гломерулонефрит, прийом супутніх нефротоксичних препаратів або трансплантація паренхіматозних органів.

Під час лікування необхідно робити печінкові проби кожні 3-4 місяці протягом першого року та кожні шість місяців в подальшому. ДНК ВГВ в сироватці крові повинна визначатися кожні 3-4 місяці протягом першого року і кожні 6-12 місяців в подальшому. HBsAg слід перевіряти з інтервалом у 12 місяців, якщо рівень ДНК ВГВ залишається невизначальним, тоді як пацієнти, які досягли кліренсу від HBsAg, повинні проходити тестування на анти-HBs.

Повідомлялося, що за умов тривалої терапії із застосуванням ETV та TDF спостерігається мінімальне зниження функції нирок, але ризик виникнення нефротоксичності був вищим для TDF. Також повідомлялося про випадки синдрому Фанконі, пов'язаного з прийманням TDF та фактично врятованих пацієнтів, які перейшли на ETV. Крім того у дослідженнях також повідомлялося про тубулярну дисфункцію, зниження рШКФ та мінеральної щільності кісткової тканини у пацієнтів, які отримували TDF.^{70,79-87} Отже, доцільно проводити моніторинг усіх пацієнтів із ХГВ, які отримують TDF, для виявлення побічних реакцій з боку нирок, оцінюючи рівень креатиніну (рШКФ) та фосфату у сироватці крові. Крім того слід контролювати рівні креатиніну у сироватці крові (рШКФ) у пацієнтів з ХГВ з високим ризиком ниркової патології під час проведення терапії НА. Контроль функції нирок рекомендується проводити кожні 3 місяці протягом першого року і кожні 6 місяців в подальшому, якщо немає погіршення. Необхідно проводити ретельніше дослідження функції нирок для пацієнтів, у яких кліренс креатиніну <60 мл/хв або рівень фосфору у сироватці крові <2 мг/дл.

У двох дослідженнях TAF продемонстрував низку переваг щодо впливу на маркери ниркової функції (як клубочкової, так і тубулярної) та маркери метаболізму кісткової тканини на 48-му та 96-му тижнях лікування порівняно з TDF.^{74-77,88} В обох групах пацієнтів спостерігалася значна відмінність маркерів, що відображають функцію нирок і кісткової тканини на 48-му тижні. Значна різниця була відзначена у зниженні рШКФ в обох дослідженнях: $-0,6$ мл/хв проти $-5,4$ мл/хв у HBeAg-позитивних пацієнтів ($p<0,0001$), $-1,8$ мл/хв проти $4,8$ мл/хв у HBeAg-негативних пацієнтів ($p=0,004$). Подібні зміни середнього значення креатиніну в сироватці крові були продемонстровані між пацієнтами, що лікувалися TAF та TDF: лікування HBeAg-позитивних пацієнтів із застосуванням дози $-0,01$ мг/дл проти $0,03$ мг/дл в TDF ($p=0,02$); для HBeAg-негативних пацієнтів $-0,01$ мг/дл проти $0,02$ мг/дл ($p=0,32$). Подібно значно менше відсоткове зниження мінеральної щільності кісткової тканини стегна було зареєстровано у пацієнтів, які лікувались TAF порівняно з тими, які отримували TDF ($-0,10\%$ проти $-1,72\%$ у пацієнтів з HBeAg-позитивним [$p<0,0001$] та $-0,29\%$ проти $2,16\%$ у пацієнтів з HBeAg-негативним [$p<0,0001$] та хребта ($-0,42\%$ проти $-$

2,29% у пацієнтів з HBeAg-позитивним, -0,88% проти -2,51% - з HBeAg-негативним ХГВ). Додаткові дані щодо маркерів тубулярної функції нирок та показників метаболізму кісткової тканини передбачають менший системний ефект при лікуванні TAF порівняно з TDF, з меншим прогресуванням хронічного захворювання нирок та впливом на кісткову тканину на 96 тижні лікування.^{96,75} Бракує довгострокових клінічних даних, проте аналогічні результати переваги лікування TAF над TDF також були виявлені під час останніх досліджень ВІЛ-інфікованих пацієнтів, в яких вже були наявні або існував ризик виникнення ниркової недостатності і ураження кісткової тканини.⁸⁹⁻⁹² Ці дані у пацієнтів із коінфекцією також демонструють стабілізацію параметрів функції нирок (ШКФ, креатинін), позитивну динаміку протеїнурії, альбумінурії та тубулярної протеїнурії ($p < 0,001$), а також підвищення мінеральної денситометрії стегна та кісток хребта у порівнянні вихідного показника з показником 48-го тижня (середній відсоток зміни +1,47 і +2,29 відповідно, $p < 0,05$)⁹¹; з аналогічними результатами на 96-ому тижні лікування.⁹²

Ще потрібно встановити, чи свідчать ці дані про покращення довготривалих клінічних результатів для пацієнтів з ХГВ; проте довготривала терапія НА може бути більш рекомендованою через кращий профіль безпеки, особливо для популяції з ХГВ, яка старіє і в якій проявляються супутні патології. Тому при виборі терапії (Табл. 5) у пацієнтів на ХГВ, в яких порушена функція нирок або низький рівень рШКФ та/або остеопенія/остеопороз, особливо у старшому віці, необхідно брати до уваги можливе прогресування хронічного захворювання та зводити до мінімуму можливий вплив медикаментів (Табл. 5). У таких підгрупах пацієнтів, лікування як ETV, так і TAF є виправданим вибором, причому вибір TAF буде доречнішим серед пацієнтів, які в минулому приймали LAM.

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis B 2017

Довготривалий результат під час лікування НА

Рекомендації

- Пацієнти, які проходять тривалу терапію НА, мають залишатися під спостереженням щодо ГЦК (рівень доказів II-2, клас рекомендації 1).
- Спостереження за ГЦК є обов'язковим для всіх пацієнтів з цирозом печінки, а також для осіб з помірними або високими показниками ризику розвитку ГЦК на початку терапії НА (рівень доказів II-2, оцінка рекомендації 1).

Було зазначено, що тривала монотерапія із застосуванням ETV або TDF зупиняє розвиток захворювання печінки, а також може призвести до суттєвого покращення гістологічних некрозапальних змін та фіброзу, часто з регресом цирозу.^{1,34} Крім того, ускладнення декомпенованого цирозу, який вже був до початку лікування, особливо на ранній стадії декомпенсації, нормалізуються або навіть зникають, і потреба в трансплантації печінки різко знижується.¹

Таблиця 3. Результати основних досліджень лікування HBeAg-позитивного ХГВ після 48 або 52 тижнів прийому PegIFN α , та після 48 або 52 тижнів терапії НА

	PegIFN		Нуклеозидні аналоги			Нуклеотидні аналоги		
	PegIFN Na2a	PegIFN α 2b	LAM	TBV	ETV	ADV	TDF	TAF
Доза*	180 мкг	100 мкг	100 мг	600 мг	0,5 мл	10 мл	245 мг	25 мг
Поява анти-HBe- (сероконверсія)	32%	29%	16-18%	22%	21%	12-18%	21%	10%
ДНК ВГВ <60-80 МО/мл	14%	7%	36-44%	60%	67%	13-21%	76%	64%
Нормалізація АЛТ#	41%	32%	41-72%	77%	68%	48-54%	68%	72%
Втрата HBsAg	3%	7%	0-1%	0,5%	2%	0%	3%	1%

Посилання: див. EASL CPG 2012¹ для всіх препаратів, крім TAF.⁷⁶

PegIFN α - пегільований інтерферон альфа; ETV - ентекавір; TDF - тенофовір дизопроксил фумарат; TAF - тенофовір алафенамід; LAM - ламівудин; TBV - телбівудин; ADV - адефовір; АЛТ - аланін-амінотрансфераза.

*PegIFN α застосовувався як підшкірна ін'єкція один раз на тиждень, НА –таблетки перорально один раз на день.

#Визначення «нормалізація АЛТ» відрізнялося залежно від різних досліджень (тобто зменшення АЛТ до $\leq 1,25$ -кратної ВМН при дослідженні ETV або $\leq 1,3$ рази, ніж при дослідженні TBV). Нижча кількісна межа для аналізів ДНК ВГВ була різною впродовж досліджень: для досліджень TAF вона була <29 МО/мл.

Таблиця 4. Результати основних досліджень лікування HBeAg-негативного ХГВ після 48 тижнів прийому PegIFN α та після 48-ми або 52-ох тижнів терапії НА

	PegIFN		Нуклеозидні аналоги			Нуклеотидні аналоги		
	PegIFN α 2a		LAM	TBV	ETV	ADV	TDF	TAF
Доза*	180 мкг		100 мг	600 мг	0,5 мл	10 мл	245 мг	25 мг
ДНК ВГВ <60-80 МО/мл	19%		72-73%	88%	90%	51-63%	93%	94%
Нормалізація АЛТ#	59%		71-79%	74%	78%	72-77%	76%	83%
Втрата HBsAg	4%		0%	0%	0%	0%	0%	0%

Посилання: див. EASL CPG 2012¹ для всіх препаратів, крім TAF.⁷⁴ PegIFN α - пегільований інтерферон альфа; ETV - ентекавір; TDF - тенофовір дизопроксил фумарат; TAF - тенофовір алафенамід; LAM - ламівудин; TBV - телбівудин; ADV - адефовір; АЛТ - аланін-амінотрансфераза.

*PegIFN α застосовувався, як підшкірна ін'єкція один раз на тиждень, НА – таблетки перорально один раз на день.

#Визначення «нормалізація АЛТ» відрізнялося залежно від різних досліджень (тобто зменшення АЛТ до $\leq 1,25$ -кратної ВМН при дослідженні ETV або $\leq 1,3$ рази, ніж при дослідженні TBV). Нижча кількісна межа для аналізів ДНК ВГВ була різною впродовж досліджень: для досліджень TAF вона була < 29 МО/мл.

ГЦК може розвиватися і залишається основною проблемою для пацієнтів, та хворих на ХГВ, які отримують НА.^{24,25} Якщо брати до уваги дані рандомізованих або співставних контрольованих досліджень, довготривала терапія впливає на частоту випадків ГЦК.^{24,25} Як свідчать останні дані, після перших 5 років терапії з ETV або TDF у пацієнтів з ХГВ, рівень захворюваності на ГЦК знижується, і це зменшення стає більш очевидним у пацієнтів з цирозом, виявленим на початку отримання терапії.⁹³ Крім того, можна зробити висновок, що ГЦК є єдиним чинником, що впливає на тривалість виживання пацієнтів з ХГВ з/без компенсованого цирозу, які отримують терапію ETV або TDF.⁹⁴ Оскільки НА застосовуються для більшості пацієнтів з ХГВ завдяки їх сприятливому впливу на загальний довготривалий результат, основним клінічним завданням є виявлення пацієнтів з ризиком ГЦК, які потребують ретельного спостереження. В Азії були оцінені бали шкали ризиків розвитку ГЦК, GAG-НСС, CU-НСС та REACH-V серед азійських пацієнтів, які отримували лікування ХГВ,²⁵ проте, для пацієнтів з ХГВ білої раси, показник PAGE-V є єдиним показником, який забезпечує високу передбачуваність ГЦК.²⁸ Зважаючи на оцінку ризику розвитку ГЦК, пацієнтів можна розділити на групи низького, середнього та високого ризику щодо розвитку ГЦК. Пацієнти групи низького ризику ГЦК не мають ніякої, або мають незначну ймовірність розвитку ГЦК, і тому можуть не потребувати постійного моніторингу щодо ГЦК.²

Незважаючи на ризик розвитку ГЦК, який все ж залишається, показник загального виживання пацієнтів поліпшується під впливом тривалої ефективної терапії НА.^{1,39,94-96} Крім того, при тривалій терапії НА може спостерігатися втрата HBsAg, але серед незначної кількості пацієнтів з ХГВ, які були HBeAg-позитивними на початку лікування (приблизно 10-12% після 5-8 років терапії), тоді як у пацієнтів з HBeAg-негативним ХГВ втрата HBsAg спостерігається рідко (1-2% після 5-8 років терапії).^{1,83}

Припинення лікування НА

Клінічні рекомендації

- Застосування НА слід припинити після підтвердженого зникнення HBsAg з/без сероконверсії (рівень доказів II-2, оцінка рекомендації 1).
- Лікування може бути зупинено у пацієнтів з HBeAg-позитивним ХГВ, в яких немає цирозу, які досягли стабільної сероконверсії HBeAg, в яких не виявляється ДНК ВГВ і які завершили, щонайменше, 12-місячний курс терапії. Після зупинки лікування пацієнти мають перебувати під пильним моніторингом (рівень доказів II-2, оцінка рекомендації 2).
- Зупинка лікування в деяких HBeAg-негативних пацієнтів, які не мають цирозу і які досягли тривалого (≥ 3 роки) вірусологічного пригнічення внаслідок застосування НА, може бути розглянута за умови забезпечення постійного моніторингу (рівень доказів II-2, оцінка рекомендації 2).

Оскільки терапія НА, зазвичай, не призводить до ерадикації ВГВ і рідко до втрати HBsAg,⁸³ для більшості пацієнтів з ХГВ лікування є довготривалим. Широко прийняте правило щодо припинення терапії існує лише для частини пацієнтів із HBeAg-позитивним ХГВ, які можуть припинити лікування НА,

якщо вони досягають сероконверсії HBeAg і мають невизначальні рівні ДНК ВГВ, та завершили 6-ти або переважно 12-місячний курс терапії.^{1,56} Згідно з існуючими даними, сероконверсія HBeAg спостерігатиметься у більшості пацієнтів (приблизно 90%), а вірусологічна ремісія, яка визначається як рівень ДНК ВГВ-інфекції <2,000–20,000 МО/мл, зберігатиметься приблизно у 50% таких пацієнтів через 3 роки після припинення застосування НА.⁴¹ Як альтернативу клініцисти можуть обрати продовження терапії НА до досягнення кліренсу HBsAg, який буде найбезпечнішим критерієм ефективності лікування.¹

Таблиця 5. Індикатори на користь вибору ETV або TAF у порівнянні з TDF.*

1. Вік >60 років	
2. Захворювання кісток	
	Постійне вживання стероїдів або застосування інших препаратів, які погіршують щільність кісткової тканини
	Переломи внаслідок остеопорозу в анамнезі
	Остеопороз
3. Ниркова альтерація**	
	ШКФ <60 мл/хв/1,73 м ²
	Альбумінурія >30 мг/24 год. або помірний рівень протеїнурії
	Низький рівень фосфату у крові (2,5 мг/дл)
	Гемодіаліз

* Для лікування пацієнтів, які в минулому приймали НА, перевагу слід віддати TAF.

** Дозу ETV потрібно корегувати, якщо ШКФ <50 мл/хв; немає потреби корегувати дозу TAF у дорослих або підлітків (віком від 12 років та, як мінімум, 35 кг маси тіла) з кліренсом креатиніну CrCl \geq 15 мл/хв або у пацієнтів з CrCl <15 мл/хв, які перебувають на гемодіалізі.

Припинення тривалої терапії у пацієнтів з HBeAg-негативним ХГВ можливе лише у випадку втрати HBsAg. Останні дані, переважно з досвіду країн Азії, засвідчили можливість припинити застосування НА у пацієнтів з HBeAg-негативним хронічним ВГВ, в яких не було виявлено ДНК ВГВ у сироватці у трьох взятих окремо пробах протягом 6 місяців;⁹⁷ можна припустити, що припинення застосування НА може також бути прийнятним рішенням у цьому випадку. Важливим фактором, що впливає на ймовірність проведення вірусологічної ремісії після припинення застосування НА, є тривалість не виявлення ДНК ВГВ протягом курсу лікування.⁴¹ Згідно з існуючими даними, вірусологічна ремісія, що визначається як показник рівнів ДНК ВГВ <2,000-20,000 МО/мл, буде підтримуватися приблизно у 50% таких пацієнтів через 3 роки після припинення застосування НА, якщо такі показники залишалися незмінними протягом більше двох років після вірусологічної ремісії під час терапії.⁴¹ Оскільки такі результати ґрунтуються на дослідженнях тривалості вірусологічної ремісії від 2 до 5 років,⁴¹ оптимальна тривалість ремісії, що досягається під час прийому НА до припинення застосування препаратів залишається невизначеною. Враховуючи, що дані про спалахи гепатиту та небезпечні для життя стани для пацієнтів із вже існуючим цирозом, які припиняють прийом НА,

повідомляються рідко,⁸ на сьогодні не рекомендується зупиняти лікування для пацієнтів із цирозом печінки. Крім того, зупинка прийому НА можлива лише для пацієнтів, які перебувають під постійним моніторингом визначення рівнів АЛТ і ДНК ВГВ, щонайменше, протягом першого року після зупинки лікування. На жаль, на сьогодні не було визначено надійного інструменту чи чинника, що міг би спрогнозувати ремісію після закінчення застосування НА. Критерії повторного лікування також важливі, але вони ще не визначені.⁴¹ На підставі обґрунтованого клінічного висновку показання до лікування для пацієнтів з ХГВ, які не проходили курс терапії, можуть також застосовуватися для пацієнтів, які припинили приймати НА.

Тактика ведення пацієнтів з незадовільним результатом лікування НА

Клінічні рекомендації

- Першою лінією терапії є препарати з високим бар'єром резистентності (рівень доказів I, оцінка рекомендації 1).
- Дотримання режиму терапії необхідно перевіряти у всіх випадках неефективного лікування із використанням НА (рівень доказів II-1, оцінка рекомендації 1).
- Тактика ведення пацієнтів у випадку неефективності лікування має ґрунтуватися на даних щодо перехресної резистентності до НА (рівень доказів II-2, оцінка рекомендації 1).
- У випадку підтвердженої вірусологічної неефективності лікування НА необхідно переглянути тактику лікування (рівень доказів II-1, оцінка рекомендації 1).

Запобігання виникненню резистентності ґрунтується на застосуванні НА з високим бар'єром резистентності як терапії першого ряду та максимальному пригніченні вірусу (рис. 3). Необхідно уникати комбінації НА з низьким бар'єром резистентності, таких як LAM або TBV з ADV, оскільки це може призвести до неповного пригнічення вірусу та виникнення стійких до різних препаратів штамів. Крім того, слід уникати монотерапії препаратами з низьким бар'єром резистентності через високий ризик виникнення мультирезистентних штамів.⁹⁹

Повторне лікування пацієнтів, які зазнали невдачі у попередніх спробах лікування НА, залишається актуальним питанням для країн, в яких ETV, TDF та TAF недоступні або якщо їх вартість повністю не відшкодовується. Водночас у країнах, де протягом тривалого часу використовуються НА з високим бар'єром резистентності, рівень показника неефективного лікування є мінімальним. Невдалий результат лікування можна визначити як первинну відсутність реакції, часткову вірусологічну відповідь та вірусологічний прорив (virological breakthrough) (див. Розділ "Визначення відповіді на лікування").¹⁰

Відсутність первинної відповіді. У пацієнтів з відсутністю первинної відповіді на будь-який НА, важливо, перш за все, перевірити прихильність до встановленого режиму терапії. Наразі недотримання встановленого режиму терапії є основною причиною відсутності первинної відповіді. У пацієнтів,

які дотримуються режиму лікування і відсутня первинна відповідь, генотипування штамів ВГВ для виявлення можливих резистентних мутацій може допомогти при формуванні стратегії терапії «порятунку». Відсутність первинної відповіді практично завжди виявляється виключно при застосуванні ADV через недостатню противірусну активність, що в результаті повинно призвести до швидкого переходу на TDF або ETV препарати.

Часткова вірусологічна відповідь. Часткова вірусологічна відповідь може спостерігатися при застосуванні усіх доступних НА. Завжди дуже важливо перевіряти пацієнта щодо прихильності до встановленого режиму терапії. Якщо пацієнти отримують НА з низьким бар'єром резистентності (LAM, ADV, TBV), рекомендується змінити препарат на сильніший без перехресної резистентності. Найчастіше часткова вірусологічна відповідь при застосуванні ETV або TDF пов'язана з дуже високим вірусологічним навантаженням до початку лікування та не є результатом недостатньої ефективності препаратів, а скоріше за все межею ефективності антивірусного препарату. У пацієнтів з частковою вірусологічною відповіддю на 48-му тижні необхідно визначити рівень ДНК ВГВ. Пацієнти, в яких рівень ДНК ВГВ у сироватці знижується, можуть продовжувати лікування тим самим препаратом, за умови підвищення рівня вірусологічної відповіді та низького ризику виникнення резистентності при тривалій монотерапії обома препаратами. Можна припустити, що те ж саме стосується і TAF. Для тих пацієнтів, в яких рівень ДНК ВГВ стабільний, можна розглядати перехід до застосування іншого препарату або комбінації ETV+TDF/TAF, особливо у пацієнтів з прогресуючим захворюванням печінки (див. Розділ «Довготривалі наслідки під час застосування нуклеоз(т)идного аналогу»).

Вірусологічний прорив (Virological breakthrough). Вірусологічний прорив у пацієнтів, які дотримуються режиму лікування, переважно пов'язаний з розвитком резистентності ВГВ до противірусних препаратів. Швидкість вірусологічного прориву залежить від бар'єру резистентності до НА. Зміну стратегії лікування необхідно здійснювати відразу, як тільки буде ідентифіковано та підтверджено вірусологічний прорив, для запобігання подальшому збільшенню вірусного навантаження, підвищенню рівня АЛТ та розвитку захворювання печінки, включаючи ризик розвитку печінкової недостатності.^{99,100}

Лікування у випадку резистентності до противірусних препаратів

Незважаючи на занепокоєння, резистентність до противірусних препаратів є керованою проблемою. Ризик резистентності пов'язаний з високим вихідним рівнем ДНК ВГВ, повільним зниженням ДНК ВГВ та попереднім недостатнім досвідом лікуванням НА.

У випадку резистентності необхідно ініціювати терапію «порятунку» із застосуванням найефективнішого противірусного засобу, який не має перехресної резистентності, для мінімізації ризику індукування медикаментозних мультирезистентних штамів. У Таблиці 6 наведені дані перехресної резистентності для найбільш частих резистентних варіантів. У

Таблиці 7 наведені клінічні рекомендації щодо корекції лікування.^{99,100} Для пацієнтів з мультирезистентністю необхідно проводити тестування на генотипічну резистентність у референс-лабораторії. Комбінація TDF з ETV оцінювалася при проведенні кількох клінічних досліджень і є безпечним варіантом, який можна застосовувати як терапію «порятунку».¹⁰¹⁻¹⁰

Монотерапія PegIFN α для пацієнтів з ХГВ

Ефективність

Клінічні рекомендації

- PegIFN α може бути початковим варіантом лікування для пацієнтів з легким або середнім ступенем важкості HBeAg-позитивного або HBeAg-негативного ХГВ (рівень доказів I, оцінка рекомендації 2).
- Стандартна тривалість терапії із застосуванням PegIFN α становить 48 тижнів (рівень доказів I, оцінка рекомендації 1).
- Тривалість терапії із застосуванням PegIFN α понад 48 тижнів може бути необхідною в окремих пацієнтів з HBeAg-негативним ХГВ (рівень доказів II-1, оцінка рекомендації 2).

Терапію із застосуванням PegIFN α слід призначати лише для пацієнтів з легким та помірним ХГВ та, можливо, деяким пацієнтам з компенсованим цирозом печінки, але без портальної гіпертензії (Табл. 2). У пацієнтів із HBeAg-позитивним ХГВ частота відповіді через 6 місяців після 12-місячного курсу лікування з PegIFN α становить 20-30% (Табл. 3). Хоча у більшості пацієнтів втрата HBeAg або сероконверсія відбувається протягом перших 6 місяців терапії, 6-місячний курс застосування PegIFN α поступається рекомендованому 12-місячному курсу. Критерій ефективності лікування – втрата HBeAg у ДНК ВГВ (<2,000 МО/мл) через 6 місяців після курсу лікування – була досягнута у 23% випадків при мета-аналізі трьох досліджень¹⁰⁵ (Табл. 3). Серед пацієнтів, які досягли втрати HBeAg через 6 місяців після лікування, у 81% випадків стійкий HBeAg-негативний статус спостерігався протягом 3 років після лікування. Коефіцієнт втрати HBeAg після 12-місячного лікування становить 3-7%. Коефіцієнти зникнення HBeAg зростають у пацієнтів з HBeAg-позитивним ХГВ після закінчення терапії PegIFN α (Табл. 3). Серед пацієнтів з початковою втратою HBeAg, у 30% випадків спостерігалася втрата HBeAg після 3-х років спостереження. Втрата HBeAg та сероконверсія після застосування PegIFN α стабільна, хоча були описані випадки серореверсії HBeAg.^{62,106}

У пацієнтів із HBeAg-негативним ХГВ 48-тижневе дослідження використання PegIFN α продемонструвало стійку біохімічну і вірусологічну відповідь у 60% та у 44% осіб через 6 місяців та у 31% і у 28% через 3 роки після закінчення терапії^{1,107} (Табл. 4). PegIFN α виявився менш ефективним для HBeAg-негативних пацієнтів з генотипом D або E, які мали вірусологічну відповідь у діапазоні 20%. При проведенні декількох досліджень була розглянута ефективність застосування PegIFN α для пацієнтів із HBeAg-негативним ХГВ, з генотипом B або C. У ретроспективному корейському дослідженні приблизно у 30% HBeAg-негативних пацієнтів з генотипом C

вірусологічну відповідь було досягнуто через рік після закінчення застосування PegIFN α .

Втрата HBsAg рідко траплялася під час терапії з PegIFN α серед пацієнтів з HBeAg-негативним ХГВ, однак коефіцієнт втрати HBsAg поступово зростає після припинення застосування PegIFN α : від 3% на 6 місяці до 9% - на 3-му році і до 12% - на 5-му році під час реєстраційного випробування¹ (Табл. 4). Подібні показники були підтверджені дослідженнями в реальному часі.^{1,107} Загалом, серед респондентів приблизно 30% досягають кліренсу HBsAg в довгостроковій перспективі.

У двох дослідженнях було проведено оцінку безпечності та ефективності продовження тривалості терапії більше 48 тижнів із застосуванням PegIFN α серед пацієнтів із HBeAg-негативним ХГВ. Європейське рандомізоване дослідження продемонструвало, що пацієнти (переважно із генотипом D) досягли вищих показників СВВ (29% проти 12%, $p=0,03$) та кліренсу HBsAg (6% проти 0%) протягом 96-тижневого лікування у порівнянні з 48-тижневим курсом із застосуванням PegIFN α .¹⁰⁹ Так само китайське дослідження, що включало пацієнтів із HBeAg-негативним ХГВ (з генотипом B або C) показало, що 72-тижневе лікування у порівнянні з 48-тижневим курсом із застосуванням PegIFN α призводить до вищих показників СВВ (50% проти 16%, $p=0,001$) та кліренсу HBsAg (36% проти 10%, $p<0,05$).¹¹⁰

Моніторинг пацієнтів, які отримували лікування із застосуванням PegIFN α

Клінічні рекомендації

- Пацієнти, які отримують PegIFN α , мають періодично проходити обстеження (загальний аналіз крові, АЛТ, тиреотропний гормон (далі – ТТГ), ДНК ВГВ, HBsAg (рівень доказів I / II-2, оцінка рекомендацій 1).
- Пацієнти з HBeAg-позитивним ХГВ, які отримували лікування PegIFN α , також повинні бути під наглядом і періодично оцінюватися на HBeAg та анти-HBe (рівень доказів I, оцінка рекомендації 1).
- Пацієнти із ХГВ з вірусологічною відповіддю після терапії PegIFN α повинні залишатися під довгостроковим спостереженням через ризик рецидиву (рівень доказів II-2, оцінка рекомендації 1).

Пацієнтам, які отримують PegIFN α , слід щомісячно проводити загальний аналіз крові та визначати рівні АЛТ у сироватці крові, а рівень ТТГ слід контролювати кожні 3 місяці.¹ Необхідно здійснювати контроль за всіма пацієнтами щодо безпечності застосування препарату протягом 12 місяців лікування. Потрібно проводити обстеження для визначення рівня ДНК ВГВ та HBsAg у сироватці крові усіх пацієнтів з ХГВ, HBeAg та анти-HBe у пацієнтів з HBeAg-позитивним ХГВ через 3, 6 і 12 місяців після лікування із застосуванням PegIFN α та через 6 та 12 місяців після завершення лікування. Очікувані критерії ефективності лікування – стабільний рівень ДНК ВГВ у сироватці (<2,000 МО/мл), або втрата HBsAg, разом з нормалізацією АЛТ у всіх пацієнтів із ХГВ, а також із сероконверсією HBeAg у пацієнтів з HBeAg-

позитивним ХГВ. СВВ після застосування PegIFN α , як правило, пов'язана з ремісією захворювання печінки, але всім таким пацієнтам потрібне довготривале спостереження через ризик загострення ВГВ. Ризик реактивації ВГВ з часом зменшується. У пацієнтів з невиявленою ДНК ВГВ (і негативним HBeAg) HBsAg слід перевіряти з інтервалом у 12 місяців, оскільки показник кліренсу HBsAg зростає з часом. Пацієнти, які стають HBsAg-негативними, мають пройти тестування на анти-HBs.

Прогностичні показники відповіді на застосування PegIFN α та правила припинення лікування

Клінічні рекомендації

- У HBeAg-позитивних пацієнтів із генотипом В та С, в яких рівень HBsAg >20 000 МО/мл, або у HBeAg-позитивних пацієнтів з генотипом А та D, відсутність зниження рівня HBsAg через 12 тижнів лікування PegIFN α свідчить про низьку ймовірність сероконверсії HBeAg, і може використовуватися як критерій для припинення застосування PegIFN α (рівень доказів II-2, оцінка рекомендації 2).
- У пацієнтів із HBeAg-позитивним ХГВ, з генотипом А-D, рівень HBsAg >20,000 МО/мл на 24-му тижні терапії PegIFN α свідчить про низьку ймовірність сероконверсії HBeAg та може використовуватися як критерій для припинення застосування PegIFN α (рівень доказів II-2, клас рекомендації 2).
- Лікування PegIFN α повинне припинятися у пацієнтів з HBeAg-негативним ХГВ, генотипом D, в яких на 12 тижні терапії відсутнє зниження рівня HBsAg та рівень ДНК ВГВ не зменшується менше <2 log₁₀ МО/мл (рівень доказів II-2, клас рекомендації 1).

Підготовка до лікування/Попередній курс лікування. У пацієнтів із HBeAg-позитивним ХГВ прогностичними факторами відповіді на лікування є: низький рівень вірусного навантаження, високий рівень АЛТ у сироватці крові (у 2-5 разів більше за ВМН), певний генотип ВГВ та показники високої активності процесу, отримані при біопсії печінки. Було продемонстровано, що генотипи А і В ВГВ були пов'язані з більш високими показниками сероконверсії HBeAg та втратою HBsAg, порівняно з генотипами С та D.

Таблиця 6. Дані перехресної резистентності для найбільш частих резистентних варіантів ВГВ

Варіант ВГВ	LAM	LDT	ETV	ADV	TDF/TAF *
Дикий тип	S	S	S	S	S
M204V	R	S	I	I	S
M204I	R	R	I	I	S
L180M + M204V	R	R	I	I	S
A181T/V	I	I	S	R	I
N236T	S	S	S	R	I
L180M + M204V/I ± I169T ± V173L ± M250V	R	R	R	S	S

Варіант ВГВ	LAM	LDT	ETV	ADV	TDF/TAF*
L180M + M204V/I ± I169T ± V173L ± M250V	R	R	R	S	S

Профілі заміщення амінокислот показані у лівій колонці, а рівень сприйнятливості зазначено для кожного препарату:

S (чутливий), I (проміжна / знижена чутливість), R (стійкий).

ETV - ентекавір; TDF - тенофовір дизопроксил фумарат; TAF - тенофовір алафенамід; LAM - ламівудин; ADV - адефовір.

*Дані *in vitro* для тенофовіру, дані *in vivo* для TDF, немає клінічних даних для TAF.

У пацієнтів із HBeAg-негативним ХГВ, високий рівень АЛТ, низький показник ДНК ВГВ, молодий вік, жіноча стать і певний генотип ВГВ були незалежними прогностичними показниками відповіді на терапію з PegIFN α , але вплив цих змінних незначний. Пацієнти з генотипами В або С мали більші шанси на відповідь, ніж пацієнти з генотипом D.¹ Відповідно до результатів кількох досліджень щодо використання PegIFN α у пацієнтів із HBeAg-негативним ХГВ було виявлено, що певні фактори (генотип ВГВ, ДНК ВГВ, рівень АЛТ, HBsAg та вік) можуть впливати на вірогідність ефективності лікування, але це не було підтверджено.^{111,112} На сьогодні, не рекомендовано проводити початкове генетичне тестування для визначення пацієнтів, яким рекомендоване лікування PegIFN α , оскільки результати, які спочатку були багатообіцяючими, не були підтверджені подальшими дослідженнями.^{113,11}

Під час лікування. Найважливішим прогностичним фактором відповіді на PegIFN α є рівень HBsAg у сироватці крові,¹⁰⁵ який, утім, залежить від генотипу ВГВ.¹¹⁵ У пацієнтів із HBeAg-позитивним ХГВ зниження рівня HBsAg нижче 1,500 МО/мл протягом 12 тижнів є обґрунтованим прогностичним фактором сероконверсії HBeAg (позитивне прогностичне значення 50%), тоді як рівні HBsAg > 20 000 МО/мл для ВГВ генотипу В і С, або відсутність зниження рівня HBsAg для генотипу А та D пов'язано з дуже низькою ймовірністю наступної сероконверсії HBeAg¹⁰⁵ (Мал. 4). На 24-му тижні лікування рівень HBsAg > 20,000 МО/мл не є прогностичним щодо відповіді на лікування, незалежно від генотипу (Мал. 4). Суттєве зниження рівня ДНК ВГВ на 12-му тижні було пов'язане з 50% ймовірністю сероконверсії HBeAg. Крім того, рівень HBeAg та імунологічно індуковане підвищення АЛТ з подальшим зниженням ДНК ВГВ були пов'язані з частішою сероконверсією HBeAg. Проте клінічно значущі граничні показники для ДНК ВГВ та рівні HBeAg, як інструмент прогнозування відповіді на терапію, не повідомлялися, вони ґрунтуються на перевірених дослідженнях з використанням достовірних результатів.¹¹⁶

У HBeAg-негативних пацієнтів, генотипом D, поєднання відсутності зниження рівня HBsAg та зниження рівня ДНК ВГВ до < 2 log₁₀ МО/мл на 12 тижні лікування PegIFN α свідчить про відсутність реакції на лікування (негативне прогностичне значення: 100%). Це правило припинення курсу лікування дозволить приблизно 20% пацієнтів припинити застосовувати PegIFN α .^{1,117,118} Для пацієнтів із HBeAg-негативним ХГВ, генотипом В і С, не було розроблено чітких правил припинення лікування. Існує дуже мало

доступних даних для пацієнтів з генотипом А та Е.¹¹⁸ Пацієнти з НВеАg-негативним ХГВ, не-D генотипом, що мали зниження рівня НВsАg у сироватці крові на 10% від базового рівня на 12-му тижні лікування PegIFN α , мали вищу вірогідність досягнення стійкої відповіді, ніж пацієнти, у яких спостерігалось зниження рівня на 10% (47% проти 16%, $p < 0,01$), але позитивне прогностичне значення було низьким (~50%).¹⁰⁷

Таблиця 7. Лікування пацієнтів, у яких резистентність до НА

Профіль резистентності	Рекомендовані стратегії терапії «порятунку»
LAM	Перехід на TDF або TAF
TBV	Перехід на TDF або TAF
ETV	Перехід на TDF або TAF
ADV	У кого немає в анамнезі застосування LAM: перейти на ETV або TDF, або TAF Якщо є LAM-резистентність: перейти на TDF або TAF Якщо спостерігається стабілізація ДНК ВГВ (плато): додати ETV*** або перейти на ETV
TDF або TAF резистентність**	У кого немає в анамнезі застосування LAM: перейти на ETV Якщо LAM-R: додати ETV*
Медикаментозна мультирезистентність	Перехід на комбінацію ETV плюс TDF або TAF

ETV - ентекавір; TDF - тенофовір дизопроксил фумарат; TAF - тенофовір алафенамід; LAM - ламівудин; ADV - адефовір; TBV - телбівудин.

* Довгострокова безпека цих комбінацій невідома.

** До цих пір не було зафіксовано клінічних проявів; робити генотипування та фенотипування у референс-лабораторії для визначення профілю перехресної резистентності.

*** Особливо у пацієнтів зі стійкими до ADV мутаціями (rA181T / V та / або rN236T) і високим вірусним навантаженням, відповідь на застосування TDF (TAF) може бути тривалою у часі.

Безпечність застосування PegIFN α

Терапія PegIFN α пов'язана зі значними побічними реакціями, хоча пацієнти з ВГВ-інфекцією загалом достатньо добре переносять її, оскільки це часто молодші за віком люди і в яких кількість супутніх захворювань менша, ніж у пацієнтів, які лікувалися цим препаратом від ВГС. Найпоширенішими побічними реакціями є грипоподібний синдром, міалгія, головний біль, втома, втрата ваги, депресія, випадіння волосся та локальні реакції у місцях ін'єкції. Можлива реактивація гепатиту, що може призвести до декомпенсації захворювань печінки, тому PegIFN α протипоказаний пацієнтам з декомпенсованим цирозом печінки. Лікування з PegIFN α також асоціюється з помірною мієлосупресією, але нейтропенія та тромбоцитопенія, зазвичай, корегуються зменшенням дози і рідко призводять до клінічно значущих інфекцій або кровотеч. Комбінація PegIFN α з телбівудином протипоказана через високий ризик нейропатії.

Довготривалий ефект після застосування PegIFN α

Клінічні рекомендації

- Пацієнти зі стійкою відповіддю після терапії з PegIFN α та високим ризиком розвитку ГЦК повинні залишатися під наглядом щодо ГЦК, навіть

якщо вони досягають втрати HBsAg (рівень доказів III, оцінка рекомендації 1).

Більшість пацієнтів, які досягли стійкої відповіді на лікування після терапії IFN α або PegIFN α , зберігають її протягом тривалого періоду спостереження, принаймні, протягом 5 років.¹¹⁹ В осіб зі стійкою відповіддю не відбувається прогресування захворювання печінки, а початкові гістологічні зміни печінки поліпшуються.¹ Проте ГЦК може розвиватися після терапії PegIFN α , навіть у пацієнтів зі стійкою відповіддю після завершення лікування, особливо у тих, хто вже мав цироз.¹²⁰ Переваги терапії PegIFN α у випадках захворювання на ГЦК є більш вираженими у пацієнтів азійської раси¹²⁰ і, можливо, навіть більші, ніж при терапії HA.¹²¹ Крім того, когортні дослідження із застосуванням стандартного IFN α та систематичні огляди показують, що частота виникнення ГЦК зменшується при лікуванні із застосуванням IFN α у порівнянні з пацієнтами з ХГВ, які не пройшли лікування, причому такий ефект чіткіше проявлявся у пацієнтів азійської раси та у тих, хто мав стійку відповідь після лікування та/або з компенсованим цирозом печінки.^{1,24} Когортні дослідження як у пацієнтів із HBeAg-позитивним, так і з HBeAg-негативним ХГВ, показали, що курси стандартної терапії з IFN α призводять до поліпшення загальних довготривалих результатів, включаючи забезпечення життєздатності у пацієнтів зі стійкою відповіддю після лікування.¹ Дані щодо показників виживання після лікування PegIFN α наразі не є доступними, але незважаючи на це, очікуються такі ж самі сприятливі результати, якщо буде досягнута стійка відповідь після лікування. Відсоток втрати HBsAg у пацієнтів зі стійкою відповіддю поступово зростає, наближаючись до 50% через 5 років після закінчення терапії.¹¹⁹

Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: 2015 update

Рекомендації щодо наявної інтерферонотерапії: результати лікування, передвісники реакції на терапію, правила щодо подальшого нагляду та зупинки лікування пацієнтів із хронічною інфекцією ВГВ

1. Лікування «наївних» пацієнтів: PegIFN α 2a 180 мкг щотижня або PegIFN α 2b 1-1,5 мкг/кг на тиждень (A1).

2. Рекомендована тривалість лікування PegIFN α становить 48 тижнів у пацієнтів із ВГВ, незалежно від HBeAg статусу (A1).

3. У пацієнтів, які отримували PegIFN α , потрібно щомісяця проводити контроль за рівнем АЛТ у сироватці крові та кожні 3 місяці – ТТГ. Моніторинг щодо безпеки застосування інтерферону слід проводити у всіх пацієнтів через 12 місяців лікування (A1).

4. У регіонах, ендемічних щодо генотипів А та D інфекції ВГВ, слід зробити генотипування ВГВ у пацієнтів, які розглядаються щодо можливої інтерферонотерапії (A1).

5. HBeAg-позитивних пацієнтів потрібно обстежувати на HBeAg, анти-HBe та ДНК ВГВ у сироватці крові через 6 і 12 місяців під час лікування та через 6 і 12 місяців після лікування (A1). Обстеження на рівень HBsAg потрібно проводити кожні 3 місяці (A1).

6. У HBeAg-позитивних пацієнтів, які отримували лікування PegIFN α та яким не вдалося досягти рівня HBsAg у сироватці крові нижче 20 000 МО/мл (у пацієнтів із генотипом В та С) або будь-якого зниження рівня HBsAg у сироватці крові (у пацієнтів із генотипом А та D) до 12 тижня і рівень HBsAg у сироватці крові нижче 20 000 МО/мл до 24 тижня (у пацієнтів із генотипами А - D), можна розглядати питання щодо припинення терапії PegIFN α (B2).

7. У HBeAg-негативних пацієнтів дослідження рівня ДНК ВГВ у сироватці крові слід проводити через 6 і 12 місяців під час лікування та через 6 і 12 місяців після лікування (A1). Дослідження рівня HBsAg слід проводити кожні 3 місяці (A1).

8. У HBeAg-негативних пацієнтів, особливо, із генотипом D, у яких не спостерігається зниження рівня HBsAg у сироватці крові і зниження рівня ДНК ВГВ у сироватці крові $>2 \log_{10}$ МО/мл на 3 місяці інтерферонотерапії, потрібно розглянути питання щодо припинення інтерферонотерапії (B2).

Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. (2015, WHO)

Рекомендовані препарати для лікування ХГВ та їх дозування у дорослих та дітей

Таблиця 6.1а. Рекомендовані препарати для лікування ХГВ та їх дозування у дорослих (див. також таблицю 9.1)

Препарат	Дозування
Тенофовір	300 мг* один раз на добу
Тенофовір+емтрицитабін	Тенофовір – 245 мг; емтрицитабін – 200 мг
Ентекавір (дорослі з компенсованим захворюванням печінки, без попереднього застосування ламівудину)	0,5 мг один раз на добу
Ентекавір (дорослі з декомпенсованим захворюванням печінки)	1 мг один раз на добу

Примітка. *300 мг тенофовіру дизопроксил фумарату (TDF) еквівалентно 245 мг тенофовіру дизопроксилу або 136 мг тенофовіру.

Тенофовіру алафенамід фумарат (TAF) – це пролікарська форма тенофовіру з пероральною біологічною доступністю та зниженою токсичністю щодо нирок і кісток порівняно з тенофовіром.

Таблиця 6.1б. Рекомендовані препарати для лікування ХГВ та їх дозування у дітей (див. також таблицю 9.1)

Препарат	Дозування
Тенофовір (діти віком від 12 років з масою тіла не менше 35 кг)	300 мг один раз на добу

Препарат	Дозування	
Ентекавір (діти віком від 2 років з масою тіла не менше 10 кг; для дітей з масою тіла до 30 кг слід призначати розчин для перорального застосування)	Рекомендована доза перорального розчину один раз на добу (мл)	
	маса тіла (кг)	особи, що не проходили попереднього лікування*
	10–11	3
	>11–14	4
	>14–17	5
	>17–20	6
	>20–23	7
	>23–26	8
	>26–30	9
>30	10	

Примітка. *Діти з масою тіла понад 30 кг повинні отримувати 10 мл (0,5 мг) перорального розчину або одну таблетку 0,5 мг один раз на добу.

Коментар робочої групи: Лікарський засіб ентекавір (АТС код J05AF10) у лікарській формі розчину для перорального застосування, станом на 01.12.2020 в Україні не зареєстрований. Комбінований лікарський засіб тенофовір+емтрицитабін (АТС код J05AR03) відповідно до інструкції для медичного застосування призначається для лікування ВІЛ-інфекції.

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis B 2017 **Комбінована терапія для пацієнтів із ХГВ НА плюс НА** **Клінічні рекомендації**

- Не рекомендується призначати комбіновану терапію двома НА з високим бар'єром резистентності (ETV, TDF, TAF) (рівень доказів I, оцінка рекомендації 1).
- При лікуванні пацієнтів з неповним пригніченням реплікації ВГВ, які досягають плато протягом тривалої терапії із застосуванням ETV, або TDF/TAF, можна розглянути перехід на інший препарат або комбінацію обох препаратів (рівень доказів III, оцінка рекомендації 2).

Було проведено лише декілька досліджень, при яких проводилась оцінка ролі комбінованої терапії із застосуванням НА при лікуванні «наївних» пацієнтів з хронічною ВГВ-інфекцією. При проведенні перспективного комплексного дослідження HBeAg-позитивні та HBeAg-негативні пацієнти були обрані рандомізованим методом для лікування з застосуванням ETV або ETV плюс TDF.¹²² Основний критерій ефективності (ДНК ВГВ <50 МО/мл на 96-му тижні) було досягнуто у 76% та 83% пацієнтів, які отримували моно- або комбіновану терапію відповідно (p=0,088). У підгрупі HBeAg-позитивних пацієнтів застосування комбінації ETV/TDF призвело до появи значно більшої кількості пацієнтів, в яких ДНК ВГВ <50 МО/мл (80% проти 70%, p=0,046), що повністю було пов'язано з підгрупою, в якій були пацієнти з HBeAg-позитивним ХГВ, в яких початковий рівень ДНК ВГВ ≥10⁸ МО/мл (79% проти 62%). Проте не було

виявлено різниці у частоті сероконверсій HBeAg. У жодного з пацієнтів не розвинулася резистентність, тоді як нормалізація АЛТ спостерігалася частіше у групі монотерапії з ETV (82% проти 69%). Ця комбінація не забезпечує додаткової переваги з точки зору кінетики HBsAg.¹²³

У другому подвійному сліпому дослідженні лікування проводили HBeAg-позитивним пацієнтам, з високим рівнем ДНК ВГВ та показником АЛТ в межах норми, які раніше не отримували лікування та яких було обрано рандомізованим методом для терапії як із застосуванням TDF плюс плацебо, так і для застосування комбінованої терапії TDF плюс емтріцітабін, протягом 192 тижнів.¹²⁴ На 192-му тижні, 55% та 76% пацієнтів, які отримували монотерапію з TDF та пацієнти, які отримували комбіноване лікування відповідно, досягли основного критерію ефективності лікування (ДНК ВГВ < 69 МО/мл ($p=0,016$)). У тих, хто не досягнув основного критерію ефективності лікування, у більшості випадків спостерігався низький рівень реплікації ВГВ, з рівнем ДНК ВГВ в сироватці < 500 МО/мл. Проте сероконверсія HBeAg спостерігалася лише у 5% пацієнтів (всі у групі монотерапії), тоді як у жодного пацієнта не було виявлено резистентності до ВГВ.

Незважаючи на те, що обидва вищезазначених дослідження показали вищий відсоток повного пригнічення ДНК ВГВ у HBeAg-позитивних пацієнтів з високим початковим вірусним навантаженням (ДНК ВГВ > 10^8 МО/мл) при комбінованій терапії з НА, проте наявні відмінності показників ДНК ВГВ та клінічних/серологічних результатів обох підходів лікування є недостатньо переконливими, щоб рекомендувати застосування комбінованої терапії.

Оптимальне лікування пацієнтів з неповним пригніченням реплікації ВГВ під час тривалого лікування НА (ETV, TDF або TAF) все ще є предметом обговорення. У більшості цих пацієнтів спостерігається постійне зниження рівнів ДНК ВГВ при тривалому застосуванні того самого препарату. Було продемонстровано, що такий підхід є безпечним, ефективним і не пов'язаний із розвитком резистентності до препаратів під час проведення великих перспективних довготривалих досліджень.¹²⁵ На сьогодні також відсутні переконливі дані, що свідчать про те, що наявність мінімальної залишкової віремії з рівнем ДНК ВГВ < 69 МО/мл може мати будь-які несприятливі ефекти щодо прогресування захворювання під час лікування або ризику виникнення ГЦК у пацієнтів без цирозу.¹²⁶ Тому не рекомендується міняти початкову стратегію лікування пацієнтів з низьким рівнем та/або зниженням ДНК ВГВ при монотерапії з НА.

Проте у пацієнтів з декомпенсованим цирозом відсутність досягнення вірусологічної відповіді (ДНК ВГВ < 20 МО/мл) є важливим фактором ризику розвитку ГЦК (HR=7,74; 95% ДІ 1,34-44,78; $p=0,022$), проте це не стосується пацієнтів з компенсованим цирозом ($p=0,749$).¹²⁷

Довгострокові наслідки стабілізації рівнів ДНК ВГВ під час лікування у діапазоні вище 69 МО/мл, але нижче 2,000 МО/мл, є незрозумілими. Оскільки вищезазначені дослідження показали деякі переваги поєднання НА

з точки зору пригнічення ДНК ВГВ, цей підхід можна розглянути і особливо рекомендувати для тих, у кого встановлений діагноз цирозу. Нещодавнє ретроспективне дослідження щодо лікування пацієнтів із застосуванням ETV (добова доза 0,5 мг) з частковою вірусологічною відповіддю також показало, що додавання TDF має більший ефект відносно пригнічення вірусу та нормалізації АЛТ у порівнянні з монотерапією ETV із застосуванням дози або 0,5 мг, або більше 1,0 мг/день.^{128,129} Перехід на інший потужний аналог (тобто від ETV до TDF/TAF або навпаки) також іноді може призвести до поліпшення відповіді.

Комбінована терапія для пацієнтів із ХГВ НА плюс PegIFN α Клінічні рекомендації

- Комбінація НА та PegIFN α не рекомендується (рівень доказів I, оцінка рекомендації 1).
- При лікуванні HBeAg-позитивних пацієнтів, які не проходили лікування, не рекомендується короткочасна терапія НА до застосування PegIFN α (рівень доказів II, оцінка рекомендації 1).
- Не рекомендується додавати PegIFN α або переходити на PegIFN α пацієнтам з довготривалою супресією ХГВ, які застосовували НА (рівень доказів II, оцінка рекомендації 1).

Комбінація НА та PegIFN α була використана при лікуванні пацієнтів з ХГВ, які не отримували лікування до цього, та пацієнтів з ХГВ, які застосовували НА раніше. Для пацієнтів, які не отримували лікування, немає переконливих доказів того, що комбінація PegIFN α та НА є кращою, ніж PegIFN α або НА окремо. Попередні дослідження з LAM та/або ADV у поєднанні з PegIFN α не показали переваг комбінованої терапії.¹³⁰ У нещодавньому рандомізованому контрольованому випробуванні показники кліренсу HBeAg на 72-тижні були вищими у пацієнтів при їх лікуванні PegIFN α та TDF порівняно з тими, що спостерігалися у пацієнтів, які одержували тільки PegIFN α або тільки TDF (9% проти 3% проти 0%), але загальні показники були низькими та переважно обмежувались пацієнтами з генотипом А.^{62,131} Для «наївних» пацієнтів також не існує надійних доказів того, що короткочасна попередня терапія НА покращує рівень стійкої відповіді на PegIFN α .^{130,132,133} Комплексне дослідження ARES показало, що 24-тижневий курс прийому PegIFN α призначений для невеликої групи HBeAg-позитивних пацієнтів, які до цього пройшли терапію ETV до цього протягом 24 тижнів, може покращити кінетику HBeAg, ДНК ВГВ та HBeAg, у порівнянні з тими, які проходили монотерапію з ETV, однак дані щодо пацієнтів, які отримували тільки монотерапію PegIFN α , відсутні.¹³⁴

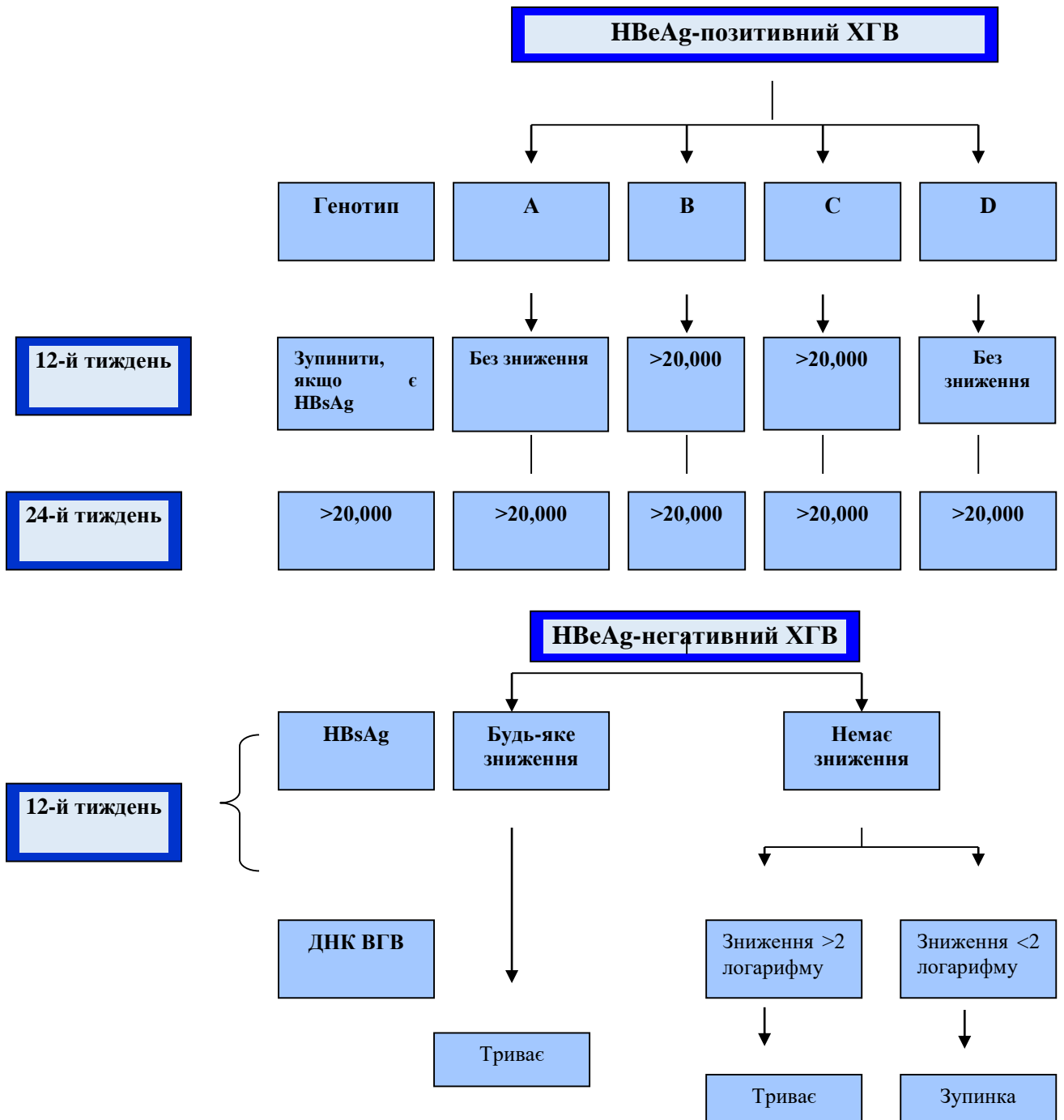


Рисунок 4. Правила припинення лікування із застосуванням PegIFN α на 12-му та 24-му тижні для HBsAg-позитивних та негативних пацієнтів. Ці правила ґрунтуються на генотипі ВГВ, рівнях HBsAg та ДНК ВГВ.

У пацієнтів з ХГВ, при тривалій вірусологічній ремісії під час лікування НА може застосовуватися PegIFN α як стратегія лікування «переходу» або «доповнення». У Китаї було проведено два дослідження щодо оцінки ефективності та безпечності переходу на PegIFN α HBsAg-позитивних пацієнтів з тривалим ефективним лікуванням НА. Після 48-тижневого курсу лікування PegIFN α у 6-20% пацієнтів була втрата HBsAg. Серологічна відповідь передбачається у разі, коли початковий рівень HBsAg був менше 1,500 МО/мл.^{135,136} Два додаткові азійські випробування

проводили дослідження щодо ефективності 48-тижневого курсу лікування з додаванням PegIFN α порівняно з тривалою терапією НА у HBeAg-позитивних пацієнтів.^{137,138} Хоча зниження рівня HBsAg було кращим у групі пацієнтів, які отримували комбіновану терапію, показник кліренсу HBsAg істотно не зріс.

У пацієнтів з HBeAg-негативним ХГВ, які проходили лікування НА, в ході двох комплексних досліджень в Європі була проведена оцінка безпечності та ефективності 48-тижневого додаткового курсу терапії PegIFN α .^{139,140} Ці два дослідження продемонстрували, що додавання PegIFN α сприяло кінетиці HBsAg, але лише у кількох пацієнтів спостерігався кліренс HBsAg. Визначення рівню HBsAg на початку лікування та на 12-му тижні дозволяють передбачати зниження та/або втрату HBsAg. Не існує досліджень, які оцінюють безпечність та ефективність переходу на монотерапію із застосуванням PegIFN α для пацієнтів з HBeAg-негативним ХГВ під час тривалої терапії НА. Оскільки всі дослідження терапії PegIFN α у хворих, які отримують тривалу терапію НА, збільшують вартість та побічні реакції, ця стратегія повинна бути ретельно оцінена для кожного конкретного пацієнта з урахуванням всіх потенційних переваг та недоліків.

Лікування пацієнтів з декомпенсованим цирозом

Клінічні рекомендації

- Пацієнтам з декомпенсованим цирозом печінки слід негайно призначати лікування НА з високим бар'єром резистентності, незалежно від рівня реплікації ВГВ, і також необхідно провести оцінку щодо можливості трансплантації печінки (рівень доказів II-1, оцінка рекомендації 1).
- Лікування PegIFN α протипоказане для пацієнтів з декомпенсованим цирозом (рівень доказів II-1, ступінь рекомендації 1).
- Необхідно здійснювати ретельний контроль щодо переносимості препаратів та контроль розвитку побічних ефектів, таких як лактоацидоз чи дисфункція нирок (рівень доказів II-2, оцінка рекомендації 1).

Пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки необхідно направляти на трансплантацію печінки та лікувати із застосуванням НА якомога раніше з метою досягнення повного пригнічення вірусу в найкоротший термін. ETV або TDF є рекомендованими варіантами лікування, і обидва препарати виявилися ефективними та, загалом, безпечними для пацієнтів з декомпенсованим цирозом.^{1,141-145}

Рекомендована доза ETV для пацієнтів з ВГВ з декомпенсованим цирозом становить 1 мг (замість 0,5 мг для пацієнтів із компенсованим цирозом печінки) один раз на день. Менш потужні НА не рекомендується застосовувати, оскільки вони продемонстрували гірші результати лікування порівняно з більш потужними.^{141,146}

Незважаючи на загальний високий профіль безпеки, залишаються побоювання щодо можливого розвитку у пацієнтів з декомпенсованим цирозом лактацидозу, який є класичною побічною реакцією застосування НА, у результаті чого рекомендується проводити ретельний моніторинг

побічних реакцій у пацієнтів з показником MELD >22 та порушенням функції нирок.^{1,147} Призначаючи НА, необхідно враховувати функціональний стан нирок. Завдяки сприятливому безпечному профілю, TDF може бути прийнятним варіантом лікування пацієнтів з декомпенсованим захворюванням, особливо тих, у кого дисфункція нирок. Проте дослідження щодо безпечності та ефективності TDF у цих групах пацієнтів відсутні. PegIFN α має протипоказання для пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки.

Основною метою лікування пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки із використанням НА є досягнення компенсації та уникнення трансплантації печінки.¹⁵⁷ Існує достатньо доказів того, що противірусна терапія значно змінює динаміку розвитку декомпенсованого цирозу, покращує функцію печінки та скорочує рівень смертності.^{57,58,148} Мета-аналізи продемонстрували загальний рівень виживання без трансплантації печінки у пацієнтів, що отримували лікування НА, який становить понад 80%.^{58,59} Приблизно 35% пацієнтів, які отримали лікування, можуть бути виключені зі списку для трансплантації печінки; спостерігалось поліпшення показників Чайльд-Пью до ≥ 2 у 40-50% пацієнтів. Пацієнти, які рано розпочали лікування, мали кращі клінічні результати, ніж ті, у котрих було відкладене лікування.¹⁴⁸ Високі базові показники за системою класифікації Чайльд-Пью та MELD є прогностичними факторами низького виживання і означають, що захворювання може прогресувати без ймовірного зворотнього регресу.^{58,148-150} Водночас, покращення показників MELD або Чайльд-Пью на початку лікування є прогностичним фактором високого рівня виживання без необхідності трансплантації.^{1,148,149} Невизначення рівня ДНК ВГВ може бути досягнуто у 80% пацієнтів після 1 року лікування та пов'язано з меншим ризиком розвитку ГЦК.^{58,127,148} Усім пацієнтам з декомпенсованим цирозом рекомендується лікування протягом усього життя. Зважаючи на те, що навіть при ефективній терапії НА ризик розвитку ГЦК у цих пацієнтів є високим, вони мають перебувати під ретельним спостереженням.

Профілактика рецидиву ВГВ після трансплантації печінки **Клінічні рекомендації**

- Усіх пацієнтів, які перебувають у списку очікування на трансплантацію печінки, слід лікувати НА (рівень доказів II, оцінка рекомендації 1).
- Рекомендується застосовувати комбінацію HBVg та НА після трансплантації печінки з метою профілактики рецидиву ВГВ (рівень доказів II-1, оцінка рекомендації 1).
- Пацієнти з низьким ризиком рецидиву можуть припинити приймати HBVg, але їм необхідно продовжувати проводити монопрофілактику з використанням НА (рівень доказів II-1, оцінка рекомендації 2).
- HBsAg-негативні пацієнти, які отримують печінку від донорів з ознаками попередньої інфекції ВГВ (наявні анти-HBc), мають ризик рецидиву ВГВ, і

повинні отримувати противірусну профілактику із застосуванням НА (рівень доказів II-2, оцінка рекомендації 1).

До появи терапії новітніми препаратами рецидив ВГВ-інфекції печінки при трансплантації був серйозною проблемою.¹⁵¹ Усім кандидатам на трансплантацію печінки слід застосовувати терапію НА з метою досягнення невизначального рівня ДНК ВГВ.¹ Терапія НА у комбінації з НВІg знижує ризик трансплантаційної інфекції до <5%.^{1,151} Ефективна терапія НА дозволяє досягти рівня анти-НВs $\geq 50-100$ МО/л. Можна розглянути застосування короткого курсу лікування або режими без НВІg¹⁵¹ для деяких пацієнтів (наприклад, з негативною ДНК ВГВ при трансплантації печінки). Для деяких пацієнтів профілактика із застосуванням ETV без НВІg виявилася безпечною та ефективною для запобігання рецидиву ВГВ.^{152,153-155} У разі трансплантації печінки завжди слід враховувати нефротоксичність та ретельно контролювати функцію нирок через одночасне застосування інгібіторів кальциневрину.

Внаслідок пригнічення імунної системи через трансплантацію печінки, існує ймовірність реактивації ВГВ у НВsAg-негативних пацієнтів, які отримують донорські органи з ознаками попередньої ВГВ-інфекції (анти-НВs-позитивний). Ці пацієнти, як правило, отримують профілактику із застосуванням LAM протягом усього життя.¹⁵⁶

Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. (2015, WHO)

Рекомендації: моніторинг

Моніторинг прогресування захворювання та відповіді на лікування в осіб з хронічним гепатитом В до, впродовж та після лікування

Рекомендації

Моніторинг рекомендовано проводити принаймні щорічно:

- визначення рівнів АЛТ (та АСТ для APRI), НВsAg^a, НВеAg^b та ДНК ВГВ (якщо доступне тестування на ДНК ВГВ);
- проведення неінвазивних діагностичних досліджень (за шкалою APRI або FibroScan) для оцінювання наявності цирозу печінки в осіб, що не мали цирозу при взятті під нагляд;
- якщо особа проходить лікування, слід регулярно при кожному візиті контролювати рівень прихильності^b.

(Наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних)

Посилений моніторинг

В осіб, які ще не відповідають критеріям призначення противірусної терапії. Посилений моніторинг прогресування захворювання може бути показаний особам, в яких періодично відзначають показники АЛТ^Г за межами норми або рівень ДНК ВГВ, що коливається між 2000 та 20 000 МО/мл^Д (якщо доступне тестування на ДНК ВГВ), а також особам з коінфекцією ВІЛ^Е (умовна рекомендація, низька якість доказових даних).

В осіб, які проходять лікування, або після припинення лікування. Посилений моніторинг впродовж лікування (принаймні кожні 3 міс протягом першого року)

показаний особам з більш розвинутою стадією захворювання (компенсований або декомпенсований цироз^ж); протягом першого року лікування для оцінювання відповіді та прихильності до лікування; при підозрі щодо відсутності прихильності до лікування; особам з коінфекцією ВІЛ^с; після припинення терапії (*умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних*).

Примітка. ^аВ осіб, які проходять лікування, слід проводити моніторинг втрати HBsAg (хоча це трапляється нечасто), а також серореверсії до HBsAg-позитивного статусу після припинення лікування.

^бМоніторинг HBeAg/анти-HBe в основному проводять в осіб, що спочатку були HBeAg-позитивними. Проте у тих, хто вже досяг HBeAg-сероконверсії та є HBeAg-негативними й анти-HBe-позитивними, може відбутися серореверсія.

^гРівень АЛТ в осіб з ХГВ коливається, тому необхідним є проведення тривалого моніторингу для визначення тенденції цих коливань. ВМН показника АЛТ визначено на рівні нижче 30 ОД/л для чоловіків та 19 ОД/л для жінок, проте слід враховувати діапазони норми місцевих лабораторій.¹ Постійний рівень в межах або поза межами норми можна визначити як три результати досліджень на визначення рівня АЛТ вище або нижче за ВМН, отримані з невизначеними інтервалами протягом 6–12-місячного періоду або із заздалегідь визначеним інтервалом протягом 12-місячного періоду.

^сДив. Зведену настанову ВООЗ щодо АРТ 2013 р., розділ 7.3 «Моніторинг відповіді на АРТ та діагностика неефективності лікування» (Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva, World Health Organization. 2013).

^жДекомпенсований цироз печінки визначається розвитком портальної гіпертензії (асцит, кровотеча з варикозних вен та печінкова енцефалопатія), коагулопатії або печінкової недостатності (жовтяниця). Інші клінічні ознаки розвинутої стадії захворювання печінки/цирозу печінки можуть включати: гепатомегалію, спленомегалію, свербіж, загальну слабкість, артралгію, долонну еритему та набряки.

Вставка 9.1. Цілі моніторингу

В осіб, які ще не відповідають критеріям призначення протівірусної терапії. Метою моніторингу є виявлення змін клінічного стану (тобто розвитку клінічних ознак цирозу печінки) або оцінки за APRI>2 у дорослих, розвитку ГЦК або підвищення показників АЛТ або ДНК ВГВ, що може вказувати на прогресування до активної фази захворювання, яка потребує лікування.

В осіб, які проходять лікування, або після припинення лікування. Метою моніторингу впродовж та після лікування є оцінювання ефективності відповіді на лікування, прихильності до лікування, небажаних ефектів лікування, прогресування захворювання печінки та розвитку ГЦК, можливості припинення лікування та виявлення реактивації на ранній стадії після припинення лікування.

9.1.1. Передумови

ХГВ є динамічним захворюванням, тому в осіб з ХГВ необхідно проводити спостереження та моніторинг до, впродовж та після припинення протівірусної терапії щодо прогресування захворювання та розвитку ГЦК, відповіді на лікування та токсичності. Перед початком лікування метою моніторингу є визначення характеру змін та прогресування захворювання для прийняття рішення щодо початку терапії шляхом тривалого відстеження показників АЛТ та, за можливості, рівнів HBeAg і ДНК ВГВ. Коливання або показники АЛТ у сироватці крові постійно поза межами норми та рівень ДНК ВГВ>20 000 МО/мл можуть свідчити про наявність прогресуючого

захворювання і необхідність початку лікування. І навпаки, спонтанне покращення може відбуватися зі зниженням реплікації ВГВ, нормалізацією показників АЛТ та сероконверсією від HBeAg-позитивного статусу до анти-HBe, що свідчить про хороший прогноз та відсутність необхідності у лікуванні. Так само люди з неактивним захворюванням, HBeAg-негативні з показниками АЛТ у нормі та низькими рівнями ДНК ВГВ (раніше називалися неактивними носіями HBsAg), потребують проведення регулярного моніторингу щодо рівнів ДНК ВГВ та АЛТ для підтвердження того, що вони залишаються неактивними носіями, або для визначення термінів лікування, встановлення будь-якого підвищення рівнів АЛТ чи ДНК ВГВ або виявлення ознак прогресування захворювання до цирозу печінки. Продовження моніторингу під час лікування та після припинення терапії є необхідним для оцінювання ефективності відповіді на лікування, прихильності до лікування та потенційних небажаних реакцій, виявлення потенційних точок зупинки та невідкладної реактивації після припинення лікування.² Особи з ХГВ також потребують моніторингу щодо розвитку ГЦК (див. розділ 9.3).

Оптимальні терміни та частота моніторингу серологічних маркерів (HBeAg та анти-HBe, АЛТ та ДНК ВГВ у сироватці крові) для визначення змін у ході захворювання до лікування, а також оцінювання відповіді на лікування, належним чином не визначено через обмеженість даних доказової бази.² Тести, які необхідно використовувати, та частота тестування залежатимуть від серологічного профілю пацієнта (HBeAg-позитивний або HBeAg-негативний) та показників вірусологічних рівнів ДНК ВГВ.

9.1.2. Короткий огляд доказової бази

Завдання. Метою проведення огляду доказових даних було визначення оптимального часу та частоти моніторингу прогресування захворювання в осіб, які ще не відповідають критеріям для початку противірусної терапії, відповіді на лікування у пацієнтів, що перебувають на лікуванні, а також виявлення рецидивів після припинення лікування. Досліджень щодо безпосереднього порівняння різних підходів до моніторингу та частоти проведення моніторингу для оцінювання прогресування захворювання або визначення відповіді на лікування виявлено не було. Таким чином, зведена доказова база ґрунтувалася на непрямих даних когортних досліджень, в яких вивчали прогресування захворювання з визначенням прогностичних факторів майбутньої реактивації серед осіб, які ще не проходили лікування, або протягом різних фаз ХГВ.^{3,4} Крім того, було виявлено чотири систематичні огляди,⁵⁻⁸ два клінічні випробування,^{9,10} та три ретроспективні обсерваційні дослідження,¹¹⁻¹³ в яких оцінювали результати на різних стадіях перебігу захворювання до або впродовж курсу противірусної терапії. Повний перелік прогностичних факторів щодо ключових результатів, пов'язаних із печінкою, наведено у розділі 6.

Моніторинг до лікування

У великих популяційних перспективних когортах¹⁴⁻¹⁶ показники АЛТ у сироватці крові постійно в межах норми та рівні ДНК ВГВ, що не перевищують 20 000 МО/мл, асоційовані з нижчими рівнями некротичного

запалення та фіброзу печінки, тоді як поріг ДНК ВГВ у 200 000 МО/мл значною мірою був пов'язаний з гістологічно вираженим захворюванням печінки порівняно з показниками ДНК ВГВ < 2000 МО/мл. Порогові значення 2000-20 000 та 20 000-200 000 МО/мл значимо не асоціювалися з тяжкою формою фіброзу. За даними когортного дослідження у Тайвані, у HBeAg-негативних осіб рівень АЛТ постійно в межах норми також був асоційований з хорошим довгостроковим прогнозом, тоді як рівень АЛТ, що принаймні вдвічі перевищував ВМН, асоціювався з більшим ризиком розвитку цирозу печінки.¹⁷

Неактивні носії (HBeAg-негативні особи з показниками АЛТ в межах норми). Дослідження, пов'язані з моніторингом рівнів АЛТ для прогнозування майбутнього зростання показників АЛТ,¹⁸ дозволяють припустити, що мінімальний період моніторингу протягом 3 міс дозволить виявити близько 90% осіб із загостреннями захворювання, але ці доказові дані не враховують осіб, втрачених з-під нагляду. Менш ніж 3% осіб з рівнем ДНК ВГВ 2000 МО/мл мали підвищені рівні АЛТ через 6 або 12 міс. З обсерваційних досліджень було отримано дуже обмежену кількість доказових даних щодо частоти моніторингу реактивації, тому якість цих даних було визначено як низьку або дуже низьку через те, що вони є непрямими (у жодному дослідженні безпосередньо не порівнювали різну частоту моніторингу), та через неточність, пов'язану з обмеженою кількістю випадків або ризик виникнення систематичної похибки.

Моніторинг протягом лікування

У чотирьох систематичних оглядах,⁵⁻⁸ двох клінічних дослідженнях^{9,10} та трьох ретроспективних обсерваційних дослідженнях¹¹⁻¹³ оцінювали результати лікування впродовж курсу противірусної терапії. За даними цих досліджень, у більшості (близько 80%) HBeAg-позитивних осіб (та у 50–70% HBeAg-негативних осіб) було досягнуто відповіді на лікування (тобто невизначальних рівнів ДНК ВГВ та показників АЛТ у межах норми) при застосуванні потужних НА (ентекавіру і тенофовіру) на 48-му тижні лікування,⁵⁻⁸ навіть у пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки.⁸ Було відзначено, що ці результати ґрунтувалися на схемах моніторингу під час досліджень третьої фази та можуть не відповідати даним клінічної практики або реальному стану у КНСД.

9.1.3. Обґрунтування рекомендацій

Баланс переваг та ризиків

Моніторинг до початку лікування. В осіб, які ще не відповідають критеріям для початку противірусної терапії, визначених даною настановою (див. розділ 5)³, метою проведення періодичного моніторингу є забезпечення постійного оцінювання стабільності захворювання або виявлення

³ Початок противірусної терапії не рекомендовано та може бути відкладено в осіб без клінічних проявів або інших ознак цирозу печінки (або за результатами оцінювання APRI ≤ 2) з показниками АЛТ постійно у межах норми та низьким рівнем реплікації ДНК ВГВ (ДНК ВГВ < 2000 МО/мл) незалежно від HBeAg-статусу або віку (*наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних*). Якщо тестування на ДНК ВГВ недоступне: лікування можна відкласти в HBeAg-позитивних осіб віком 30 років або молодше з постійним рівнем АЛТ у нормі (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

прогресування до активної стадії захворювання, що потребує лікування. Відсутність моніторингу може призвести до невиявленого прогресування захворювання печінки до кінцевої стадії та виникнення пов'язаних з цим ускладнень, які можна було б попередити за умови раннього виявлення прогресуючого захворювання та своєчасного призначення протівірусної терапії. Група з розробки настанови визнала, що доказова база для визначення оптимальної частоти моніторингу при відстеженні змін у структурі захворювання є обмеженою. Частота моніторингу повинна відповідати стадії захворювання (та швидкості його прогресування), бути достатньою для виявлення ознак значного прогресування та будь-якого транзиторного підвищення показників АЛТ, що свідчить про необхідність початку лікування, а також попередження втрати з-під нагляду, але не призводити до переоцінювання коливань показників АЛТ у сироватці крові, особливо за відсутності супутнього визначення рівнів ДНК ВГВ, які можуть підніматися або падати. Проведення моніторингу HBeAg є корисним з декількох причин: виявлення активної реплікації ВГВ та високого рівня інфекційності, а після HBeAg-позитивної сероконверсії (до анти-HBe) зі зниженням реплікації ВГВ та нормалізацією рівня АЛТ може відбутися спонтанне покращення, що дає хороший прогноз і не вимагає лікування.

Тому Групою з розробки настанови рекомендовано проведення моніторингу HBeAg із визначенням показників АЛТ та рівня ДНК ВГВ у сироватці крові принаймні щороку для виявлення будь-яких стійких відхилень показників АЛТ або рівнів ДНК ВГВ (на основі встановлених порогових значень підвищеного рівня ДНК ВГВ та АЛТ, що свідчать про ризик подальшого прогресування захворювання), а також прогресування до цирозу печінки, виходячи з клінічних ознак або результатів НІТ (APRI > 2 у дорослих), що є показанням для протівірусної терапії (див. розділ 5). Повторювати НІТ можна також для оцінювання прогресивних змін у балах за APRI та FibroScan, що може вказувати на прогресування до цирозу печінки та бути показанням до лікування незалежно від рівнів ДНК ВГВ або АЛТ.

Враховуючи обмежену кількість доказових даних, проведення посиленого моніторингу було умовно рекомендовано в осіб з підвищеними показниками АЛТ або ДНК ВГВ (від 2000 до 20 000 МО/мл), що коливаються, оскільки вони мають підвищений ризик прогресування захворювання та потребують лікування. Моніторинг в осіб з коінфекцією ВГВ/ВІЛ слід проводити кожні 6–12 міс відповідно до Настанови ВООЗ щодо АРТ.¹⁹

Моніторинг впродовж та після припинення лікування

Моніторинг під час лікування необхідно проводити для оцінювання рівня прихильності та визначення, чи залишається сталою вірусологічна супресія (якщо є можливість проведення тестування на ДНК ВГВ), для виявлення ознак прогресування захворювання печінки, показань до припинення лікування та його поновлення. За даними численних клінічних досліджень, застосування потужних НА з високим бар'єром до резистентності (тобто тенофовіру та ентекавіру) призводить до пригнічення

реплікації ДНК ВГВ (низький або невизначальний рівень) у більшості осіб на 24-48-му тижнях лікування з низькими показниками резистентності (але успіх у досягненні довготривалих результатів, особливо втрати HBeAg у HBeAg-позитивних осіб або втрати HBsAg, є обмеженим). Хоча, у межах клінічних досліджень, під час терапії безпосередньо не оцінювали мінімальну та оптимальну частоту моніторингу відповіді на лікування, ці дані свідчать, що за наявності підтвердженої належної прихильності моніторинг можна проводити відносно нечасто. Тому Групою з розробки настанови рекомендовано проводити щонайменше щорічний моніторинг показників АЛТ, HBeAg (сероконверсії HBeAg до анти-HBe) та рівнів ДНК ВГВ (якщо доступне тестування), а також НІТ, а саме – APRI, для оцінювання прогресування захворювання до цирозу печінки. Генотипування ВГВ та тестування на резистентність для проведення терапії не потрібні.

На основі обмежених даних проведення посиленого моніторингу умовно рекомендовано у наступних групах: в осіб з більш розвиненою стадією захворювання (компенсований або декомпенсований цироз печінки), оскільки ризик розвитку ГЦК знижується, але не усувається при лікуванні, а також існує підвищений ризик розвитку небажаних явищ; протягом першого року лікування для оцінювання відповіді на лікування; за умови наявності підозри щодо неналежної прихильності до лікування; після припинення терапії. Групою з розробки настанови зазначено, що за умови недостатньо частого проведення моніторингу існує ризик втрати пацієнта з-під нагляду, переривання лікування або непотрібного продовження лікування у деяких осіб. Моніторинг щодо прихильності є особливо важливим в умовах обмежених ресурсів, коли відсутня можливість визначення рівня ДНК ВГВ під час лікування (див. розділ 6, вставку 6.3). Підходи до моніторингу виникнення побічних реакцій під час лікування підсумовано у розділі 9.2.

Після припинення лікування необхідним є проведення довгострокового моніторингу (див. розділ 8). Хоча доказова база є дуже обмеженою, визначення показників АЛТ та ДНК ВГВ можна проводити щомісяця протягом перших 3 міс, а потім – кожні 3 міс протягом першого року для виявлення загострень важкого перебігу. Відновлення лікування рекомендовано за наявності послідовних ознак реактивації (наявність HBsAg або HBeAg, підвищення рівня АЛТ або ДНК ВГВ).

Використання ресурсів

Регулярний моніторинг АЛТ та ДНК ВГВ потребує витрат. В умовах обмеженого доступу до тестування на ДНК ВГВ, наприклад, у КНСД (особливо у сільській місцевості), для проведення моніторингу необхідним є щонайменше визначення рівнів АЛТ у сироватці крові для виявлення ризику прогресування захворювання. Проте визначення стадії та виявлення загострення захворювання у HBeAg-позитивних та HBeAg-негативних осіб вимагає не лише тестування на АЛТ у сироватці крові, а й супутнього визначення концентрацій ДНК ВГВ. НІТ (зокрема APRI) також можна використовувати для постійного оцінювання стадії захворювання печінки й виявлення ознак прогресування, але також є необхідним визначення

клінічних та інших лабораторних критеріїв (рівнів АЛТ та ДНК ВГВ) для виявлення осіб, що потребують лікування, оскільки ППР при застосуванні НІТ для виявлення осіб з цирозом печінки є низькою. Додатковими перевагами впровадження планового моніторингу щодо ГЦК поряд із стандартним моніторингом прогресування захворювання є розширення можливостей щодо виявлення розвитку цирозу печінки та ініціювання противірусної терапії для запобігання прогресуванню до ГЦК або печінкової недостатності (див. розділ 9.3).

Існує потенційна можливість надання медичної допомоги на рівні громад, а також медичними сестрами, для осіб з неактивним захворюванням та пацієнтів у стабільному стані, що перебувають на лікуванні, тоді як спеціалізована допомога спрямована на осіб з розвинутою стадією захворювання, цирозом печінки, невизначеним прогресуванням захворювання або неоднозначними показаннями до лікування. Для інтерпретації результатів лабораторних досліджень знадобиться додаткове навчання медичних працівників, якщо догляд і спостереження забезпечуватимуть не лікарі.

9.2. Моніторинг токсичності тенофовіру та ентекавіру

Рекомендації

Перед початком противірусної терапії в усіх осіб слід визначити вихідний рівень функції нирок^а та провести оцінювання ризику виникнення порушень функції нирок^б.

В осіб, що отримують довгострокову терапію із застосуванням тенофовіру або ентекавіру, слід проводити щорічний моніторинг функції нирок, а також ретельне спостереження за функцією зростання у дітей (*умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних*).

Примітка. ^аВизначення вихідного показника функції нирок включає: визначення рівня креатиніну у сироватці крові та рШКФ за допомогою формул Кокрофта–Голта або МДЗН. Онлайн-калькулятор доступний за посиланням: <http://nephron.com/cgi-bin/CGSI.cgi>. Для дітей можна використовувати формулу Шварца або подібну формулу, доступну за посиланням: <http://nephron.com/bedsidepedsnic.cgi>.

Формула Кокрофта–Голта: $\text{рШКФ} = (140 - \text{вік, роки}) \times \text{маса тіла, кг} \times 0,85$ (для жінок) / $(72 \times \text{креатинін, мг/дл})$.

Формула МДЗН: $\text{рШКФ} = 175 \times (\text{креатинін у сироватці крові})^{-1,154} \times (\text{вік})^{-0,203} \times 1,212$ (для осіб негроїдної раси) $\times 0,742$ (для жінок).

Якщо показники м'язової маси тіла є нижчими за вікові та статеві стандарти, зокрема в осіб з ВІЛ-інфекцією,¹ визначений за цими формулами показник ШКФ може призводити до недооцінювання ступеня порушення функції нирок.

^бФактори, пов'язані з підвищеним ризиком розвитку ниркової дисфункції: декомпенсований цироз печінки, $\text{CrCl} < 50$ мл/хв, похилий вік, $\text{ІМТ} < 18,5$ кг/м^2 (або маса тіла < 50 кг), неконтрольована артеріальна гіпертензія, протеїнурія, неконтрольований цукровий діабет,

прогресуючий гломерулонефрит, одночасне застосування нефротоксичних препаратів або бустованих ІІ у випадку ВІЛ, а також трансплантація паренхіматозних органів.

Вставка 9.2. Оцінювання та моніторинг функції нирок

1. За умови рШКФ <50 мл/хв або наявності факторів ризику порушення функції нирок, включаючи тривалий цукровий діабет, неконтрольовану артеріальну гіпертензію або остеопенію/остеопороз важкого ступеня, на початковому етапі слід розглянути можливість застосування ентекавіру замість тенофовіру або зменшення дози тенофовіру (див. таблицю 9.1). Застосування тенофовіру не рекомендовано у дітей віком 2-12 років або у дітей будь-якого віку з порушеннями функції нирок.
2. Необхідно уникати застосування тенофовіру при одночасному/нещодавньому застосуванні адефовіру або інших нефротоксичних препаратів (наприклад, аміноглікозидів, амфотерицину В, фоскарнету, ганцикловіру, ванкоміцину, цидофовіру) через підвищений ризик виникнення побічних реакцій щодо нирок.
3. За умови CrCl<50 мл/хв або у випадку прогресуючого зниження функції нирок під час лікування слід розглянути можливість коригування інтервалу дозування тенофовіру або переривання терапії (див. таблицю 9.1) із проведенням ретельного моніторингу щодо функції нирок.
4. Якщо терапію припинено, слід ретельно контролювати функцію печінки, оскільки повідомляли про загострення гепатиту важкого перебігу через припинення терапії, тому може знадобитися поновлення протівірусної терапії.
5. Моніторинг під час терапії із застосуванням НА може включати: використання тест-смужок для дослідження сечі щодо наявності протеїнурії та глюкозурії (за відсутності цукрового діабету або якщо рівень глюкози у крові є добре контрольованим), визначення показників креатиніну у сироватці крові, зниження показників рШКФ, фосфату у сироватці крові, співвідношення білка та креатиніну в сечі (або фракційної екскреції фосфату, за можливості), а також контролювання функції зростання у дітей, в яких застосовують тенофовір. В осіб з нормальною функцією нирок мінімальний пакет моніторингу може включати щорічне дослідження сечі із застосуванням тест-смужок та визначення рівня креатиніну для рШКФ.
6. Впродовж терапії із застосуванням НА частота моніторингу залежить від наявності факторів ризику порушення функції нирок, і вона повинна бути вищою в осіб з підвищеним ризиком.
 - Особи з високим ризиком виникнення ниркової токсичності: кожні 6 міс, якщо немає ознак погіршення. Більш ретельний моніторинг нирок необхідно проводити в осіб з CrCl<50 мл/хв.
 - Особи з низьким ризиком виникнення ниркової токсичності: плановий моніторинг функції нирок не проводять або проводять кожні 12 міс, якщо відсутні ознаки погіршення.

7. Якщо виявлено або існує підозра щодо низького рівня МЩКТ через перелом, необхідно провести відповідну консультацію.

Таблиця 9.1. Рекомендоване дозування у дорослих з порушеннями функції нирок

Рекомендоване зниження дози або інтервал дозування				
Препарат	CrCl (мл/хв) ^в			
	≥50	30–49	10–29	<10, гемодіаліз або БАПД
Тенофовір ^{а,б}	Одна таблетка 300 мг кожні 24 год (7,5 мірних ложечок порошку кожні 24 год)	Одна таблетка 300 мг кожні 48 год (або 160 мг (3 мірні ложечки) порошку кожні 24 год)	Одна таблетка 300 мг кожні 72–96 год (або 60 мг (1,5 мірної ложечки) порошку кожні 24 год)	Кожні 7 днів або одна таблетка 300 мг приблизно через 12 год після завершення діалізу (або 20 мг (0,5 мірної ложечки) порошку приблизно через 12 годин після завершення діалізу)
Ентекавір	0,5 мг один раз на добу ^г	0,25 мг один раз на добу або 0,5 мг кожні 48 год	0,15 мг один раз на добу або 0,5 мг кожні 72 год	0,05 мг один раз на добу або 0,5 мг кожні 7 днів
Ентекавір (декомпенсоване захворювання печінки)	1 мг один раз на добу	0,5 мг один раз на добу або 1 мг кожні 48 год	0,3 мг один раз на добу або 1 мг кожні 72 год	0,1 мг один раз на добу або 1 мг кожні 7 днів

Примітка. Безперервний амбулаторний перитонеальний діаліз – БАПД.

^а300 мг тенофовіру дизопроксил фумарату (TDF) еквівалентно 245 мг тенофовіру дизопроксилу або 136 мг тенофовіру.

^бТенофовір також доступний у формі гранул (33 мг/г; в упаковці 60 г) для легкого ковтання. Дозування для пероральних гранул і таблеток однакове.

^вРозраховано з використанням сухої маси тіла.

^гДля дозування менше 0,5 мг рекомендовано застосування перорального розчину. Ентекавір не рекомендовано до застосування в осіб з резистентністю до ламівудину.

9.2.1. Передумови

Тенофовір переважно виводиться нирками та має профіль побічних реакцій, що характеризується дисфункцією проксимальних тубулярних клітин. Діапазон тяжкості – від легкої нирково-канальцевої дисфункції та гіпофосфатемії з субклінічним зниженням функції нирок до класичного синдрому Фанконі та порушення клубочкової фільтрації.^{1–4} Також є повідомлення про незначне зниження показників МЩКТ при остеопенії або остеопорозі на ранніх стадіях лікування^{5–8} та, менш часто, про лактоацидоз або гепатомегалію важкого перебігу зі стеатозом, що може призвести до смертельного наслідку. Відомі фактори ризику розвитку нефротоксичності,

спричиненої тенофовіром, включають порушення функції нирок, низький рівень клітин CD4 та низьку масу тіла.^{9–11} Механізми, що лежать в основі ниркової токсичності, вивчено не до кінця, хоча відомо, що відбувається каналцева дисфункція. Генетична варіабельність у гені *MRP7* може впливати на ниркове каналцеве перенесення тенофовіру та сприяти розвитку токсичності.¹² Хоча каналцева дисфункція здебільшого є зворотною після відміни тенофовіру, наявні й повідомлення про хронічне порушення функції нирок.¹³ Здебільшого ентекавір також виводиться через нирки, але виникнення проксимальної каналцевої дисфункції є менш поширеним. На додаток до побічних реакцій під час противірусної терапії, інфекція ВГВ також може впливати на функцію нирок.^{14,15}

9.2.2. Короткий огляд доказової бази

Завдання. Метою проведення огляду доказової бази було визначення оптимального типу та частоти моніторингу токсичності у дорослих, підлітків та дітей, що проходять лікування ХГВ тенофовіром або ентекавіром. Під час проведення початкового огляду літератури не було виявлено жодних випробувань або інших досліджень з безпосереднім порівнянням результатів різних стратегій моніторингу токсичності, тому огляд було зосереджено на тривалих побічних реакціях щодо нирок, пов'язаних із застосуванням тенофовіру та ентекавіру у пацієнтів, які проходили та не проходили лікування нуклеозидами. До цього огляду увійшли вісім досліджень серед дорослих, які отримували лікування тенофовіром, з яких два включали пацієнтів з коінфекцією ВГВ/ВІЛ, а чотири дослідження було проведено серед осіб, що отримували ентекавір.^{9,16–22,24,26–32} Жодного дослідження, проведеного серед дітей, виявлено не було. Оскільки дані було отримано з неконтрольованих обсерваційних досліджень, їх якість було визначено як дуже низьку.

Жодних досліджень, в яких би порівнювали стратегії моніторингу для осіб, що отримують тенофовір, а саме – плановий моніторинг токсичності та моніторинг або цільовий моніторинг за наявності клінічної потреби, не було виявлено. За даними клінічного дослідження «Розвиток антиретровірусної терапії в Африці» (Development of AntiRetroviral Therapy in Africa) серед ВІЛ-інфікованих дорослих, спрямованого на порівняння лабораторного та клінічного моніторингу, в осіб, які отримували тенофовір, було відзначено підвищений ризик зниження показників рШКФ, але не відзначено підвищення ризику виникнення ниркової недостатності протягом 5 років (доказові дані низької якості).²³

За даними декількох проспективних досліджень було виявлено дані щодо функції нирок у період від 2-х до 5-ти років лікування тенофовіром.^{16–19,24} Загалом, у більшого відсотку (8,9%) пацієнтів відзначено підвищення рівня креатиніну у сироватці крові (зазвичай >0,5 мг/дл) протягом першого року лікування, але ці показники були нижчими протягом тривалішого періоду спостереження: 0,8% – на другий рік та відсутність – після трьох років. Через 5 років спостереження менше ніж в 1% осіб відзначено показники креатиніну у сироватці крові вище вихідних значень або зниження

рівнів CrCl₂ чи фосфату у сироватці крові.¹⁹ Серед пацієнтів із декомпенсованим захворюванням печінки в 9% пацієнтів, що отримували тенофовір протягом 48 тижнів, відзначено підвищення концентрації креатиніну у сироватці крові, але припиняли лікування нечасто.²⁰ З довгострокових (3–5 років) досліджень щодо ефективності застосування ентекавіру було отримано мало інформації щодо несприятливих результатів.^{25–31} В одному РКД у 1,6% пацієнтів, що отримували монотерапію ентекавіром, було відзначено підвищення рівня креатиніну у сироватці крові через 96 тижнів лікування.³²

Коінфекція ВГВ/ВІЛ. Частота порушень функції нирок при застосуванні тенофовіру у ВІЛ-інфікованих осіб також низька в коротко- та середньостроковій перспективі.^{9–11,14,22} І це незважаючи на високий рівень поширеності хронічних захворювань нирок (до 25% осіб, що починають АРТ, мають знижені показники рШКФ), включаючи нефропатію, пов'язану з ВІЛ.³³ За даними проспективних когортних досліджень, в яких проводили спостереження протягом п'яти років, приблизно в 3% пацієнтів відзначали підвищення рівня креатиніну у сироватці крові при помірному зниженні функції нирок (зміна рШКФ – 9,8 мл/хв/1,73 м² станом на 4,5 року), а також МЦКТ, але клінічну значущість цих побічних реакцій, особливо при тривалій терапії, ще не підтверджено.^{9,20}

До незалежних факторів ризику, що значною мірою асоціюються зі зниженням ШКФ у пацієнтів з моноінфекцією ВГВ та коінфекцією ВГВ/ВІЛ, відносять старший вік, неафриканське походження, нижчі вихідні показники ШКФ, тривалість терапії із застосуванням тенофовіру та рівень ДНК ВГВ > 2000 МО/мл.^{8–10}

Діти та підлітки. У дітей відзначали зниження МЦКТ, пов'язане із застосуванням тенофовіру, хоча незрозуміло, яким чином знижена МЦКТ може вплинути на показники зростання або підвищення ризику перелому кісток у майбутньому. У РКД із застосування тенофовіру у підлітків (від 12 до 18 років) в жодного пацієнта не було досягнуто кінцевої точки оцінювання безпечності; у 6% осіб було відзначено зниження МЦКТ хребта станом на 72 тижні.³⁴ Існує невизначеність щодо того, як найкраще визначати та контролювати токсичність щодо кісткової тканини, пов'язану із застосуванням тенофовіру у дітей. Використання двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії є неможливим за більшості умов, а також вона не виявляє остеомаліцію, проте рекомендовано проводити ретельний моніторинг зростання у дітей, що отримують лікування тенофовіром. Профіль безпечності ентекавіру у дітей узгоджується з таким при застосуванні препарату у дорослих. Повідомлень про побічні реакції щодо нирок протягом 48 тижнів у межах довготривалого дослідження ентекавіру, про які б повідомлялося в заявці до Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (U.S. FDA) (дослідження АІ463289), не було.

Дослідження для моніторингу нефротоксичності. Наявними є обмежені дані щодо оптимальних досліджень для моніторингу ниркової

токсичності, пов'язаної із застосуванням тенофовіру. За цими даними, у деяких осіб з нормальним рівнем креатиніну у сироватці крові може бути порушена функція нирок, тому надмірне покладання на абсолютні показники креатиніну у сироватці крові може призвести до застосування тенофовіру в осіб із вже наявним захворюванням нирок. Частота виявлення глюкозурії була високою також у людей без цукрового діабету, в яких було проведено біопсію для виявлення нефротоксичності тенофовіру, а також відзначено підвищений вміст креатиніну у сироватці крові, порівняно з особами, які отримували тенофовір, проте рШКФ була в межах норми; з цього випливає, що скринінг за допомогою тест-смужки на глюкозурію може бути економічно доцільним при виявленні тяжкого ураження нирок, спричиненого застосуванням тенофовіру.³⁵

9.2.3. Обґрунтування рекомендацій

Баланс переваг та ризиків

Хоча застосування тенофовіру пов'язано із ризиком нефротоксичності, гіпофосфатемії, втрати МЦКТ та остеопенії, за даними огляду доказової бази було виявлено низький ризик виникнення побічних реакцій (від 0,3 до 2,0% щодо нефротоксичності) за умови проведення тривалої терапії тенофовіром або ентекавіром, навіть серед ВІЛ-інфікованих осіб, але за відсутності факторів ризику. Групою з розробки настанови на основі обмежених даних було сформульовано умовну рекомендацію для оцінювання вихідного стану ниркової функції та класифікації вихідного ризику порушення функції нирок в осіб з моноінфекцією ВГВ; також було надано умовну рекомендацію із щорічного моніторингу функції нирок і моніторингу зростання у дітей.

Оцінювання вихідного стану. Оцінювання вихідного стану ниркової функції та класифікація вихідного ризику порушення функції нирок дозволяє як коригувати дозування тенофовіру, так і альтернативно застосовувати ентекавір у разі зниження показників рШКФ, а також виявити осіб з підвищеним ризиком розвитку порушення функції нирок для проведення ретельнішого подальшого моніторингу (тобто в осіб з декомпенсованим цирозом печінки, нирковою недостатністю ($CrCl < 50$ мл/хв), низьким ІМТ та пацієнтів старшого віку). Прямого порівняння доказових даних щодо диференційної ниркової токсичності ентекавіру та тенофовіру не проводили, але ентекавір вважають кращим варіантом для осіб із рШКФ < 50 мл/хв. ТАФ – це неактивна форма тенофовіру для перорального прийому з біологічною доступністю, що може спричинювати меншу ниркову та кісткову токсичність. За даними Зведеної настанови ВООЗ з АРТ 2013 р.,³⁶ визначення вихідного рівня креатиніну не є обов'язковою умовою для початку АРТ із застосуванням рекомендованої схеми на основі тенофовіру у ВІЛ-інфікованих осіб.

Моніторинг. В осіб, що приймали тенофовір, відзначено низьку частоту прогресування до ниркової дисфункції помірного або важкого ступеня, але наявними були лише обмежені порівняльні дані щодо доцільності та економічної ефективності планового моніторингу порівняно з відсутністю моніторингу або проведенням випадкового моніторингу в осіб

з ВГВ. Проте Група з розробки настанови вважає, що проведення моніторингу функції нирок для виявлення змін рШКФ після початку терапії тенофовіром є важливим для попередження розвитку або прогресування захворювання нирок, особливо – у КНСД, де доступ до діалізу для пацієнтів з кінцевою стадією захворювання нирок є обмеженим. В осіб з низьким ризиком ниркової токсичності рекомендовано проведення періодичного моніторингу функції нирок кожні 12 міс. Проведення посиленого моніторингу (приблизно кожні 6 міс) рекомендовано в осіб з порушенням рШКФ початкової стадії (<50 мл/хв) та у пацієнтів інших груп підвищеного ризику виникнення ниркової токсичності (тобто в осіб старшого віку, з нирковою недостатністю, тривалим цукровим діабетом чи неконтрольованою артеріальною гіпертензією, або у пацієнтів, що отримують супутню терапію із застосуванням бустованих ІІ або нефротоксичних препаратів), а також в осіб з ознаками погіршення функції нирок під час лікування. Більшість випадків каналцевої дисфункції є оборотними, тому ризик порушення функції нирок також можна знизити, якщо провести відповідне коригування дози, спираючись на моніторинг функції нирок.

Аналізи. Група з розробки настанови визнала наявність обмежених доказових даних щодо визначення тестів для використання при проведенні моніторингу захворювання нирок, особливо в умовах обмежених ресурсів. Ниркова токсичність тенофовіру зазвичай спрямована на каналці, проте тести щодо клубочкової функції адекватно не виявляють каналцеву дисфункцію, а на сьогодні відсутні інші прості тести для виявлення ниркової каналцевої токсичності. Крім того, у деяких осіб відзначають нормальний рівень креатиніну у сироватці крові, проте наявним є порушення функції нирок, тому врахування лише абсолютних показників креатиніну у сироватці крові може призвести до застосування тенофовіру в осіб з фоновим захворюванням нирок. Моніторинг може включати цілу низку тестів, зокрема на визначення креатиніну у сироватці крові (за можливості), рШКФ з використанням для розрахунку формули МДЗН, фосфату у сироватці крові та дослідження сечі із застосуванням тест-смужок щодо протеїнурії та глюкозурії. У дітей та підлітків, в яких застосовують тенофовір, слід стежити за зростанням.

Використання ресурсів

Проведення тривалого моніторингу із визначенням рівнів креатиніну та фосфату у сироватці крові, а також сканування щодо МЦКТ, збільшують витрати на догляд та лікування. Доступність тестування на креатинін у деяких регіонах може бути обмеженою, тому проведення звичайного дослідження сечі із застосуванням тест-смужок є простішою та дешевшою альтернативою у КНСД. Також існують певні проблеми щодо забезпечення відповідною лабораторною інфраструктурою та кадровими ресурсами для проведення довічної терапії та тривалого спостереження (див. розділ 12).

Прогалини у наукових дослідженнях

- Оцінювання відносних наслідків та економічної ефективності планового лабораторного скринінгу та моніторингу функції нирок в усіх осіб,

які проходять довгострокову терапію із застосуванням тенофовіру та ентекавіру, або лише у популяціях з підвищеним ризиком, а саме – з артеріальною гіпертензією чи цукровим діабетом, або в осіб, що приймають бустовані ІП.

- Розроблення та оцінювання (зокрема дослідження щодо економічної ефективності) спрощених засобів для моніторингу, а саме – комбінації розрахунку ШКФ на основі показників креатиніну у сироватці крові та дослідження сечі із застосуванням тест-смужок для виявлення осіб з найвищим ризиком виникнення токсичності при застосуванні тенофовіру.

- Дослідження з порівняння тенофовіру алафенаміду та тенофовіру дизопроксил фумарату з визначенням тривалої безпечності, ефективності та токсичності при застосуванні у популяціях з моноінфекцією ВГВ та коінфекцією ВГВ/ВІЛ.

9.3. Моніторинг гепатоцелюлярної карциноми

Рекомендації

Регулярне спостереження щодо ГЦК за допомогою УЗД черевної порожнини та аналізу на АФП кожні півроку рекомендовано:

- в осіб із цирозом печінки незалежно від віку або інших факторів ризику (*наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних*);
- в осіб із сімейним анамнезом ГЦК (*наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних*);
- в осіб віком старше 40 років (можна застосовувати нижчий віковий поріг відповідно до регіонального рівня захворюваності на ГЦК^а) без клінічних ознак цирозу печінки (або ≤ 2 бали за шкалою APRI) та з рівнем ДНК ВГВ > 2000 МО/мл (якщо доступне тестування на ДНК ВГВ) (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

Примітка. ^аПроект GLOBOCAN Міжнародного агентства з дослідження раку (IARC) (<http://globocan.iarc.fr/ia/World/atlas.html>) проводить сучасне оцінювання рівнів захворюваності, смертності та поширеності основних видів раку, зокрема ГЦК, на національному рівні для 184 країн світу. Наявним є оцінювання GLOBOCAN за 2012 р. окремо для кожної статі. Дані щодо прогнозованої поширеності на майбутні один, три та п'ять років доступні лише для дорослого населення (віком від 15 років).

9.3.1. Передумови

Хронічна інфекція ВГВ призводить до підвищеного ризику смертності від цирозу та раку печінки. За підрахунками, щороку від ГЦК помирають 650 тис. осіб.¹ В умовах обмежених ресурсів та високої поширеності ВГВ пацієнтам часто діагностують ВГВ лише тоді, коли вони вперше звертаються з ГЦК. Хоча більшість з них (80–90%) мають цироз печінки на момент встановлення діагнозу ГЦК, іноді в них може й не бути цирозу, особливо у випадках ГЦК, спричиненої ВГВ. Ще однією вагомою проблемою, пов'язаною з ГЦК, є її швидке прогресування та можливість безсимптомного перебігу із клінічним діагностуванням вже на розвинутій стадії

захворювання. Варіанти лікування ГЦК розвинутої стадії є обмеженими, а загальні показники виживаності вкрай низькі. Прогноз при ГЦК залежить від розміру та кількості пухлин, а також від основної функції печінки, і є значно кращим, якщо лікування можна розпочати на ранній стадії захворювання, коли пухлина має малий розмір. Таким чином, для виявлення ГЦК на ранній стадії необхідне спостереження (діаметр пухлини <3 см), що підвищує шанси ефективною терапії. Ефективні програми спостереження потребують можливості проведення такого лікування у випадках виявлення невеликих за розміром ГЦК у КНСД, проте слід враховувати, що доступ до трансплантації або резекції печінки залишається обмеженим навіть у країнах з високим рівнем доходів. Такі процедури включають вприскування спирту або проведення радіочастотної абляції невеликих за розміром пухлин. Сучасні способи спостереження включають проведення УЗД та/або визначення рівнів АФП, але немає єдиної думки щодо найкращої стратегії або частоти моніторингу ГЦК в осіб з ХГВ, хоча наявні дані свідчать, що проведення огляду кожні півроку дозволяє виявити ГЦК на більш ранній стадії та покращує показники виживаності.

9.3.2. Короткий огляд доказової бази

Завдання. Метою проведення огляду доказової бази було визначення найефективнішої стратегії нагляду серед осіб з ХГВ для раннього виявлення ГЦК малого розміру. Втручання включали наступні методи або комбінації методів у різних проміжках моніторингу: УЗД черевної порожнини та визначення рівнів АФП у сироватці крові з проведенням подальшого порівняння за відсутності втручань або застосування одного з цих методів скринінгу. За результатами проведеного огляду було визначено рівень смертності через ГЦК або загальної смертності, методи діагностування ГЦК, розміри пухлини та стадії ГЦК на момент виявлення (діаметр <3 або ≥ 3 см), а також економічну ефективність. Було враховано дані лише тих досліджень, в яких $\geq 50\%$ осіб відповідали визначенню ХГВ.

До огляду було включено вісім досліджень: п'ять клінічних досліджень – два РКД, проведені у Китаї,^{2,3} але їх дані повідомляли у декількох різних публікаціях,^{2,4-7} два – у Кореї^{8,9} та одне – у Канаді¹⁰ і три дослідження з економічного оцінювання – у США,¹¹ Колумбії¹² та Великобританії,¹³ а також Кокранівський огляд, проведений у 2012 р.¹⁴ У межах кожного з цих клінічних досліджень порівнювали різні методи скринінгу: визначення рівнів АФП кожні 6 міс порівняно з відсутністю втручань;³ проведення УЗД та визначення рівнів АФП кожні 6 міс порівняно з визначенням рівнів АФП кожні 6 міс;¹⁰ проведення УЗД та визначення рівнів АФП кожні 6 міс порівняно з відсутністю втручань;² проведення УЗД та визначення рівнів АФП кожні ≤ 6 міс порівняно з проведенням УЗД та визначенням рівнів АФП кожні > 6 міс.⁸ Загалом було проведено обмежену кількість досліджень з порівнянь для кожного методу скринінгу, й до жодного з них не було включено дітей, вагітних жінок або осіб з коінфекцією ВГВ/ВІЛ. Більшість учасників досліджень були чоловіками. Загальну якість доказових даних визначили як низьку або дуже низьку.

Підходи до скринінгу на ГЦК. За виявленими даними відзначено вплив на показники смертності від ГЦК при застосуванні методу УЗД та визначення рівнів АФП кожні 6 міс порівняно з відсутністю втручань (ВР 0,57; 95% ДІ: 0,37-0,89) або методу УЗД та визначення рівнів АФП кожні ≤ 6 міс порівняно з >6 міс (ВР 0,63; 95% ДІ: 0,40-0,98), але такий вплив не відзначено при порівнянні визначення рівнів АФП кожні 6 міс та відсутності втручань. Крім того, показники 5-річної виживаності свідчать про доцільність проведення скринінгу кожні 6 міс порівняно з відсутністю втручань (31,4 проти 23,3%; $p=0,026$). Хоча статистично значущої різниці щодо кількості виявлених нових випадків ГЦК не було, спостерігали більш ранню діагностику ГЦК – на ранній стадії та з пухлинами меншого розміру (діаметром <3 або <5 см) – при застосуванні скринінгу з використанням методу УЗД та визначенням рівнів АФП кожні 6 міс (ВР 11,2; 95% ДІ: 6,73-18,72) або кожні >6 міс (ВР 2,13; 95% ДІ: 1,42-3,18), а також при використанні лише визначення рівнів АФП кожні 6 міс порівняно з відсутністю втручань. За даними обсерваційного дослідження також відзначено, що скринінг на АФП кожні 6 міс є ефективним методом виявлення більшості пухлин ГЦК на резектабельній стадії, що значною мірою сприяє підвищенню показників виживаності¹⁵ порівняно з відсутністю втручань. За даними систематичного огляду, опублікованого після завершення цього огляду,¹⁶ було виявлено два додаткових обсерваційних дослідження^{17,18} – в одному порівнювали УЗД та скринінг на АФП з відсутністю втручань,¹⁷ а в іншому – УЗД та відсутність скринінгу.¹⁸ В обох дослідженнях відзначено загальну перевагу застосування скринінгу з огляду на вплив щодо показників виживаності порівняно з відсутністю скринінгу, що відповідає висновкам основного огляду. З трьох досліджень щодо економічного оцінювання¹¹⁻¹³ у двох було виявлено, що скринінг кожні 6 міс із визначенням як рівня АФП, так і проведенням УЗД, є найбільш економічно ефективною стратегією.^{12,13} За даними третього дослідження, що проводили у сільській місцевості на Алясці, застосування УЗД в осіб з підвищеним рівнем АФП буде менш витратним та більш економічно ефективним порівняно з проведенням УЗД кожні 6 міс в усіх пацієнтів.¹¹

Особи, що потребують скринінгу на ГЦК. Основні доказові дані щодо факторів ризику (або комбінацій цих факторів), характерних для розвитку ГЦК (див. розділ 5, таблицю 5.1), було отримано з дослідження великої популяційної когорти REVEAL-HBV, проведеного у Тайвані,¹⁹⁻²³ а також декількох інших проспективних²⁴⁻²⁸ та ретроспективних когортних досліджень,²⁹⁻³¹ досліджень серед пацієнтів з коінфекцією ВГВ/ВІЛ³² та одного систематичного огляду.³³ За даними цих досліджень, до найважливіших факторів ризику розвитку ГЦК відносять цироз печінки, HBeAg-позитивний статус, постійно високі показники ДНК ВГВ, наявність ГЦК у сімейному анамнезі, вік >40 років (як непрямий маркер, що відображає тривалість інфекції та ступінь акумульованого ушкодження печінки), показники АЛТ >45 ОД/л, а також наявність коінфекції ВІЛ та ВГС. Порівняно з групами осіб віком до 40 років, у когорті REVEAL в осіб віком

40-49 років ВР ГЦК становив 3,6 (2,0-6,4), в осіб 50–59 років – 5,1 (2,0-8,9) та в осіб віком старше 60 років – 8,3 (4,6-15,0); в HBeAg-позитивних осіб ВР ГЦК становив 4,3 (3,2-5,9) (див. розділ 5, таблицю 5.1).²² Крім того, відзначено послідовне та лінійне зростання частоти виникнення ГЦК в осіб з вихідним рівнем ДНК ВГВ >10 000 копій/мл (2000 МО/мл) незалежно від наявності цирозу печінки. Особи з наявністю ГЦК у сімейному анамнезі мають втричі вищий ризик, він ще підвищується у HBeAg-позитивних осіб (коефіцієнт ризику (далі – КР) 45,52; 95% ДІ: 22,9-90,6) (таблиця 9.2).²² До інших факторів, пов'язаних з підвищеним ризиком розвитку ГЦК, слід віднести етнічну приналежність (вищий ризик розвитку ГЦК у людей африканського або азійського походження), тривалість інфекції (вищий ризик в осіб з інфекцією, набутою у перинатальному/неонатальному періоді та дитячому віці), наявність генотипу С та мутацій основного промотора (core promoter mutants), а також куріння, зловживання алкоголем та наявність цукрового діабету в анамнезі.

Були розроблені калькулятори ризику, які дають просту у використанні формулу прогнозування ризику розвитку ГЦК на основі моделей,^{34–36} які включають вік, стать, показники альбуміну, білірубину та АЛТ, HBeAg-статус, рівні ДНК ВГВ та наявність цирозу печінки. Ці моделі були отримані в основному з проспективних когортних досліджень серед азійських пацієнтів і широко не валідувалися серед пацієнтів інших рас. Якість доказових даних було визначено як високу та помірну (через неточність або обмеження в оцінюванні результатів). Більш обмежені дані було отримано для пацієнтів з коінфекцією ВГВ/ВІЛ, але низька кількість клітин CD4+ та більш тривалий незначальний рівень РНК ВІЛ асоціювалися з підвищеним ризиком розвитку ГЦК.

Таблиця 9.2. Сукупна захворюваність на ГЦК залежно від її наявності у сімейному анамнезі, вихідного рівня ДНК ВГВ та HBeAg-статусу²²

	Сукупна захворюваність (%)	Скоригований КР (95% ДІ)
Відсутність ГЦК у сімейному анамнезі	7,5	Референтні значення
Наявність ГЦК у сімейному анамнезі	15,8	2,46 (1,63-3,72)
Відсутність ГЦК у сімейному анамнезі, ДНК ВГВ <10 000 копій/мл	2,5	Референтні значення
HBeAg-позитивний статус, наявність ГЦК у сімейному анамнезі	40,0	45,52 (22,86-90,63)
HBeAg-позитивний статус, відсутність ГЦК у сімейному анамнезі	19,1	13,91 (9,31-20,77)
HBeAg-негативний статус, наявність ГЦК у сімейному анамнезі, ДНК ВГВ >10 000 копій/мл	17,6	9,90 (4,52-21,37)

	Сукупна захворюваність (%)	Скоригований КР (95% ДІ)
НВеАg-негативний статус, відсутність ГЦК у сімейному анамнезі, ДНК ВГВ > 10 000 копій/мл	10,3	4,43 (3,02-6,50)
НВеАg-негативний статус, наявність ГЦК у сімейному анамнезі, ДНК ВГВ < 10 000 копій/мл	5,4	Незначний

Примітка. Усі дані отримано у НВsАg-позитивних осіб з ХГВ.

9.3.3. Обґрунтування рекомендацій

Баланс переваг та ризиків

Підходи до скринінгу. Загалом дані РКД та досліджень з економічного оцінювання свідчать про переваги поєднання при проведенні моніторингу методів УЗД та визначення рівнів АФП приблизно кожні 6 міс порівняно з відсутністю моніторингу для виявлення ГЦК на ранніх стадіях, що призводить до покращення загальних показників виживаності внаслідок більш раннього початку потенційно ефективних методів лікування. Група з розробки настанови також вважає, що загальні переваги проведення скринінгу в осіб з ХГВ, що мають високий ризик виникнення ГЦК, переважають над потенційним ризиком. В осіб з ХГВ розвиток ГЦК відзначають у середньому або пізньому дорослому віці, а смертність від ГЦК призводить до виснаження медичних ресурсів та нанесення шкоди виробничій діяльності у КНСД, де поширена інфекція ВГВ. ГЦК зазвичай має «тихий» перебіг, поки не з'являються симптоми (зазвичай, коли пухлина велика, діаметром понад 10 см), а в осіб з розвинутою стадією, наявністю симптоматичних пухлин та печінковою недостатністю прогноз надзвичайно поганий. Додаткові переваги впровадження планового моніторингу щодо ГЦК поряд із стандартним моніторингом прогресування захворювання полягають у тому, що це надає додаткову можливість виявлення цирозу печінки й призначення протівірусної терапії для запобігання прогресуванню до ГЦК або печінкової недостатності (див. розділ 9.1). Проте Група з розробки настанови визнала, що спостереження буде ефективним для покращення показників виживаності лише у тому випадку, якщо КНСД також впровадять стратегії лікування ГЦК невеликого розміру (наприклад, метод абляції, вприскування спирту, гемоемболізація або резекція), а також застосування протівірусної терапії та ведення ускладнень вираженого захворювання печінки. На сьогодні у КНСД дуже обмежений доступ до таких втручань. Протівірусна терапія знижує ризик розвитку ГЦК³⁷ та має позитивні наслідки навіть в осіб з ГЦК, включаючи зниження ризику виникнення рецидиву після лікування ГЦК, зменшення некротичного запалення та зниження ризику декомпенсації печінки.

До потенційних ризиків скринінгу слід віднести отримання хибнопозитивних результатів при визначенні рівнів АФП та виявлення за

допомогою УЗД невеликих уражень, що не є пухлинами, – регенеративних вузликів печінки з цирозом, що можуть і не перерости у злоякісну ГЦК. Це призводить до непотрібних і дорогих втручань та створює незручності, пов'язані з відвідуваннями лікаря. Також слід дотримуватись певного компромісу щодо періодичності проведення скринінгу: якщо інтервали занадто довгі – це може затримати виявлення ГЦК, особливо в осіб без цирозу печінки; якщо спостереження за ГЦК проводити частіше – це призведе до підвищення витрат на встановлення одного діагнозу.

Особи, що потребують скринінгу. За доказовими даними проспективних досліджень, до найважливіших факторів ризику розвитку ГЦК (асоційованими з приблизно вчетверо підвищеним ризиком) належать цироз печінки, HBeAg-позитивний статус та наявність у сімейному анамнезі ГЦК. Більшість осіб (80–90%) на момент діагностування ГЦК також мали цироз печінки, тому Група з розробки настанови рекомендувала розглядати пацієнтів з цирозом печінки, а також осіб з наявністю ГЦК у сімейному анамнезі, як групи найвищого ризику, що потребують проведення скринінгу. Хоча вік >40 років асоційований з підвищеним ризиком розвитку ГЦК в азійських популяціях, Група з розробки настанови вважає, що оптимальний вік для початку моніторингу щодо ГЦК однозначно не можна визначити, оскільки захворюваність на ГЦК у різних вікових групах залежить від регіону, зокрема наявність ГЦК відзначають у людей молодшого віку в африканській популяції порівняно з азійською (див. <http://globocan.iarc.fr/ia/World/atlas.html>, IARC GLOBOCAN). Таким чином, певного вікового порогу для проведення скринінгу встановлено не було.

Використання ресурсів та впровадження рекомендацій

Щоб спостереження ефективно сприяло підвищенню показників виживаності, необхідною є можливість проведення лікування ГЦК малих розмірів. Це включає доступ до експертного досвіду абляції, гемоемболізації або резекції (та трансплантації), а також лікування виражених захворювань печінки та проведення противірусної терапії для запобігання розвитку ГЦК або рецидиву пухлин після резекції. Необхідним є інтегрування спостереження за ГЦК до вже наявного моніторингу щодо прогресування захворювання, відповіді на лікування та токсичності в осіб, що проходять противірусну терапію. Також знадобиться проведення додаткового навчання щодо використання та професійної інтерпретації ультразвукової візуалізації при виявленні ГЦК малих розмірів.

Прогалини у наукових дослідженнях

- Вивчення природного перебігу та визначення факторів ризику (включаючи вік) й порогових значень для виявлення ГЦК в африканських популяціях шляхом проведення проспективних когортних досліджень у країнах Африки на південь від Сахари.

- Проведення додаткових РКД щодо безпосереднього порівняння різних стратегій нагляду за ГЦК, особливо у країнах Африки на південь від Сахари.

- Оцінювання недорогих стратегій лікування, включаючи вприскування спирту при ГЦК малих розмірів, у КНСД.
- Оцінювання впливу терапії НА на показники виживаності без рецидиву пухлин після резекції або абляції ГЦК малих розмірів.

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis B 2017

Лікування окремих груп пацієнтів з ВГВ-інфекцією

Пацієнти з ВІЛ-коінфекцією

Клінічні рекомендації

- Усі ВІЛ-інфіковані пацієнти з ВГВ-коінфекцією повинні почати АРТ, незалежно від кількості клітин CD4 (рівень доказів II-2, оцінка рекомендації 1).
- ВІЛ/ВГВ коінфіковані пацієнти повинні отримувати схему АРТ на основі TDF або TAF (рівень доказів I для TDF, II-1 для TAF, оцінка рекомендації 1).

Європейські та американські рекомендації щодо лікування ВІЛ-інфікованих пацієнтів рекомендують розпочати АРТ для пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/ВГВ незалежно від кількості клітин CD4 через підвищений ризик розвитку фіброзу, цирозу та ГЦК.^{157,158} Усі особи з коінфекцією ВІЛ/ВГВ повинні отримувати АРТ, включаючи TDF або TAF, які мають противірусну активність проти ВІЛ та ВГВ. Необхідно уникати припинення лікування АРТ із застосуванням TDF або TAF у пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/ВГВ через високий ризик декомпенсації після реактивації ВГВ гепатиту. При прийомі АРТ необхідно ретельно контролювати токсичність препаратів (функції нирок та печінки, щільність кісток). Застосування ETV є альтернативним лікуванням ВГВ, проте немає вираженого ефекту проти ВІЛ.¹⁵⁷ На сьогодні існує недостатньо даних щодо використання TAF у пацієнтів із коінфекцією ВІЛ/ВГВ. У 72 пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/ВГВ із стабільним пригніченням ВІЛ та ДНК ВГВ, зміна АРТ з TDF на режим лікування із застосуванням TAF, підтримувала пригнічення ВІЛ та ВГВ у 90% пацієнтів, зі збереженням кращих параметрів ШКФ та показників щільності кісткової тканини.¹⁵⁹ Особи з цирозом печінки та низьким рівнем CD4 вимагають ретельного спостереження протягом перших місяців після початку АРТ, щоб не пропустити синдром відновлення імунітету та подальшу декомпенсацію печінки внаслідок сильного підвищення печінкових ферментів.¹⁵⁸ Через те, що монотерапія із застосуванням TDF, TAF і, можливо, також з ETV, може спричинити появу ВІЛ резистентної мутації, усі HBsAg-позитивні пацієнти повинні пройти перевірку на ВІЛ до того як будуть застосовані ці препарати для лікування інфекції ВГВ.

Пацієнти з коінфекцією ВГД

Клінічні рекомендації

- Для пацієнтів з компенсованим цирозом печінки, інфікованих ВГВ та ВГД, рекомендованим є застосування PegIFN α протягом щонайменше 48 тижнів (рівень доказів I, оцінка рекомендації 1).

- Для пацієнтів з ВГД/ВІЛ коінфекцією з триваючою реплікацією ДНК ВГВ слід розглядати застосування НА (рівень доказів II-2, оцінка рекомендації 1).
- Прийом PegIFN α можна продовжити після 48-го тижня незалежно від відповіді на лікування, якщо він добре переноситься (рівень доказів II-2, оцінка рекомендації 2).

На сьогодні, PegIFN α є єдиним доступним ЛЗ, ефективність якого доведена при хронічній ВГД-інфекції.¹⁶⁰ Дослідження, при яких застосовують PegIFN α , показали, що рівень вірусологічної відповіді на лікування становить приблизно 17-47%.¹ Водночас, через 24 тижні після припинення лікування негативна РНК ВГД була визначена лише приблизно у 25% пацієнтів, а пізні рецидиви реплікації ВГД після 24-го тижня після припинення терапії траплялися більш ніж у 50% пацієнтів, які реагували на терапію, що заперечує концепцію СВВ при коінфекції ВГД/ВГВ.¹⁶¹ Отже, для всіх HBsAg-позитивних пацієнтів рекомендується тривалий подальший РНК ВГД моніторинг. Зникнення HBsAg може відбутися приблизно у 10% пацієнтів, які приймали PegIFN α , і може сприйматися в якості маркера одужання від ВГД-інфекції.^{161,162}

Було проведено низку досліджень, в яких вивчався вплив продовження лікування на його ефективність.^{163,164} Проте наразі недостатньо переконливих доказів для підтвердження того, що цей підхід є ефективним для більшості пацієнтів з хронічною ВГД-інфекцією. Через 24 тижні після завершення терапії із застосуванням PegIFN α , окремо або в комбінації з TDF, що тривала 96 тижнів у 36-39% пацієнтів, які демонстрували відповідь під час лікування, спостерігалися рецидиви.¹⁶⁵

Вірогідність тривалої відповіді на PegIFN α може бути певною мірою оцінена за допомогою визначення РНК ВГД та HBsAg на 12-му і 24-му тижні.^{164,166-169} Однак, не рекомендується передчасне припинення застосування PegIFN α на цьому етапі, якщо лікування добре переноситься, оскільки негативні прогностичні значення цих маркерів є не достатньо показовими і у пацієнтів, в яких була відсутня рання вірусологічна відповідь, може виникнути пізня реакція на лікування. Крім того, довгострокові повторні дослідження показують, що саме терапія на основі IFN α впливає на зменшення ймовірності прогресування захворювання; водночас це може бути базою для розробки нових критеріїв ефективності терапії.^{162,170}

Застосування НА і рибавіріну не продемонструвало суттєвого впливу на рівень РНК ВГД.¹ Хоча ВГД часто є домінуючим вірусом при ВГВ/ВГД інфекції, значну активність ВГД та ВГВ, включаючи зміну домінуючого вірусу, можна спостерігати протягом природної динаміки цієї хронічної коінфекції.¹ Лікування НА рекомендується для тих пацієнтів, у яких рівень ДНК ВГВ постійно перевищує 2,000 МО/мл, і може бути розглянуто з метою блокування залишкової реплікації ВГВ в осіб із вираженим захворюванням печінки. Для пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки не слід використовувати PegIFN α і такі пацієнти повинні розглядатися як кандидати

для трансплантації печінки. Необхідно розглянути застосування НА для всіх пацієнтів з декомпенсованим захворюванням, якщо виявлена ДНК ВГВ.

Пацієнти з конфекцією ВГС

Клінічні рекомендації

- Лікування ВГС за допомогою препаратів прямої противірусної дії (далі – ПППД) може спричинити реактивацію ВГВ. Пацієнти, які відповідають стандартним критеріям лікування ВГВ, повинні отримувати НА (рівень доказів II, оцінка рекомендації 1).
- HBsAg-позитивні пацієнти, які проходять терапію ПППД, повинні одночасно отримувати профілактику з використанням НА до 12 тижня після закінчення терапії ПППД та перебувати під ретельним наглядом (рівень доказів II-2, оцінка рекомендації 2).
- HBsAg-негативні, анти-HBc-позитивні пацієнти, які проходять курс лікування із використанням ПППД, повинні перебувати під наглядом щодо реактивації ВГВ у випадку підвищення рівня АЛТ (рівень доказів II, оцінка рекомендації 1).

У пацієнтів з хронічною ВГВ-інфекцією, ВГС-коінфекція прискорює прогресування захворювання печінки та підвищує ризик виникнення ГЦК.^{1171,172} Тому всі пацієнти з ХГВ повинні пройти обстеження як на ВГС, так і на інші віруси, що передаються через кров.^{1,171,173}

З появою ефективної терапії ПППД швидко збільшується доступ до лікування ВГС. Частота отримання СВВ на лікування ВГС у пацієнтів із коінфекцією ВГВ/ВГС є аналогічною лікуванню пацієнтів з моноінфекцією ВГС.¹⁷³ Існує потенційний ризик реактивації ВГВ під час терапії із застосуванням ПППД або після кліренсу ВГС. Слід зазначити, що більшість пацієнтів із коінфекцією ВГВ/ВГС та вираженим захворюванням печінки повинні проходити лікування від ВГВ. Після серії звітів про випадки захворювання, Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (U.S. FDA) оприлюднило попередження щодо ризику реактивації ВГВ у деяких пацієнтів, які отримували лікування із застосуванням ПППД проти ВГС. Було виявлено 24 випадки реактивації ВГВ у пацієнтів із коінфекцією ВГВ/ВГС, які отримували ПППД у період з листопада 2013 р. по липень 2016 р.¹⁷⁴⁻¹⁷⁷ Останні дані підтверджують ризик реактивації ВГВ, що пов'язаний з терапією ПППД. В одній публікації, із 103 пацієнтів з ВГВ (HBsAg-негативні, анти-HBc-позитивні), які проходили терапію ПППД, у жодного не спостерігалось реактивації ВГВ.¹⁷⁸ В іншій публікації, у 3-ох з 10-ти пацієнтів з HBsAg зафіксовано реактивацію ВГВ.

Із 327 пацієнтів, які отримували терапію із застосуванням ПППД, у 124 було визначено наявність анти-HBc без будь-яких клінічних або вірусологічних ускладнень.¹⁷⁹

Гострий гепатит В

Клінічні рекомендації

- Більше 95% дорослих з гострим гепатитом В (далі – ГГВ) не потребують спеціального лікування, тому що вони спонтанно повністю одужують (рівень доказів II-2, оцінка рекомендації 1).

- Лише пацієнтів з важким ГГВ, для яких характерні коагулопатія або зтяжний перебіг захворювання, слід лікувати із застосуванням НА і розглядати, як кандидатів на трансплантацію печінки (рівень доказів II-2, оцінка рекомендації 1).

Для хворих із ГГВ основна мета лікування полягає у тому, щоб запобігти виникненню ризику гострої або підгострої печінкової недостатності. Поліпшення якості життя шляхом зменшення симптомів, пов'язаних з захворюванням, а також зниження ризику хронічної хвороби, можна також вважати відповідними цілями лікування. Без противірусної терапії більш ніж у 95% дорослих гостра ВГВ-інфекція завершиться видужанням, включаючи сероконверсію (появою анти-НВs). Потенційно небезпечним для життя станом є важкий або фульмінантний ГГВ. Характеристиками важкого ГГВ є: коагулопатія (більшість досліджень визначають це як міжнародне нормалізоване співвідношення [INR] >1,5), або зтяжний перебіг (тобто, постійні симптоми або помітна жовтяниця протягом >4 тижнів), або ознаки гострої печінкової недостатності.^{107,180} Незважаючи на відсутність РКД, кілька когортних досліджень вказують на те, що рання противірусна терапія з використанням сильнодіючих НА може запобігти розвитку гострої стадії печінкової недостатності, яка, водночас, може призвести до потреби у трансплантації печінки або смерті.^{107,181} Однак такий ефект не спостерігається, якщо противірусна терапія починається на пізній стадії важкого перебігу ГГВ у хворих з уже вираженою гострою печінковою недостатністю та печінковою енцефалопатією.¹⁸² Можливим є використання TDF, ETV або навіть LAM. Дані ретроспективного дослідження, проведеного у Гонконзі, свідчать про вищий рівень короткострокової смертності у пацієнтів з різким загостренням ХГВ після лікування ETV у порівнянні з попередніми даними щодо лікування із застосуванням LAM.¹⁸³ Існує велика кількість даних щодо безпечності використання TDF, ETV або LAM при ГГВ з важким перебігом.^{181,184} Застосування TAF також має бути ефективним, однак зараз немає даних про використання TAF при важкому перебігу ГГВ. Можливість використання глюкостероїдів при важкому перебігу ГГВ підтверджується більш ранніми дослідженнями, проте у них, переважно, не було включено використання сучасних противірусних препаратів.¹⁸⁵ Лікування гострої печінкової недостатності та показання до трансплантації печінки детально обговорюються в окремих керівництвах EASL з клінічної практики.^{151,180} Раннє застосування НА не підвищує ризику виникнення хронічного захворювання;^{181,186} насправді, дані спостережень, отриманих під час когортного комплексного дослідження навіть свідчили про зниження коефіцієнта хронічних захворювань, якщо лікування було розпочато протягом 8 тижнів після виявлення ГГВ у пацієнтів із генотипом А.¹⁸⁷

Діти

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis B 2017**Клінічні рекомендації**

- У дітей захворювання, як правило, розвивається повільно, внаслідок чого більшість дітей не відповідають стандартним критеріям терапії. Таким чином, рішення щодо початку лікування має дуже уважно розглядатися (рівень доказів II-3, оцінка рекомендації 1).
- У дітей та підлітків, які відповідають критеріям лікування, можуть застосовуватися ETV, TDF, TAF та PegIFN α (рівень доказів II-2, оцінка рекомендації 2).

У більшості дітей хронічна ВГВ-інфекція протікає безсимптомно, однак існує ризик серйозних клінічних ускладнень протягом життя. Після того, як ВООЗ рекомендувала запровадити глобальну вакцинацію проти гепатиту В, захворюваність на ВГВ у дітей знизилася у всьому світі.¹⁸⁸ Питання щодо показань до лікування існують також і серед дитячої популяції, що посилюється підвищеною вимогою до безпеки і таким чином екстраполяція стратегій лікування для дорослих на дітей може виявитися непридатною. Показання до лікування повинні бути ретельно оцінені,¹ а також враховані інші супутні (коморбідні) захворювання, такі, наприклад, як неалкогольне жирове захворювання печінки. Загалом, консервативний підхід є обґрунтованим. Спільне керівництво EASL-ESPHAGN містить детальний відповідний аналіз.^{189,190}

IFN α , LAM, ADV, ETV або TDF були оцінені щодо безпечності та ефективності для дітей порівняно з дорослими.^{1,190} У дослідженні, яке включало підлітків від 12 до <18 років, із HBeAg-позитивним та HBeAg-негативним ХГВ, при застосуванні TDF протягом 72 тижнів, порівняно з плацебо, було досягнуто значно вищих показників вірусологічної відповіді (ДНК ВГВ <400 копій/мл: 89% проти 0%, $p < 0,001$) та нормалізації АЛТ (74% проти 31%, $p < 0,001$), але аналогічно з низькими показниками кліренсу HBeAg. TDF виявився безпечним і у жодного пацієнта не розвинулася резистентність. Ще одне недавнє дослідження застосування ETV у підлітків, які мали рівень АЛТ в межах норми (<30 МО/л), не підтвердило поліпшення показників сероконверсії HBeAg.^{188,189,191} Застосування ETV також досліджувалося у дітей віком 2-12 років.¹⁹²

Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

Кого і коли лікувати

При прийнятті рішення щодо лікування необхідно враховувати легкий перебіг хвороби в дитячому віці, ризик прогресування захворювання в більш пізньому віці, розвиток тяжких ускладнень у деяких дітей з невиявленою

хворобою, ефективність поточних противірусних препаратів, їх побічні ефекти, і обмежене число препаратів, дозволених до застосування в цій віковій групі.

Необхідність лікування має бути перевірена при кожному наступному візиті, щоб почати лікування противірусними препаратами при перших ознаках ушкодження печінки (С2). Діти з ХГВ повинні проходити медичний огляд і вимірювання рівня сироваткової АЛТ і НВеАg/ анти-НВеАg кожні 6 місяців (С1). У НВеАg-позитивних пацієнтів з постійно підвищеним рівнем АЛТ, їх рівні повинні контролюватися кожні 3 місяці протягом не менше одного року (В1). У НВеАg-негативних пацієнтів, АЛТ і рівні ДНК ВГВ слід вимірювати кожні 4 місяці протягом першого року, щоб виключити НВеАg-негативний гепатит. Після підтвердження статусу неактивного носія (нормальна АЛТ і ДНК ВГВ <2 000 МО/мл), пацієнти повинні контролюватися кожні 6 місяців (В1). Загальний аналіз крові і функціональні проби печінки слід проводити щорічно (С1). Спостереження за ГЦК за допомогою УЗД печінки повинно проводитися кожні 6-12 місяців, залежно від стадії фіброзу.¹⁹⁰ Незважаючи на широке використання α -фетопротеїну (АФП), за останніми даними, недостатньо чутливий і специфічний для ефективного спостереження.^{191, 192} Термін подальшого спостереження виправданий навіть для неактивних носіїв через ризик розвитку цирозу, ГЦК і реактивації ВГВ-інфекції, з серореверсією в НВеАg-позитивний статус або прогресуванням в НВеАg-негативний гепатит (С1).^{49,58}

В даний час, рішення про початок лікування ґрунтується на рівні АЛТ (який відображає поточне ушкодження печінки), НВеАg-позитивності, рівні ДНК ВГВ, гістології печінки, випадки ГЦК в сімейному анамнезі, супутніх хвороб печінки та анамнез лікування пацієнта.

Верхня межа норми (ВМН) для рівнів АЛТ в педіатричному віці ще не встановлена, рекомендується розглядати противірусну терапію, якщо рівень АЛТ більш ніж в 1,5 рази більше лабораторної ВМН або більше 60 МО/л (значення використовується як критерій включення в трьох найбільших дослідженнях у дітей),⁵⁹⁻⁶¹ залежно від того, яке із значень нижче (С2).⁹ Пацієнти з більш низьким рівнем трансаміназ мають менше шансів для досягнення серологічної реакції.^{59,60} Більш низький пороговий рівень у великих педіатричних когорт може бути використаний у подальших дослідженнях, щоб уникнути недооцінки ушкодження печінки, але такий підхід може призвести до зниження загального рівня серологічної відповіді та збільшення потреби в тривалій терапії хворих зі вірусологічною відповіддю, що має місце на фоні підтримуючої терапії, під дією противірусних препаратів.⁶²

Слід розглядати противірусні препарати для дітей з підвищеними рівнями АЛТ протягом принаймні 6 місяців (12 місяців, у НВеАg-негативних пацієнтів), щоб уникнути лікування пацієнтів, у яких відбувається спонтанна сероконверсія (С1).

При високому рівні АЛТ, важлива оцінка рівня ДНК ВГВ в сироватці крові, оскільки високі показники ДНК ВГВ вимагатимуть противірусного

лікування, в той час як низькі рівні слід досліджувати додатково щоб виключити інші причини захворювання печінки. Однак, граничний показник ДНК ВГВ ще не був визначений для дітей. Оскільки швидкість реплікації ВГВ у молодих пацієнтів вища, ніж у дорослих, деякі автори використовують показник 20 000 МО/мл.^{7,63} Тим не менш, низькі значення були пов'язані з прогресуючою хворобою печінки у дорослих, і всі керівні принципи для лікування дорослих пацієнтів використовують 2 000 МО/мл як більш надійний граничний показник.^{6,8} Судячи з усього, цей показник підходить також і для дітей (С1).

У пацієнтів старших 40 років, протівірусне лікування рекомендується при ізольованому високому вірусному навантаженні, оскільки це незалежний фактор ризику для цирозу печінки та ГЦК.^{42,43} Дані, що підтверджують такий підхід у дітей, відсутні. Тому, перш ніж розглядати лікування, рекомендується провести гістологічну оцінку ступеня запалення і стадії фіброзу, тому відповідь на наявні в даний час протівірусні препарати у дітей є частковою і обмежується конкретними підгрупами (А1). Відповідь на обидва інтерферони (ІФН) - α і НА найбільш вірогідна при, принаймні, помірному некрозапаленні або помірному фіброзі за даними гістології печінки (А1).^{59,64} Хоча користь від лікування не була встановлена у дітей з помірним запаленням або фіброзом, випадки ГЦК в сімейному намнезі можуть означати потребу в лікуванні навіть у дітей з легкими гістологічними змінами, оскільки вони знаходяться в групі підвищеного ризику розвитку ГЦК (В2).⁴

Неінвазивні методи оцінки ступеня фіброзу печінки, такі як Фіброскан, хоча вони досі не повною мірою затверджені, можуть виявитися корисними, щоб уникнути біопсії печінки, особливо протягом періоду спостереження.^{8, 162–165} Тим не менше, немає достатніх даних використання у дітей, і в даний час ці неінвазивні методи не можуть замінити біопсію печінки для вибору лікування дитини чи підлітка з ХГВ, оскільки ці методи оцінюють більше фіброз, ніж некрозапальну активність (С2).

Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

Протівірусне лікування з НА повинно бути розпочато у ВГВ-інфікованих дітей, які перенесли трансплантацію печінки, або у реципієнтів трансплантатів від анти-НВсAg-позитивних донорів для запобігання або лікування рецидивуючої інфекції ВГВ (С1). Профілактична анти-ВГВ терапія також повинна бути почата у НВсAg-позитивних пацієнтів, які отримуватимуть імуносупресію або цитотоксичне лікування, оскільки вона знижує ризик захворюваності та летальності, пов'язаної з реактивацією ВГВ (В1).⁶⁵ Діти з цирозом печінки; гломерулонефритом, пов'язаним з ВГВ; або коінфекцією ВГД, ВГС та ВІЛ, мають підвищений ризик швидкого прогресування хвороби печінки. Лікування може принести користь таким

пацієнтам, навіть якщо рівні АЛТ, ДНК ВГВ, і гістологія печінки не відповідають критеріям, перерахованим вище (С2).

Якщо за допомогою противірусного лікування вдалося досягти повного контролю над кількістю вірусів (тобто, анти-НВsAg-сероконверсія), оптимальним буде лікування дітей, стійких до ВГВ, щоб домогтися продукції нейтралізуючих антитіл до настання ускладнень. Було з'ясовано, що діти, у яких спостерігається нормальний або помірно підвищений рівень АЛТ і високе вірусне навантаження, не реагують на ізольоване лікування інтерфероном^{59, 60, 66–68} і не є хорошими кандидатами для поточної терапії НА через ризик розвитку противірусної резистентності.⁶⁹

«Hepatitis B (chronic) Diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people and adults, NICE 2013»

Діти і молоді люди із хворобою печінки на фоні ХГВ

30. Запропонуйте противірусне лікування, якщо є докази вираженого фіброзу (стадія за METAVIR >F2 або стадія за Ishak ≥ 3) або відхилені від норми рівні АЛТ (≥ 30 для чоловіків і ≥ 19 для жінок) за результатами 2-х послідовних вимірювань, проведених з інтервалом в 3 місяці один від одного.

«Hepatitis B (chronic) Diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people and adults, NICE 2013»

Неінвазивні методи оцінки фіброзу печінки пов'язані з більш низькою вартістю, мінімальним дискомфортом пацієнта і відсутністю летальності чи хворобливості. Тим не менш, вони менш точні, ніж біопсія печінки. Помилковий діагноз призведе до призначення непотрібного противірусного лікування. Останнє складає велику вартість (близько £ 500 000 для повнолітньої молодої особи), що призведе до зниження якості життя і ризиків, пов'язаних з вагітністю, в той час як за пацієнтом бажано було б спостерігати і необхідність в лікуванні могла не виникнути.

Дані щодо використання неінвазивних тестів у дітей відсутні і ГРН зазначила, що вирішальним дослідженням у дітей є біопсія печінки. Тим не менш, була висловлена думка, що не кожна дитина/молода особа потребує біопсії до початку лікування, особливо діти/молоді особи, які пройшли від фази імунної толерантності до фази імунного очищення; у цих пацієнтів лікування може бути розпочато на основі віремії, що триває, при збільшених рівнях активності АЛТ.

За цих причин рекомендації щодо проведення біопсії для дітей і молодих людей передбачають розглядати біопсію печінки з метою оцінки стану печінки у тих, хто має рівні ДНК ВГВ >2000 МО/мл і підвищений рівень АЛТ. Цілком імовірно, що групу, якій буде запропонована біопсія, будуть складати пацієнти, які мають ці показники при первинному огляді, але рекомендації все ще дозволяють проведення біопсії печінки для інших молодих людей з цими показниками на розсуд лікаря. Відповідні рекомендації по лікуванню зазначають, що лікування може бути розпочато на основі або даних фіброзу за результатами біопсії (зазвичай для нових

пацієнтів), або більш просто на підставі підвищеного рівня АЛТ при наявності віремії за результатами двох обстежень, в якості міри прогресування хвороби (як правило, в існуючих пацієнтів). Рекомендації щодо лікування, таким чином, охоплюють більш ніж один тип пацієнтів. Звичайна практика буде застосовуватись для дуже маленьких дітей, яким біопсія печінки виконується під загальною анестезією.

Hepatitis B (chronic): diagnosis and management. Clinical guideline NICE, 2013

Моніторинг осіб, які не відповідають критеріям проходження протівірусного лікування

Діти та молоді люди

1.6.4 Контролювати рівень АЛТ кожні 24 тижні в позитивних на HBeAg дітей та молодих людей, рівень АЛТ яких відповідає нормі (менше 30 МО/л для чоловіків та менше 19 МО/л для жінок) і в яких відсутні ознаки значного фіброзу (стадія за шалою METAVIR менше F2 або стадія за шкалою Ishak менше 3).

1.6.5 Щорічно обстежувати негативних на HBeAg дітей та молодих людей, рівень АЛТ яких відповідає нормі (менше 30 МО/л для чоловіків та менше 19 МО/л для жінок) і в яких відсутні ознаки значного фіброзу (стадія за шалою METAVIR менше F2 або стадія за шкалою Ishak менше 3), та рівень ДНК ВГВ менший за 2000 МО/мл.

1.6.6 Обстежувати кожні 12 тижнів негативних на HBeAg дітей та молодих людей, рівень АЛТ яких не відповідає нормі (перевищує або дорівнює 30 МО/л для чоловіків та перевищує або дорівнює 19 МО/л для жінок), та рівень ДНК ВГВ перевищує 2000 МО/мл.

Діти, молоді люди та дорослі, в яких спостерігається сероконверсія HBeAg або HBsAg після проходження протівірусного лікування

1.6.7 В осіб із сероконверсією HBeAg після протівірусного лікування контролювати рівні HBeAg, anti-HBe, ДНК ВГВ та функції печінки на 4, 12 та 24 тижні після сероконверсії HBeAg, та надалі кожні 6 місяців.

1.6.8 В осіб із сероконверсією HBsAg після протівірусного лікування щорічно контролювати рівні HBsAg та anti-HBs та виписувати тих осіб, в яких результати 2 тестів поспіль демонструють наявність anti-HBs.

«Hepatitis B (chronic) Diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people and adults, NICE 2013»

Діти та молоді люди із хронічним гепатитом В та компенсованою хворобою печінки

1.5.29 Перед початком лікування обговорити варіанти лікування, небажані явища та довгостроковий прогноз з дитиною або молодою людиною, а також з батьками або опікунами (за необхідності).

1.5.30 Перед початком лікування повторно оцінити ризик інфікування ВІЛ у дитини або молодої людини та запропонувати повторне тестування (за необхідності).

1.5.31 Запропонувати противірусне лікування, якщо є ознаки значного фіброзу (стадія за шкалою METAVIR більше або дорівнює F2 або стадія за шкалою Ishak більше або дорівнює 3), або спостерігається рівень АЛТ, що не відповідає нормі (перевищує або дорівнює 30 МО/л для чоловіків та перевищує або дорівнює 19 МО/л для жінок), відповідно до результатів 2 послідовних тестів, що проводилися з інтервалом у 3 місяці.

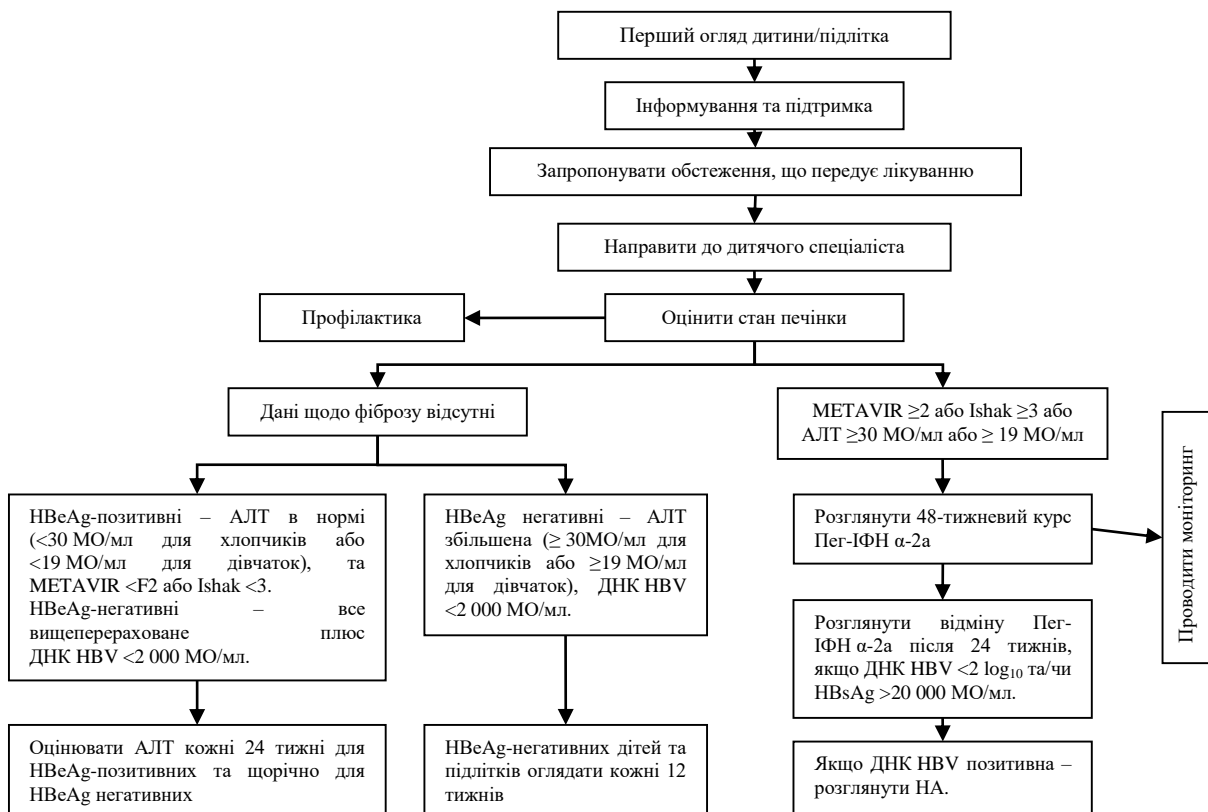
1.5.32 Розглянути можливість проходження 48-тижневого курсу прийому пегінтерферону альфа-2а, в якості терапії першого ряду, для дітей та молодих людей із хронічним гепатитом В та компенсованою хворобою печінки^{8,9}.

1.5.33 Розглянути можливість припинення прийому пегінтерферону альфа-2а через 24 тижні після початку лікування, якщо рівень ДНК ВГВ зменшився менше ніж на $2 \log_{10}$ МО/мл та/або якщо рівень HBsAg перевищує 20 000 МО/мл.

1.5.34 Розглянути можливість прийому нуклеозидного або нуклеотидного аналогу, в якості терапії другого ряду, для дітей та молодих людей із виявленою ДНК ВГВ після проходження терапії першого ряду пегінтерфероном альфа-2а¹⁰.

«Hepatitis B (chronic) Diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people and adults, NICE 2013»

Ведення дітей та підлітків з ХГВ



5.2.6.4 Діти і молоді особи з хронічним гепатитом В і компенсованою хворобою печінки

51. До початку лікування обговоріть варіанти лікування, побічні ефекти і довгостроковий прогноз з дітьми або молодими особами, а також з батьками або опікунами (за необхідності).

52. Повторна оцінка ризику інфікування ВІЛ даної дитини або молодшої особи перед початком лікування і, за необхідності, запропонуйте повторне обстеження.

53. Розгляньте 48-тижневий курс Пег-ІФН α -2а в якості терапії першої лінії лікування для дітей і молодих осіб з ХГВ і компенсованою хворобою печінки.⁴⁵

54. Розгляньте аналоги нуклеозидів або нуклеотидів в якості терапії другої лінії лікування для дітей і молодих осіб з позитивною ДНК ВГВ після терапії першої лінії з Пег-ІФН α -2а.⁶

5.2.7 Моніторинг

5.2.7.1 Моніторинг пацієнтів, які не відповідають критеріям протівірусного лікування Діти і молодь

77. Здійснюйте моніторинг рівня АЛТ кожні 24 тижні у дітей та молоді з НВеАg-позитивним ВГВ, які мають нормальний рівень АЛТ (<30 МО/мл для чоловіків і <19 МО/мл для жінок) без ознак вираженого фіброзу (стадія METAVIR <F2 або стадія Ishak <3).

78. Щорічно оглядайте дітей і молодь з НВеАg-негативним ВГВ, які мають нормальний рівень АЛТ (<30 МО/мл для чоловіків і <19 МО/мл для жінок), не мають ознак вираженого фіброзу (стадія METAVIR <F2 або стадія Ishak <3) і мають рівень ДНК ВГВ <2000 МО/мл.

79. Оглядайте кожні 12 тижнів дітей і молодь з НВеАg-негативним ВГВ, які мають підвищені рівні АЛТ (\geq 30 МО/мл для чоловіків і \geq 19 МО/мл для жінок) і рівень ДНК ВГВ >2000 МО/мл.

5.2.7.2 Моніторинг пацієнтів, які отримують протівірусне лікування

Діти, молодь і дорослі, які приймають пегінтерферон α -2а

⁴ На момент публікації (червень 2013 року) Пег-інтерферон α -2а не мав ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей при цих показаннях. Лікарі повинні дотримуватися відповідних професійних настанов з повною відповідальністю за прийняте рішення. Має бути отримана і задокументована Інформована згода. Див «General Medical Council's Good practice in prescribing medicines» (Хороша практика з призначення ліків Генеральної медичної ради) – настанова для лікарів для отримання додаткової інформації.

⁵ Уникайте використання Пег-ІФН α -2а при вагітності, якщо тільки потенційна користь не переважає ризик. Жінки дітородного віку повинні використовувати ефективні контрацептивні засоби впродовж цього лікування.

⁶ На момент публікації (червень 2013) Пег-ІФН α -2а, ETV і TAF не мали ліцензії у Великій Британії для використання у дітей при цих показаннях. Лікарі повинні слідувати відповідним професійним настановам з повною відповідальністю за прийняте рішення. Має бути отримана і задокументована Інформована згода. Див «General Medical Council's Good practice in prescribing medicines» (Хороша практика з призначення ліків Генеральної медичної ради) – настанова для лікарів для отримання додаткової інформації.

80. Здійснюйте моніторинг техніки ін'єкцій і побічних ефектів щотижня впродовж першого місяця лікування пег-ІФН α -2а.⁷

81. Перед початком лікування пегінтерфероном α -2а і через 2, 4, 12, 24, 36 і 48 тижнів після початку лікування для виявлення побічних ефектів моніторте наступне: загальний аналіз крові, функції печінки (у тому числі білірубину, альбуміну і АЛТ), функції нирок (у тому числі сечовини і рівня електролітів), функції щитовидної залози (у дітей масу тіла і зріст).⁸

82. Здійснюйте моніторинг рівня ДНК ВГВ, кількісного рівня HBsAg і наявності HBeAg перед початком лікування пегінтерфероном α -2а і через 12, 24 і 48 тижнів після початку лікування, щоб визначити відповідь на лікування.⁹

Припинення лікування пегінтерфероном α -2а

Діти та молодь

83. Розгляньте можливість припинення лікування пег-ІФН α -2а через 24 тижні після початку лікування, якщо рівень ДНК ВГВ знизився менш ніж на $2 \log_{10}$ МО/мл і/або якщо рівень HBsAg $>20\ 000$ МО/мл.

Діти, молодь і дорослі з компенсованою хворобою печінки, які приймають ETV або LAM

85. Перед початком лікування ETV або LAM, через 4 тижні після початку лікування, а потім кожні 3 місяці з метою виявлення побічних ефектів моніторуйте результати загального аналізу крові, функції печінки (у тому числі білірубину, альбуміну і АЛТ) і функції нирок (у тому числі сечовини і рівня електролітів) у людей з компенсованою хворобою печінки.¹⁰

⁷ На момент публікації (червень 2013 року) Пег-ІФН α -2а і ETV не мали ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей при цих показаннях, а TAF не мав ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей віком до 12 років при цих показаннях. Лікарі повинні дотримуватися відповідних професійних настанов з повною відповідальністю за прийняте рішення. Інформована згода має бути отримана і задокументована. Див «General Medical Council's Good practice in prescribing medicines» – (Хороша практика з призначення ліків Генеральної медичної ради) – настанова для лікарів для отримання додаткової інформації.

⁸ На момент публікації (червень 2013 року) Пег-ІФН α -2а і ETV не мали ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей при цих показаннях, а TAF не мав ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей віком до 12 років при цих показаннях. Лікарі повинні дотримуватися відповідних професійних настанов з повною відповідальністю за прийняте рішення. Інформована згода має бути отримана і задокументована. Див «General Medical Council's Good practice in prescribing medicines»

⁹ На момент публікації (червень 2013 року) Пег-ІФН α -2а і ETV не мали ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей при цих показаннях, а TAF не мав ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей віком до 12 років при цих показаннях. Лікарі повинні дотримуватися відповідних професійних настанов з повною відповідальністю за прийняте рішення. Інформована згода має бути отримана і задокументована. Див «General Medical Council's Good practice in prescribing medicines»

¹⁰ На момент публікації (червень 2013 року) Пег-ІФН α -2а і ETV не мали ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей при цих показаннях, а TAF не мав ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей віком до 12 років при цих показаннях. Лікарі повинні дотримуватися відповідних професійних настанов з повною відповідальністю за

86. З метою визначення відповіді на лікування та ступеня прихильності лікуванню перед початком лікування ETV або LAM та через 12, 24 і 48 тижнів від початку лікування, а потім кожні 6 місяців здійснюйте моніторинг ДНК ВГВ, кількісного рівня HBsAg і наявності HBeAg.¹¹

87. Здійснюйте моніторинг ДНК ВГВ кожні 12 тижнів у пацієнтів з HBeAg-негативним ВГВ, які приймали LAM впродовж 5 років або довше.¹²

Діти, молодь і дорослі з компенсованою хворобою печінки, які отримують тенофовір

88. З метою виявлення побічних ефектів, перед початком лікування TAF, через 4 тижні після початку лікування а потім кожні 3 місяці здійснюйте моніторинг результатів загального аналізу крові, функцій печінки (у тому числі білірубину, альбуміну і АЛТ), функцій нирок (у тому числі сечовини і рівня електролітів і білка/креатиніну в сечі), рівня фосфатів у людей з компенсованою хворобою печінки.¹³

89. Здійснюйте моніторинг ДНК ВГВ, кількісного рівня HBsAg і наявності HBeAg перед початком лікування TAF, через 12, 24 і 48 тижнів після початку лікування, а потім кожні 6 місяців, щоб визначити відповідь на лікування та ступінь прихильності лікуванню.¹⁴

прийняте рішення. Інформована згода має бути отримана і задокументована. Див «General Medical Council's Good practice in prescribing medicines»

¹¹ На момент публікації (червень 2013 року) Пег-ІФН α -2a і ETV не мали ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей при цих показаннях, а TAF не мав ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей віком до 12 років при цих показаннях. Лікарі повинні дотримуватися відповідних професійних настанов з повною відповідальністю за прийняте рішення. Інформована згода має бути отримана і задокументована. Див «General Medical Council's Good practice in prescribing medicines»

¹² На момент публікації (червень 2013 року) Пег-інтерферон α -2a і ETV не мали ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей при цих показаннях, а TAF не мав ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей віком до 12 років при цих показаннях. Лікарі повинні дотримуватися відповідних професійних настанов з повною відповідальністю за прийняте рішення. Інформована згода має бути отримана і задокументована. Див «General Medical Council's Good practice in prescribing medicines»

¹³ На момент публікації (червень 2013 року) Пег-інтерферон α -2a і ETV не мали ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей при цих показаннях, а TAF не мав ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей віком до 12 років при цих показаннях. Лікарі повинні дотримуватися відповідних професійних настанов з повною відповідальністю за прийняте рішення. Інформована згода має бути отримана і задокументована. Див «General Medical Council's Good practice in prescribing medicines»

¹⁴ На момент публікації (червень 2013 року) Пег-інтерферон α -2a і ETV не мали ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей при цих показаннях, а TAF не мав ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей віком до 12 років при цих показаннях. Лікарі повинні дотримуватися відповідних професійних настанов з повною відповідальністю за прийняте рішення. Інформована згода має бути отримана і задокументована. Див «General Medical Council's Good practice in prescribing medicines»

Діти, молодь та дорослі з сероконверсією HBeAg або HBsAg після противірусного лікування

92. Здійснюйте моніторинг HBeAg, анти-HBe, рівня ДНК ВГВ і функції печінки у людей з сероконверсією після противірусного лікування через 4, 12 і 24 тижні після сероконверсії, а потім кожні 6 місяців.

93. Здійснюйте моніторинг HBsAg і анти-HBs щорічно у людей з сероконверсією HBsAg після противірусного лікування та припиняйте спостереження пацієнтів, які є анти-HBs-позитивними за результатами 2-х послідовних тестів.

Діти, молодь та дорослі з декомпенсованою хворобою печінки, які приймають ETV або LAM

94. З метою оцінки відповіді на лікування і побічних ефектів у пацієнтів з декомпенсованою хворобою печінки перед початком лікування ETV або LAM і далі щотижня моніторуйте результати загального аналізу крові, функцій печінки (у тому числі білірубину, альбуміну і АЛТ), функцій нирок (у тому числі сечовини і рівня електролітів та білка/креатиніна в сечі), порушення згортання крові, рівня ДНК ВГВ і наявності HBeAg. Коли пацієнт більше не декомпенсований, дотримуйтеся рекомендацій «Діти, молодь і дорослі з компенсованою хворобою печінки, що отримують ентекавір або ламівудин».¹⁵

Діти, молодь та дорослі з декомпенсованою хворобою печінки, які приймають тенофовір

95. Здійснюйте моніторинг загального аналізу крові, функції печінки (у тому числі білірубину, альбуміну і АЛТ), функції нирок (у тому числі сечовини, рівня електролітів та білка/креатиніна в сечі), фосфатів, порушення згортання крові, рівня ДНК ВГВ і наявності HBeAg у пацієнтів з декомпенсованою хворобою печінки перед початком лікування TAF і щотижня після початку лікування для оцінки відповіді на лікування і побічних ефектів. Коли пацієнт більше не декомпенсований, дотримуйтеся рекомендацій «Діти, молодь і дорослі з компенсованою хворобою печінки, що приймають TAF».¹⁶

5.3 Основні рекомендації досліджень

Припинення противірусного лікування при HBeAg-негативному ВГВ

¹⁵ На момент публікації (червень 2013 року) Пег-ІФН α -2а і ETV не мали ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей при цих показаннях, а TAF не мав ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей віком до 12 років при цих показаннях. Лікарі повинні дотримуватися відповідних професійних настанов з повною відповідальністю за прийняте рішення. Інформована згода має бути отримана і задокументована. Див «General Medical Council's Good practice in prescribing medicines».

¹⁶ На момент публікації (червень 2013 року) Пег-ІФН α -2а і ETV не мали ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей при цих показаннях, а TAF не мав ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей віком до 12 років при цих показаннях. Лікарі повинні дотримуватися відповідних професійних настанов з повною відповідальністю за прийняте рішення. Інформована згода має бути отримана і задокументована. Див «General Medical Council's Good practice in prescribing medicines».

Необхідно проведення подальших досліджень, щоб визначити клінічну та економічну ефективність кількісного аналізу HBsAg у визначенні тривалості лікування HBeAg-негативного ВГВ.

АЛТ у дітей та молоді

Необхідно проведення подальших досліджень, щоб визначити, чи верхня межа нормальних значень АЛТ у дорослих (<30 МО/мл для чоловіків і <19 МО/мл для жінок) підходить для використання у дітей і молоді з хронічним гепатитом В при прийнятті рішень щодо часу початку лікування.

Безпека довгострокового застосування ТАФ при ХГВ

Необхідно проведення подальших досліджень, щоб визначити безпеку довгострокового застосування ТАФ, включаючи ризик клінічно значущої гіпофосфатемії та пов'язаної кісткової токсичності, у пацієнтів з ХГВ. Потребує подальшої оцінки економічна ефективність рутинного моніторингу втрати фосфату і хвороб кісток у пацієнтів з ХГВ, які отримують лікування ТНФ.

Профілактичне лікування у пацієнтів, які отримують імуносупресивне лікування

Необхідно проведення подальших досліджень, щоб визначити, чи тривале застосування помірних імунодепресантів з приводу аутоімунних та алергічних проблем, представляє ризик реактивації інфекції ВГВ у людей з попереднім або поточним ХГВ, у тому числі латентної інфекції ВГВ. Потребує подальшої оцінки економічна ефективність рутинних тестів на ВГВ в цій популяції, в тому числі ДНК ВГВ латентної інфекції ВГВ, а також необхідність профілактичного лікування нуклеозидами або аналогами нуклеотидів.

«Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection, WHO 2015»

Препарат	Доза	
Тенофовір (у дітей 12 років і старше з вагою принаймні 35 кг)	300 мг один раз в день	
Ентекавір (у дітей 2-х років або старше з вагою принаймні 10 кг. Оральний розчин давати дітям з вагою до 30 кг)	Рекомендована доза один раз на день орального розчину (мл)	
	Вага (кг)	Особи, які не отримували лікування ¹⁷
	10 до 11	3
	>11 до 14	4
	>14 до 17	5
	>17 до 20	6
	>20 до 23	7
	>23 до 26	8
	>26 до 30	9
>30	10	

¹⁷ Діти з вагою понад 30 кг повинні отримувати 10 мл (0,5 мг) орального розчину або одну таблетку 0,5 мг один раз на день.

Коментар робочої групи: Лікарський засіб ентекавір (АТС код J05AF10) у лікарській формі розчину для перорального застосування, станом на 01.12.2020 в Україні не зареєстрований.

Коментар робочої групи: терапія першої лінії: Пег-ІФН α -2а сьогодні є єдиним доступним в Україні препаратом, здатним досягти стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) після терапії у дітей. Перевагою лікування Пег-ІФН α -2а є визначена тривалість лікування, більш тривала сероконверсія і більш висока швидкість втрати HBeAg, особливо у пацієнтів з інфекцією генотипу А.

Терапія другої лінії НА: розглядається для пацієнтів, яким лікування Пег-ІФН α -2а призупинено через розвиток ускладнень; пацієнтам, у яких не відбулась сероконверсія HBeAg після лікування Пег-ІФН α -2а; не раніше 6–12 міс. після завершення ІФН-терапії; пацієнтам, з рецидивом ВГВ (стають HBeAg-позитивними після настання сероконверсії) після лікування Пег-ІФН α -2а.

Терапія першої лінії НА розглядається у пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки; профілактика рецидиву перед початком імуносупресивного лікування пацієнтам, які є HBeAg-позитивними і мають ДНК ВГВ більше ніж 2000 МО/мл (розпочинається перед початком імуносупресивного лікування і продовжується впродовж як мінімум 6-ти місяців після сероконверсії HBeAg і негативного рівня ДНК ВГВ).

Протипоказання до лікування НА: довготривалий діабет; неконтрольована артеріальна гіпертензія; тяжка форма остеопенії/остеопорозу; прийом нефротоксичних препаратів у зв'язку з підвищенням ризику ниркових побічних реакцій.

На даний час кінцева точка та тривалість лікування НА пацієнтів з HBeAg-негативним ХГВ остаточно не визначені.

Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. Hepatology)

9A. AASLD рекомендує застосовувати противірусну терапію для лікування HBeAg-позитивних дітей (віком від 2 до <18 років) з підвищеним рівнем АЛТ та вимірюваним рівнем ДНК ВГВ з метою досягнення стійкої сероконверсії HBeAg.

Якість та достовірність доказів: помірна

Сила рекомендації: умовна

Технічні примітки

1. Умовою включення у дослідження було підвищення рівня АЛТ (>у 1,3 рази вище за верхню межу норми) щонайменше протягом 6 місяців із підвищенням рівня ДНК ВГВ. Зважаючи на те, що рівень ДНК ВГВ є зазвичай дуже високим у дитинстві (>10⁶ МО/мл), немає підстав рекомендувати лікування дітям, в яких рівень ДНК ВГВ є нижнім граничним значенням. Однак якщо спостерігається рівень <10⁴ МО/мл, то лікування можна відкласти, доки інші причини захворювань печінки та спонтанна сероконверсія HBeAg не будуть виключені.

Керівництво: ВМН для АЛТ у здорових дітей не була точно встановлена і варіюється не лише залежно від статі, але й від віку, статевої

зрілості та індексу маси тіла. Згідно зі звітами пропонуються значення від 22 до 31 од/л для дівчат і від 25 до 38 од/л для хлопців після закінчення раннього дитячого віку (від народження до 2 років), хоча не у всіх дослідженнях були виключені діти із зайвою вагою. Для прийняття рішень щодо призначення лікування відповідно до рекомендацій лікування дорослих із ВГВ пропонується використовувати показники верхньої межі норми АЛТ 35 ОД/л для хлопців і 25 ОД/л для дівчат.

3. Лікування ентекавіром має нижчі ризики виникнення вірусної резистентності порівняно з ламівудином.

4. TDF дозволено використовувати для дітей віком від 12 років і старше.

Керівництво: Дослідження щодо впливу TAF на дітей не проводилося. Таким чином, немає достатньої кількості даних, щоб рекомендувати використання TAF для дітей віком від 12 років.

6. Тривалість лікування пероральними протівірусними препаратами, яка вивчалася, становила 1-4 років. Обґрунтованим може бути використання сероконверсії HBeAg як кінцевої точки лікування, коли пероральні протівірусні препарати застосовуються, а лікування продовжується протягом додаткових 12 місяців після закріплення результату лікування, так само, як рекомендовано у дорослих. Наразі невідомо, чи більша тривалість закріпленого результату лікування дозволить зменшити показник вірусологічного рецидиву.

7. Моніторинг стану дітей, які припиняють протівірусну терапію, слід проводити кожні 3 місяці протягом принаймні 1 року на предмет повторної віремії, підвищення рівня АЛТ та клінічної декомпенсації.

9B. AASLD рекомендує не використовувати протівірусну терапію для HBeAg-позитивних дітей (віком від 2 до <18 років) зі стабільно нормальним рівнем АЛТ, незалежно від рівня ДНК ВГВ

Якість та достовірність доказів: дуже низька

Сила рекомендації: сильна

Технічні примітки

1. Нормальний показник АЛТ для дітей не був чітко визначений.

Керівництво: для хлопців рекомендується верхня межа норми АЛТ 35 од/л та 25 од/л для дівчат для прийняття рішень щодо лікування.

2. Хоча деякі дослідження ІФН включали дітей з нормальними значеннями АЛТ, у дослідження пероральних протівірусних лікарських засобів не було включено дітей з нормальним значенням АЛТ.

Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

Неефективність лікування і протівірусна стійкість

Часткова відповідь на НА або відсутність первинної відповіді часто виникають через появу генотипічно стійких штамів або недотримання пацієнтами лікування. У пацієнтів, які не реагують на лікування,

виправданий аналіз генотипу ВГВ, щоб диференціювати резистентних пацієнтів і пацієнтів, які не дотримуються лікування (C1). Недотримання може бути серйозною проблемою у підлітків, особливо якщо для вірусологічної відповіді, що має місце на фоні підтримуючої терапії, потрібне тривале лікування.

У пацієнтів, які реагують на лікування, вірусологічний прорив (за яким може слідувати біохімічний), як правило вторинний стосовно генотипової стійкості. Імовірність вірусологічного прориву залежить від внутрішнього бар'єру до опору конкретного НА (LAM > TBV > ADV > ETV > TDF). Всі діти, які отримують НА, повинні спостерігатися на предмет вірусологічного прориву шляхом вимірювання рівнів ДНК ВГВ кожні 3 місяці (C1). В ідеалі, визначення вірусологічного прориву і подальша адаптація лікування повинні бути виконані якомога раніше, перш, ніж виростуть рівні АЛТ.^{6,69} Через низьке число ефективних препаратів, дозволених для застосування, коли опір до НА розвивається у дітей, рішення про коригування терапії ґрунтується на біопсії печінки і віці пацієнта. Якщо має місце легкий гепатит, то пацієнта слід перевести або на ETV (для ADV-резистентних, >16 років і які не отримували раніше LAM) або TDF (для >12 років, LAM-резистентних або ADV-резистентних пацієнтів, які раніше отримували LAM) (C2). Для дітей молодшого віку, яким в даний час не дозволені інші НА, окрім LAM, можливий перехід на ІФН-α (Пег-ІФН, коли це буде затверджено) (C2). Лікування LAM слід припинити і дитину слід спостерігати на предмет подальших загострень (C2). У разі помірного гепатиту/фіброзу, якщо пацієнт старший 12-ти років, він повинен бути переведений на TDF; пацієнти молодші 12-ти років переводяться на ІФН-α (C2). Якщо за результатами біопсії печінки знайдений тяжкий гепатит, перехід на TDF є єдиним доступним вибором (як монотерапія або в комбінації з ETV, якщо дитина >16 років і має високе вірусне навантаження) (C2).^{171,172} Як TDF, так і ETV ефективні у пацієнтів, стійких до LAM,⁶⁹ але спостерігається збільшення швидкості стійкості до ETV (8% після 2 років лікування) і потрібно підвищення дози (1 мг щодня) (B1),^{84,119} тому прийом LAM слід припинити при переході на ETV, щоб зменшити ризик виникнення резистентних мутацій (C2).⁶ TDF може бути використаний на LAM-резистентних мутантних штаммах, оскільки його активність знижується такими мутаціями (B1).^{69,81}

Пацієнтів з частковою вірусологічною відповіддю на 24-му тижні (у тих, хто отримує LAM) або 48-й (у тих, хто отримує ADV), рекомендується перейти на TDF або ETV (якщо це дозволено в їхньому віці) (B1). Стратегію для дітей молодших 12-ти років важко визначити. Пацієнти можуть бути переведені на ІФН-α (або Пег-ІФН), якщо це ще не було досліджено (C1), терапія LAM може або тривати до 12-річчя (єдиний вибір для пацієнтів з вираженим фіброзом або цирозом), або зупинена (при правильному спостереженні після лікування) (C2).

Оскільки поява резистентних мутантних штамів стає серйозною проблемою громадської охорони здоров'я, дитячим лікарям не слід починати лікування дітей, яким не принесуть користь дозволені методи лікування, і

розглянути можливість почекати ліцензування більш ефективних препаратів (C1).

Особливі групи пацієнтів

Стратегії лікування особливих груп інфікованих ВГВ дітей рідко ґрунтуються на переконливих доказах. Показання та тип лікування ґрунтуються на небагатьох доступних історіях хвороби і часто екстраполюються з доказів, отриманих у дорослих пацієнтів. Такі діти повинні бути спрямовані в спеціалізовані центри, де застосовуються індивідуалізовані методи лікування (навіть незатверджені нові противірусні препарати).

Діти з ослабленим імунітетом

Всі діти-кандидати для хіміотерапії або імуносупресивної терапії повинні бути перевірені на HBsAg, анти-HBsAg і анти-HBcAg, а серонегативні пацієнти повинні бути вакциновані (A1). Профілактичне лікування НА має бути розглянуто для неактивних носіїв, які потребують імуносупресивної терапії (пацієнти після трансплантації, які перенесли цитотоксичну хіміотерапію, лікування кортикостероїдами, ритуксимаб, антитіла до фактора росту пухлин альфа (анти-ФРП- α) або терапію іншими моноклональними антитілами), щоб запобігти реактивації (A1).^{6, 120} Лікування НА слід продовжувати протягом 12-ти місяців після припинення імуносупресивної терапії (C1). НА з високими генетичними бар'єрами резистентності слід використовувати у пацієнтів з ХГВ і неактивних носіїв, які потребують довгих або повторних циклів імуносупресивної терапії (C1). LAM може бути достатньо для дітей з низьким вірусним навантаженням або тих, які потребують імуносупресії протягом короткого часу (C2). HBsAg-негативні і анти-HBcAg-позитивні діти (до інфекції) повинні лікуватися так само, як і HBsAg-позитивні, при виявленому рівні ДНК ВГВ (C2). Якщо вони мають невиявлений рівень ДНК ВГВ, вони повинні спостерігатися і почати лікування при реактивації ВГВ-інфекції (C2). Профілактику LAM слід призначати HBsAg-негативним, анти-HBcAg-позитивним дітям, які отримують ритуксимаб або комбіновані схеми при гемобластозах або перенесли пересадку кісткового мозку чи стовбурових клітин (C1).¹⁷⁷⁻¹⁸¹

Трансплантація органів

Якщо реципієнт був успішно імунізований до операції, ризик інфікування ВГВ після трансплантації солідних органів (окрім печінки) від HBsAg-негативних, анти-HBcAg-позитивних донорів (після перенесеної інфекції ВГВ) є низьким, незважаючи на імуносупресію.¹²¹ Ризик інфікування вищий після трансплантації печінки від анти-HBcAg-позитивних донорів, частота повторного інфікування гепатитом – 10% серед успішно вакцинованих реципієнтів, а рецидивів у HBsAg-позитивних реципієнтів – 69%.¹²²⁻¹²⁴ Наявність анти-HBsAg сама по собі не гарантує захисту від нового інфікування ВГВ, у той час як досягнення високого анти-HBsAg титру (>200 млн. МО/мл) захищає від нього.¹²⁵ Таким чином, імунізація (з досягненням адекватних анти-HBsAg титрів) і профілактика LAM, TDF або ETV (залежно від віку пацієнта) протягом певного періоду часу, а також

імуноглобулін проти ВГВ рекомендуються при пересадці печінки анти-НВсAg-позитивному реципієнту, що не хворіє на ВГВ (С1).¹²⁶ У кожному разі, через тривалу очікувану тривалість життя після трансплантації, НВсAg-позитивні трансплантати печінки повинні бути відбраковані при пересадці у педіатричних хворих (С2).

Коінфікування ВІЛ, ВГС або ВГД

ВІЛ-інфекція повинна бути виключена у дітей в країнах з високим рівнем його поширеності, а також у підлітків, які вживають ін'єкційні наркотики. У ВГВ/ВІЛ інфікованих пацієнтів підвищений ризик прогресування хвороби.¹²⁷ Окрім того, вони знаходяться в групі підвищеного ризику розвитку стійкості проти LAM при використанні його як монотерапії.¹²⁸ Через ризик стимулювання стійкості ВІЛ, ETV слід використовувати тільки у пацієнтів, які отримують ефективну антиретровірусну терапію.¹²⁹ (A1) У ВГВ/ВІЛ-коінфікованих дорослих пацієнтів, рекомендується поєднання TDF (схвалений для ВІЛ-інфікованих дітей ≥ 2 років) і емтрицитабіну або LAM (A1). Монотерапію TDF не слід застосовувати у пацієнтів з коінфекцією через ризик стійкості ВІЛ (A1). Поки не будуть доступні більш надійні педіатричні дані, такі рекомендації можуть бути екстрапольовані на інфікованих дітей (С2).^{130, 131} Показання для терапії такі ж, як у ВІЛ-негативних пацієнтів. Згідно з педіатричними рекомендаціями Міністерства охорони здоров'я та соціальних послуг США, лікування ВІЛ не вимагається, якщо число лімфоцитів CD4 > 500 клітин/мм³ у дітей ≥ 5 років (≥ 750 , якщо віком від 3 до < 5 років і ≥ 1000 , якщо віком від 1 до < 3 років).¹⁸² У цих випадках, можна починати лікування ВГВ до початка анти-ВІЛ терапії із застосуванням препаратів, неактивних проти ВІЛ (наприклад, ІФН- α або Пег-ІФН) (С2).

Коінфекція ВГВ/ВГС зустрічається рідко, існує мало даних. ІФН- α (в дозах, рекомендованих для лікування ВГВ) і рибавірин можуть бути хорошими варіантами (С2). ВГВ/ВГД коінфіковані діти мають більш серйозну хворобу печінки, ніж ті, у яких виявлений тільки ВГВ. ІФН- α також є препаратом вибору у цих пацієнтів, хоча єдине доступне педіатричне дослідження показало короточасний ефект без будь-якої терапевтичної користі в довгостроковій перспективі (24 місяці) порівняно з середньостроковим (12 місяців) лікуванням (С2).^{132, 133}

Таблиця 4. Невирішені питання в лікуванні педіатричного ХГВ

	Найкраще виявлення дітей з підвищеним ризиком прогресування хвороби та/або розвитку ГЦК дозволить почати раннє лікування без збільшення ризику стійкості до противірусних препаратів.
•	Відповідь на лікування імунотолерантних пацієнтів вимагає більш уважного розгляду. Проводяться великі клінічні дослідження, щоб з'ясувати, чи реагує ця популяція в даний час на доступні або нові противірусні методи лікування.
•	Окрім того, повинні бути проведені клінічні дослідження, щоб з'ясувати роль віку в реакції на лікування (і перевірити, чи дійсно молоді пацієнти реагують краще, ніж пацієнти старшого віку).

•	Необхідно уточнити зв'язок між генотипом ВГВ і відповіддю на терапію в педіатрії.
•	Необхідно прискорити дозвіл для використання у дітей нових лікарських засобів, які вже є стандартом лікування у дорослих. Серед таких препаратів, Пег-ІФН- α є досить перспективним, і його ліцензування для дітей, імовірно, змінить лікування педіатричного ХГВ.
•	Повинні бути краще визначені показання для лікування дітей НА.
•	Оптимальна тривалість лікування НА досі обговорюється, як для дорослих, так і для дітей. Правильний баланс між перевагами вірусного пригнічення і ризиком стійкості до противірусних препаратів потребує подальшого дослідження у педіатричних хворих.
•	Дітей, як і раніше, в основному лікують монотерапією. Можливі переваги комбінованої терапії повинні бути перевірені за допомогою великих клінічних досліджень.
•	Лікування при неотриманні відповіді, противірусної стійкості і особливих груп населення, як і раніше, значною мірою засноване на думці експертів, з даними, екстрапольованими з досліджень у дорослих. У зв'язку з невеликою кількістю пацієнтів з цими умовами, необхідне проведення багатоцентрових педіатричних досліджень для оцінки різних стратегій лікування.

Гострий гепатит В

Гостра симптоматична інфекція рідко зустрічається в педіатричному віці, і вона може варіюватися від легкого до швидкоплинного гепатиту. Класичні симптоми присутні у 30–50% дітей більш старшого віку і підлітків з гострим гепатитом В і включають в себе гарячку, жовтяницю, нудоту і блювання, болі в животі, болючість печінки і втому, які тривають близько 2–3 місяців. У менше 10% дітей, народжених від HBeAg-позитивних матерів, розвивається гострий гепатит, і жовтяниця може бути єдиною ознакою.^{183, 184} Фульмінантний гепатит рідко зустрічається у новонароджених і дітей, але пов'язаний зі летальністю більше 40% без трансплантації печінки.^{185, 186} Таким чином, пацієнтів з фульмінантним гепатитом необхідно розглядати для трансплантації печінки (A1). Таким пацієнтам може бути корисно лікування ETV, TDF (залежно від віку пацієнта) або LAM (C2).¹⁸⁷ Хоча тривалість лікування не визначена, рекомендовано продовження противірусної терапії протягом, принаймні, 3-х місяців після анти-HBsAg-сероконверсії або 1-го року після анти-HBeAg сероконверсії (C2).⁸

Медичні працівники

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis B 2017

Клінічні рекомендації

- Наявність моно-інфекції ВГВ не повинно бути підставою для позбавлення інфікованих осіб права працювати в сфері хірургії, стоматології, медицини або суміжних галузей охорони здоров'я (рівень доказів III, оцінка рекомендації 1).
- Медичні працівники, які мають контакт з кров'ю, з рівнем ДНК ВГВ > 200 МО/мл, можуть приймати лікування із застосуванням НА з метою зменшення ризику передачі ВГВ (рівень доказів II-2, оцінка рекомендації 2).

Відповідно до рекомендацій Центру з контролю та профілактики захворювань США (далі – CDC), тільки наявність ВГВ-інфекції не повинна позбавляти інфікованих осіб права працювати в сфері хірургії, стоматології, медицини або суміжних галузей охорони здоров'я.¹⁹³ Однак, у результаті ушкоджень шкіри, які отримують медичні працівники під час хірургічних втручань, акушерських та стоматологічних процедур, існує потенційний ризик передачі ВГВ пацієнтам, а також іншим медичним працівникам.¹⁹⁴ Тому для зменшення ризику передачі ВГВ пацієнтам під час проведення медичних процедур, медичні працівники можуть отримувати протівірусну терапію, навіть якщо вони не відповідають стандартним критеріям для отримання лікування. Політика щодо HBsAg-позитивних медичних працівників відрізняється в різних країнах. Немає проспективних клінічних випробувань для демонстрації ефективності протівірусної терапії для запобігання передачі вірусу медичними працівниками, проте не було повідомлень щодо передачі ВГВ-інфекції від медичних працівників до пацієнтів, якщо у працівника закладу охорони здоров'я рівень ДНК ВГВ у сироватці нижче 200 МО/мл. Тому медичні працівники, включаючи хірургів, гінекологів та стоматологів, які є HBsAg-позитивними з рівнем ДНК ВГВ >200 МО/мл, мають пройти лікування із використанням ETV, TDF, TAF, для зниження рівня ДНК ВГВ в ідеалі, до невизначального або, принаймні, до <200 МО/мл (Рекомендація CDC: <1,000 МО/мл; рекомендація в багатьох країнах: <2,000 МО/мл), перш ніж відновити проведення процедур, під час яких може виникнути експозиція.¹⁹⁴ Необхідно проводити моніторинг щодо дотримання цих вимог практикуючими хірургами. Медико-санітарні працівники, які виконують процедури, що передбачають експозиції, які не проходять протівірусне лікування, повинні частіше проходити тестування, особливо, якщо результат тесту показує пороговий показник ДНК ВГВ через коливання віремії.¹⁹⁵ Довгострокова безпека, ефективність, ускладнення та економічні наслідки такої політики невідомі.

Вагітність

Клінічні рекомендації

- Для всіх вагітних рекомендується проводити скринінг на HBsAg у першому триместрі вагітності (рівень доказів 1, оцінка рекомендації 1).
- Жінкам репродуктивного віку без прогресуючого фіброзу, які планують найближчим часом вагітність, доцільним є відкладення лікування до народження дитини (рівень доказів II-2, оцінка рекомендації 2).
- Вагітним жінкам з ХГВ та вираженим фіброзом або цирозом, рекомендується терапія із застосуванням TDF (рівень доказів II-2, оцінка рекомендації 1).
- Вагітним жінкам, які вже проходять терапію НА, слід продовжувати лікування TDF, тоді як з ETV або іншого НА слід перейти на TDF (рівень доказів II-2, оцінка рекомендації 1).
- Усім вагітним жінкам з високим рівнем ДНК ВГВ (>200 000 МО/мл) або рівнем HBsAg >4 log₁₀ МО/мл, необхідно розпочати протівірусну

профілактику препаратом TDF на 24-28 тижні вагітності і не припиняти її до 12-ти тижнів після пологів (рівень доказів 1, оцінка рекомендації 1).

- Годування груддю не є протипоказом для HBsAg-позитивних жінок, які не проходять лікування або приймають TDF терапію (рівень доказів III, оцінка рекомендації 2).

Перед початком ВГВ терапії жінками репродуктивного віку завжди необхідно обговорювати питання щодо планування сім'ї. Жінку слід поінформувати щодо даних про безпечність препаратів для лікування ВГВ-інфекції при можливій вагітності.

PegIFN α протипоказаний під час вагітності. Не існує адекватних та контрольованих досліджень щодо застосування LAM, ADV та ETV вагітними. Дослідження проводилися у тварин та людей щодо застосування TDF або TBV, і не було виявлено жодних ознак заподіяння шкоди плоду внаслідок вживання цих препаратів.¹ Серед останніх двох препаратів перевагу слід віддати TDF, оскільки він має кращий профіль резистентності та є більше даних щодо його безпечності для вагітних жінок з ВГВ-позитивним статусом.^{1,196-198}

Жінкам дітородного віку без вираженого фіброзу, які планують вагітність найближчим часом, може бути доцільним відкласти терапію до народження дитини. Жінкам дітородного віку з вираженим фіброзом або цирозом, які планують вагітність, у майбутньому можна спробувати терапію із застосуванням PegIFN α . Слід зазначити, що під час лікування PegIFN α потрібна ефективна контрацепція. Якщо лікування PegIFN α неможливе або виявилось неефективним, терапія із застосуванням TDF повинна бути ініційована та може продовжуватися навіть протягом майбутньої вагітності.

Якщо жінки-пацієнти несподівано вагітніють під час терапії ВГВ, слід переглянути оцінку показань до лікування. Такі ж методи лікування стосуються і тих жінок, у яких вперше виявлено ХГВ під час вагітності. Пацієнти з розвиненою формою фіброзу або цирозу обов'язково повинні продовжувати лікування, але із застосуванням препарату TDF.

Профілактика перинатальної передачі ВГВ, що виникає, як вважається, переважно при пологах, та зумовлює більшість випадків хронічної ВГВ-інфекції полягає у комбінації введення HBIG та вакцинації протягом 12 годин після народження. Ця профілактика зменшує ризик перинатальної передачі від >90% до <10%.¹ Відсутність реакції на вакцинацію та HBIG проявляються, практично, лише серед HBeAg-позитивних жінок з високим рівнем ДНК ВГВ (>200,000 МО/мл) та/або рівнем HBsAg вище 4-4,5 log₁₀ МО/мл). Профілактика HA може також бути корисною для деяких HBeAg-негативних жінок з високим рівнем віремії, але з рівнем АЛТ в межах норми.¹⁹⁸⁻²⁰¹ Такі матері мають бути проінформовані про те, що використання HA для зниження рівня віремії підвищує ефективність застосування HBIG та вакцинації. Профілактика із застосуванням LAM, TBV або TDF була використана для зазначених ситуацій протягом останнього триместру вагітності. Серед зазначених вище препаратів TDF є препаратом вибору

завдяки своїм вище наведеним характеристикам. При рандомізованому дослідженні у вагітних HBsAg-позитивних жінок із високим рівнем ДНК ВГВ (>200,000 МО/мл), рівень передачі ВГВ від матері до дитини після 28-го тижня після народження становив 0% у тих, хто отримував TDF, порівняно з 7% у контрольній групі плацебо згідно з протоколом.¹⁹⁸ Якщо терапія НА застосовується як профілактика, тобто лише для попередження перинатальної передачі, її тривалість визначена недостатньо (зупинка лікування при пологах або протягом перших 3 місяців після пологів). Потенційна перевага зупинки лікування при пологах пов'язана з відсутністю впливу препарату на грудне вигодовування. Прийом TDF також сприяв зниженню рівня АЛТ у вагітних жінок та матерів, яке може виникнути під час вагітності або незабаром після пологів у жінок, які не проходили лікування.²⁰²

Безпечність терапії НА під час лактації не визначена. HBsAg можна виявити в грудному молоці, однак грудне вигодовування не може вважатися протипоказанням для HBsAg-позитивних матерів. Повідомлялось про наявність тенофовіру у грудному молоці жінок, але його пероральна біодоступність була обмеженою, і таким чином, діти піддаються впливу тільки у невеликих концентраціях.

Пацієнти, що проходять імуносупресивну терапію або хіміотерапію **Клінічні рекомендації**

- Усі кандидати на хіміотерапію та імуносупресивну терапію повинні бути перевірені на маркери ВГВ до початку лікування (рівень доказів I, оцінка рекомендації 1).
- Усі пацієнти із позитивними HBsAg повинні отримувати ETV або TDF або TAF як лікування або профілактика (рівень доказів II-2, оцінка рекомендації 1).
- HBsAg-негативні, анти-HBc-позитивні пацієнти повинні отримувати анти-ВГВ профілактику, якщо вони мають високий ризик реактивації ВГВ (рівень доказів II-2, оцінка рекомендації 1).

У HBsAg-позитивних та HBsAg-негативних, анти-HBc-позитивних пацієнтів, які отримують хіміотерапію або імуносупресивну терапію, включаючи існуючі та нові препарати, які впливають на імунну систему, ризик реактивації ВГВ може бути високим, особливо якщо застосовується ритуксимаб окремо або в поєднанні зі стероїдами. Ризик реактивації ВГВ можна класифікувати як високий (10%), помірний (1-10%) або низький (1%).^{52,203} Тому всі кандидати на хіміотерапію та імуносупресивну терапію повинні бути протестовані на HBsAg, анти-HBs та анти-HBc до початку імуносупресивного лікування. Рекомендується вакцинація серонегативних пацієнтів з ВГВ. Для досягнення анти-HBs відповіді пацієнти з ослабленим імунітетом можуть потребувати більш високих доз або посиленої вакцинації.^{1,107}

HBsAg-позитивні пацієнти. Усіх HBsAg-позитивних осіб, які готуються до хіміотерапії та імуносупресивної терапії, необхідно негайно направити до фахівців для подальшої оцінки та діагностики фази ВГВ. Усі ці пацієнти повинні почати приймати потужний НА для лікування або профілактики.

Пацієнтів з ХГВ, які мають імуносупресію, потрібно лікувати ETV, TDF або TAF та застосовувати принципи моніторингу, так само, як і в імунокомпетентних пацієнтів.

Водночас тактика лікування пацієнтів з хронічною ВГВ-інфекцією, але без хронічного гепатиту, залишається суперечливою. Показано, що профілактичне застосування LAM знижує ризик реактивації ВГВ та пов'язаної з ним захворюваності та смертності, проте ризик реактивації ВГВ залишається приблизно у 10% пацієнтів з ХГВ з низькою віремією (ДНК ВГВ 2000 МО/мл) та у більшій частині тих, хто має вищі рівні віремії. Відповідно до нещодавніх досліджень ETV або TDF можуть бути успішно застосовані для таких пацієнтів, і рекомендується профілактика з ETV, TDF, TAF. Профілактика повинна тривати щонайменше 12 місяців (18 місяців для режимів на основі ритуксимабу) після припинення імуносупресивної терапії та зупинитись лише в тому випадку, якщо основне захворювання у стані ремісії.

Визначення функції печінки та рівня ДНК ВГВ повинно здійснюватися кожні 3-6 місяців під час профілактики і протягом щонайменше 12 місяців після відміни НА, оскільки значна частина реактивації ВГВ розвивається після припинення його застосування.

HBsAg-негативні, анти-HBc-позитивні пацієнти. Ризик реактивації ВГВ в цій групі значно відрізняється в залежності від вірусологічного профілю, основного захворювання та типу і тривалості імуносупресивного режиму. Ці пацієнти мають бути перевірені на рівень ДНК ВГВ у сироватці до застосування імуносупресивної терапії. У випадку віремії, такі пацієнти повинні лікуватися так само, як і HBsAg-позитивні пацієнти.

У групі високого ризику (>10%), включаючи пацієнтів з позитивним анти-HBc, які потребують лікування ритуксимабом онкогематологічного захворювання або тим, кому здійснюють трансплантацію стовбурових клітин, рекомендується проводити протівірусну профілактику. Профілактика повинна тривати щонайменше 18 місяців після припинення імуносупресії, водночас спостереження повинно тривати щонайменше 12 місяців після відміни курсу профілактики. LAM може безпечно застосовуватися при цьому режимі, хоча в деяких випадках було зареєстровано загострення ВГВ через резистентність до LAM.²¹⁰⁻²¹² Профілактика ETV або TDF, або TAF також може розглядатися для HBsAg-негативних анти-HBc-позитивних пацієнтів, які протягом тривалого часу отримують сильнодіючі імуносупресивні режими.^{213,214}

Для HBsAg-негативних, анти-HBc-позитивних пацієнтів з помірним (<10%) або низьким (<1%) рівнем ризику реактивації ВГВ рекомендується проводити превентивну терапію, а не профілактику.^{205,206} Основним

небажаним явищем у цих пацієнтів з анти-НВс є повторна поява НВsAg (серореверсія), яка свідчить про загостренням хвороби.²¹² Превентивна терапія ґрунтується на моніторингу НВsAg та/або ДНК ВГВ кожні 1-3 місяці під час та після імуносупресії та від початку лікування із застосуванням ETV, TDF або TAF у разі виявленої ДНК ВГВ або серореверсії НВsAg. Оскільки серореверсія НВsAg може призвести до серйозного, навіть смертельного, гострого гепатиту, застосування НА слід починати якомога раніше, незалежно від рівнів АЛТ. У випадках із тривалою імуносупресією, обмеженим дотриманням моніторингу або ризиком виникнення вірусної реактивації щодо нових біологічних препаратів, рекомендується проведення профілактики, ніж превентивної терапії.

«Hepatitis B (chronic) Diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people and adults, NICE 2013»

Профілактичне лікування під час імуносупресивної терапії

1.5.48 Провести наступні тести для осіб, в яких присутні НВsAg та/або anti-НВс, до початку імуносупресивної терапії, в разі автоімунних або atopічних захворювань, хіміотерапії, трансплантації кісткового мозку або солідних органів:

- антитіла до поверхневого антигену гепатиту В (anti-НВs)
- рівні ДНК ВГВ у плазмі або сироватці
- АЛТ.

1.5.49 Особам, у яких присутній НВsAg та рівень ДНК ВГВ перевищує 2000 МО/мл, запропонувати профілактику ентекавіром або тенофовіру дизопроксиллом.

• Розпочати профілактику до початку імуносупресивної терапії та продовжувати протягом щонайменше 6 місяців після сероконверсії НВeAg та досягнення незначального рівня ДНК ВГВ.

1.5.50 Запропонувати профілактику особам, у яких присутній НВsAg, а рівень ДНК ВГВ менше 2000 МО/мл.

• Розглянути можливість прийому ламівудину, якщо очікується, що імуносупресивна терапія триватиме менше 6 місяців.

– Щомісяця контролювати рівень ДНК ВГВ у осіб, які приймають ламівудин, та перевести їх на тенофовіру дизопроксил, якщо рівень ДНК ВГВ все ще визначається через 3 місяці.

• Розглянути можливість прийому тенофовіру дизопроксилу, якщо очікується, що імуносупресивна терапія триватиме більше 6 місяців.

• Розпочати профілактику до початку імуносупресивної терапії та продовжувати протягом щонайменше 6 місяців після завершення імуносупресивної терапії.

1.5.51 Негативні на НВsAg, але позитивні на anti-НВс особи (незалежно від статусу anti-НВs), які розпочинають прийом ритуксимабу, або проходження іншої анти-В-клітинної терапії:

- запропонувати профілактику ламівудином

- розпочати профілактику до початку імуносупресивної терапії та продовжувати протягом щонайменше 6 місяців після завершення імуносупресивної терапії.

1.5.52 Негативні на HBsAg і anti-HBs, але позитивні на anti-HBc особи, та які не приймають ритуксимаб або не проходять іншої анти-В-клітинної терапії:

- щомісяця контролювати рівень ДНК ВГВ та запропонувати профілактику тим з них, в кого визначається рівень ДНК ВГВ

- розглянути можливість прийому ламівудину особами, рівень ДНК ВГВ у яких менше 2000 МО/мл, та тими, в яких імуносупресивна терапія триватиме менше 6 місяців; перевести їх на тенофовір дизопроксил, якщо рівень ДНК ВГВ все ще визначається через 6 місяців

- розглянути можливість прийому ентекавіру або тенофовір дизопроксилу особами, рівень ДНК ВГВ у яких перевищує 2000 МО/мл, та тими, в яких імуносупресивна терапія триватиме більше 6 місяців

- продовжувати противірусну терапію протягом щонайменше 6 місяців після завершення імуносупресивної терапії.

1.5.53 Не пропонувати профілактику негативним на HBsAg, але позитивним на anti-HBc та anti-HBs особам, які не приймають ритуксимаб або не проходять іншої анти-В-клітинної терапії.

«Hepatitis b (chronic) diagnosis and management of chronic hepatitis b in children, young people and adults, NICE 2013»

Профілактичне лікування під час імуносупресивної терапії

- Особам, які є HBsAg позитивні і ДНК ВГВ перевищує 2000 МО/мл потрібно запропонувати профілактично ентекавір або тенофовіру дизопроксил

- Профілактичне лікування необхідно розпочати перед початком імуносупресивної терапії та продовжувати ще протягом хоча б 6 місяців після сероконверсії HBeAg і невиявлення ДНК ВГВ.

- Особам, які HBsAg-позитивні та рівень ДНК ВГВ нижче 2000 МО/мл, профілактично можна:

- розглянути ламівудин, якщо імуносупресивна терапія триватиме менше 6 місяців. Щомісячно проводити моніторинг ДНК ВГВ в осіб, які отримували ламівудин, та переходити на тенофовіру дизопроксил, якщо ДНК ВГВ виявляється через 3 місяці.

- розглянути ентекавір або тенофовіру дизопроксил, якщо імуносупресивна терапія триватиме довше 6 місяців.

- розпочати профілактику до початку імуносупресивної терапії та продовжувати ще протягом хоча б 6 місяців після припинення імуносупресивної терапії.

Діти та молодь, які є HBsAg позитивні

1.2.6 Дітям та молодим особам, які є HBsAg позитивні, запропнуйте наступні обстеження:

- HBeAg / анти-HBe статус

- Рівень ДНК ВГВ
- анти-НВс ІgМ
- анти-ВГС
- анти-ВГД
- антитіла до ВІЛ
- анти-ВГА
- додаткові лабораторні дослідження, включаючи АЛТ або АСТ, ГГТ, сироватковий альбумін, загальний білірубін, загальний вміст глобулінів, загальний аналіз крові та протромбіновий час
- тести на НСС, включаючи УЗД печінки та тестування на альфа-фетопротеїни.

1.2.7 Необхідно направляти усіх дітей та молодих осіб, які НВsAg-позитивні, до педіатра гепатолога або до гастроентеролога або інфекціоніста, який спеціалізується на гепатології.

1.2.8 Потрібно додати результати початкових обстежень до направлення (див. Рекомендацію 1.2.6).

Діти та молоді особи із хронічним гепатитом В

1.3.9 З дитиною чи молодою людиною та з батьками або опікунами (за необхідності) потрібно обговорити точність, обмеження та ризики біопсії печінки при визначенні потреби у противірусному лікуванні.

1.3.10 Потрібно розглянути необхідність провести біопсію печінки для оцінки захворювання печінки та необхідності противірусного лікування у дітей та молодих осіб з ДНК ВГВ більше 2000 ОД/мл і рівнем АЛТ поза межею норми (більше або дорівнює 30 МО/л для чоловіків і 19 МО/л для жінок) на 2 послідовних тестах, проведених з інтервалом у 3 місяці. Потрібно запропонувати біопсію під загальним наркозом дітям, які занадто юні, щоби проводити їм процедуру під місцевим анестетиком.

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis B 2017

Пацієнти, які перебувають на діалізі, та реципієнти нирки

Клінічні рекомендації

- Усі пацієнти, які перебувають на діалізі, та реципієнти нирки повинні пройти тестування на наявність маркерів ВГВ (рівень доказів II-2, оцінка рекомендації 1).
- Пацієнти з НВsAg, які перебувають на діалізі і потребують лікування, повинні отримувати ETV або TAF (рівень доказів II-2, оцінка рекомендації 1).
- Усі реципієнти нирки, які є НВsAg-позитивними, повинні отримувати ETV або TAF з метою профілактики або лікування (рівень доказів II-2, оцінка рекомендації 1).
- Пацієнтів, у яких не виявлено НВsAg, але є анти-НВс, слід перевіряти на ВГВ-інфекцію після трансплантації нирок (рівень доказів III, оцінка рекомендації 1).

ВГВ-інфекція поширена серед пацієнтів, які перебувають на діалізі, та реципієнтів нирки, і може спричинити значну захворюваність та смертність. Усі пацієнти, які перебувають на діалізі, та реципієнти нирки повинні пройти обстеження на маркери ВГВ. Незважаючи на послаблення чутливості до вакцини, серонегативні до ВГВ пацієнти повинні бути щеплені. Перевагу краще віддати вакцинації за посиленою схемою.

Усі HBsAg-позитивні пацієнти повинні бути направлені до спеціаліста для подальшої оцінки та діагностики ВГВ.

Пацієнти, які перебувають на діалізі. Моніторинг потрібно проводити у пацієнтів з хронічною ВГВ-інфекцією. У пацієнтів із ХГВ моніторинг не є обов'язковим, оскільки відсутні докази щодо вищого рівня захворюваності та смертності у цих пацієнтів. Усі пацієнти з HBeAg-позитивним або HBeAg-негативним ХГВ повинні отримувати НА, оскільки це найоптимальніша стратегія лікування, незалежно від планів щодо можливої трансплантації.^{205,217,218} ETV рекомендовано для «наївних» пацієнтів;²¹⁹ TAF можна використовувати як для «наївних» пацієнтів, так і тих, в кого є досвід лікування НА/мають резистентність до НА, проте дослідження все ще тривають.^{74,76} Усі дози НА повинні бути відкориговані у пацієнтів з рШКФ < 50 мл/хв (див. інструкцію до препарату), за винятком TAF, який не вимагає регулювання дози, якщо рШКФ > 15 мл/хв. Для певних пацієнтів може застосовуватися також PegIFN α . Оскільки рівень АЛТ може бути знижений через діаліз, цей показник для оцінки лікування потрібно обережно використовувати.

HBsAg-негативні, анти-HBc-позитивні пацієнти не потребують лікування або профілактики, проте їм рекомендовано проводити моніторинг маркерів ВГВ.

Реципієнти нирки. Усі пацієнти з HBsAg повинні отримувати анти-ВГВ профілактику або лікування із застосуванням НА.^{1,205,217,218} ETV є кращим варіантом для пацієнтів, що раніше не приймали НА. Необхідно уникати застосування TDF, зважаючи на його вплив на нирки; він може розглядатися як варіант лікування лише для пацієнтів з резистентністю до НА, якщо TAF недоступний.^{74,76,79} TAF може бути препаратом вибору як для пацієнтів, які не отримували НА, так і пацієнтів з резистентністю, хоча його ефективність і безпека серед цих груп наразі невідомі. Хоча в минулому при декількох дослідженнях використовували LAM, цей препарат не рекомендується через високий ризик виникнення резистентності. Профілактику та лікування із застосуванням НА слід продовжувати протягом тривалого часу. Показано, що довгострокова терапія НА зменшує ускладнення з боку печінки та поліпшує виживання. PegIFN α протипоказаний через ризик відторгнення нирки.

Під час лікування із застосуванням НА необхідно ретельно контролювати функцію нирок.⁷⁹ Неочікуване погіршення функції нирок під час терапії НА може призвести до необхідності зміни лікування або корегування дози. У реципієнтів нирки слід проводити моніторинг щодо артеріальної гіпертензії та цукрового діабету.

HBsAg-негативні, анти-HBc-позитивні реципієнти нирки не потребують профілактики та лікування. Моніторинг HBsAg рекомендується для виявлення випадків серореверсії HBsAg, при яких слід негайно застосовувати ETV або TAF, незалежно від рівня АЛТ.

Позапечінкові прояви Клінічні рекомендації

- Пацієнти у реплікативній фазі ВГВ-інфекції та з позапечінковими проявами повинні отримувати противірусне лікування із застосуванням НА (рівень доказів II-2, оцінка рекомендації 1).
- PegIFN α не слід призначати пацієнтам з позапечінковими проявами, пов'язаними з імунною системою (рівень доказів III, оцінка рекомендації 1).

Специфічні позапечінкові прояви, пов'язані з ВГВ, включають васкуліт, шкірні прояви (пурпура), вузликовий поліартеріїт, артралгію, периферичну нейропатію та гломерулонефрит. У таких пацієнтів можуть зустрічатися змішана криоглобулінемія, позитивний ревматоїдний фактор або маркери запального процесу (фактори комплементу C3/C4, С-реактивний білок, швидкість осідання еритроцитів). Противірусна терапія може бути ефективною у HBsAg-позитивних пацієнтів з позапечінковими проявами та активною реплікацією ВГВ. PegIFN α не слід призначати пацієнтам з ВГВ-інфекцією, в яких є позапечінкові прояви, пов'язані з імунною системою, оскільки цей препарат погіршує стан імунітету. Незважаючи на відсутність досліджень застосування противірусної терапії в даному випадку, звіти про випадки захворювання показують, що застосування НА є безпечним та ефективним.^{61,220} Плазмаферез, кортикостероїди та інші імуносупресивні препарати на початковій стадії є сприятливими чинниками ефективності НА.

Нові біомаркери інфекції ВГВ

Вірусна сссДНК є ключовою геномною формою, яка відповідає за стійкість інфекції, і, як було зазначено, зберігається в печінці інфікованих пацієнтів навіть після тривалої терапії НА та навіть після втрати HBsAg та сероконверсії.^{221,222} Регуляція внутрішньопечінкового пулу сссДНК включає в себе декілька факторів, в тому числі динаміку інфекції в печінці та внутрішньопечінкову противірусну імунну відповідь.²²³ Крім того, транскрипційна активність сссДНК контролюється хорошою епігенетичною регуляцією, яка може включати вірусологічні фактори носія.^{13,224} Крім необхідності стандартизованих аналізів, основним обмеженням досліджень сссДНК є вимога біопсії печінки; таким чином, оцінюються сурогатні біомаркери (див. нижче). Заслуговує на увагу той факт, що не всі транскрипти виділяються з сссДНК, але також можуть бути виділені з вірусних послідовностей, інтегрованих у геном носія. Реплікація вірусного генома не може відбутися з цих компонентів, але експресія HBsAg може виникати або з оболонкового гена у сссДНК, та/або в вірусних інтеграторах, пояснюючи, принаймні частково, чому кількісне визначення HBsAg не є ідеальним біомаркером для внутрішньопечінкової сссДНК.²²⁵ Кількісна оцінка рівнів сссДНК та його транскрипційна активність будуть важливими при клінічних

випробуваннях, які оцінюють нові концепції лікування, направлені на виліковування інфекції ВГВ.

Ядерний антиген гепатиту В (HBcAg) – біомаркер, який містить кілька антигенів, виділених з доядерного/ядерного гену: ядерний антиген вірусу гепатиту В (далі – HBcAg), HBeAg та PreC22-прекурсорного попередника білка.²²⁶ Білки, пов'язані з HBcAg, також можуть бути виявлені у циркулюючих віріонах гепатиту В (частинки Дейна), а також у ДНК ВГВ негативних частинках Дейна, що містять прекурсорний білок 22 kDa та кількість HBcAg перевищує кількість частинки Дейна у 100 разів, і, ймовірно, також у прегеномних РНК, що містять віріони.²²⁷ Маркер не перекривається кількісним визначенням HBsAg, і, на відміну від HBsAg, кількісне визначення HBcAg може не впливати на переміщення з інтегрованих вірусних послідовностей. Тому кількісне визначення HBcAg може надати додаткову інформацію щодо активності переміщення інфекції ВГВ за межами кількісного визначення HBsAg. Як найкраще використовувати цей новий аналіз при лікуванні пацієнтів із хронічною інфекцією ВГВ, все ще залишається питанням для дискусії. Було продемонстровано, що рівні HBcAg у сироватці можуть частково відображати кількість внутрішньопечінкової ДНК та сссДНК у гепатоцитах, особливо у HBeAg-позитивних пацієнтів.^{228,229} Також це може бути корисним для визначення фази хронічної інфекції ВГВ, особливо у HBe-негативних пацієнтів, а також для прогнозування у віддаленому періоді ризику ГЦК.^{228,230-232} Деякі дослідження вказують на те, що цей біомаркер може також використовуватися для спостереження за терапією НА або PegIFN α та прогнозування терапевтичної ефективності, включаючи ризик рецидиву після припинення застосування НА.²³³⁻²³⁵ Більшість цих досліджень проводилися в Японії, проте бракує великих кореляційних досліджень за участю пацієнтів білої раси. Тому очікуються подальші дослідження, які дадуть чіткі докази переваги цього маркера для прийняття клінічних рішень щодо встановлених біомаркерів ВГВ, таких як кількісне визначення HBsAg та ДНК ВГВ.

Циркулююча РНК ВГВ була вперше описана у 1996 році в сироватці пацієнтів, інфікованих ВГВ, а пізніше як потенційний новий маркер для моніторингу терапії НА. РНК ВГВ може бути вивільнена у сироватку у формі оболонкової прегеномної РНК, що містить віріони,²³⁶ проте повна характеристика циркулюючих РНК триває. Через його сильну кореляцію з внутрішньопечінковою сссДНК, сироваткова РНК ВГВ є маркером, який викликає цікавість щодо вивчення транскрипційної активності сссДНК.²³⁶⁻²³⁸ Сильна кореляція між кількісною динамікою РНК ВГВ в сироватці та втратою HBeAg у пацієнтів, які приймали НА та PegIFN α ,²³⁹ була нещодавно продемонстрована за допомогою нової швидкої ампліфікації сДНК-кінців з полімеразною ланцюговою реакцією (RACE-PCR).²⁴⁰ Кількісне визначення РНК ВГВ може бути також корисним для прогнозування відновлення вірусу після припинення застосування НА.²³⁶ Надалі слід глибше вивчити питання щодо того, чи одночасне тестування різних реплікативних, транскрипційних

та трансляційних біомаркерів ВГВ дозволить краще визначити індивідуальну «активність» хронічної інфекції ВГВ, яка допомагає краще прогнозувати довгострокові результати лікування.

Перспективні підходи до лікування ВГВ

Багато дослідницьких програм продовжують розробляти нові концепції лікування, увага яких зосереджена на кліренсі HBsAg у значної частини пацієнтів, основними цілями якого є: I) припинення лікування без ризику вірусологічного рецидиву та відсутності ризику прогресування захворювання печінки; II) зменшення ризику ГЦК.

Після низки міжнародних семінарів було запропоновано декілька визначень одужання.^{241,242} Одужання від ВГВ неможливе, оскільки ДНК ВГВ інтегрована в геном хазяїна/носія. Крім того, у людей, які вилікувалися від гострого гепатиту В, вірусна сссДНК може все ще виявлятися у печінці, через що у випадку супресії імунної системи відбувається реактивація ВГВ в осіб, які «вилікувалися». Можливість «вилікувати» ВГВ на ранніх стадіях захворювання печінки теоретично матиме більший вплив на зниження ризику виникнення ГЦК.

Препарати прямої противірусної дії та імунотерапевтичні засоби є препаратами вибору для новітнього лікування ВГВ.

До препаратів прямої противірусної дії належать інгібітори проникнення ВГВ в клітину, препарати, дія яких спрямована на руйнування або пригнічення сссДНК; медикаменти, які впливають на матрицю вірусу за допомогою сіРНК (малі інтерферуючі РНК), або антисмислових олігонуклеотидів (anti-sense oligonucleotides); модулятори накопичення нуклеокапсидів; препарати, які зменшують вивільнення HBsAg у сироватці крові. Цей список не має на меті бути всеосяжним, оскільки на сьогодні відбувається багато досліджень, пов'язаних з відкриттям нових препаратів для лікування ВГВ. Клінічні випробування першої фази продовжуються щодо кількох з цих препаратів.^{241,243}

Було запропоновано декілька потенційних цільових механізмів імунної модуляції для створення або відновлення специфічних імунних відповідей ВГВ у поєднанні з глибоким інгібуванням реплікації ВГВ та виробленням HBsAg для досягнення імунологічного контролю.^{241,243} На сьогодні у клінічних випробуваннях оцінюється декілька підходів щодо відновлення вродженого імунітету у пацієнтів з ХГВ. Серед них – агоністи Toll-подібних рецепторів 7 (TLR7) були найбільш дослідженими, проте інші стратегії, що відновлюють реакцію IFN α або інші вроджені механізми захисту від вірусу, піддаються дослідженню. Відсутність опосередкованої Т-клітинної відповіді при ХГВ частково обумовлена експресією ко-інгібуючих рецепторів та експресією імуносупресивних цитокінів. Нещодавнє лікування раку показало ефективність інгібіторів “контрольних перевірок” (check-point inhibitors) для відновлення протипухлинного адаптивного імунітету. Цікаві результати були отримані для ВГВ на тваринних моделях та при проведенні досліджень *ex vivo* серед людей. Основними проблемами цього підходу є потенційна індукція неконтрольованих спалахів гепатиту та аутоімунних процесів.

Оцінка декількох вакцин мала помірний успіх, проте на сьогодні нові рецептури вакцин проходять клінічне оцінювання.^{241,243}

Застосування комбінації противірусної терапії, спрямованої на кілька етапів життєвого циклу ВГВ, які пригнічують реплікацію вірусів та вироблення вірусних антигенів, та імуномодуляторної терапії для відновлення імунної відповіді на ВГВ, швидше за все, буде необхідною для досягнення мети «вилікувати».

Враховуючи зусилля, спрямовані на пошук препаратів та потенціал майбутньої стратегії лікування, при аналізі поточного клінічного лікування пацієнтів з ХГВ важливо враховувати можливу еволюцію терапії ВГВ. Пацієнти, які бажають брати участь та/або перебувають у стадії захворювання, які не підлягають терапії згідно з поточними рекомендаціями, можуть бути розглянуті для участі в клінічних випробуваннях.

Перспективні підходи до лікування ВГД

На сьогодні пацієнти, коінфіковані ВГВ та ВГД, повинні отримувати лікування із застосуванням PegIFN α . Рівень успішності цього лікування низький. На сьогодні у клінічних випробуваннях оцінюються декілька учасників, переважно, тих, хто отримує схеми з PegIFN α та/або НА, включаючи інгібітори входу ВГВ/ВГД (Myrcludex-B),^{244,245} препарати, що інгібують вивільнення HBsAg (полімери нуклеїнової кислоти),²⁴⁶ та інгібіторів пренулювання великої форми антигену ВГД.^{243,247} Слід зазначити важливість зарахування пацієнтів до цих нових клінічних випробувань як у випадку неуспішної терапії PegIFN α , так і для покращення ефективності лікування пацієнтів, які раніше не проходили лікування.

Список літератури

Європейська асоціація з дослідження печінки 2017 EASL 2017. Клінічні рекомендації щодо лікування вірусної інфекції гепатиту В:

- [1] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167–185.
- [2] Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: A systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet* 2015;386:1546–1555.
- [3] Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2095–2128.
- [4] Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: New estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 2012;30:2212–2219.
- [5] Chen C-L, Yang J-Y, Lin S-F, Sun C-A, Bai C-H, You S-L, et al. Slow decline of hepatitis B burden in general population: Results from a population-based survey and longitudinal follow-up study in Taiwan. *J Hepatol* 2015;63:354–363.
- [6] Coppola N, Alessio L, Gualdieri L, Pisaturo M, Sagnelli C, Caprio N, et al. Hepatitis B virus, hepatitis C virus and human immunodeficiency virus Clinical Practice Guidelines 392 *Journal of Hepatology* 2017 vol. 67 j 370–398 infection in undocumented migrants and refugees in southern Italy, January 2012 to June 2013. *Euro Surveill* 2015;20:30009.
- [7] Hampel A, Solbach P, Cornberg M, Schmidt RE, Behrens GM, Jablonka A. Current seroprevalence, vaccination and predictive value of liver enzymes for hepatitis B among refugees in Germany. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2016;59:578–583.
- [8] Iqbal K, Klevens RM, Kainer MA, Baumgartner J, Gerard K, Poissant T, et al. Epidemiology of acute hepatitis B in the united states from population based surveillance, 2006–2011. *Clin Infect Dis* 2015;61:584–592.
- [9] Ott JJ, Horn J, Krause G, Mikolajczyk RT. Time trends of chronic HBV infection over prior decades – A global analysis. *J Hepatol* 2017;66:48–54.
- [10] Stanaway JD, Flaxman AD, Naghavi M, Fitzmaurice C, Vos T, Abubakar I, et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the global burden disease study 2013. *Lancet* 2016;388:1081–1088.
- [11] Seeger C, Mason WS. Molecular biology of hepatitis B virus infection. *Virology* 2015;479–480:672–686.
- [12] Tong S, Revill P. Overview of hepatitis B viral replication and genetic variability. *J Hepatol* 2016;64:S4–S16.
- [13] Lucifora J, Protzer U. Attacking hepatitis B virus cccDNA–The holy grail to hepatitis B cure. *J Hepatol* 2016;64:S41–S48.
- [14] Levrero M, Zucman-Rossi J. Mechanisms of HBV-induced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2016;64:S84–S101.
- [15] Kramvis A. Genotypes and genetic variability of hepatitis B virus. *Intervirology* 2014;57:141–150.
- [16] Bertoletti A, Ferrari C. Adaptive immunity in HBV infection. *J Hepatol* 2016;64:S71–S83.
- [17] Maini MK, Gehring AJ. The role of innate immunity in the immunopathology and treatment of HBV infection. *J Hepatol* 2016;64:S60–S70.
- [18] Li Y, Si L, Zhai Y, Hu Y, Hu Z, Bei J-X, et al. Genome-wide association study identifies 8p21.3 associated with persistent hepatitis B virus infection among Chinese. *Nat Commun* 2016;7:11664.
- [19] Mason WS, Gill US, Litwin S, Zhou Y, Peri S, Pop O, et al. HBV DNA integration and clonal hepatocyte expansion in chronic hepatitis B patients considered immune tolerant. *Gastroenterology* 2016;151:986–998.
- [20] Kennedy PT, Sandalova E, Jo J, Gill U, Ushirogouchi I, Tan AT, et al. Preserved T-cell function in children and young adults with immune-tolerant chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2012;143:637–645.
- [21] Cornberg M, Wong VW, Locarnini S, Brunetto M, Janssen HL, Chan HL. The role of quantitative hepatitis B surface antigen revisited. *J Hepatol* 2017;66:398–411. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.08.009>.
- [22] Yang R, Song G, Guan W, Wang Q, Liu Y, Wei L. The Lumipulse G HBsAgQuant assay for screening and quantification of the hepatitis B surface antigen. *J Virol Methods* 2016;228:39–47.
- [23] Raffetti E, Fattovich G, Donato F. Incidence of hepatocellular carcinoma in untreated subjects with chronic hepatitis B: a systematic review and metaanalysis. *Liver Int* 2016;36:1239–1251.
- [24] Varbobitis I, Papatheodoridis GV. The assessment of hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B under antiviral therapy. *Clin Mol Hepatol* 2016;22:319–326.
- [25] Papatheodoridis GV, Chan HL, Hansen BE, Janssen HL, Lampertico P. Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: Assessment and modification with current antiviral therapy. *J Hepatol* 2015;62:956–967.
- [26] Arends P, Sonneveld MJ, Zoutendijk R, Carey I, Brown A, Fasano M, et al. Entecavir treatment does not eliminate the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: Limited role for risk scores in Caucasians. *Gut* 2015;64:1289–1295.

- [27] Papatheodoridis GV, Dalekos GN, Yurdaydin C, Buti M, Goulis J, Arends P, et al. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in Caucasian chronic hepatitis B patients receiving entecavir or tenofovir. *J Hepatol* 2015;62:363–370.
- [28] Papatheodoridis G, Dalekos G, Sypsa V, Yurdaydin C, Buti M, Goulis J, et al. PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy. *J Hepatol* 2016;64:800–806.
- [29] Brouwer W, Hansen B, Raffetti E, Donato F, Fattovich G. The PAGE-B score stratifies chronic hepatitis B patients with compensated cirrhosis at high risk of hepatocellular carcinoma development with good accuracy. *Hepatology* 2015;62 (Suppl.):93A–207A.
- [30] Brouwer W, van der Meer A, Boonstra A, Plompen E, Pas S, de Knegt R, et al. The PAGE-B score accurately predicts clinical outcome and outperforms other biomarkers over 15 years of follow-up in a diverse cohort of chronic hepatitis B patients. *Hepatology* 2015;62 (Suppl.):93A–207A.
- [31] Li Y, Huang YS, Wang ZZ, Yang ZR, Sun F, Zhan SY, et al. Systematic review with meta-analysis: The diagnostic accuracy of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:458–469.
- [32] European Association for Study of Liver. *Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Higado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis.* *J Hepatol* 2015;63:237–264.
- [33] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Chinese J Evidence-Based Med* 2009;9:8–11.
- [34] Su T-H, Hu T-H, Chen C-Y, Chen C-Y, Huang Y-H, Wang W-L, Lin C-L, et al. Four-year entecavir therapy reduces hepatocellular carcinoma, cirrhotic events and mortality in chronic hepatitis B patients. *Liver Int* 2016;36:1755–1764. <http://dx.doi.org/10.1111/liv.13253>.
- [35] Lampertico P, Invernizzi F, Viganò M, Loglio A, Mangia G, Facchetti F, et al. The long-term benefits of nucleos(t)ide analogs in compensated HBV cirrhotic patients with no or small esophageal varices: A 12-year prospective cohort study. *J Hepatol* 2015;63:1118–1125.
- [36] Kim WR, Loomba R, Berg T, Aguilar Schall RE, Yee LJ, Dinh PV, et al. Impact of long-term tenofovir disoproxil fumarate on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. *Cancer* 2015;121:3631–3638.
- [37] Coffin CS, Rezaeeaval M, Pang JX, Alcantara L, Klein P, Burak KW, et al. The incidence of hepatocellular carcinoma is reduced in patients with chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analogue therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:1262–1269.
- [38] Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi MM, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, et al. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2013;58:98–107.
- [39] Su T-H, Hu T-H, Chen C-Y, Huang Y-H, Chuang W-L, Lin C-L, et al. Four-year entecavir therapy reduces hepatocellular carcinoma, cirrhotic events and mortality in chronic hepatitis B patients. *Liver Int* 2016;36:1755–1764.
- [40] Wu C-Y, Lin J-T, Ho HJ, Su C-W, Lee T-Y, Wang S-Y, et al. Association of nucleos(t)ide analogue therapy with reduced risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B: a nationwide cohort study. *Gastroenterology* 2014;147:143–151.
- [41] Papatheodoridis G, Vlachogiannakos I, Cholongitas E, Wursthorn K, Thomadakis C, Touloumi G, et al. Discontinuation of oral antivirals in chronic hepatitis B: A systematic review. *Hepatology* 2016;63:1481–1492.
- [42] Marcellin P, Xie Q, Paik SW, Flisiak R, Piratvisuth T, Petersen J, et al. Effectiveness of peginterferon Alfa-2a therapy in HBeAg-positive and HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B: final results 3 years post-treatment of the prospective, global, observational S-collate study. *J Hepatol* 2017;64:S598–S599.
- [43] Jacobson IM, Marcellin P, Buti M, Gane EJ, Sievert W, Tsai N, et al. Factors associated with the lack of achievement of normal ALT in chronic hepatitis B (CHB) patients treated with tenofovir DF (TDF) for up to 5 years. *Hepatology* 2012;56:394A.
- [44] Spradling PR, Bulkow L, Teshale EH, Negus S, Homan C, Simons B, et al. Prevalence and causes of elevated serum aminotransferase levels in a population-based cohort of persons with chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2014;61:785–791.
- [45] Chi H, Arends P, Reijnders JG, Carey I, Brown A, Fasano M, et al. Flares during long-term entecavir therapy in chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:1882–1887.
- [46] Sonneveld MJ, Zoutendijk R, Flink HJ, Zwang L, Hansen BE, Janssen HL. Close monitoring of hepatitis B surface antigen levels helps classify flares during peginterferon therapy and predicts treatment response. *Clin Infect Dis* 2013;56:100–105.
- [47] Kim G-A, Lim Y-S, An J, Lee D, Shim JH, Kim KM, et al. HBsAg seroclearance after nucleoside analogue therapy in patients with chronic hepatitis B: clinical outcomes and durability. *Gut* 2014;63:1325–1332.
- [48] Seto W-K, Cheung K-S, Wong DK-H, Huang F-Y, Fung J, Liu KS-H, et al. Hepatitis B surface antigen seroclearance during nucleoside analogue therapy: surface antigen kinetics, outcomes, and durability. *J Gastroenterol* 2016;51:487–495.

- [49] Perrillo RP, Martin P, Lok AS. Preventing hepatitis B reactivation due to immunosuppressive drug treatments. *JAMA* 2015;313:1617.
- [50] Di Bisceglie AM, Lok AS, Martin P, Terrault N, Perrillo RP, Hoofnagle JH. Recent US Food and Drug Administration warnings on hepatitis B reactivation with immune-suppressing and anticancer drugs: just the tip of the iceberg? *Hepatology* 2015;61:703–711.
- [51] Mallet V, van Bömmel F, Doerig C, Pischke S, Hermine O, Locasciulli A, et al. Management of viral hepatitis in patients with haematological malignancy and in patients undergoing haemopoietic stem cell transplantation: *JOURNAL OF HEPATOLOGY Journal of Hepatology* 2017 vol. 67 j 370–398 393 recommendations of the 5th European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-5). *Lancet Infect Dis* 2016;16:606–617.
- [52] Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American gastroenterological association institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015;148:221–244.
- [53] Liu J, Yang H-I, Lee M-H, Lu S-N, Jen C-L, Batrla-Utermann R, et al. Spontaneous seroclearance of hepatitis B seromarkers and subsequent risk of hepatocellular carcinoma. *Gut* 2014;63:1648–1657.
- [54] Kim G-A, Lee HC, Kim M-J, Ha Y, Park EJ, An J, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma after HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients: a need for surveillance. *J Hepatol* 2015;62:1092–1099.
- [55] Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Liaw YF, Lok A. Follow-up and indications for liver biopsy in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: A systematic review. *J Hepatol* 2012;57:196–202.
- [56] Terrault NA, Bzowej NH, Chang K-M, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016;63:261–283.
- [57] Lok AS, McMahon BJ, Brown RS, Wong JB, Ahmed AT, Farah W, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016;63:284–306.
- [58] Peng C-Y, Chien R-N, Liaw Y-F. Hepatitis B virus-related decompensated liver cirrhosis: Benefits of antiviral therapy. *J Hepatol* 2012;57:442–450.
- [59] Singal AK, Fontana RJ. Meta-analysis: Oral anti-viral agents in adults with decompensated hepatitis B virus cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:674–689.
- [60] Boglione L, D'Avolio A, Cariti G, Di Perri G. Telbivudine in the treatment of hepatitis B-associated cryoglobulinemia. *J Clin Virol* 2013;56:167–169.
- [61] Mazzaro C, Dal Maso L, Urraro T, Mauro E, Castelnovo L, Casarin P, et al. Hepatitis B virus related cryoglobulinemic vasculitis: A multicentre open label study from the Gruppo Italiano di Studio delle Crioglobulinemie – GISC. *Dig Liver Dis* 2016;48:780–784.
- [62] Marcellin P, Ahn SH, Ma X, Caruntu FA, Tak WY, Elkashab M, et al. Combination of tenofovir disoproxil fumarate and peginterferon a-2a increases loss of hepatitis B surface antigen in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2016;150:134–144.
- [63] Marcellin P, Ahn SH, Chuang W-L, Hui AJ, Tabak F, Mehta R, et al. Predictors of response to tenofovir disoproxil fumarate plus peginterferon alfa-2a combination therapy for chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:1–10.
- [64] Lampertico P, Soffredini R, Viganò M, Minola E, Cologni G, Rizzi M, et al. 755 5-Year entecavir treatment in nuc-naïve, field-practice patients with chronic hepatitis B showed excellent viral suppression and safety profile but no prevention of HCC in cirrhotics. *J Hepatol* 2013;58:S306–S307.
- [65] Seto WK, Lam YF, Fung J, Wong DK, Huang FY, Hung IF, et al. Changes of HBsAg and HBV DNA levels in Chinese chronic hepatitis B patients after 5 years of entecavir treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1028–1034.
- [66] Ono A, Suzuki F, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, et al. Long-term continuous entecavir therapy in nucleos(t)ide-naïve chronic hepatitis B patients. *J Hepatol* 2012;57:508–514.
- [67] Luo J, Li X, Wu Y, Lin G, Pang Y, Zhang X, et al. Efficacy of entecavir treatment for up to 5 years in nucleos(t)ide-naïve chronic hepatitis B patients in real life. *Int J Med Sci* 2013;10:427–433.
- [68] Tanwandee T, Charatcharoenwithaya P, Chainuvati S, Chotiyaputta W, Nimanong S. Efficacy and safety of entecavir treatment of chronic hepatitis B patients in real-world clinical practice. *Hepatology* 2013;20:672A.
- [69] Marcellin P, Gane EJ, Flisiak R, Trinh HN, Petersen J, Gure S, et al. Long term treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B infection is safe and well tolerated and associated with durable virologic response with no detectable resistance: 8 year results from two phase 3 trials. *Hepatology* 2014;60:313A–317A.
- [70] Petersen J, Heyne R, Mauss S, Schlaak J, Schiffelholz W, Eisenbach C, et al. Effectiveness and safety of tenofovir disoproxil fumarate in chronic hepatitis B: A 3-year prospective field practice study in Germany. *Dig Dis Sci* 2016;61:3061–3071.
- [71] Taberner D, Sánchez-Tapias JM, Calleja JL, Moreira V, Manzano ML, Crespo J, et al. P1058 long-term efficacy of tenofovir in previously treated and naïve patients. results from the spanish chronic hepatitis B registry (Ciberhep). *J Hepatol* 2014;60:S429.

- [72] Marcellin P, Zoulim F, Hézode C, Causse X, Roche B, Truchi R, et al. Effectiveness and safety of tenofovir disoproxil fumarate in chronic hepatitis B: A 3-year, prospective, real-world study in France. *Dig Dis Sci* 2016;61:3072–3083.
- [73] Lampertico P, Soffredini R, Yurdaydin C, Idilman R, Papatheodoridis GV, Mar-gariti E, et al. Four years of tenofovir monotherapy for NUC naïve field practice European patients suppresses HBV replication in most patients with a favorable renal safety profile but does not prevent HCC in patients with or without cirrhosis. *Hepatology* 2013;58:647A–705A.
- [74] Buti M, Gane E, Seto WK, Chan HL, Chuang W-L, Stepanova T, et al. Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1:196–206.
- [75] Agarwal K, Fung S, Seto WK, Lim YS, Gane E, Janssen HL, et al. A phase 3 study comparing tenofovir alafenamide (TAF) to tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in patients with HBeAg-positive, chronic hepatitis B (CHB): efficacy and safety results at week 96. *J Hepatol* 2017;66:S478.
- [76] Chan HL, Fung S, Seto WK, Chuang W-L, Chen C-Y, Kim HJ, et al. Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1:185–195.
- [77] Brunetto M, Lim YS, Gane E, Seto WK, Osipenko M, Ahn SH, et al. A phase 3 study comparing tenofovir alafenamide (TAF) to tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in patients with HBeAg-negative, chronic hepatitis B (CHB): efficacy and safety results at week 96. *J Hepatol* 2017;66:S25–S26.
- [78] Custodio JM, Fordyce M, Garner W, Vimal M, Ling KH, Kearney BP, et al. Pharmacokinetics and safety of tenofovir alafenamide in HIV-uninfected subjects with severe renal impairment. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:5135–5140.
- [79] Lampertico P, Chan HL, Janssen HL, Strasser SI, Schindler R, Berg T. Review article: long-term safety of nucleoside and nucleotide analogues in HBV mono-infected patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:16–34.
- [80] Gill US, Zissimopoulos A, Al-Shamma S, Burke K, McPhail MJ, Barr DA, et al. Assessment of bone mineral density in tenofovir-treated patients with chronic hepatitis B: can the fracture risk assessment tool identify those at greatest risk? *J Infect Dis* 2014;211:1–9.
- [81] Maggi P, Montinaro V, Leone A, Fasano M, Volpe A, Bellacosa C, et al. Bone and kidney toxicity induced by nucleotide analogues in patients affected by HBV-related chronic hepatitis: A longitudinal study. *J Antimicrob Chemother* 2014;70:1150–1154.
- [82] Fung S, Kwan P, Fabri M, Horban A, Pelemis M, Hann HW, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) vs. emtricitabine (FTC)/TDF in lamivudine resistant hepatitis B: A 5-year randomised study. *J Hepatol* 2016;66:11–18.
- [83] Buti M, Tsai N, Petersen J, Flisiak R, Gurel S, Krastev Z, et al. Seven-year efficacy and safety of treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B virus infection. *Dig Dis Sci* 2015;60:1457–1464.
- [84] Han Y, Zeng A, Liao H, Liu Y, Chen Y, Ding H. The efficacy and safety comparison between tenofovir and entecavir in treatment of chronic hepatitis B and HBV related cirrhosis: A systematic review and Metaanalysis. *Int Immunopharmacol* 2017;42:168–175.
- [85] Ahn J, Lee HM, Lim JK, Pan CQ, Nguyen MH, Ray Kim W, et al. Entecavir safety and effectiveness in a national cohort of treatment-naïve chronic hepatitis B patients in the US - the ENUMERATE study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:134–144.
- [86] Law S-T, Lee MK, Li KK, Mok CK. Comparison of efficacy and renal safety of telbivudine and entecavir in treatment-naïve elderly patients with chronic hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28:193–198.
- [87] Coppolino G, Simeoni M, Summaria C, Postorino MC, Rivoli L, Strazzulla A, et al. The case of chronic hepatitis B treatment with tenofovir: an update for nephrologists. *J Nephrol* 2015;28:393–402.
- [88] Chuang WL, Agarwal K, Hwang JS, Caruntu F, Wong F, Hann HW, et al. Continued improvement in renal laboratory parameters in CHB patients treated with tenofovir alafenamide (TAF) compared with tenofovir disoproxil fumarate (TDF) over 96 weeks. *J Hepatol* 2017;66:S695.
- [89] Huhn GD, Tebas P, Gallant J, Wilkin T, Cheng A, Yan M, et al. A randomized, open-label trial to evaluate switching to elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide plus darunavir in treatment-experienced HIV-1-infected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017;74:193–200.
- [90] Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, DiPerri G, Van Lunzen J, Koenig E, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis* 2016;16:43–52.
- [91] Pozniak A, Arribas JR, Gathe J, Gupta SK, Post FA, Bloch M, et al. Switching to tenofovir alafenamide, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, in HIV-infected patients with renal impairment: 48-week Clinical Practice Guidelines 394 *Journal of Hepatology* 2017 vol. 67 j 370–398 results from a single-arm, multicenter, open-label phase 3 study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;71:530–537.

- [92] Post FA, Tebas P, Clarke A, Cotte L, Short W, Abram ME, et al. Switching to tenofovir alafenamide, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, in HIV-infected adults with renal impairment: 96-week results from a single arm, multicenter, open label phase 3 study. *J AIDS* 2017;74:180–184.
- [93] Papatheodoridis G, Yurdaydin C, Dalekos G, Buti M, Chi H, Van Boemmel F. The risk of hepatocellular carcinoma (HCC) is decreasing after the first 5 years of entecavir (ETV) or tenofovir (TDF) therapy in Caucasian chronic hepatitis B (CHB) patients. *Hepatology* 2016;64 (Suppl.):923A.
- [94] Papatheodoridis G, Dalekos G, Yurdaydin C, Van Boemmel F, Buti M, Sypsa V, et al. Hepatocellular carcinoma (HCC) is the only factor affecting the excellent survival of Caucasian chronic hepatitis B (CHB) patients with or without cirrhosis under long-term entecavir (ETV) or tenofovir (TDF) therapy. *Hepatology* 2016;64 (Suppl.):35A–36A.
- [95] Wong GL, Chan HL, Mak CW, Lee SK, Ip ZM, Lam AT, et al. Entecavir treatment reduces hepatic events and deaths in chronic hepatitis B patients With liver cirrhosis. *Hepatology* 2013;58:1537–1547.
- [96] Lim Y-S, Han S, Heo N-Y, Shim JH, Lee HC, Suh DJ. Mortality, liver transplantation, and hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B treated with entecavir vs. lamivudine. *Gastroenterology* 2014;147:152–161.
- [97] Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int* 2016;10:1–98.
- [98] Jeng WJ, Sheen IS, Chen YC, Hsu CW, Chien RN, Chu CM, et al. Off-therapy durability of response to entecavir therapy in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients. *Hepatology* 2013;58:1888–1896.
- [99] Zoulim F, Locarnini S. Optimal management of chronic hepatitis B patients with treatment failure and antiviral drug resistance. *Liver Int* 2013;33:116–124.
- [100] Zoulim F, Locarnini S. Management of treatment failure in chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2012;56:S112–S122.
- [101] Park JY, Kim CW, Bae SH, Jung KS, Kim HY, Yoon SK, et al. Entecavir plus tenofovir combination therapy in patients with multidrug-resistant chronic hepatitis B: results of a multicentre, prospective study. *Liver Int* 2016;36:1108–1115.
- [102] Lim Y-S, Yoo BC, Byun KS, Kwon SY, Kim YJ, An J, et al. Tenofovir monotherapy vs. tenofovir and entecavir combination therapy in adefovir-resistant chronic hepatitis B patients with multiple drug failure: results of a randomised trial. *Gut* 2016;65:1042–1051.
- [103] Zoulim F, Białkowska-Warzecha J, Diculescu MM, Goldis AE, Heyne R, Mach T, et al. Entecavir plus tenofovir combination therapy for chronic hepatitis B in patients with previous nucleos(t)ide treatment failure. *Hepatol Int* 2016;10:779–788.
- [104] Petersen J, Ratziu V, Buti M, Janssen HL, Brown A, Lampertico P, et al. Entecavir plus tenofovir combination as rescue therapy in pre-treated chronic hepatitis B patients: an international multicenter cohort study. *J Hepatol* 2012;56:520–526.
- [105] Sonneveld MJ, Hansen BE, Piratvisuth T, Jia J, Zeuzem S, Gane E, et al. Response-guided peginterferon therapy in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using serum hepatitis B surface antigen levels. *Hepatology* 2013;58:872–880.
- [106] Sonneveld MJ, Brouwer WP, van der Meer AJ. Posttreatment hepatitis B surface antigen seroreversion: the bane of combination therapy in chronic hepatitis B? *Gastroenterology* 2016;150:1254–1255.
- [107] Lampertico P, Maini M, Papatheodoridis G. Optimal management of hepatitis B virus infection – EASL Special Conference. *J Hepatol* 2015;63:1238–1253.
- [108] Chon YE, Kim DJ, Kim SG, Kim IH, Bae SH, Hwang SG, et al. An observational, multicenter, cohort study evaluating the antiviral efficacy and safety in Korean patients with chronic hepatitis B receiving pegylated interferon alpha 2a (Pegasys). *Medicine* 2016;95:e3026.
- [109] Lampertico P, Viganò M, Di Costanzo GG, Sagnelli E, Fasano M, Di Marco V, et al. Randomised study comparing 48 and 96 weeks peginterferon alpha-2a therapy in genotype D HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Gut* 2013;62:290–298.
- [110] Chen X, Chen X, Chen W, Ma X, Huang J, Chen R. Extended peginterferon alpha-2a (Pegasys) therapy in Chinese patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Med Virol* 2014;86:1705–1713.
- [111] Lampertico P, Rothe V, Caputo A, Papatheodoridis GV. A baseline predictive tool for selecting HBeAg-negative chronic hepatitis B patients who have a high probability of achieving sustained immune control with peginterferon alpha-2a. *Hepatology* 2014;60:1107A.
- [112] Lampertico P, Messinger D, Cornberg M, Brunetto M, Petersen J, Kennedy P, et al. A genotype-specific baseline score to predict response at 48 weeks post-treatment to peginterferon alpha-2a in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2016;64:S599–S600.
- [113] Sonneveld MJ, Wong VW-S, Woltman AM, Wong GL, Cakaloglu Y, Zeuzem S, et al. Polymorphisms near IL28B and serologic response to peginterferon in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2012;142:513–520.
- [114] Lampertico P, Viganò M, Cheroni C, Facchetti F, Invernizzi F, Valveri V, et al. IL28B polymorphisms predict interferon-related hepatitis B surface antigen seroclearance in genotype D hepatitis B e antigen-negative patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2013;57:890–896.

- [115] Brunetto MR, Marcellin P, Cherubini B, Yurdaydin C, Farci P, Hadziyannis SJ, et al. Response to peginterferon alfa-2a (40KD) in HBeAg-negative CHB: on-treatment kinetics of HBeAg serum levels vary by HBV genotype. *J Hepatol* 2013;59:1153–1159.
- [116] Sonneveld MJ, Rijckborst V, Zwang L, Zeuzem S, Jenny Heathcote E, Simon K, et al. Hepatitis B e antigen levels and response to peginterferon: influence of precore and basal core promoter mutants. *Antiviral Res* 2013;97:312–317.
- [117] Rijckborst V, Hansen BE, Ferenci P, Brunetto MR, Tabak F, Cakaloglu Y, et al. Validation of a stopping rule at week 12 using HBeAg and HBV DNA for HBeAg-negative patients treated with peginterferon alfa-2a. *J Hepatol* 2012;56:1006–1011.
- [118] Goulis I, Karatapanis S, Akriviadis E, Deutsch M, Dalekos GN, Raptopoulou-Gigi M, et al. On-treatment prediction of sustained response to peginterferon alfa-2a for HBeAg-negative chronic hepatitis B patients. *Liver Int* 2015;35:1540–1548.
- [119] Marcellin P, Bonino F, Yurdaydin C, Hadziyannis S, Moucari R, Kapprell HP, et al. Hepatitis B surface antigen levels: Association with 5-year response to peginterferon alfa-2a in hepatitis B e-antigen-negative patients. *Hepatol Int* 2013;7:88–97.
- [120] Papatheodoridis GV, Cornberg M, Xie Q, Lampertico P, Burghaus I, Bakalos G, et al. Incidence and risk prediction of hepatocellular carcinoma: retrospective analysis of the S-collate study. *Hepatol Int* 2017;11:S4–S5.
- [121] Liang K-H, Hsu C-W, Chang M-L, Chen Y-C, Lai M-W, Yeh C-T. Peginterferon is superior to nucleos(t)ide analogues for prevention of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *J Infect Dis* 2016;213:966–974.
- [122] Lok AS, Trinh H, Carosi G, Akarca US, Gadano A, Habersetzer F, et al. Efficacy of entecavir with or without tenofovir disoproxil fumarate for nucleos(t)ide-naïve patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2012;143: 619–628.
- [123] Zoulim F, Carosi G, Greenbloom S, Mazur W, Nguyen T, Jeffers L, et al. Quantification of HBeAg in nucleos(t)ide-naïve patients treated for chronic hepatitis B with entecavir with or without tenofovir in the BE-LOW study. *J Hepatol* 2015;62:56–63.
- [124] Chan HL, Chan CK, Hui AJ, Chan S, Poordad F, Chang T-T, et al. Effects of tenofovir disoproxil fumarate in hepatitis B e antigen-positive patients with normal levels of alanine aminotransferase and high levels of hepatitis B virus DNA. *Gastroenterology* 2014;146:1240–1248.
- [125] Choi HN, Song JE, Lee HC, Jo HH, Lee CH, Kim BS. Efficacy of prolonged entecavir monotherapy in treatment-naïve chronic hepatitis B patients exhibiting a partial virologic response to entecavir. *Clin Mol Hepatol* 2015;21:24–31.
- [126] Maier M, Liebert UG, Wittekind C, Kaiser T, Berg T, Wiegand J. Clinical relevance of minimal residual viremia during long-term therapy with nucleos(t)ide analogues in patients with chronic hepatitis B. *PLoS One* 2013;8:e67481.
- [127] Kim SS, Hwang JC, Lim SG, Ahn SJ, Cheong JY, Cho SW. Effect of virological response to entecavir on the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis B viral cirrhotic patients: comparison between compensated and decompensated cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1223–1233.
- [128] Ha NB, Ha NB, Trinh HN, Nguyen HA, Nguyen KK, Nguyen MH. Response to higher dose of entecavir 1.0 mg daily in patients with partial response to entecavir 0.5 mg daily. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:461–465.
- [129] Chung KT, O'Brien C, Ha NB, Nguyen NH, Trinh HN, Nguyen MH. Alternative therapies for chronic hepatitis B patients with partial virological response to standard entecavir monotherapy. *J Clin Gastroenterol* 2016;50:338–344.
- [130] Viganò M, Invernizzi F, Grossi G, Lampertico P. Review article: the potential of interferon and nucleos(t)ide analogue combination therapy in chronic hepatitis B infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:653–661.
- [131] Chan HL, Ahn SH, Chuang WL, Hui AJ, Tabak F, Mehta R, et al. Predictors of clinical response: Results from a large, randomized controlled study with JOURNAL OF HEPATOLOGY Journal of Hepatology 2017 vol. 67 j 370–398 395 tenofovir disoproxil fumarate (TDF) plus peginterferon alfa-2A (PEG) combination for chronic hepatitis B (CHB). *J Hepatol* 2015;62:S251–S252.
- [132] Su W-W, Hsu C-W, Lee C-M, Peng C-Y, Chuang W-L, Kao J-H, et al. Combination therapy with peginterferon alfa-2a and a nucleos(t)ide analogue for HBeAg-positive chronic hepatitis B patients: results of a large, randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2014;60:S47.
- [133] Xie Q, Zhou H, Bai X, Wu S, Chen J-J, Sheng J, et al. A randomized, open-label clinical study of combined pegylated interferon alfa-2a (40KD) and entecavir treatment for hepatitis B “e” antigen-positive chronic hepatitis B. *Clin Infect Dis* 2014;59:1714–1723.
- [134] Brouwer WP, Xie Q, Sonneveld MJ, Zhang N, Zhang Q, Tabak F, et al. Adding pegylated interferon to entecavir for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: A multicenter randomized trial (ARES study). *Hepatology* 2015;61:1512–1522.

- [135] Ning Q, Han M, Sun Y, Jiang J, Tan D, Hou J, et al. Switching from entecavir to PegIFN alfa-2a in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised open-label trial (OSST trial). *J Hepatol* 2014;61:777–784.
- [136] Hu P, Shang J, Zhang W, Gong G, Li Y, Chen X, et al. Predictive value of baseline and on-treatment qHBsAg level in HBeAg positive CHB patients who switched from NUCs to pegylated interferon A-2A: A further analysis from new switch study. *J Hepatol* 2015;62:S251.
- [137] Li G-J, Yu Y-Q, Chen S-L, Fan P, Shao L-Y, Chen J-Z, et al. Sequential combination therapy with pegylated interferon leads to loss of hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen (HBeAg) seroconversion in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients receiving long-term entecavir treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:4121–4128.
- [138] Chi H, Xie Q, Zhang NP, Qi X, Liang C, Guo S, et al. Addition of peginterferon alfa-2B during long-term nucleos(t)ide analogue therapy increases hbeag seroconversion and hbsag decline-week 48 results from a multicenter randomized controlled trial (pegon study). *Hepatology* 2014;60:1106A.
- [139] Lampertico P, Brunetto MR, Craxi A, Gaeta GB, Rizzetto M, Palmieri G, et al. LP25: Add-on peginterferon ALFA-2A significantly reduces hbsag levels in hbeag-negative, genotype d chronic hepatitis b patients fully suppressed on nucleot(s)ide analogue treatment: The HERMES study. *J Hepatol* 2015;62:S276.
- [140] Bourlière M, Rabiega P, Ganne-Carrie N, Serfaty L, Marcellin P, Barthe Y, et al. Effect on HBs antigen clearance of addition of pegylated interferon alfa-2a to nucleos(t)ide analogue therapy versus nucleos(t)ide analogue therapy alone in patients with HBe antigen-negative chronic hepatitis B and sustained undetectable plasma hepatitis B virus DNA: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:177–188. [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30189-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30189-3).
- [141] Wang FY, Li B, Li Y, Liu H, Qu WD, Xu HW, et al. Entecavir for patients with hepatitis b decompensated cirrhosis in China: a meta-analysis. *Sci Rep* 2016;6:32722.
- [142] Zhang X, Liu L, Zhang M, Gao S, Du Y, An Y, et al. The efficacy and safety of entecavir in patients with chronic hepatitis B- associated liver failure: a meta-analysis. *Ann Hepatol* 2015;14:150–160.
- [143] Miquel M, Núñez Ó, Trapero-Marugán M, Díaz-Sánchez A, Jiménez M, Arenas J, et al. Efficacy and safety of entecavir and/or tenofovir in hepatitis B compensated and decompensated cirrhotic patients in clinical practice. *Ann Hepatol* 2013;12:205–212.
- [144] Ye X-G, Su Q-M. Effects of entecavir and lamivudine for hepatitis B decompensated cirrhosis: Meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013;19:6665–6678.
- [145] CholongitasE, Papatheodoridis GV, Goulis J, Vlachogiannakos J, Karatapanis S, Ketikoglou J, et al. The impact of newer nucleos(t)ide analogues on patients with hepatitis B decompensated cirrhosis. *Ann Gastroenterol* 2015;28:109–117.
- [146] Yue-Meng W, Li YH, Wu HM, Yang J, Xu Y, Yang LH, et al. Telbivudine vs. lamivudine and entecavir for treatment-naive decompensated hepatitis B virus-related cirrhosis. *Clin Exp Med* 2016;1–9.
- [147] Welker M-W, Zeuzem S. Pre- and post-transplant antiviral therapy (HBV, HCV). *Visc Med* 2016;32:105–109.
- [148] Jang JW, Choi JY, Kim YS, Woo HY, Choi SK, Lee CH, et al. Long-term effect of antiviral therapy on disease course after decompensation in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis. *Hepatology* 2015;61:1809–1820.
- [149] Hyun JJ, Seo YS, Yoon E, Kim TH, Kim DJ, Kang HS, et al. Comparison of the efficacies of lamivudine vs. entecavir in patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *Liver Int* 2012;32:656–664.
- [150] Srivastava M, Rungta S, Dixit VK, Shukla SK, Singh TB, Jain AK. Predictors of survival in hepatitis B virus related decompensated cirrhosis on tenofovir therapy: An Indian perspective. *Antiviral Res* 2013;100:300–305.
- [151] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol* 2016;64:433–485.
- [152] Perrillo R, Buti M, Durand F, Charlton M, Gadano A, Cantisani G, et al. Entecavir and hepatitis B immune globulin in patients undergoing liver transplantation for chronic hepatitis B. *Liver transpl* 2013;19:887–895.
- [153] Fox AN, Terrault NA. The option of HBIG-free prophylaxis against recurrent HBV. *J Hepatol* 2012;56:1189–1197.
- [154] Wang P, Tam N, Wang H, Zheng H, Chen P, Wu L, et al. Is hepatitis B immunoglobulin necessary in prophylaxis of hepatitis B recurrence after liver transplantation? A meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e104480.
- [155] Fernández I, Loinaz C, Hernández O, Abradelo M, Manrique A, Calvo J, et al. Tenofovir/entecavir monotherapy after hepatitis B immunoglobulin withdrawal is safe and effective in the prevention of hepatitis B in liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2015;17:695–701.
- [156] Huprikar S, Danziger-Isakov L, Ahn J, Naugler S, Blumberg E, Avery RK, et al. Solid organ transplantation from hepatitis B virus-positive donors: Consensus guidelines for recipient management. *Am J Transplant* 2015;15:1162–1172.
- [157] European AIDS Clinical Society. Treatment Guidelines 2016;8:1. http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.1-english.pdf.

- [158] Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents 2016. <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>.
- [159] Gallant J, Brunetta J, Crofoot G, Benson P, Mills A, Brinson C, et al. Brief report: efficacy and safety of switching to a single-tablet regimen of elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide in HIV-1/hepatitis B-coinfected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;73:294–298.
- [160] Triantos C, Kalafateli M, Nikolopoulou V, Burroughs A. Meta-analysis: antiviral treatment for hepatitis D. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:663–673.
- [161] Heidrich B, Yurdaydin C, Kabaçam G, Ratsch BA, Zachou K, Bremer B, et al. Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta. *Hepatology* 2014;60:87–97.
- [162] Wranke A, Serrano BC, Heidrich B, Kirschner J, Bremer B, Lehmann P, et al. Antiviral treatment and liver-related complications in hepatitis delta. *Hepatology* 2017;65:414–425.
- [163] Karaca C, Soyer OM, Baran B, Ormeci AC, Gokturk S, Aydin E, et al. Efficacy of pegylated interferon-a treatment for 24 months in chronic delta hepatitis and predictors of response. *Antivir Ther* 2013;18:561–566.
- [164] Heller T, Rotman Y, Koh C, Clark S, Haynes-Williams V, Chang R, et al. Longterm therapy of chronic delta hepatitis with peginterferon alfa. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:93–104.
- [165] Wedemeyer H, Yurdaydin C, Ernst S, Caruntu FA, Curescu MG, Yalcin K, et al. O4 prolonged therapy of hepatitis delta for 96 weeks with pegylated interferon-a-2a plus tenofovir or placebo does not prevent HDV RNA relapse after treatment: the hidit-2 study. *J Hepatol* 2014;60:S2–S3.
- [166] Guedj J, Rotman Y, Cotler SJ, Koh C, Schmid P, Albrecht J, et al. Understanding early serum hepatitis D virus and hepatitis B surface antigen kinetics during pegylated interferon-alpha therapy via mathematical modeling. *Hepatology* 2014;60:1902–1910.
- [167] Keskin O, Wedemeyer H, Tüzün A, Zachou K, Deda X, Dalekos GN, et al. Association between level of hepatitis D virus RNA at week 24 of pegylated interferon therapy and outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:2342–2349.
- [168] Niro GA, Smedile A, Fontana R, Olivero A, Ciancio A, Valvano MR, et al. HBsAg kinetics in chronic hepatitis D during interferon therapy: ontreatment prediction of response. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:620–628.
- [169] LeGal F, Briclher S, Sahli R, Chevret S, Gordien E. First international external quality assessment for hepatitis delta virus RNA quantification in plasma. *Hepatology* 2016;64:1483–1494.
- [170] Manesis EK, Vourli G, Dalekos G, Vasiliadis T, Manolaki N, Hounta A, et al. Prevalence and clinical course of hepatitis delta infection in Greece: a 13 year prospective study. *J Hepatol* 2013;59:949–956.
- [171] Caccamo G, Saffioti F, Raimondo G. Hepatitis B virus and hepatitis C virus dual infection. *World J Gastroenterol* 2014;20:14559–14567.
- [172] Konstantinou D, Deutsch M. The spectrum of HBV/HCV coinfection: epidemiology, clinical characteristics, viral interactions and management. *Ann Gastroenterol* 2015;28:221–228.
- [173] EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2017;66:153–194.
- [174] De Monte A, Courjon J, Anty R, Cua E, Naqvi A, Mondain V, et al. Direct acting antiviral treatment in adults infected with hepatitis C virus: Clinical Practice Guidelines 396 *Journal of Hepatology* 2017 vol. 67 j 370–398 Reactivation of hepatitis B virus coinfection as a further challenge. *J Clin Virol* 2016;78:27–30.
- [175] Ende AR, Kim NH, Yeh MM, Harper J, Landis CS. Fulminant hepatitis B reactivation leading to liver transplantation in a patient with chronic hepatitis C treated with simeprevir and sofosbuvir: a case report. *J Med Case Rep* 2015;9:164.
- [176] Collins JM, Raphael KL, Terry C, Cartwright EJ, Pillai A, Anania FA, et al. Hepatitis B virus reactivation during successful treatment of hepatitis C virus with sofosbuvir and simeprevir. *Clin Infect Dis* 2015;61:1304–1306.
- [177] Kimura H, Ohkawa K, Sakakibara M, Imanaka K, Matsunaga T, Miyazaki M, et al. Sustained hepatitis C virus RNA clearance accompanied by elevation of hepatitis B virus DNA after short-term peginterferon-a, ribavirin and simeprevir therapy in a chronic hepatitis patient having dual infection with hepatitis B and C viruses. *Kanzo* 2015;56:422–427.
- [178] Sulkowski MS, Chuang W-L, Kao J-H, Yang JC, Gao B, Brainard DM, et al. No evidence of reactivation of hepatitis B virus among patients treated with ledipasvir-sofosbuvir for hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2016;63:1202–1204.
- [179] Wang C, Ji D, Chen J, Shao Q, Li B, Liu J, et al. Hepatitis due to reactivation of hepatitis B virus in endemic areas among patients with hepatitis C treated with direct-acting antiviral agents. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:132–136.
- [180] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol* 2017;66, [In press].
- [181] Jochum C, Maischack F, Anastasiou OE, Verheyen J, Timm J, Bechmann L, et al. Treatment of fulminant acute Hepatitis B with nucleos(t)id analogues is safe and does not lead to secondary chronification of Hepatitis B. *Z Gastroenterol* 2016;54:1306–1311.

- [182] Wang C-Y, Zhao P, Liu W-W. Acute Liver Failure Study Team. Acute liver failure caused by severe acute hepatitis B: a case series from a multi-center investigation. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2014;13:23.
- [183] Wong VW, Wong GL, Yiu KK, Chim AM, Chu SH, Chan H-Y, et al. Entecavir treatment in patients with severe acute exacerbation of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2011;54:236–242.
- [184] Streinu-Cercel A, Sandulescu O, Stefan M, Streinu-Cercel A. Treatment with lamivudine and entecavir in severe acute hepatitis B. *Indian J Med Microbiol* 2016;34:166–172.
- [185] He B, Zhang Y, Lü M-H, Cao Y-L, Fan Y-H, Deng J-Q, et al. Glucocorticoids can increase the survival rate of patients with severe viral hepatitis B: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:926–934.
- [186] Wiegand J, Wedemeyer H, Franke A, Rößler S, Zeuzem S, Teuber G, et al. Treatment of severe, nonfulminant acute hepatitis B with lamivudine vs. placebo: a prospective randomized double-blinded multicentre trial. *J Viral Hepat* 2014;21:744–750.
- [187] Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsunami H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, et al. Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults. *Hepatology* 2014;59:89–97.
- [188] Goyal A, Murray JM. The impact of vaccination and antiviral therapy on hepatitis B and hepatitis D epidemiology. *PLoS One* 2014;9:e110143.
- [189] Sokal EM, Paganelli M, Wirth S, Socha P, Vajro P, Lacaille F, et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Hepatol* 2013;59:814–829.
- [190] Jonas MM, Lok AS, McMahon BJ, Brown RS, Wong JB, Ahmed AT, et al. Antiviral therapy in management of chronic hepatitis B viral infection in children: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016;63:307–318.
- [191] Murray KF, Szenborn L, Wysocki J, Rossi S, Corsa AC, Dinh P, et al. Randomized, placebo-controlled trial of tenofovir disoproxil fumarate in adolescents with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2012;56:2018–2026.
- [192] Jonas MM, Chang M-H, Sokal E, Schwarz KB, Kelly D, Kim KO, et al. Randomized controlled trial of entecavir vs placebo in children with Hepatitis B envelope Ag-positive chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2016;63:377–389.
- [193] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated CDC recommendations for the management of hepatitis B virus infected health-care providers and students. *MMWR Recomm Rep* 2012;61:1–12.
- [194] Gerlich WH. Reduction of infectivity in chronic hepatitis B virus carriers among healthcare providers and pregnant women by antiviral therapy. *Intervirology* 2014;57:202–211.
- [195] Raven SF, de Heus B, Wong A, Zaaier HL, van Steenberghe JE. Fluctuation of viremia in hepatitis B virus-infected healthcare workers performing exposure-prone procedures in the Netherlands. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016;37:655–660.
- [196] Chen H-L, Lee C-N, Chang C-H, Ni Y-H, Shyu M-K, Chen S-M, et al. Efficacy of maternal tenofovir disoproxil fumarate in interrupting mother-to-infant transmission of hepatitis B virus. *Hepatology* 2015;62:375–386.
- [197] Greenup A-J, Tan PK, Nguyen V, Glass A, Davison S, Chatterjee U, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus. *J Hepatol* 2014;61:502–507.
- [198] Pan CQ, Duan Z, Dai E, Zhang S, Han G, Wang Y, et al. Tenofovir to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load. *N Engl J Med* 2016;374:2324–2334.
- [199] Sun K-X, Li J, Zhu F-C, Liu J-X, Li R-C, Zhai X-J, et al. A predictive value of quantitative HBsAg for serum HBV DNA level among HBeAg-positive pregnant women. *Vaccine* 2012;30:5335–5340.
- [200] Zou H, Chen Y, Duan Z, Zhang H, Pan C. Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers. *J Viral Hepat* 2012;19:e18–e25.
- [201] Wen WH, Huang CW, Chie WC, Yeung CY, Zhao LL, Lin WT, et al. Quantitative maternal hepatitis B surface antigen predicts maternally transmitted hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2016;64:1451–1461.
- [202] Liu J, Wang J, Jin D, Qi C, Yan T, Cao F, et al. Hepatic flare after telbivudine withdrawal and efficacy of postpartum antiviral therapy for pregnancies with chronic hepatitis B virus. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:177–183.
- [203] Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT. American gastroenterological association institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015;148:215–219.
- [204] Huang H, Li X, Zhu J, Ye S, Zhang H, Wang W, et al. Entecavir vs. lamivudine for prevention of hepatitis B virus reactivation among patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma receiving R-CHOP chemotherapy. *Jama* 2014;312:2521.
- [205] Cholongitas E, Tziomalos K, Pipili C. Management of patients with hepatitis B in special populations. *World J Gastroenterol* 2015;21:1738–1748.
- [206] Viganò M, Serra G, Casella G, Grossi G, Lampertico P. Reactivation of hepatitis B virus during targeted therapies for cancer and immunemediated disorders. *Expert Opin Biol Ther* 2016;16:917–926.

- [207] Phipps C, Chen Y, Tan D. Lymphoproliferative disease and hepatitis B reactivation: challenges in the era of rapidly evolving targeted therapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016;16:5–11.
- [208] Voican CS, Mir O, Loulergue P, Dhooge M, Brezault C, Dréanic J, et al. Hepatitis B virus reactivation in patients with solid tumors receiving systemic anticancer treatment. *Ann Oncol* 2016;27:2172–2184.
- [209] Pattullo V. Prevention of Hepatitis B reactivation in the setting of immunosuppression. *Clin Mol Hepatol* 2016;22:219–237.
- [210] Grossi G, Loglio A, Viganò M, Cappelletti M, Goldaniga MC, Farina L, et al. Universal prophylaxis with lamivudine prevents hepatitis B reactivation in HBsAg-negative/anti-HBc positive patients undergoing rituximab-based chemotherapy for non-Hodgkin b cell lymphoma – final results. *Hepatology* 2016;64:88A.
- [211] Cerva C, Colagrossi L, Maffongelli G, Salpini R, Di Carlo D, Malagnino V, et al. Persistent risk of HBV reactivation despite extensive lamivudine prophylaxis in haematopoietic stem cell transplant recipients who are anti-HBc positive or HBV-negative recipients with an anti-HBc-positive donor. *Clin Microbiol Infect* 2016;22:946.e1–946.e8.
- [212] Mozessohn L, Chan KK, Feld JJ, Hicks LK. Hepatitis B reactivation in HBsAg-negative/HBcAb-positive patients receiving rituximab for lymphoma: a meta-analysis. *J Viral Hepat* 2015;22:842–849.
- [213] Huang YH, Hsiao LT, Hong YC, Chiou TJ, Bin Yu Y, Gau JP, et al. Randomized controlled trial of entecavir prophylaxis for rituximab-associated hepatitis B virus reactivation in patients with lymphoma and resolved hepatitis B. *J Clin Oncol* 2013;31:2765–2772.
- [214] Buti M, Manzano ML, Morillas RM, García-Retortillo M, Martín L, Prieto M, et al. Prevents HBV reactivation with tenofovir in Anti-HBc positive patients with hematologic malignancies treated with rituximab. Results final visit 18-months (preblin study). *J Hepatol* 2016;64:S369.
- [215] Fabrizi F, Martin P, Messa P. Novel perspectives on the hepatitis B virus vaccine in the chronic kidney disease population. *Int J Artif Organs* 2015;38:625–631.
- [216] Lindemann M, Zaslavskaya M, Fiedler M, Wilde B, Heinemann FM, Heinold A, et al. Humoral and cellular responses to a single dose of fendrix in renal transplant recipients with non-response to previous hepatitis B vaccination. *Scand J Immunol* 2017;85:51–57.
- [217] Gajurel K, Stapleton JT. Hepatitis viruses in kidney transplantation. *Semin Nephrol* 2016;36:386–396. *JOURNAL OF HEPATOLOGY Journal of Hepatology* 2017 vol. 67 j 370–398 397
- [218] Ridruejo E. Antiviral treatment for chronic hepatitis B in renal transplant patients. *World J Hepatol* 2015;7:189–203.
- [219] Yap DY, Yung S, Tang CS, Seto WK, Ma MK, Mok MM, et al. Entecavir treatment in kidney transplant recipients infected with hepatitis B. *Clin Transplant* 2014;28:1010–1015.
- [220] De Virgilio A, Greco A, Magliulo G, Gallo A, Ruoppolo G, Conte M, et al. Polyarteritis nodosa: A contemporary overview. *Autoimmun Rev* 2016;15:564–570.
- [221] Boyd A, Lacombe K, Lavocat F, Maylin S, Miaillhes P, Lascoux-Combe C, et al. Decay of ccc-DNA marks persistence of intrahepatic viral DNA synthesis under tenofovir in HIV-HBV co-infected patients. *J Hepatol* 2016;65:683–691.
- [222] Lai C-L, Wong D, Ip P, Kopaniszen M, Seto W-K, Fung J, et al. Reduction of covalently closed circular DNA with long-term nucleos(t)ide analogue treatment in chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2017;66:275–281.
- [223] Levrero M, Pollicino T, Petersen J, Belloni L, Raimondo G, Dandri M, et al. Control of cccDNA function in hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2009;51:581–592.
- [224] Nassal M. HBV cccDNA: viral persistence reservoir and key obstacle for a cure of chronic hepatitis B. *Gut* 2015;64:1972–1984.
- [225] Zoulim F, Testoni B, Lebossé F. Kinetics of intrahepatic covalently closed circular DNA and serum hepatitis B surface antigen during antiviral therapy for chronic hepatitis B: lessons from experimental and clinical studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1011–1013.
- [226] Park Y, Hong DJ, Shin S, Cho Y, Kim H-S. Performance evaluation of new automated hepatitis B viral markers in the clinical laboratory: two quantitative hepatitis B surface antigen assays and an HBV core-related antigen assay. *Am J Clin Pathol* 2012;137:770–777.
- [227] Luckenbaugh L, Kitrinis KM, Delaney WE, Hu J. Genome-free hepatitis B virion levels in patient sera as a potential marker to monitor response to antiviral therapy. *J Viral Hepat* 2015;22:561–570.
- [228] Honda M, Shirasaki T, Terashima T, Kawaguchi K, Nakamura M, Oishi N, et al. Hepatitis B Virus (HBV) Core-Related Antigen During Nucleos(t)ide Analog Therapy Is Related to Intra-hepatic HBV Replication and Development of Hepatocellular Carcinoma. *J Infect Dis* 2016;213:1096–1106.
- [229] Wong DK, Seto W-K, Cheung K-S, Chong C-K, Huang F-Y, Fung J, et al. Hepatitis B virus core-related antigen as a surrogate marker for covalently closed circular DNA. *Liver Int* 2017 (in press).
- [230] Maasoumy B, Wiegand SB, Jaroszewicz J, Bremer B, Lehmann P, Deterding K, et al. Hepatitis B core-related antigen (HBcrAg) levels in the natural history of hepatitis B virus infection in a large European cohort predominantly infected with genotypes A and D. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:606 e1–e10.
- [231] Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, et al. HBcrAg predicts hepatocellular carcinoma development: An analysis using time-dependent receiver operating characteristics. *J Hepatol* 2016;65:48–56.

- [232] Song G, Yang R, Rao H, Feng B, Ma H, Jin Q, et al. Serum HBV core-related antigen is a good predictor for spontaneous HBeAg seroconversion in chronic hepatitis B patients. *J Med Virol* 2017;89:463–468.
- [233] Tanaka E, Matsumoto A. Guidelines for avoiding risks resulting from discontinuation of nucleoside/nucleotide analogs in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Res* 2014;44:1–8.
- [234] Martinot-Peignoux M, Lapalus M, Maylin S, Boyer N, Castelnau C, Giuily N, et al. Baseline HBsAg and HBcAg titres allow peginterferon-based “precision medicine” in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients. *J Viral Hepat* 2016;23:905–911.
- [235] Chuaypen N, Posuwan N, Payungporn S, Tanaka Y, Shinkai N, Poovorawan Y, et al. Serum hepatitis B core-related antigen as a treatment predictor of pegylated interferon in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Liver Int* 2016;36:827–836.
- [236] Wang J, Shen T, Huang X, Kumar GR, Chen X, Zeng Z, et al. Serum hepatitis B virus RNA is encapsidated pregenome RNA that may be associated with persistence of viral infection and rebound. *J Hepatol* 2016;65:700–710.
- [237] Giersch K, Allweiss L, Volz T, Dandri M, Lütgehetmann M. Serum HBV pgRNA as a clinical marker for cccDNA activity. *J Hepatol* 2016;66:460–462.
- [238] Wang J, Du M, Huang H, Chen R, Niu J, Jiang J, et al. Reply to: “Serum HBV pgRNA as a clinical marker for cccDNA activity”: Consistent loss of serum HBV RNA might predict the “para-functional cure” of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2017;66:462–463.
- [239] Van Bömmel F, Van Bömmel A, Krauel A, He H, Wat C, Pavlovic V, et al. Serum HBV RNA is an early predictor of HBeAg seroconversion in patients with chronic Hepatitis B (CHB) treated with pegylated interferon alfa-2a (40KD). *Hepatology* 2015;62:336A.
- [240] van Bömmel F, Bartens A, Mysickova A, Hofmann J, Krüger DH, Berg T, et al. Serum hepatitis B virus RNA levels as an early predictor of hepatitis B envelope antigen seroconversion during treatment with polymerase inhibitors. *Hepatology* 2015;61:66–76.
- [241] Zeisel MB, Lucifora J, Mason WS, Sureau C, Beck J, Levrero M, et al. Towards an HBV cure: state-of-the-art and unresolved questions-report of the ANRS workshop on HBV cure. *Gut* 2015;64:1–13.
- [242] Lok AS, Zoulim F, Dusheiko G, Ghany MG. Hepatitis B cure: from discovery to regulatory approval. *J Hepatol* 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.05.008>, in press.
- [243] Durantel D, Zoulim F. New antiviral targets for innovative treatment concepts for hepatitis B virus and hepatitis delta virus. *J Hepatol* 2016;64: S117–S131.
- [244] Bogomolov P, Alexandrov A, Voronkova N, Macievich M, Kokina K, Petrachenkova M, et al. Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor myrcludex B: First results of a phase Ib/IIa study. *J Hepatol* 2016;65:490–498.
- [245] Blank A, Markert C, Hohmann N, Carls A, Mikus G, Lehr T, et al. First-in-human application of the novel hepatitis B and hepatitis D virus entry inhibitor myrcludex B. *J Hepatol* 2016;65:483–489.
- [246] Al-Mahtab M, Bazinet M, Vaillant A, Ip P, Huang F-Y, Lai C-L, et al. Safety and efficacy of nucleic acid polymers in monotherapy and combined with immunotherapy in treatment-naïve Bangladeshi patients with HBeAg+ chronic hepatitis B infection. *PLoS One* 2016;11:e0156667.
- [247] Koh C, Canini L, Dahari H, Zhao X, Uprichard SL, Haynes-Williams V, et al. Oral prenylation inhibition with lonafarnib in chronic hepatitis D infection: a proof-of-concept randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2A trial. *Lancet Infect Dis* 2015;15:1167–1174. *Clinical Practice Guidelines* 398 *Journal of Hepatology* 2017 vol. 67 j 370–398
- Оновлені Настанови Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (AASLD) - Американського товариства інфекційних хвороб (IDSA) з тестування, ведення та лікування хронічного вірусного гепатиту В (2018)**
- 1) Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH; American Association for the Study of Liver Diseases. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *HEPATOLOGY* 2016;63:261–283.
 - 4) Brown RS, Jr., McMahon BJ, Lok AS, Wong JB, Ahmed AT, Mouchli MA, et al. Antiviral therapy in chronic hepatitis B viral infection during pregnancy: A systematic review and metaanalysis. *HEPATOLOGY* 2016;63:319–333.
 - 21) Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004;11:97–107.
 - 22) Nelson NP, Easterbrook PJ, McMahon BJ. Epidemiology of Hepatitis B Virus Infection and Impact of Vaccination on Disease. *Clin Liver Dis* 2016;20:607–628.
 - 23) Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, Wang SA, Finelli L, Wasley A, et al. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep* 2008;57:1–20.
 - 24) Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, Brink EW, Goldstein ST, Wang SA, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR Recomm Rep* 2005; 54:1–31.

- 25) Petersen NJ, Barrett DH, Bond WW, Berquist KR, Favero MS, Bender TR, Maynard JE. Hepatitis B surface antigen in saliva, impetiginous lesions, and the environment in two remote Alaskan villages. *Appl Environ Microbiol* 1976;32:572-574.
- 26) Ghany MG, Perrillo R, Li R, Belle SH, Janssen HL, Terrault NA, et al. Characteristics of adults in the hepatitis B research network in North America reflect their country of origin and hepatitis B virus genotype. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13: 183-192.
- 27) Schwarz KB, Cloonan YK, Ling SC, Murray KF, RodriguezBaez N, Schwarzenberg SJ, et al. Children with Chronic Hepatitis B in the United States and Canada. *J Pediatr* 2015;167: 1287-1294.e2.
- 28) Bond WW, Favero MS, Petersen NJ, Gravelle CR, Ebert JW, Maynard JE. Survival of hepatitis B virus after drying and storage for one week. *Lancet* 1981;1:550-551.
- 29) Beasley RP, Huang LY. Postnatal infectivity of hepatitis B surface antigen-carrier mothers. *J Infect Dis* 1983;147:185-190.
- 30) Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Leu ML, Stevens CE, Szmuness W, Chen KP. Incidence of hepatitis B virus infections in preschool children in Taiwan. *J Infect Dis* 1982;146: 198-204.
- 31) Coursaget P, Yvonnet B, Chotard J, Vincelot P, Sarr M, Diouf C, Chiron JP, et al. Age- and sex-related study of hepatitis B virus chronic carrier state in infants from an endemic area (Senegal). *J Med Virol* 1987;22:1-5.
- 32) McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, Heyward WL, Bender TR, Francis DP, Maynard JE. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis* 1985;151: 599-603.
- 33) Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Roumeliotou-Karayannis A, Ticehurst JR, Feinstone SM, Purcell RH. Detection of hepatitis B virus DNA in asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers: relation to sexual transmission. *Am J Epidemiol* 1987; 126:587-591.
- 34) Bodsworth N, Cooper D, Donovan B. The influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on the development of the hepatitis B virus carrier state. *J Infect Dis* 1991;163:1138- 1140.
- 35) Centers for Disease Control and Prevention. Use of hepatitis B vaccination for adults with diabetes mellitus: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60:1709-1711.
- 36) Division of Viral Hepatitis and National Center for HIV/AIDS Viral Hepatitis STD and TB Prevention. Hepatitis B FAQs for Health Professionals. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2016.
- 37) Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I, Squadrito G. Occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2007;46:160-170.
- 38) Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *HEPATOLOGY* 2009;50:661-662.
- 39) Gounder PP, Bulkow LR, McMahon BJ. Letter: hepatitis B surface seroclearance does reduce the risk of hepatocellular carcinoma—authors' reply. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:650- 651.
- 40) Liu J, Yang HI, Lee MH, Lu SN, Jen CL, Batrla-Utermann R, et al. Spontaneous seroclearance of hepatitis B seromarkers and subsequent risk of hepatocellular carcinoma. *Gut* 2014;63: 1648-1657.
- 41) Nathanson MH, Terrault N. Hepatitis B surface antigen loss: not all that we hoped it would be. *HEPATOLOGY* 2016;64:328- 329.
- 42) Gandhi RT, Wurcel A, McGovern B, Lee H, Shopis J, Corcoran CP, et al. Low prevalence of ongoing hepatitis B viremia in HIV-positive individuals with isolated antibody to hepatitis B core antigen. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;34: 439-441.
- 43) Ikeda K, Marusawa H, Osaki Y, Nakamura T, Kitajima N, Yamashita Y, et al. Antibody to hepatitis B core antigen and risk for hepatitis C-related hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Ann Intern Med* 2007;146:649-656.
- 44) Lok AS, Lai CL, Wu PC. Prevalence of isolated antibody to hepatitis B core antigen in an area endemic for hepatitis B virus infection: implications in hepatitis B vaccination programs. *HEPATOLOGY* 1988;8:766-770.
- 45) McMahon BJ, Parkinson AJ, Helminiak C, Wainwright RB, Bulkow L, Kellerman-Douglas A, et al. Response to hepatitis B vaccine of persons positive for antibody to hepatitis B core antigen. *Gastroenterology* 1992;103:590-594.
- 46) Abbot Laboratories. Hepatitis B Virus Core Antigen (E. coli, Recombinant). Silver Spring, MD: Food and Drug Administration; 2002.
- 47) U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research. Requalification Method for Reentry of Blood Donors Deferred Because of Reactive Test Results for Antibody to Hepatitis B Core Antigen (Anti-HBc). In: Guidance for Industry. Rockville, MD: Office of Communication, Outreach and Development; 2010.
- 48) Paul S, Dickstein A, Saxena A, Terrin N, Viveiros K, Balk EM, Wong JB. Role of surface antibody in hepatitis B reactivation in patients with resolved infection and hematologic malignancy: a meta-analysis. *HEPATOLOGY* 2017;66:379-388.
- 49) Lok AS, Lai CL, Wu PC, Leung EK. Long-term follow-up in a randomised controlled trial of recombinant alpha 2-interferon in Chinese patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet* 1988;2:298-302.
- 50) Gandhi RT, Wurcel A, Lee H, McGovern B, Shopis J, Geary M, et al. Response to hepatitis B vaccine in HIV-1-positive subjects who test positive for isolated antibody to hepatitis B core antigen: implications for hepatitis B vaccine strategies. *J Infect Dis* 2005;191:1435-1441.

- 51) Piroth L, Launay O, Michel ML, Bourredjem A, Miaillhes P, Ajana F, et al. Vaccination Against Hepatitis B Virus (HBV) in HIV-1-Infected Patients With Isolated Anti-HBV Core Antibody: The ANRS HB EP03 CISOVAC Prospective Study. *J Infect Dis* 2016;213:1735-1742.
- 52) Onozawa M, Hashino S, Darmanin S, Okada K, Morita R, Takahata M, et al. HB vaccination in the prevention of viral reactivation in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients with previous HBV infection. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:1226-1230.
- 53) Takahata M, Hashino S, Onozawa M, Shigematsu A, Sugita J, Fujimoto K, et al. Hepatitis B virus (HBV) reverse seroconversion (RS) can be prevented even in non-responders to hepatitis B vaccine after allogeneic stem cell transplantation: long-term analysis of intervention in RS with vaccine for patients with previous HBV infection. *Transplant Infect Dis* 2014;16:797-801.
- 55) Chan AW, Wong GL, Chan HY, Tong JH, Yu YH, Choi PC, et al. Concurrent fatty liver increases risk of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:667-676.
- 64) Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, Alter MJ, Bell BP, Finelli L, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep* 2006;55:1-33; quiz, CE31-CE34.
- 65) Samadi Kochaksaraei G, Castillo E, Osman M, Simmonds K, Scott AN, Oshiomogho JI, et al. Clinical course of 161 untreated and tenofovir-treated chronic hepatitis B pregnant patients in a low hepatitis B virus endemic region. *J Viral Hepat* 2016;23:15-22.
- 66) Chang CY, Aziz N, Poongkunran M, Javaid A, Trinh HN, Lau D, Nguyen MH. Serum Alanine Aminotransferase and Hepatitis B DNA Flares in Pregnant and Postpartum Women with Chronic Hepatitis B. *Am J Gastroenterol* 2016;111:1410-1415.
- 67) Chang CY, Aziz N, Poongkunran M, Javaid A, Trinh HN, Lau DT, Nguyen MH. Serum Alanine Aminotransferase Flares in Pregnant and Postpartum Women With Current or Prior Treatment for Chronic Hepatitis B. *J Clin Gastroenterol* 2018;52: 255-261.
- 68) Nguyen V, Tan PK, Greenup AJ, Glass A, Davison S, Samarasinghe D, et al. Anti-viral therapy for prevention of perinatal HBV transmission: extending therapy beyond birth does not protect against post-partum flare. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1225-1234.
- 69) Pan CQ, Duan Z, Dai E, Zhang S, Han G, Wang Y, et al. Tenofovir to Prevent Hepatitis B Transmission in Mothers with High Viral Load. *N Engl J Med* 2016;374:2324-2334.
- 70) Chen HL, Lee CN, Chang CH, Ni YH, Shyu MK, Chen SM, et al. Efficacy of maternal tenofovir disoproxil fumarate in interrupting mother-to-infant transmission of hepatitis B virus. *HEPATOLOGY* 2015;62:375-386.
- 71) Jacobson DL, Patel K, Williams PL, Geffner ME, Siberry GK, DiMeglio LA, et al. Growth at 2 Years of Age in HIV-exposed Uninfected Children in the United States by Trimester of Maternal Antiretroviral Initiation. *Pediatr Infect Dis J* 2017; 36:189-197.
- 72) Jao J, Abrams EJ, Phillips T, Petro G, Zerbe A, Myer L. In Utero Tenofovir Exposure Is not Associated With Fetal Long Bone Growth. *Clin Infect Dis* 2016;62:1604-1609.
- 73) Nachege JB, Uthman OA, Mofenson LM, Anderson JR, Kanters S, Renaud F, et al. Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate-Based Antiretroviral Therapy Regimens in Pregnancy for HIV-Infected Women and Their Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017;76:1-12.
- 74) Siberry GK, Jacobson DL, Kalkwarf HJ, Wu JW, DiMeglio LA, Yogev R, et al. Lower Newborn Bone Mineral Content Associated With Maternal Use of Tenofovir Disoproxil Fumarate During Pregnancy. *Clin Infect Dis* 2015;61:996-1003.
- 75) Alexander JM, Ramus R, Jackson G, Sercely B, Wendel GD, Jr. Risk of hepatitis B transmission after amniocentesis in chronic hepatitis B carriers. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1999;7: 283-286.
- 76) Yi W, Pan CQ, Hao J, Hu Y, Liu M, Li L, Liang D. Risk of vertical transmission of hepatitis B after amniocentesis in HBs antigen-positive mothers. *J Hepatol* 2014;60:523-529.
- 77) Benaboud S, Pruvost A, Coffie PA, Ekouevi DK, Urien S, Arrive E, et al. Concentrations of tenofovir and emtricitabine in breast milk of HIV-1-infected women in Abidjan, Cote d'Ivoire, in the ANRS 12109 TEmAA Study, Step 2. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:1315-1317.
- 78) Mirochnick M, Taha T, Kreitchmann R, Nielsen-Saines K, Kumwenda N, Joao E, et al. Pharmacokinetics and safety of tenofovir in HIV-infected women during labor and their infants during the first week of life. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;65:33-41.
- 79) Gupta I, Ratho RK. Immunogenicity and safety of two schedules of Hepatitis B vaccination during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res* 2003;29:84-86.
- 80) Levy M, Koren G. Hepatitis B vaccine in pregnancy: maternal and fetal safety. *Am J Perinatol* 1991;8:227-232.
- 81) Sheffield JS, Hickman A, Tang J, Moss K, Kourosh A, Crawford NM, Wendel GD, Jr. Efficacy of an accelerated hepatitis B vaccination program during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011;117:1130-1135.
- 133) Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *HEPATOLOGY* 2018;67:358-380.
- 134) Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *HEPATOLOGY* 2005;42:1208-1236.

135) Chayanupatkul M, Omino R, Mittal S, Kramer JR, Richardson P, Thrift AP, et al. Hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;66:355-362.

136) Yu MW, Lin CL, Liu CJ, Yang SH, Tseng YL, Wu CF. Influence of Metabolic Risk Factors on Risk of Hepatocellular Carcinoma and Liver-Related Death in Men With Chronic Hepatitis B: A Large Cohort Study. *Gastroenterology* 2017; 153:1006-1017.e5.

137) Huang YT, Yang HI, Liu J, Lee MH, Freeman JR, Chen CJ. Mediation Analysis of Hepatitis B and C in Relation to Hepatocellular Carcinoma Risk. *Epidemiology* 2016;27:14-20.

138) Ioannou GN, Bryson CL, Weiss NS, Miller R, Scott JD, Boyko EJ. The prevalence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with human immunodeficiency virus infection. *HEPATOLOGY* 2013;57:249-257.

139) Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127(5Suppl1):S35-S50.

Настанови щодо профілактики, догляду та лікування хворих на хронічний гепатит В (БООЗ, 2015)

Розділ 1:

1. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Geneva, World Health Organization. 2014.

2. WHO Global Hepatitis Programme. Prevention and control of viral hepatitis infection: interim strategy for global action 2012–2014. Geneva, World Health Organization. 2013.

12. The Universal Declaration of Human Rights. Geneva, United Nations. 1948.

13. Gilks CF, Crowley S, Ekpini R, Gove S, Perriens J, Souteyrand Y et al. The WHO public-health approach to antiretroviral treatment against HIV in resource-limited settings. *Lancet*, 2006, 368: 505–510.

Розділ 4:

1. Goodman ZD. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *J Hepatol*, 2007, 47(4): 598–607.
2. Basar O, Yimaz B, Ekiz F, Ginis Z, Altinbas A, Aktas B et al. Non-invasive tests in prediction of liver fibrosis in chronic hepatitis B and comparison with post-antiviral treatment results. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2013, 37(2): 152–158.
3. Cardoso AC, Carvalho-Filho RJ, Stern C, Dipumpo A, Giuly N, Ripault MP et al. Direct comparison of diagnostic performance of transient elastography in patients with chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. *Liver Int*, 2012, 32(4): 612–621.
4. Castera L, Bernard PH, Le Bail B, Foucher J, Trimoulet P, Merrouche W et al. Transient elastography and biomarkers for liver fibrosis assessment and follow-up of inactive hepatitis B carriers. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 33(4): 455–465.
5. Ceylan B, Mete B, Fincanci M, Aslan T, Akkoyunlu Y, Ozgunes N et al. A new model using platelet indices to predict liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B infection. *Wien Klin Wochenschr*, 2013, 125(15–16): 453–460.
6. Chan HLY, Wong GLH, Choi PCL, Chan AWH, Chim AML, Yiu KKL et al. Alanine aminotransferase-based algorithms of liver stiffness measurement by transient elastography (Fibroscan) for liver fibrosis in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*, 2009, 16(1): 36–44.
7. Chen B, Ye B, Zhang J, Ying L, Chen Y. RDW to platelet ratio: a novel noninvasive index for predicting hepatic fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B. *PLoS One*, 2013, 8(7): e68780.
8. Chen J, Liu C, Chen H, Liu Q, Yang B, Ou Q. Study on noninvasive laboratory tests for fibrosis in chronic HBV infection and their evaluation. *J Clin Lab Anal*, 2013, 27(1): 5–11.
9. Chen YP, Liang XE, Dai L, Zhang Q, Peng J, Zhu YF et al. Improving transient elastography performance for detecting hepatitis B cirrhosis. *Dig Liver Dis*, 2012, 44(1): 61–66.
10. Chen YP, Liang XE, Zhang Q, Peng J, Zhu YF, Wen WQ et al. Larger biopsies evaluation of transient elastography for detecting advanced fibrosis in patients with compensated chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(7): 1219–1226.
11. Cho HJ, Seo YS, Lee KG, Hyun JJ, An H, Keum B et al. Serum aminotransferase levels instead of etiology affects the accuracy of transient elastography in chronic viral hepatitis patients. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26(3): 492–500.
12. Chrysanthos NV, Papatheodoridis GV, Savvas S, Kafiri G, Petraki K, Manesis EK et al. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index for fibrosis evaluation in chronic viral hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 18(4): 389–396.
13. Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, Asselineau J, Voitot H et al. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). *J Hepatol*, 2010, 53(6): 1013–1021.
14. Dogan U, Akin M. AST-platelet ratio index may be a useful marker in the exclusion of cirrhosis in patients with CHB. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28: 915.
15. Erdogan S, Dogan HO, Sezer S, Uysal S, Ozhamam E, Kayacetin S et al. The diagnostic value of non-invasive tests for the evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis B patients. *Scand J Clin Lab Invest*, 2013, 73(4): 300–308.

16. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Donato MF, Ronchi G, Conte D et al. Etiology-related determinants of liver stiffness values in chronic viral hepatitis B or C. *J Hepatol*, 2011, 54(4): 621–628.
17. Fung J, Lai CL, Cheng C, Wu R, Wong DKH, Yuen MF. Mild-to-moderate elevation of alanine aminotransferase increases liver stiffness measurement by transient elastography in patients with chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(3): 492–496.
18. Gaia S, Carezzi S, Barilli AL, Bugianesi E, Smedile A, Brunello F et al. Reliability of transient elastography for the detection of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease and chronic viral hepatitis. *J Hepatol*, 2011, 54(1): 64–71.
19. Ganne-Carrie N, Ziol M, De Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Castera L et al. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology*, 2006, 44(6): 1511–1517.
20. Goyal R, Mallick SR, Mahanta M, Kedia S, Shalimar, Dhingra R et al. Fibroscan can avoid liver biopsy in Indian patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28(11): 1738–1745.
21. Gui HI, Gao CF, Wang H, Liu XE, Xie Q, Dewaele S et al. Altered serum N-glycomics in chronic hepatitis B patients. *Liver Int*, 2010, 30(2): 259–267.
22. Gumusay O, Ozenirler S, Atak A, Sonmez C, Ozkan S, Tuncel AF et al. Diagnostic potential of serum direct markers and non-invasive fibrosis models in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Res*, 2013, 43(3): 228–237.
23. Guzelbulut F, Sezikli M, Akkan-Cetinkaya Z, Yasar B, Ozkara S, Kurdas-Ovunc AO. AST-platelet ratio index in the prediction of significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *Turk J Gastroenterol*, 2012, 23(4): 353–358.
24. Hongbo L, Xiaohui L, Hong K, Wei W, Yong Z. Assessing routine and serum markers of liver fibrosis in CHB patients using parallel and serial interpretation. *Clin Biochem*, 2007, 40(8): 562–566.
25. Jia JD, Hou JL, Ding HG, Chen JM, Xie Q, Wang YM et al. Liver stiffness measured by transient elastography can predict liver fibrosis in Chinese patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Int*, 2010, 4(1): 22.
26. Kim BK, Kim DY, Park JY, Ahn SH, Chon CY, Kim JK et al. Validation of FIB-4 and comparison with other simple noninvasive indices for predicting liver fibrosis and cirrhosis in hepatitis B virus-infected patients. *Liver Int*, 2010, 30(4): 546–553.
27. Kim BK, Kim HS, Park JY, Kim do Y, Ahn SH, Chon CY et al. Prospective validation of ELF test in comparison with Fibroscan and FibroTest to predict liver fibrosis in Asian subjects with chronic hepatitis B. *PLoS One*, 2012, 7(7): e41964.
28. Kim BK, Kim SA, Park YN, Cheong JY, Kim HS, Park JY et al. Noninvasive models to predict liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int*, 2007, 27(7): 969–976.
29. Kim BK, Kim SU, Kim HS, Park JY, Ahn SH, Chon CY et al. Prospective validation of Fibrotest in comparison with liver stiffness for predicting liver fibrosis in Asian subjects with chronic hepatitis B. *PLoS One*, 2012, 7(4): e35825.
30. Kim DY, Kim SU, Ahn SH, Park JY, Lee JM, Park YN et al. Usefulness of FibroScan for detection of early compensated liver cirrhosis in chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci*, 2009, 54(8): 1758–1763.
31. Kim SU, Ahn SH, Park JY, Kang W, Kim DY, Park YN et al. Liver stiffness measurement in combination with noninvasive markers for the improved diagnosis of B-viral liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*, 2009, 43(3): 267–271.
32. Kongtawelert P, Chanmee T, Pothacharoen P, Wisedopa N, Kranokpiruk P, Poovorawan K et al. Diagnostic accuracy of liver stiffness measurement and serum hyaluronic acid for detecting liver fibrosis in chronic hepatitis B with respect to ALT levels. *Asian Biomedicine*, 2013, 7(5): 609–617.
33. Kumar M, Rastogi A, Singh T, Bihari C, Gupta E, Sharma P et al. Analysis of discordance between transient elastography and liver biopsy for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis B virus infection. *Hepatol Int*, 2013, 7(1): 134–143.
34. Kwok R, Gonzalez-Arce V, Kim A, Ngu MC, Lee AU. Evaluation of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B using transient elastography. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 24: A283.
35. Lee IC, Chan CC, Huang YH, Huo TI, Chu CJ, Lai CR et al. Comparative analysis of noninvasive models to predict early liver fibrosis in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *J Clin Gastroenterol*, 2011, 45(3): 278–285.
36. Lemoine M, Shimakawa Y, Goldin R, Khalil M, Lloyd J, Suso P et al. Validation and comparison of non-invasive markers of liver fibrosis in West-African patients with chronic hepatitis B living in the Gambia. *J Hepatol*, 2014, 1: S414–S415.
37. Lesmana CRA, Salim S, Hasan I, Sulaiman AS, Gani RA, Pakasi LS et al. Diagnostic accuracy of transient elastography (FibroScan) versus the aspartate transaminase to platelet ratio index in assessing liver fibrosis in chronic hepatitis B: the role in primary care setting. *J Clin Pathol*, 2011, 64(10): 916–920.
38. Li J, Gordon SC, Rupp LB, Zhang T, Boscarino JA, Vijayadeva V et al. The validity of serum markers for fibrosis staging in chronic hepatitis B and C. *J Viral Hepat*, 2014, 21(12): 930–937.

39. Lin CS, Chang CS, Yang SS, Yeh HZ, Lin CW. Retrospective evaluation of serum markers APRI and AST/ALT for assessing liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B and C patients with hepatocellular carcinoma. *Intern Med*, 2008, 47(7): 569–575.
40. Liu HB, Zhou JP, Zhang Y, Lv XH, Wang W. Prediction on liver fibrosis using different APRI thresholds when patient age is a categorical marker in patients with chronic hepatitis B. *Clin Chim Acta*, 2011, 412(1–2): 33–37.
41. Ma J, Jiang Y, Gong G. Evaluation of seven noninvasive models in staging liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 25(4): 428–434.
42. Mallet V, Dhalluin-Venier V, Roussin C, Bourliere M, Pettinelli ME, Giry C et al. The accuracy of the FIB-4 index for the diagnosis of mild fibrosis in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 29(4): 409–415.
43. Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, De Ledinghen V et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int*, 2009, 29(2): 242–247.
44. Mialhes P, Pradat P, Chevallier M, Lacombe K, Bailly F, Cotte L et al. Proficiency of transient elastography compared to liver biopsy for the assessment of fibrosis in HIV/HBV-coinfected patients. *J Viral Hepat*, 2011, 18(1): 61–69.
45. Myers RP, Elkashab M, Ma M, Crotty P, Pomier-Layrargues G. Transient elastography for the noninvasive assessment of liver fibrosis: a multicentre Canadian study. *Can J Gastroenterol*, 2010, 24(11): 661–670.
46. Myers RP, Tainturier MH, Ratzu V, Piton A, Thibault V, Imbert-Bismut F et al. Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol*, 2003, 39(2): 222–230.
47. Ogawa E, Furusyo N, Murata M, Ohnishi H, Toyoda K, Taniai H et al. Longitudinal assessment of liver stiffness by transient elastography for chronic hepatitis B patients treated with nucleoside analog. *Hepatol Res*, 2011, 41(12): 1178–1188.
48. Osakabe K, Ichino N, Nishikawa T, Sugiyama H, Kato M, Kitahara S et al. Reduction of liver stiffness by antiviral therapy in chronic hepatitis B. *J Gastroenterol*, 2011, 46(11): 1324–1334.
49. Papalavrentios L, Sinakos E, Manolakopoulos S, Papatheodoridis GV, Papageorgiou MV, Papachrysos N et al. Transient elastography (Fibroscan) in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol (Hong Kong)*, 2012, 1(11): 311–314.
50. Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Margariti A, Papageorgiou MV, Kranidioti H, Katoglou A et al. The usefulness of transient elastography in the assessment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat*, 2014, 21(7): 517–524.
51. Poynard T, Ngo Y, Marcellin P, Hadziyannis S, Ratzu V, Benhamou Y. Impact of adefovir dipivoxil on liver fibrosis and activity assessed with biochemical markers (FibroTest-ActiTest) in patients infected by hepatitis B virus. *J Viral Hepat*, 2009, 16(3): 203–213.
52. Raftopoulos SC, George J, Bourliere M, Rossi E, de Boer WB, Jeffrey GP et al. Comparison of noninvasive models of fibrosis in chronic hepatitis B. *Hepatol Int*, 2012, 6(2): 457–467.
53. Sebastiani G, Halfon P, Castera L, Pol S, Thomas D, Mangia A et al. The effect of prevalence of liver fibrosis stages in performance of noninvasive fibrosis biomarkers in chronic liver diseases (CLDS): results of an independent, international study. *Dig Liver Dis*, 2011, 43: S141.
54. Sebastiani G, Vario A, Guido M, Alberti A. Sequential algorithms combining non-invasive markers and biopsy for the assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(4): 525–531.
55. Seto WK, Lee CF, Lai CL, Ip PPC, Fong DYT, Fung J et al. A new model using routinely available clinical parameters to predict significant liver fibrosis in chronic hepatitis B. *PLoS One*, 2011, 6(8): e23077.
56. Shin WG, Park SH, Jang MK, Hahn TH, Kim JB, Lee MS et al. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI) can predict liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Dig Liver Dis*, 2008, 40(4): 267–274.
57. Shoaie SD, Sali S, Karamipour M, Riahi E. Non-invasive histologic markers of liver disease in patients with chronic hepatitis B. *Hepat Mon*, 2014, 14(2): e14228.
58. Shrivastava R, Sen S, Banerji D, Praharaj AK, Chopra GS, Gill SS. Assessment of non-invasive models for liver fibrosis in chronic hepatitis B virus related liver disease patients in resource-limited settings. *Indian J Pathol Microbiol*, 2013, 56(3): 196–199.
59. Sim SJ, Cheong JY, Cho SW, Kim JS, Lim TY, Shin DH et al. Efficacy of AST to platelet ratio in predicting severe hepatic fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B infection. *Korean J Gastroenterol*, 2005, 45: 340–347.
60. Sinakos E, Manolakopoulos S, Papatheodoridis G, Papalavrentios L, Papageorgiou MV, Papachrysos N et al. Transient elastography (FibroScan) in patients with chronic hepatitis B in everyday clinical practice. *J Hepatol*, 2011, 54: S140–S141.
61. Sokucu S, Gokce S, Gulluoglu M, Aydogan A, Celtik C, Durmaz O. The role of the non-invasive serum marker FibroTest- ActiTest in the prediction of histological stage of fibrosis and activity in children with nave chronic hepatitis B infection. *Scand J Infect Dis*, 2010, 42(9): 699–703.
62. Sporea I, Sirlu R, Deleanu A, Tudora A, Popescu A, Curescu M et al. Liver stiffness measurements in patients with HBV vs HCV chronic hepatitis: a comparative study. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(38): 4832–4837.

63. Sporea I, Sirli R, Popescu A, Danila M. Acoustic radiation force impulse (ARFI) – a new modality for the evaluation of liver fibrosis. *Medicine*, 2010, 12(1): 26–31.
64. Trembling PM, Lampertico P, Parkes J, Tanwar S, Viganò M, Facchetti F et al. Performance of enhanced liver fibrosis test and comparison with transient elastography in the identification of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B infection. *J Viral Hepat*, 2014, 21(6): 430–438.
65. Ucar F, Sezer S, Ginis Z, Ozturk G, Albayrak A, Basar O et al. APRI, the FIB-4 score, and Forn's index have noninvasive diagnostic value for liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 25(9): 1076–1081.
66. Uyar C, Akcam FZ, Ciris M, Kaya O, Kockar C, Isler M. Comparison of FibroTest-ActiTest with histopathology in demonstrating fibrosis and necroinflammatory activity in chronic hepatitis B and C. *Indian J Pathol Microbiol*, 2010, 53(3): 470–475.
67. Viganò M, Paggi S, Lampertico P, Fraquelli M, Massironi S, Ronchi G 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(3): 353–362.
68. Wang H, Xue L, Yan R, Zhou Y, Wang MS, Cheng MJ et al. Comparison of FIB-4 and APRI in Chinese HBV-infected patients with persistently normal ALT and mildly elevated ALT. *J Viral Hepat*, 2013, 20(4): e3–e10.
69. Wang Y, Xu MY, Zheng RD, Xian JC, Xu HT, Shi JP et al. Prediction of significant fibrosis and cirrhosis in hepatitis B e-antigen negative patients with chronic hepatitis B using routine parameters. *Hepatol Res*, 2013, 43(5): 441–451.
70. Wong GLH, Wong VWS, Choi PCL, Chan AWH, Chan HLY. Development of a non-invasive algorithm with transient elastography (Fibroscan) and serum test formula for advanced liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010, 31(10): 1095–1103.
71. Wong GLH, Wong VWS, Choi PCL, Chan AWH, Chim AML, Yiu KKL et al. Evaluation of alanine transaminase and hepatitis B Virus DNA to predict liver cirrhosis in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B using transient elastography. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103(12): 3071–3081.
72. Wong GLH, Wong VWS, Choi PCL, Chan AWH, Chim AML, Yiu KKL et al. On-treatment monitoring of liver fibrosis with transient elastography in chronic hepatitis B patients. *Antiviral Ther*, 2011, 16(2): 165–172.
73. Wu SD, Ni YJ, Liu LL, Li H, Lu LG, Wang JY. Establishment and validation of a simple noninvasive model to predict significant liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Int*, 2012, 6(1): 360–368.
74. Zeng DW, Liu YR, Zhang JM, Zhu YY, Lin S, You J et al. Serum ceruloplasmin levels correlate negatively with liver fibrosis in males with chronic hepatitis B: a new noninvasive model for predicting liver fibrosis in HBV-related liver disease. *PLoS One*, 2013, 8(10): e77942.
75. Zhang YX, Wu WJ, Zhang YZ, Feng YL, Zhou XX, Pan Q. Noninvasive assessment of liver fibrosis with combined serum aminotransferase/platelet ratio index and hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(46): 7117–7121.
76. Zhou K, Gao CF, Zhao YP, Liu HL, Zheng RD, Xian JC et al. Simpler score of routine laboratory tests predicts liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 25(9): 1569–1577.
77. Zhu CL, Li WT, Li Y, Gao RT. Serum levels of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 are correlated with liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *J Dig Dis*, 2012, 13(11): 558–563.
78. Zhu X, Wang LC, Chen EQ, Chen XB, Chen LY, Liu L et al. Prospective evaluation of fibroscan for the diagnosis of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatol Int*, 2011, 5(1): 306.
79. Bonnard P, Sombie R, Lescure FX, Bougouma A, Guiard-Schmid JB, Poynard T et al. Comparison of elastography, serum marker scores, and histology for the assessment of liver fibrosis in hepatitis B virus (HBV)-infected patients in Burkina Faso. *Am J Trop Med Hyg*, 2010, 82(3): 454–458.
80. Bottero J, Lacombe K, Guechot J, Serfaty L, Miaillhes P, Bonnard P et al. Performance of 11 biomarkers for liver fibrosis assessment in HIV/HBV co-infected patients. *J Hepatol*, 2009, 50(6): 1074–1083.
81. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut*, 2007, 56(7): 968–973.

Розділ 5:

1. Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med*, 2002, 137(1): 1–10.
3. The Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST): manual for use in primary care. Geneva, World Health Organization. 2010.

Розділ 9.1

1. Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med*, 2002, 137(1): 1–10.
2. Andersson KL, Chung RT. Monitoring during and after antiviral therapy for hepatitis B. *Hepatology*, 2009, 49(5 Suppl): S166–S173.
3. Chu CM, Liaw YF. Predictive factors for reactivation of hepatitis B following hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 2007, 133(5): 1458–1465.

4. Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Moriconi F, Ciccorossi P, Coco B et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology*, 2010, 139(2): 483–490.
5. Liang J, Tang YF, Wu FS, Deng X. Entecavir versus lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B: a systematic review. *Pharmazie*, 2012, 67(11): 883–890.
6. Liu H, Wang X, Wan G, Yang Z, Zeng H. Telbivudine versus entecavir for nucleos(t)ide-naïve HBeAg-positive chronic hepatitis B: a meta-analysis. *Am J Med Sci*, 2014, 347(2): 131–138.
7. Su QM, Ye XG. Effects of telbivudine and entecavir for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(43): 6290–6301.
8. Ye XG, Su QM. Effects of entecavir and lamivudine for hepatitis B decompensated cirrhosis: meta-analysis. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(39): 6665–6678.
9. Heo J, Park JY, Lee HJ, Tak WY, Um SH, Kim DY et al. A 96-week randomized trial of switching to entecavir in chronic hepatitis B patients with a partial virological response to lamivudine. *Antivir Ther*, 2012, 17(8): 1563–1570.
10. Hyun JJ, Seo YS, Yoon E, Kim TH, Kim DJ, Kang HS et al. Comparison of the efficacies of lamivudine versus entecavir in patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *Liver Int*, 2012, 32(4): 656–664.
11. Bang SJ, Kim BG, Shin JW, Ju HU, Park BR, Kim MH et al. Clinical course of patients with insufficient viral suppression during entecavir therapy in genotype C chronic hepatitis B. *Dig Liver Dis*, 2013, 45(7): 600–605.
12. Hass HG, Bock T, Nehls O, Kaiser S. Rapid HBV DNA decrease (week 12) is an important prognostic factor for first-line treatment with adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *J Gastroenterol*, 2009, 44(8): 871–877.
13. Reijnders JG, Leemans WF, Hansen BE, Pas SD, de Man RA, Schutten M et al. On-treatment monitoring of adefovir therapy in chronic hepatitis B: virologic response can be assessed at 24 weeks. *J Viral Hepat*, 2009, 16(2): 113–120.
14. McMahon BJ, Bulkow L, Simons B, Zhang Y, Negus S, Homan C et al. Relationship between level of hepatitis B virus DNA and liver disease: a population-based study of hepatitis B e antigen-negative persons with hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014, 12(4): 701–706.
15. Tohme RA, Bulkow L, Homan CE, Negus S, McMahon BJ. Rates and risk factors for hepatitis B reactivation in a cohort of persons in the inactive phase of chronic hepatitis B, Alaska, 2001–2010. *J Clin Virol*, 2013, 58(2): 396–400.
16. Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Liaw YF, Lok A. Follow-up and indications for liver biopsy in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: a systematic review. *J Hepatol*, 2012, 57(1): 196–202.
17. Tai DI, Lin SM, Sheen IS, Chu CM, Lin DY, Liaw YF. Long-term outcome of hepatitis B e antigen-negative hepatitis B surface antigen carriers in relation to changes of alanine aminotransferase levels over time. *Hepatology*, 2009, 49(6): 1859–1867.
18. Feld JJ, Ayers M, El-Ashry D, Mazzulli T, Tellier R, Heathcote EJ. Hepatitis B virus DNA prediction rules for hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2007, 46(4): 1057–1070.
19. Monitoring response to ART and the diagnosis of treatment failure (Section 7.3). In: Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva, World Health Organization. 2013.

Розділ 9.2

1. Fernandez-Fernandez B, Montoya-Ferrer A, Sanz AB, Snachez-Nino M, Izquierdo M, Poveda J et al. Tenofovir nephrotoxicity: 2011 update. *AIDS Res Treat*, 2011, Article ID 354908 (<http://dx.doi.org/10.1155/2011/354908>).
2. Rule AD. Understanding estimated glomerular filtration rate: implications for identifying chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2007, 16(3): 242–249.
3. Rodriguez-Novoa S, Alvarez E, Labarga P, Soriano V. Renal toxicity associated with tenofovir use. *Expert Opin Drug Saf*, 2010, 9(4): 545–559.
4. Sax PE, Gallant JE, Klotman PE. Renal safety of tenofovir disoproxil fumarate. *AIDS Read*, 2007, 17(2): 90–92, 99–104, C3.
5. Mateo L, Holgado S, Marinoso ML, Perez-Andres R, Bonjoch A, Romeu J et al. Hypophosphatemic osteomalacia induced by tenofovir in HIV-infected patients. *Clin Rheumatol*, 2014, May 3 (Epub ahead of print).
6. Bedimo R, Maalouf NM, Zhang S, Drechsler H, Tebas P. Osteoporotic fracture risk associated with cumulative exposure to tenofovir and other antiretroviral agents. *AIDS*, 2012, 26(7): 825–831.
7. Brown TT, McComsey GA, King MS, Qaqish RB, Bernstein BM, da Silva BA. Loss of bone mineral density after antiretroviral therapy initiation, independent of antiretroviral regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2009, 51(5): 554–561.
8. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JM, Miller MD et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial.

- J Am Med Assoc*, 2004, 292(2): 191–201.
9. Pradat P, Le Pogam MA, Okon JB, Trolliet P, Mialhes P, Brochier C et al. Evolution of glomerular filtration rate in HIV-infected, HIV-HBV-coinfected and HBV-infected patients receiving tenofovir disoproxil fumarate. *J Viral Hepat*, 2013, 20(9): 650–657.
 10. Scherzer R, Estrella M, Li Y, Choi AI, Deeks SG, Grunfeld C et al. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS*, 2012, 26(7): 867–875.
 11. Tourret J, Deray G, Isnard-Bagnis C. Tenofovir effect on the kidneys of HIV-infected patients: a double-edged sword? *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24(10): 1519–1527.
 12. Pushpakom SP, Liptrott NJ, Rodriguez-Novoa S, Labarga P, Soriano V, Albalater M et al. Genetic variants of ABCC10, a novel tenofovir transporter, are associated with kidney tubular dysfunction. *J Infect Dis*, 2011, 204(1): 145–153.
 13. Yoshino M, Yagura H, Kushida H, Yonemoto H, Bando H, Ogawa Y et al. Assessing recovery of renal function after tenofovir disoproxil fumarate discontinuation. *J Infect Chemother*, 2012, 18(2): 169–174.
 14. Mocroft A, Neuhaus J, Peters L, Ryom L, Bickel M, Grint D et al. Hepatitis B and C co-infection are independent predictors of progressive kidney disease in HIV-positive, antiretroviral-treated adults. *PLoS One*, 2012, 7(7): e40245.
 15. Mweemba A, Zanolini A, Mulenga L, Emge D, Chi BH, Wandeler G et al. Chronic hepatitis B virus coinfection is associated with renal impairment among Zambian HIV-Infected adults. *Clin Infect Dis*, 2014, 59(12): 1757–1760.
 16. Petersen J, Heyne R, Mauss S, Schlaak J, Schiffelholz W, Eisenbach C. Effectiveness of tenofovir for chronic hepatitis B in field practice – 2-year interim results from the prospective German Multicenter Non-Interventional Study (GEMINIS). *J Hepatol*, 2013, 58: S313.
 17. Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 2011, 140(1): 132–143.
 18. Lampertico P, Soffredini R, Viganò M, Yurdaydin C, Idilman R, Papatheodoridis GV. 2-year effectiveness and safety of tenofovir in 302 NUC-naïve patients with chronic hepatitis B: a multicentre European study in clinical practice. *Dig Liver Dis*, 2012, 44(Suppl 1): S16–S17.
 19. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM 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(9865): 468–475.
 20. Liaw YF, Sheen IS, Lee CM, Akarca US, Papatheodoridis GV, Suet-Hing WF et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. *Hepatology*, 2011, 53(1): 62–72.
 21. Pan CQ, Trinh H, Yao A, Bae H, Lou L, Chan S. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in Asian-Americans with chronic hepatitis B in community settings. *PLoS One*, 2014, 9(3): e89789.
 22. de Vries-Sluijs TE, Reijnders JG, Hansen BE, Zaaijer HL, Prins JM, Pas SD et al. Long-term therapy with tenofovir is effective for patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis B virus. *Gastroenterology*, 2010, 139(6): 1934–1941.
 23. Stohr W, Reid A, Walker S, Ssali F, Munderi P, Mambule I et al. Glomerular dysfunction and associated risk factors over 4–5 years following antiretroviral therapy initiation in Africa. *Antiviral Ther*, 2011, 16: 1011–1020.
 24. Seto WK, Liu K, Wong DK, Fung J, Huang FY, Hung IF et al. Patterns of hepatitis B surface antigen decline and HBV DNA suppression in Asian treatment-experienced chronic hepatitis B patients after three years of tenofovir treatment. *J Hepatol*, 2013, 59(4): 709–716.
 25. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han K, Lai CL 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(3): 886–893.
 26. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, Pokornowski KA, Eggers BJ, Fang J 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(5): 1503–1514.
 27. Wong GL, Chan HL, Chan HY, Tse PC, Tse YK, Mak CW et al. Accuracy of risk scores for patients with chronic hepatitis B receiving entecavir treatment. *Gastroenterology*, 2013, 144(5): 933–944.
 28. Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H et al. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology*, 2013, 58(1): 98–107.
 29. Yokosuka O, Takaguchi K, Fujioka S, Shindo M, Chayama K, Kobashi H et al. Long-term use of entecavir in nucleoside-naïve Japanese patients with chronic hepatitis B infection. *J Hepatol*, 2010, 52(6): 791–799.
 30. Yuen MF, Seto WK, Fung J, Wong DK, Yuen JC, Lai CL. Three years of continuous entecavir therapy in treatment-naïve chronic hepatitis B patients: viral suppression, viral resistance, and clinical safety. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(7): 1264–1271.
 31. Seto WK, Lam YF, Fung J, Wong DK, Huang FY, Hung IF et al. Changes of HBsAg and HBV DNA levels in Chinese chronic hepatitis B patients after 5 years of entecavir treatment. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29(5): 1028–1034.

32. Lok AS, Trinh HN, Carosi G, Akarca US, Gadano A, Habersetzer F et al. Entecavir (ETV) monotherapy for 96 weeks is comparable to combination therapy with ETV plus tenofovir (TDF) in nucleos(t)ide-naïve patients with chronic hepatitis B (CHB): the BELOW study. *Hepatology*, 2011, 54: 471A.
33. Naicker S. End-stage renal disease in sub-Saharan and South Africa. *Kidney Int Suppl*, 2003, 83: S119–S122.
34. Murray KF, Szenborn L, Wysocki J, Rossi S, Corsa AC, Dinh P et al. Randomized, placebo-controlled trial of tenofovir disoproxil fumarate in adolescents with chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2012, 56(6): 2018–2026.
35. Bonjoch A, Echeverria P, Perez-Alvarez N, Puig J, Estany C, Ciotet B et al. High rate of reversibility of renal damage in a cohort of HIV-infected patients receiving tenofovir-containing antiretroviral therapy. *Antiviral Res*, 2012, 96(1): 65–69.
36. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva, World Health Organization. 2013.

Розділ 9.3

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2012, 380(9859): 2095–2128.
2. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2004, 130(7): 417–422.
3. Chen JG, Parkin DM, Chen QG, Lu JH, Shen QJ, Zhang BC et al. Screening for liver cancer: results of a randomised controlled trial in Qidong, China. *J Med Screen*, 2003, 10(4): 204–209.
4. Yang B, Zhang B, Tang Z, Yang B, Zhang B, Tang Z. Randomized controlled prospective study of secondary prevention for primary liver cancer (Chinese). *Chung-Hua i Hsueh Tsa Chih (Chinese Medical Journal)*, 1999, 79(12): 887–889.
5. Yang B, Zhang B, Xu Y, Yang B, Zhang B, Xu Y. (A prospective study of early detection for primary liver cancer (Chinese). *Chung-Hua Chung Liu Tsa Chih (Chinese Journal of Oncology)*, 1996, 18(6): 442–444.
6. Yang B, Zhang B, Xu Y, Wang W, Shen Y, Zhang A et al. Prospective study of early detection for primary liver cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1997, 123(6): 357–360.
7. Zhang B, Yang B. (Evaluation of surveillance for high-risk population of liver cancer in Shanghai). *Zhong Guo Zhong Liu*, 2001, 10: 199–203.
8. Han KH, Kim DY, Park JY, Ahn SH, Kim J, Kim SU et al. Survival of hepatocellular carcinoma patients may be improved in surveillance interval not more than 6 months compared with more than 6 months: a 15-year prospective study. *J Clin Gastroenterol*, 2013, 47(6): 538–544.
9. Kim DY, Ahn SH, Paik YH, Lee KS, Chon CY, Moon YM. Semiannual surveillance for hepatocellular carcinoma improved patient survival compared to annual surveillance (Korean experience). *Hepatology*, 2007, 46(1): 403A.
10. Sherman M, Peltekian KM, Lee C, Sherman M, Peltekian KM, Lee C. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American urban population. *Hepatology*, 1995, 22(2): 432–438.
11. Gounder BP. Comparing the cost of screening for hepatocellular carcinoma in persons with chronic hepatitis B virus infection by ultrasound alone versus a two-step approach using alpha-fetoprotein followed by ultrasound. *Hepatology*, 2013, 58(Suppl.1): 388A–389A.
12. Romero AM. Cost effectiveness analysis of a clinical pathway for the surveillance of hepatocarcinoma in Colombia. *Value in Health*, 2010, 13: A40.
13. Coon JTR. Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess*, 2007, 11(34): iii135.
14. Aghoram R, Cai P, Dickinson JA, Aghoram R, Cai P, Dickinson JA. Alpha-fetoprotein and/or liver ultrasonography for screening of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. (Review, Update *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, 2: CD002799; PMID: 12804438). *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 9: CD002799.
15. McMahon BJ, Bulkow L, Harpster A, Snowball M, Lanier A, Sacco F et al. Screening for hepatocellular carcinoma in Alaska natives infected with chronic hepatitis B: a 16-year population-based study. *Hepatology*, 2000, 32(4 Pt 1): 842–846.
16. Kansagara D, Papak J, Pasha AS, O’Neil M, Freeman M, Relevo R et al. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic liver disease: a systematic review. *Ann Intern Med*, 2014, 161(4): 261–269.
17. Tong MJ, Sun HE, Hsien C, Lu DS. Surveillance for hepatocellular carcinoma improves survival in Asian-American patients with hepatitis B: results from a community-based clinic. *Dig Dis Sci*, 2010, 55: 826–835.
18. Yu EW, Chie WC, Chen TH. Does screening or surveillance for primary hepatocellular carcinoma with ultrasonography improve the prognosis of patients? *Cancer J*, 2004, 10(5): 317–325.
19. Chen JD, Yang HI, Iloeje UH, You SL, Lu SN, Wang LY et al. Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death. *Gastroenterology*, 2010, 138(5): 1747–1754.
20. Chen CF, Lee WC, Yang HI, Chang HC, Jen CL, Iloeje UH et al. Changes in serum levels of HBV DNA and alanine aminotransferase determine risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2011, 141(4): 1240–1248.

21. Chen CJ, Yang HI. Natural history of chronic hepatitis B REVEALed. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26(4): 628–638.
22. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *J Am Med Assoc*, 2006, 295(1): 65–73.
23. Loomba R, Liu J, Yang HI, Lee MH, Lu SN, Wang LY et al. Synergistic effects of family history of hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus infection on risk for incident hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013, 11(12): 1636–1645.
24. Nakazawa T, Shibuya A, Takeuchi A, Shibata Y, Hidaka H, Okuwaki Y et al. Viral level is an indicator of long-term outcome of hepatitis B virus e antigen-negative carriers with persistently normal serum alanine aminotransferase levels. *J Viral Hepat*, 2011, 18(7): e191–e199.
25. Papatheodoridis GV, Chrysanthos N, Hadziyannis E, Cholongitas E, Manesis EK. Longitudinal changes in serum HBV DNA levels and predictors of progression during the natural course of HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat*, 2008, 15(6): 434–441.
26. Wong GL, Wong VW. Risk prediction of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma in the era of antiviral therapy. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(39): 6515–6522.
27. Tai DI, Lin SM, Sheen IS, Chu CM, Lin DY, Liaw YF. Long-term outcome of hepatitis B e antigen-negative hepatitis B surface antigen carriers in relation to changes of alanine aminotransferase levels over time. *Hepatology*, 2009, 49(6): 1859–1867.
28. Yuen MF, Yuan HJ, Wong DK, Yuen JC, Wong WM, Chan AO et al. Prognostic determinants for chronic hepatitis B in Asians: therapeutic implications. *Gut*, 2005, 54(11): 1610–1614.
29. Ribes J, Cleries R, Rubio A, Hernandez JM, Mazzara R, Madoz P et al. Cofactors associated with liver disease mortality in an HBsAg-positive Mediterranean cohort: 20 years of follow-up. *Int J Cancer*, 2006, 119(3): 687–694.
30. Seo SI, Choi HS, Choi BY, Kim HS, Kim HY, Jang MK. Coexistence of hepatitis B surface antigen and antibody to hepatitis B surface may increase the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B virus infection: a retrospective cohort study. *J Med Virol*, 2014, 86(1): 124–130.
31. Hann HW, Fu X, Myers RE, Hann RS, Wan S, Kim SH et al. Predictive value of alpha-fetoprotein in the long-term risk of developing hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus infection – results from a clinic-based longitudinal cohort. *Eur J Cancer*, 2012, 48(15): 2319–2327.
32. Yang R, Gui X, Xiong Y, Gao S, Zhang Y, Deng L et al. Risk of liver-associated morbidity and mortality in a cohort of HIV and HBV coinfecting Han Chinese. *Infection*, 2011, 39(5): 427–431.
33. Shimakawa Y, Yan HJ, Tsuchiya N, Bottomley C, Hall AJ. Association of early age at establishment of chronic hepatitis B infection with persistent viral replication, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: a systematic review. *PLoS One*, 2013, 8(7): e69430.
34. Yang HI, Yuen MF, Chan HL, Han KH, Chen PJ, Kim DY et al. Risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B (REACH-B): development and validation of a predictive score. *Lancet Oncol*, 2011, 12(6): 568–574.
35. Yuen MF, Tanaka Y, Fong DY, Fung J, Wong DK, Yuen JC et al. Independent risk factors and predictive score for the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *J Hepatol*, 2009, 50(1): 80–88.
36. Wong VW, Chan SL, Mo F, Chan TC, Loong HH, Wong GL et al. Clinical scoring system to predict hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B carriers. *J Clin Oncol*, 2010, 28(10): 1660–1665.
37. Sherman M. Does hepatitis B treatment reduce the incidence of hepatocellular carcinoma? *Hepatology*, 2013, 58(1): 18–20.

Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: 2015 update

Hepatitis B (chronic) Diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people and adults, NICE 2013