



Всемирная организация
здравоохранения

Европейское региональное бюро

РУКОВОДСТВО ПО ХРОНИЧЕСКОМУ ГЕПАТИТУ В: ПРОФИЛАКТИКА, ПОМОЩЬ И ЛЕЧЕНИЕ

МАРТ 2015

РЕКОМЕНДАЦИИ



**Всемирная организация
здравоохранения**

Европейское региональное бюро

РУКОВОДСТВО ПО ХРОНИЧЕСКОМУ ГЕПАТИТУ В: ПРОФИЛАКТИКА, ПОМОЩЬ И ЛЕЧЕНИЕ

МАРТ 2015

РЕКОМЕНДАЦИИ

WHO Library Cataloguing-in-Publication Data

Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B virus infection.

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

1.Hepatitis B – prevention and control. 2.Hepatitis B – diagnosis. 3.Hepatitis B – drug therapy. 4.Guideline. 1.World Health Organization.

Запросы относительно публикаций Европейского регионального бюро ВОЗ следует направлять по адресу:

Publications
WHO Regional Office for Europe
UN City, Marmorvej 51
DK-2100 Copenhagen Ø, Denmark

Кроме того, запросы на документацию, информацию по вопросам здравоохранения или разрешение на цитирование или перевод документов ВОЗ можно заполнить в онлайн-режиме на сайте Регионального бюро: <http://www.euro.who.int/PubRequest?language=Russian>.

ISBN 978 92 8 905195 8

© **Всемирная организация здравоохранения 2015**

Документ первоначально выпущен штаб-квартирой Всемирной организации здравоохранения в Женеве под названием Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection 2015 r.

Все права защищены. Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения охотно удовлетворяет запросы о разрешении на перепечатку или перевод своих публикаций частично или полностью.

Обозначения, используемые в настоящей публикации, и приводимые в ней материалы не отражают какого бы то ни было мнения Всемирной организации здравоохранения относительно правового статуса той или иной страны, территории, города или района или их органов власти или относительно деления их границ. Пунктирные линии на географических картах обозначают приблизительные границы, относительно которых полное согласие пока не достигнуто.

Упоминание тех или иных компаний или продуктов отдельных изготовителей не означает, что Всемирная организация здравоохранения поддерживает или рекомендует их, отдавая им предпочтение по сравнению с другими компаниями или продуктами аналогичного характера, не упомянутыми в тексте. За исключением случаев, когда имеют место ошибки и пропуски, названия патентованных продуктов выделяются начальными прописными буквами.

Всемирная организация здравоохранения приняла все разумные меры предосторожности для проверки информации, содержащейся в настоящей публикации. Тем не менее, опубликованные материалы распространяются без какой-либо явно выраженной или подразумеваемой гарантии их правильности. Ответственность за интерпретацию и использование материалов ложится на пользователей. Всемирная организация здравоохранения ни при каких обстоятельствах не несет ответственности за ущерб, связанный с использованием этих материалов. Мнения, выраженные в данной публикации авторами, редакторами или группами экспертов, необязательно отражают решения или официальную политику Всемирной организации здравоохранения.

СОДЕРЖАНИЕ

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ	IX
СОКРАЩЕНИЯ	XII
СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ	XV
РЕЗЮМЕ	XIX
Краткое изложение рекомендаций для лиц с хронической ВГВ-инфекцией	xxii
Алгоритм рекомендаций ВОЗ по ведению лиц с хроническим гепатитом В	xxvi
Структура руководства, соответствующая непрерывному предоставлению помощи	xxviii
1. ВВЕДЕНИЕ	1
1.1. Цели и задачи	1
1.2. Соответствующие материалы и руководства ВОЗ	2
1.3. Целевая аудитория	2
1.4. Руководящие принципы	2
2. МЕТОДОЛОГИЯ И ПРОЦЕСС РАЗРАБОТКИ РУКОВОДСТВА	5
2.1. Процесс разработки руководства ВОЗ	5
2.2. Роли	8
2.3. Урегулирование конфликта интересов	8
2.4. Распространение и мониторинг реализации руководства	9
3. ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ	10
3.1. Эпидемиология и бремя	10
3.2. Вирусология	13
3.3. Передача	13
3.4. Естественное течение хронического гепатита В	14
3.5. Диагностика и определение стадии	17
3.6. Скрининг	19
3.7. Профилактика с помощью вакцинации	19
3.8. Противовирусная терапия	20
3.9. Особые популяции	22

4. РЕКОМЕНДАЦИИ: НЕИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ СТАДИИ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ НА ИСХОДНОМ ЭТАПЕ И ПРИ ПОСЛЕДУЮЩЕМ НАБЛЮДЕНИИ	25
4.1. Общая информация	25
4.2. Резюме доказательств	28
4.3. Обоснование рекомендаций	32
5. РЕКОМЕНДАЦИИ: КОГО ИЗ ЛИЦ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В ЛЕЧИТЬ, А КОГО НЕ ЛЕЧИТЬ	36
5.1. Общая информация	39
5.2. Резюме доказательств	39
5.3. Обоснование рекомендаций	44
6. РЕКОМЕНДАЦИИ: ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ В	47
6.1. Общая информация	48
6.2. Резюме доказательств	48
6.3. Обоснование рекомендаций	51
7. РЕКОМЕНДАЦИИ: ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ ВТОРОЙ ЛИНИИ ДЛЯ ВЕДЕНИЯ СЛУЧАЕВ НЕУДАЧИ ЛЕЧЕНИЯ	58
7.1. Общая информация	58
7.2. Резюме доказательств	59
7.3. Обоснование рекомендаций	60
8. РЕКОМЕНДАЦИИ: КОГДА ПРЕКРАЩАТЬ ЛЕЧЕНИЕ	64
8.1. Общая информация	65
8.2. Резюме доказательств	65
8.3. Обоснование рекомендаций	66
9. РЕКОМЕНДАЦИИ: МОНИТОРИНГ	69
9.1. Мониторинг прогрессирования болезни и ответа на терапию у лиц с ХГВ до, во время и после лечения	69
9.1.1. Общая информация	70
9.1.2. Резюме доказательств	71
9.1.3. Обоснование рекомендаций	72
9.2. Мониторинг токсичности тенофовира и энтекавира	74
9.2.1. Общая информация	77
9.2.2. Резюме доказательств	77
9.2.3. Обоснование рекомендаций	79
9.3. Мониторинг для выявления гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК)	81
9.3.1. Общая информация	81
9.3.2. Резюме доказательств	81
9.3.3. Обоснование рекомендаций	84

10. РЕКОМЕНДАЦИИ ИЗ СУЩЕСТВУЮЩЕГО РУКОВОДСТВА ВОЗ: ПРОФИЛАКТИКА	87
10.1. Вакцинация против гепатита В у младенцев и новорожденных	87
10.2. Профилактика передачи ВГВ от матери ребенку с использованием противовирусной терапии у	89
10.3. Профилактика передачи ВГВ и меры по уменьшению прогрессирования болезни у лиц с хроническим гепатитом В	94
10.4. Профилактика передачи ВГВ и ВГС в лечебно-профилактических учреждениях	95
10.5. Профилактика гепатитов В и С и передачи ВГВ и ВГС при половых контактах у лиц, употребляющих инъекционные наркотики	96
11. ОСОБЫЕ ПОПУЛЯЦИИ: СООБРАЖЕНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНО ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ СЛУЧАЕВ	98
11.1. Сочетанные инфекции	98
11.1.1. Коинфекция ВГВ/ВИЧ	98
11.1.2. Коинфекция ВГВ/ВГD	102
11.1.3. Коинфекция ВГВ/ВГС	103
11.1.4. Коинфекция ВГВ/туберкулез	103
11.2. Декомпенсированный цирроз и продвинутая болезнь печени	104
11.3. Внепеченочные проявления	105
11.4. Острый гепатит В	105
11.5. Дети и подростки	105
11.6. Беременные женщины	106
11.7. Лица, употребляющие инъекционные наркотики	106
11.8. Пациенты на диализе и перенесшие трансплантацию почки	107
11.9. Медицинские работники	107
11.10. Коренные народы	107
12. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО РЕАЛИЗАЦИИ НАЦИОНАЛЬНЫХ ПРОГРАММ	108
12.1. Введение	108
12.2. Ключевые принципы	108
12.3. Поддержка планирования и принятия решений на национальном уровне: основные положения	108
БИБЛИОГРАФИЯ	114

ВЕБ-ПРИЛОЖЕНИЯ

Все приложения будут доступны по веб-ссылке

<http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-b-guidelines/en/>

Приложение 1: Вопросы PICO

Приложение 2: Отчеты по систематическим обзорам и резюме доказательств

Приложение 3: Краткое изложение деклараций об интересах

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Многочисленная группа специалистов из разных стран и разных областей знаний внесли свой вклад в создание этого руководства. ВОЗ выражает им искреннюю благодарность за уделенное время и предоставленную поддержку.

Группа по разработке рекомендаций

Группу по разработке рекомендаций возглавили Olufunmilayo Lesi (Лагосский университет/Клиническая больница при Лагосском университете, Нигерия) и Brian McMahon (Медицинский центр коренных народов Аляски, США). Роль методолога по разработке руководства выполняла Nandi Siegfried (Южноафриканский Кокрановский центр, Южноафриканский совет по медицинским исследованиям, Южно-Африканская республика).

Перечисленные ниже эксперты входили в состав группы по разработке рекомендаций:

Priya Abraham (Христианский медицинский колледж и больница, Индия); Avelin F Aghokeng (вирусологическая лаборатория CREMER/IMPM/IRD, Камерун); Isabelle Andrieux-Meyer (“Врачи без границ”, Швейцария); Joan Block (Фонд для борьбы с гепатитом В, США); Milagros Davalos Moscol (Больница им. Эдгардо Ребальяти, Перу); Manal Hamdy El-Sayed (Университет Айн-Шамс, Египет); Charles Gore (Международный альянс по борьбе с гепатитом, Швейцария); Kwang Hyub Han (Йонсейский университет, Южная Корея); Jidong Jia (Столичный медицинский университет, Китай); Ahmed Khatib (Министерство здравоохранения, Танзания); Giten Khwairakram (TREAT Asia/amfAR, Таиланд); Karine Lacombe (Больница Св. Антония при Университете Сорбонна, Франция); Nancy Leung (Asiahep Hong Kong Ltd, Гонконг); Anna Lok (Мичиганский университет и Американская ассоциация по изучению болезней печени, США); Ponsiano Osama (Университетский колледж медицинских наук Макаерере, Уганда); Huma Qureshi (Совет по медицинским исследованиям, Пакистан); Lewis Roberts (Клиника Майо, США); Edna Strauss (Университет Сан-Паулу, Бразилия); Ali Sulaiman (медицинский факультет Индонезийского университета, Индонезия); Mark Thursz (медицинский факультет Имперского колледжа, Соединенное Королевство); Cihan Yurdaydin (медицинская школа при Университете Анкары, Турция).

Группа внешних рецензентов

Мы благодарим нижеперечисленных экспертов за ревизию окончательной версии руководства и ценный вклад.

AAdele Benzaken (Министерство здравоохранения, Бразилия), Nikoloz Chkhartishvili (Научно-исследовательский центр инфекционных заболеваний, СПИДа и клинической иммунологии, Грузия), Serge Eholie (больница в г. Трейчвиле, Кот-д’Ивуар), Shaffiq Essajee (Инициатива Клинтон по доступу к здравоохранению, США), Silvia Franceschi (Международное агентство по изучению рака, Франция),

Nina Grundmann (Федерация международных фармацевтических производителей и ассоциаций, Швейцария), Margaret Hellard (Институт Бернета, Австралия), Карен Кюриган (Министерство здравоохранения, Российская Федерация), Seng Gee Lim (Национальный университет Сингапура, Сингапур), David Muljono (Институт молекулярной биологии им. Х. Эйкмана, Индонезия), Samuel So (Стэнфордский университет, США), George Siberry (Национальные институты здоровья, США), Mark Sonderup (Кейптаунский университет и больница Грут Шуур, Южно-Африканская республика), Vincent Soriano (IdiPAZ – Университетская больница Ла Пас и Независимый университет, Испания), Mihai Voiculescu (BalkanHerp, Румыния), Gilles Wandeler (Бернский университет, Швейцария).

Лица, участвовавшие в проведении систематических обзоров

Мы хотели бы выразить свою благодарность следующим исследователям за проведение систематических обзоров, составление профиля доказательств и таблиц GRADE: Ivan Sola, David Rigau Comas (Ибероамериканский Кокрановский центр, Испания); Victoria Wakefield, Charlotta Karner (BMJ – Группа оценки технологий, Лондон, Соединенное Королевство); Emmanouil Tsochatzis (Королевский общедоступный центр по лечению болезней печени им. Шейлы Шерлок и Институт по изучению болезней печени и органов пищеварения при Университетском колледже Лондона, Королевская общедоступная больница при Университетском колледже Лондона, Соединенное Королевство).

Мы признательны Grammati Sarri и Jill Parnham (Национальный центр клинических рекомендаций [NCGC], Королевский колледж врачей, Соединенное Королевство) за вклад в разработку технических презентаций и за предоставленную возможность использовать полученные ими данные сетевого метаанализа совместно с группой по разработке рекомендаций.

Общая координация

Philippa Easterbrook (Глобальная программа по борьбе с гепатитом) координировала работу по созданию руководства.

Руководящий комитет

В руководящий комитет по разработке руководства вошли следующие сотрудники ВОЗ:

Philippa Easterbrook, Stefan Wiktor, Tatsuya Yamashita (Глобальная программа по борьбе с гепатитом, Департамент ВИЧ); Marco Vitoria, Nathan Shaffer, Jessica Markby, Annette Verster (Департамент ВИЧ); Anita Sands, Ana Padilla (Департамент основных лекарственных средств и изделий медицинского назначения); Neelam Dhingra-Kumar (Программа по безопасности инъекций); Ana Maria Henaó Restrepo (Департамент по иммунизации, вакцинам и биологическим препаратам); Benedetta Allegranzi, Selma Khamassi (Программа по безопасности инъекций); Ying-Ru Lo (Региональное бюро ВОЗ для стран Западной части Тихого океана, Департамент ВИЧ и ИППП).

Проект руководства подготовили Geoffrey Dusheiko (Институт по изучению болезней печени и органов пищеварения при Университетском колледже Лондона, Королевская общедоступная больница при Университетском колледже Лондона, Соединенное Королевство) и Philippa Easterbrook (Глобальная

программа ВОЗ по борьбе с гепатитом). Дополнительную помощь обеспечили Emmanouil Tsochatzis (Королевский общедоступный центр по лечению болезней печени им. Шейлы Шерлок и Институт по изучению болезней печени и органов пищеварения при Университетском колледже Лондона, Королевская общедоступная больница при Университетском колледже Лондона, Соединенное Королевство), Нита Qureshi (Совет по медицинским исследованиям, Пакистан) и Karine Lacombe (Больница Св. Антония при Университете Сорбонна, Франция). Предварительные версии руководства были рассмотрены и дополнены членами группы по разработке рекомендаций, независимыми экспертами и сотрудниками Секретариата ВОЗ. Bandana Malhotra отредактировала документ.

Мы выражаем нашу благодарность консультантам и стажерам Ioannis Hodges-Mameletzis, Sarah Hess и Zainab Hussain за отличную поддержку работы руководящего комитета и группы по разработке рекомендаций. Мы также благодарим других сотрудников ВОЗ за проведение экспертной оценки рекомендаций: Karen Hennesey (Расширенная программа иммунизации), Selma Khamassi (Программа ВОЗ по безопасности инъекций), Jessica Markby, Vincent Habiyambere, Francoise Renaud, Oyuntungalag Namjilsuren (Департамент ВИЧ), Annabel Baddeley, Haileyesus Getahun (Департамент "Остановить ТБ"), Anita Sands (Департамент основных лекарственных средств и изделий медицинского назначения), Vason Pinyowiwat (Региональное бюро ВОЗ для стран Юго-Восточной Азии), Masaya Kato, Amitabh Suthar (страновой офис ВОЗ во Вьетнаме), Nick Walsh (Региональное бюро ВОЗ для стран Западной части Тихого океана).

Финансирование

Настоящее руководство было разработано при финансовой поддержке, предоставленной Центрами по профилактике и контролю заболеваний Соединенных Штатов Америки.

СОКРАЩЕНИЯ

АКДС	адсорбированная вакцина против коклюша, дифтерии и столбняка
АЛТ	аланинаминотрансфераза
Альянс ГАВИ	Альянс по вакцинам (ранее Глобальный альянс по вакцинам и иммунизации)
АН	аналоги нуклеозидов/нуклеотидов
анти-НВс	антитела к сердцевинному антигену вируса гепатита В
Анти-НВе	антитела к антигену е вируса гепатита В
Анти-НВs	антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В
АРВ	антиретровирусный (препарат)
АРТ	антиретровирусная терапия
АСТ	аспартатаминотрансфераза
АФП	альфа-фетопроtein
ВГВ	вирус гепатита В
ВГС	вирус гепатита С
ВГD	вирус гепатита D
ВГН	верхняя граница нормы
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГГТП	гамма-глутамилтранспептидаза
ГЦК	гепатоцеллюлярная карцинома
ГСБИ	Глобальная сеть по безопасности инъекций
ДИ	доверительный интервал
ИГГВ	иммуноглобулин против гепатита В
ИМТ	индекс массы тела
ИП	ингибитор протеазы
ИФА	иммуноферментный анализ
ИФН	интерферон
КГ	Кокрофта-Голта (формула)
кзкДНК	ковалентно замкнутая кольцевая ДНК
киРНК	короткая интерферирующая РНК
КлКр	клиренс креатинина
ЛУИН	люди, употребляющие инъекционные наркотики
МНО	международное нормализованное отношение
НИТ	неинвазивный тест
ОР	относительный риск/отношение рисков
ОШ	отношение шансов

ПАПД	постоянный амбулаторный перитонеальный диализ
Пег-ИНФ	пегилированный интерферон
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РКИ	рандомизированное контролируемое исследование
РНК	рибонуклеиновая кислота
рСКФ	расчетная скорость клубочковой фильтрации
СКГЭ	Стратегическая консультативная группа экспертов ВОЗ
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СМА	сетевой метаанализ
СНСУД	страны с низким и средним уровнем доходов
СПИД	синдром приобретенного иммунодефицита
УНП ООН	Управление по наркотикам и преступности Организации Объединенных Наций
ХГВ	хронический гепатит В
ЩФ	щелочная фосфатаза
ЮНЭЙДС	Объединенная программа Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу
AFRI	акустическая лучевая импульсная визуализация
APRI	индекс отношения уровня АСТ к количеству тромбоцитов
DART	Развитие антиретровирусной терапии в Африке (исследование)
FDA	Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (США)
FIB-4	индекс оценки фиброза
GRADE	система разработки, оценки и определения обоснованности рекомендаций
HBcAg	сердцевинный антиген вируса гепатита В
HBеAg	антиген е вируса гепатита В
HBsAg	поверхностный антиген вируса гепатита В
MDRD	модификация диеты при почечной болезни
NICE	Национальный институт здоровья и качества медицинской помощи (Великобритания)
PICO	популяция, вмешательство, сравнение, исходы (методика формулирования вопросов)
PICOT	популяция, вмешательство, сравнение, исходы, время (методика формулирования вопросов)
WHO ASSIST	скрининг-тест по выявлению употребления алкоголя, табака и других психоактивных веществ (разработан ВОЗ)

СОКРАЩЕНИЯ И НАЗВАНИЯ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ

ЗТС	ламивудин
EFV	эфавиренз
FTC	эмтрицитабин
ETV	энтекавир
TAF	тенофовира алафенамида фумарат
TBV	телбивудин
TDF	тенофовира дизопроксила фумарат

СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ

ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ ВГВ-ИНФЕКЦИИ

Острый гепатит В	Впервые выявленная инфекция, вызванная вирусом гепатита В, которая может сопровождаться или не сопровождаться появлением желтухи или симптомов заболевания. Диагностика основана на обнаружении поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) и IgM-антител к сердцевинному антигену вируса гепатита В (анти-HBc). Выздоровление обычно происходит в течение 3 месяцев и сопровождается элиминацией HBsAg и сероконверсией с появлением анти-HBs (антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В).
Хронический гепатит В	Определяется как персистенция поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) в течение 6 или более месяцев после острой инфекции, вызванной ВГВ. Во всех разделах данного руководства термин "хронический гепатит В" (ХГВ) использован для обозначения хронической ВГВ-инфекции.
Фаза иммунной толерантности	Фаза инфекции с высоким уровнем репликации вируса, наблюдаемая на ранней стадии ХГВ у людей, инфицированных при рождении или в раннем детстве.
Иммуноактивная фаза	Фаза заболевания, при которой в сыворотке крови обнаруживают HBeAg и высокие концентрации ДНК ВГВ. Наблюдается периодическое отклонение уровней аминотрансфераз от нормы. Может завершиться сероконверсией с элиминацией HBeAg и появлением анти-HBe (антитела к антигену е вируса гепатита В).
Неактивная фаза (или фаза иммунного контроля)	Фаза хронического гепатита В с низким уровнем репликации вируса. Характеризуется отсутствием HBeAg, наличием анти-HBe, нормальным уровнем аланинаминотрансферазы (АЛТ) и концентрацией ДНК ВГВ <2000 МЕ/мл.
Сероконверсия HBeAg	Элиминация HBeAg и сероконверсия с появлением анти-HBe.
HBeAg-негативный хронический гепатит В (фаза ускользания от иммунного ответа)	HBeAg-негативная, но анти-HBe-позитивная фаза заболевания, характеризующаяся различными уровнями репликации ВГВ и поражения печени.
Сероконверсия HBsAg	Элиминация HBsAg и выработка анти-HBs.
Реверсия HBeAg	Повторное появление HBeAg у ранее HBeAg-негативного лица, обычно сопровождающееся повышением уровня репликации ВГВ.
Цирроз	Продвинутая стадия заболевания печени, характеризующаяся обширным фиброзом печени, появлением узелковых уплотнений ткани печени, изменениями архитектоники печени и нарушением печеночного кровообращения.
Декомпенсированный цирроз	Проявление клинических осложнений цирроза, включая желтуху, асцит, спонтанный бактериальный перитонит, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, печеночную энцефалопатию, сепсис и почечную недостаточность.
Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК)	Первичный рак печени, поражающий гепатоциты.

СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ВГВ-ИНФЕКЦИИ

Поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg)	Белок оболочки ВГВ и присутствующие в избытке частицы, состоящие из HBsAg, обнаруживаемые в крови при острой и хронической ВГВ-инфекции.
Сердцевинный антиген вируса гепатита В (HBcAg)	Сердцевинный белок ВГВ. Белок сердцевины покрыт HBsAg и поэтому не обнаруживается в свободном состоянии в сыворотке крови.
Антиген е вируса гепатита В (HBeAg)	Вирусный белок, обнаруживаемый в фазе с высоким уровнем репликации вируса гепатита В. HBeAg обычно является маркером высоких уровней репликации вируса дикого типа, но не играет существенной роли в процессе репликации.
Антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В (анти-HBs)	Антитела к HBsAg. Появляются в ответ на вакцинацию против гепатита В и во время выздоровления от острого гепатита В. Наличие этих антител свидетельствует о перенесенной в прошлом инфекции и развитии иммунитета.
Анти-HBe	Антитела к HBeAg. Обнаруживаются у лиц со сниженными уровнями репликации ВГВ, а также при HBeAg-негативном заболевании (то есть при инфицировании ВГВ, не экспрессирующим HBeAg).
Антитела к сердцевинному антигену вируса гепатита В (анти-HBc)	Антитела к сердцевинному (капсидному) белку вируса гепатита В. Анти-HBc не являются нейтрализующими антителами и обнаруживаются как при острой, так и при хронической инфекции.
Анти-HBc-IgM	Подкласс анти-HBc. Выявляются при остром гепатите В, но с помощью чувствительных методов могут быть обнаружены при активном хроническом гепатите В.
Анти-HBc-IgG	Подкласс анти-HBc. Служат маркером перенесенной или текущей инфекции
Латентная ВГВ-инфекция	ВГВ-инфекция у лиц, в крови которых уже не обнаруживается поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg-негативных), но в то же время выявляется ДНК ВГВ (хотя ее концентрация очень мала и никогда не превышает 200 МЕ/мл). В крови большинства лиц с латентной ВГВ-инфекцией также обнаруживаются анти-HBc.
Неудача лечения	<p>Может быть первичной или вторичной.</p> <p><i>Там, где доступно определение ДНК ВГВ:</i> Первичную неудачу противовирусной терапии можно определить, как неспособность противовирусного препарата снизить уровни ДНК ВГВ на $\geq 1 \times \log_{10}$ МЕ/мл в течение 3 месяцев от начала лечения. О вторичной неудаче можно говорить при подъеме уровней ДНК ВГВ на $\geq 1 \times \log_{10}$ МЕ/мл от уровня максимального снижения у лиц с первоначально зарегистрированным эффектом противовирусной терапии (снижение уровня ДНК в сыворотке крови на $\geq 1 \times \log_{10}$ МЕ/мл).</p> <p><i>Там, где недоступно определение ДНК ВГВ:</i> Неэффективность терапии и наличие лекарственной устойчивости можно подозревать на основе следующих признаков: получение пациентом препаратов с низким барьером устойчивости; документированное или предполагаемое несоблюдение режима лечения; аномальные лабораторные показатели, например, повышение уровня сывороточных аминотрансфераз; и/или данные о прогрессирующем заболевании печени.</p> <p><i>Примечание:</i> Подъем уровня АЛТ, как правило, наблюдается поздно и считается относительно ненадежным прогностическим маркером лекарственной устойчивости.</p> <p>Неэффективность применения противовирусного препарата можно подтвердить, проведя секвенирование гена ДНК-полимеразы ВГВ и выявив специфические генетические маркеры устойчивости к противовирусным препаратам.</p>

ТЕСТЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ И МОНИТОРИНГА ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА В

Аланинаминотрансфераза (АЛТ)
и аспартатаминотрансфераза
(АСТ)

Внутриклеточные ферменты, высвобождение которых происходит после нарушения целостности или гибели клеток и свидетельствует о повреждении клеток печени.

ДНК ВГВ

Геномы ВГВ, которые можно обнаружить и подсчитать в сыворотке крови. Концентрация ДНК ВГВ коррелирует с уровнями циркулирующих вирусных частиц и измеряется в МЕ/мл или копиях/мл.

1 МЕ/мл ~5,3 копий/мл, поэтому количество копий/мл можно перевести в количество МЕ/мл, разделив показатель на 5 (например, 10 000 копий/мл = 2000 МЕ/мл; 100 000 копий/мл = 20 000 МЕ/мл; 1 млн копий/мл = 200 000 МЕ/мл). В рекомендациях данного руководства все концентрации ДНК ВГВ приводятся в МЕ/мл.

Неопределяемая вирусная нагрузка – это количество ДНК ВГВ ниже уровня чувствительности лабораторного метода. При определении с помощью чувствительного метода полимеразной цепной реакции это значение концентрации ДНК обычно меньше 15 МЕ/мл.

АФП (альфа-фетопротеин)

Белок клетки-хозяина. У лиц с гепатоцеллюлярной карциномой могут обнаруживаться высокие уровни АФП.

Стабильно аномальный или
стабильно нормальный уровень
АЛТ

У лиц с ХГВ уровни АЛТ подвержены колебаниям, и для определения тенденции необходим длительный мониторинг. Установленные верхние границы нормы для АЛТ – ниже 30 Ед/л у мужчин и ниже 19 Ед/л у женщин, хотя лабораториям на местах следует использовать свои диапазоны нормальных значений. Уровень АЛТ считается стабильно нормальным или аномальным, если полученные значения ниже или выше верхней границы нормы при 3 последовательных измерениях, сделанных с произвольным интервалом в течение 6–12 месяцев, либо с заранее определенным интервалом в течение 12 месяцев.

ОЦЕНКА ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ С ПОМОЩЬЮ НЕИНВАЗИВНЫХ ТЕСТОВ

APRI

Индекс отношения уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ) к количеству тромбоцитов (APRI) – простой индекс для оценки фиброза печени с использованием формулы, включающей концентрации АСТ и тромбоцитов. Формула для подсчета индекса APRI: $APRI = \frac{(АСТ/ВГН) \times 100}{\text{количество тромбоцитов (10}^9/\text{л)}}$. Калькулятор доступен онлайн на сайте <http://www.hepatitis.uw.edu/page/clinical-calculators/apri>

FIB-4

Простой индекс для оценки фиброза печени, который рассчитывается на основе концентраций АСТ, АЛТ и тромбоцитов, и возраста. Формула для расчета FIB-4: $(\text{возраст (годы)} \times АСТ (МЕ/л) / (\text{количество тромбоцитов (10}^9/\text{л)} \times [АЛТ (МЕ/л)]^{1/2}))$. Калькулятор доступен онлайн на сайте <http://www.hepatitis.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4>

ФиброТест (FibroTest, FibroSure
в США)

Коммерческий тест-биомаркер, в котором для оценки фиброза используют результаты определения 6 показателей крови.

Динамическая эластография
(FibroScan)

Метод измерения плотности печени (как суррогатного маркера фиброза), основанный на распространении в ткани печени сдвиговой волны.

ХАРАКТЕРИСТИКИ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ТЕСТОВ

Положительное прогностическое значение (ППЗ)	Вероятность того, что положительные результаты анализов у данных лиц действительно свидетельствуют о наличии у них инфекции/заболевания. На прогностические значения оказывает влияние распространенность заболевания в популяции.
Отрицательное прогностическое значение (ОПЗ)	Вероятность того, что отрицательные результаты анализов у данных лиц действительно свидетельствуют об отсутствии у них инфекции/заболевания.
Чувствительность теста	Способность теста правильно выявлять лиц с инфекцией или заболеванием (то есть отношение количества истинно положительных результатов к суммарному количеству истинно положительных и ложноотрицательных результатов).
Специфичность теста	Способность теста правильно выявлять лиц без инфекции или заболевания (то есть отношение количества истинно отрицательных результатов к суммарному количеству истинно отрицательных и ложноположительных результатов).
Истинно отрицательные результаты	Получение отрицательных результатов анализа у лиц, которые действительно не имеют инфекции или заболевания.
Истинно положительные результаты	Получение положительных результатов анализа у лиц, которые действительно имеют инфекцию или заболевание.
Ложноотрицательные результаты	Получение отрицательных результатов анализа у лиц, которые на самом деле имеют инфекцию или заболевание. Такая ошибочная классификация обычно обусловлена неточностью анализа или теста.
Ложноположительные результаты	Получение положительных результатов анализа у лиц, которые на самом деле не имеют инфекции или заболевания. Такая ошибочная классификация обычно обусловлена неточностью анализа или теста.

РЕЗЮМЕ

Гепатит В – заболевание, вызванное вирусом гепатита В (ВГВ), оболочечным ДНК-содержащим вирусом, который инфицирует печень, вызывая некроз гепатоцитов и воспаление. ВГВ-инфекция может быть острой или хронической, а тяжесть ассоциированной болезни может варьировать от бессимптомного до симптоматического прогрессирующего заболевания. Хронический гепатит В (ХГВ), показателем которого является персистенция поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) в течение 6 месяцев или более, – серьезная проблема общественного здравоохранения. В мире насчитывается 240 миллионов лиц с ХГВ, причем их число особенно велико в странах с низким и средним уровнем доходов (НССУД). К основным осложнениям ХГВ относятся цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). Эти осложнения развиваются у 20–30% лиц с ХГВ. По оценкам, ежегодно от ХГВ умирает 650 000 человек. Большинство людей не подозревают о том, что они инфицированы ВГВ, и, следовательно, у них часто выявляются поздние стадии заболевания. Программы всеобщей иммунизации младенцев против гепатита с введением первой дозы вакцины при рождении продемонстрировали высокую эффективность в отношении снижения заболеваемости и распространенности гепатита В во многих эндемичных странах. Однако должно пройти несколько десятилетий для того чтобы реализация этих программ могла повлиять на смертность, связанную с ВГВ-инфекцией.

Исследования показали, что существующие противовирусные препараты, обладающие активностью против ВГВ, способны подавлять репликацию вируса, предотвращать прогрессирование заболевания с развитием цирроза и снижать риск возникновения ГЦК и смерти от заболеваний печени. Однако имеющиеся в настоящее время методы лечения в большинстве случаев не позволяют полностью ликвидировать вирус в организме, и больные могут столкнуться с необходимостью пожизненной терапии. Кроме того, в ННСУД доступность противовирусных препаратов ограничена и они широко не используются, поэтому своевременные вмешательства, направленные на профилактику развития тяжелого заболевания печени, не проводятся.

Настоящий документ представляет собой первое руководство Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по профилактике ХГВ, а также предоставлению медицинской помощи и лечению лицам, живущим с ХГВ. Оно дополняет аналогичное, недавно опубликованное руководство ВОЗ по профилактике инфекции, вызванной вирусом гепатита С (ВГС), а также предоставлению помощи и лечению при этой инфекции. В отличие от нескольких, выпущенных не так давно международных руководств по тактике ведения пациентов с ХГВ в Соединенных Штатах Америки, Европе, Азиатско-Тихоокеанском регионе и Соединенном Королевстве, основная целевая аудитория этого руководства ВОЗ – руководители государственных программ во всех регионах, но особенно в ННСУД. Этим странам требуется помощь в составлении планов разработки и расширения мер по профилактике гепатита В, а также по предоставлению помощи и лечению лицам с ВГВ-инфекцией. Это руководство также адресовано работникам здравоохранения, которые обеспечивают помощь лицам с ХГВ в этих регионах.

Структура рекомендаций охватывает весь непрерывный процесс (континуум) предоставления медицинской помощи лицам с ХГВ^а – от исходной оценки стадии заболевания и определения соответствия критериям назначения лечения до начала противовирусной терапии первой линии и мониторинга прогрессирования заболевания, токсичности лекарственных препаратов и возникновения ГЦК, а также перехода к применению препаратов второй линии в случаях неудачи лечения. Рекомендации предназначены для использования в разных возрастных группах и разных популяциях взрослых.

Рекомендации представлены в главах 5–10 данного руководства. Их назначение – способствовать применению простых неинвазивных диагностических тестов для оценки стадии заболевания печени и соответствия критериям назначения лечения; предоставлению лечения в первую очередь лицам с наиболее тяжелыми стадиями болезни печени и лицам, входящим в группу наибольшего риска смертности; и рекомендовать использование аналогов нуклеозидов/нуклеотидов с высоким барьером лекарственной устойчивости (тенофовир и энтекавир, а также энтекавир у детей 2–11 лет) для терапии первой и второй линии. Кроме того, рекомендуется назначать пожизненное лечение лицам с циррозом и проводить регулярный мониторинг для выявления прогрессирования заболевания и токсического воздействия препаратов, а также ранней диагностики ГЦК. Одна глава посвящена особенностям ведения лиц из особых популяций, включая лиц с коинфекцией ВИЧ, ВГС и вирусом гепатита D (ВГD), а также детей, подростков и беременных женщин.

Рекомендации по лечению лиц с коинфекцией ВГВ и ВИЧ основаны на сводном руководстве ВОЗ по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции (2013 г.), которое будет обновлено в 2015 г.^б В настоящем руководстве не рассматривается противовирусная терапия с использованием интерферона или пегилированного интерферона, поскольку применение этих препаратов менее целесообразно в СНСUD из-за высокой стоимости и значительных побочных эффектов, требующих тщательного мониторинга.

Существующие рекомендации по профилактике передачи ВГВ, содержащиеся в соответствующих руководствах ВОЗ, представлены в главе 10. Они относятся к профилактике перинатального заражения и заражения ВГВ в раннем детстве путем вакцинации младенцев против гепатита В. Также описана подщипывающая вакцинация и другие стратегии профилактики в ключевых, подверженных риску популяциях, включая лиц, употребляющих инъекционные наркотики, мужчин, практикующих секс с мужчинами, и секс-работников, а также профилактика передачи ВГВ в медицинских учреждениях. Кроме того, рассматриваются вмешательства, направленные на снижение потребления алкоголя для замедления прогрессирования заболеваний печени у лиц с ХГВ.

Несколько важных тем, не вошедших в настоящее руководство, будут освещены в последующих руководствах, а также в сводном руководстве по ведению лиц с хроническими гепатитами В и С, выпуск которого запланирован на 2016 г. В нем будут описаны алгоритмы выявления гепатитов В и С и стратегии отбора лиц для скрининга; обновленные рекомендации по лечению больных гепатитом С;

^а Определяется как персистенция поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) в течение 6 месяцев или более. Во всех разделах руководства термин "хронический гепатит В" (ХГВ) использован для обозначения хронической инфекции, вызванной ВГВ.

^б Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach – Second edition. Geneva: World Health Organization; 2016 June. (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf?ua=1 ? , по состоянию на 30 августа 2016 г.); на английском языке, перевод на русский язык находится в процессе подготовки.

диагностика острых гепатитов В и С и тактика ведения лиц с этими заболеваниями; а также ведение лиц с продвинутой стадией болезни печени. В 2015 г. Стратегическая консультативная группа экспертов ВОЗ по иммунизации (СКГЭ) рассмотрит и выпустит обновленные рекомендации по вакцинации против гепатита В. Впоследствии, кроме того, потребуются оперативные указания относительно стратегий улучшения работы по удержанию пациентов в системе оказания помощи и повышению приверженности лечению, а также рекомендации по оказанию медицинской помощи при гепатите, включая возможности объединения усилий с клиниками охраны материнства и детства, туберкулезными больницами и службами, занимающимися лечением ВИЧ-инфекции и наркозависимости.

Разработка данного руководства проводилась в соответствии с процедурами, утвержденными Комитетом по обзору руководящих принципов ВОЗ. На совещании, состоявшемся в июне 2014 г., группа по разработке рекомендаций, в которую входили представители регионов, сформулировала клинические рекомендации, вошедшие в данное руководство и основанные на подходе GRADE (система разработки, оценки и определения обоснованности рекомендаций) к рассмотрению доказательств и формулировке рекомендаций. Подход включает оценку качества доказательств с учетом таких факторов, как общее соотношение преимуществ и рисков (на уровне индивидуума и популяции), ценности и предпочтения пациентов/медицинских работников, использование ресурсов, экономическая эффективность и осуществимость.

Как и в другом руководстве ВОЗ по использованию антиретровирусных препаратов, в данном руководстве применение противовирусных препаратов для лечения ХГВ рассматривается с позиции общественного здравоохранения. При этом учитывается осуществимость и эффективность проведения лечения в ряде регионов с ограниченными ресурсами, в частности, в тех местах, где ограничена доступность ряда специализированных тестов (например, определения вирусной нагрузки путем измерения концентрации ДНК ВГВ или проведения биопсии печени для определения стадии заболевания). Кроме того, процесс разработки руководства выявил серьезные пробелы в знаниях, что послужит основой для составления программ будущих научных исследований. Большинство доказательств было основано на результатах исследований взрослого населения Азии, Северной Америки и Западной Европы. При этом явно недостаточно данных, позволяющих использовать эту информацию для ведения заболевших детей, а также лиц, проживающих в Африке к югу от Сахары.

Эти рекомендации предоставляют возможности для спасения жизни людей, улучшения клинических исходов у лиц, живущих с ХГВ, снижения заболеваемости и передачи ВГВ, а также уменьшения стигматизации заболевших. Кроме того, в рекомендациях сформулированы практические задачи, стоящие в СНСУД перед политиками и специалистами по внедрению. В главе 12 обсуждаются вопросы реализации национальных программ по адаптации ключевых рекомендаций с учетом всех компонентов системы здравоохранения. Рассматривается необходимость принятия решений и планирования для разработки программ по лечению гепатита с учетом эпидемиологии ВГВ-инфекции, потенциала систем здравоохранения, лабораторных служб и систем поставки лекарств и других сопутствующих товаров, а также имеющихся финансовых ресурсов и, наконец, вопросов этики и соблюдения прав человека. Особенно трудно будет осуществить программы пожизненного предоставления медицинской помощи и лечения лицам с ХГВ, проживающим в СНСУД, в частности, на территории Африки, южнее Сахары, где в настоящее время доступ к диагностическим исследованиям, противовирусной терапии и соответствующей инфраструктуре крайне ограничен.

Краткое изложение рекомендаций, касающихся лиц с хроническим гепатитом В^a

ГЛАВА 4: НЕИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ СТАДИИ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ НА ИСХОДНОМ ЭТАПЕ И ПРИ ПОСЛЕДУЮЩЕМ НАБЛЮДЕНИИ

- APRI (индекс отношения уровня аспаратаминотрансферазы [АСТ] к количеству тромбоцитов) рекомендуется в качестве предпочтительного неинвазивного теста (НИТ) для выявления цирроза (индекс APRI >2 для взрослых) в условиях ограниченных ресурсов. Использование таких НИТ, как динамическая эластография (например, FibroScan) или ФиброТест (FibroTest), может быть предпочтительным там, где имеется соответствующее оборудование, а стоимость исследования не является основным ограничением. *(Условная рекомендация, низкое качество доказательств)*

ГЛАВА 5: КОГО ИЗ ЛИЦ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В ЛЕЧИТЬ, А КОГО НЕ ЛЕЧИТЬ

<p>Кого лечить</p>	<ul style="list-style-type: none"> • В приоритетном порядке следует лечить всех взрослых, подростков и детей с ХГВ и клиническими признаками компенсированного или декомпенсированного цирроза (или с циррозом, установленным на основе индекса APRI >2 для взрослых), независимо от уровней АЛТ, наличия или отсутствия HBeAg или уровней ДНК ВГВ. <i>(Сильная рекомендация, среднее качество доказательств)</i> • Рекомендуется лечить взрослых лиц с ХГВ, но без клинических признаков цирроза (или на основе индекса APRI ≤2 для взрослых) в тех случаях, если они старше 30 лет (особенно важно), и у них постоянно определяются аномальные уровни АЛТ и имеются данные о высоком уровне репликации ВГВ (концентрация ДНК ВГВ >20 000 МЕ/мл), независимо от HBeAg-статуса. <i>(Сильная рекомендация, среднее качество доказательств)</i> <ul style="list-style-type: none"> › <i>Если определение ДНК ВГВ недоступно:</i> Можно рассматривать назначение лечения только на основе стабильно аномальных уровней АЛТ, независимо HBeAg-статуса. <i>(Условная рекомендация, низкое качество доказательств)</i>
<p>Существующая рекомендация для лиц с коинфекцией ВГВ/ВИЧ¹</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Следует назначать АРТ всем лицам с коинфекцией ВГВ/ВИЧ при доказанном наличии тяжелого хронического заболевания печени, независимо от числа CD4; а также всем лицам с количеством CD4 ≤500 клеток/мм³, независимо от стадии заболевания печени. <i>(Сильная рекомендация, низкое качество доказательств)</i> <p>¹ Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции. Рекомендации с позиции общественного здравоохранения, июнь 2013 г. (обновленный перевод, апрель 2014 г.). Женева, Швейцария: Всемирная организация здравоохранения; 2013. Это руководство будет обновлено в 2015 г.⁶</p>
<p>Кого не лечить, но продолжать наблюдать</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Противовирусная терапия не рекомендуется и может быть отложена у лиц без клинических признаков цирроза (или с отсутствием цирроза на основе индекса APRI ≤2 для взрослых) и стабильно нормальными уровнями АЛТ и низкими уровнями репликации ДНК ВГВ (концентрация ДНК ВГВ <2000 МЕ/мл), независимо от HBeAg-статуса и возраста. <i>(Сильная рекомендация, низкое качество доказательств)</i> <ul style="list-style-type: none"> › <i>Если определение ДНК недоступно:</i> Можно отложить лечение HBeAg-положительных лиц в возрасте 30 лет или моложе и с постоянно нормальными уровнями АЛТ. <i>(Условная рекомендация, низкое качество доказательств)</i> • Необходимо постоянное наблюдение за всеми лицами с ХГВ, но особенно за теми, кто в настоящий момент не удовлетворяет рекомендованным выше критериям “кого лечить, а кого не лечить”. Цель наблюдения – определить возможную необходимость назначения противовирусной терапии для предупреждения прогрессирования заболевания печени в будущем. В группу наблюдения включаются: <ul style="list-style-type: none"> – лица без цирроза в возрасте 30 лет или моложе с уровнями ДНК ВГВ >20 000 МЕ/мл, но при стабильно нормальных уровнях АЛТ; – HBeAg-отрицательные лица без цирроза в возрасте 30 лет или моложе при колебаниях уровней ДНК ВГВ от 2000 МЕ/мл до 20 000 МЕ/мл, или при периодических отклонениях уровней АЛТ от нормы. › <i>Если определение ДНК ВГВ недоступно:</i> Лица без цирроза в возрасте 30 лет или моложе при постоянно нормальных уровнях АЛТ, независимо от HBeAg-статуса.

⁶ Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach – Second edition. Geneva: World Health Organization; 2016 June. (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf?ua=1), по состоянию на 30 августа 2016 г.; на английском языке, перевод на русский язык находится в процессе подготовки.

ГЛАВА 6: ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ В

	<ul style="list-style-type: none"> • Всем взрослым, подросткам и детям в возрасте 12 лет или старше, которым показана противовирусная терапия, рекомендуется назначение аналогов нуклеозидов (нуклеотидов) (АН) с высоким генетическим барьером к развитию лекарственной устойчивости (тенофовир или энтекавир). Энтекавир рекомендуется детям 2–11 лет. <i>(Сильная рекомендация, среднее качество доказательств)</i> • Применение АН с низким генетическим барьером (ламивудин, адефовир или телбивудин) может привести к развитию лекарственной устойчивости и не рекомендуется. <i>(Сильная рекомендация, среднее качество доказательств)</i>
Действующая рекомендация для лиц с коинфекцией ВГВ/ВИЧ¹	<ul style="list-style-type: none"> • В качестве предпочтительного выбора для начала АРТ у взрослых, подростков и детей в возрасте 3 лет или старше с коинфекцией ВГВ/ВИЧ рекомендуется использовать комбинированный препарат с фиксированными дозами тенофовир + ламивудин (или эмтрицитабин) + эфвиренз. <i>(Сильная рекомендация, среднее качество доказательств)</i> <p>¹ Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции. Рекомендации с позиции общественного здравоохранения, июнь 2013 г. (обновленный перевод, апрель 2014 г.). Женева, Швейцария: Всемирная организация здравоохранения; 2013. Это руководство будет обновлено в 2015 г.⁴</p>

ГЛАВА 7: ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ ВТОРОЙ ЛИНИИ ДЛЯ ВЕДЕНИЯ СЛУЧАЕВ НЕУДАЧИ ЛЕЧЕНИЯ

	<ul style="list-style-type: none"> • При подтвержденной или предполагаемой устойчивости (например, наличие в анамнезе предшествовавшего применения препарата или отсутствие ответа на первичное лечение) к ламивудину, энтекавиру, адефовиру или телбивудину рекомендуется перейти на тенофовир. <i>(Сильная рекомендация, низкое качество доказательств)</i>
--	--

ГЛАВА 8: КОГДА ПРЕКРАЩАТЬ ЛЕЧЕНИЕ

Пожизненная терапия АН	<ul style="list-style-type: none"> • Все лица с клиническими признаками цирроза (или диагнозом цирроза на основе индекса APRI >2 для взрослых) нуждаются в пожизненном приеме аналогов нуклеозидов (нуклеотидов) (АН) и не должны прерывать противовирусную терапию, так как существует риск реактивации инфекции, которая может вызвать тяжелые повреждения печени на фоне обострения хронического процесса. <i>(Сильная рекомендация, низкое качество доказательств)</i>
Прерывание лечения	<ul style="list-style-type: none"> • Возможность прерывания терапии АН может рассматриваться в исключительных случаях: <ul style="list-style-type: none"> – у лиц без клинических признаков цирроза (или с отсутствием цирроза на основе индекса APRI ≤2 для взрослых); – и у тех, за кем может быть установлено тщательное продолжительное наблюдение с целью предупреждения реактивации инфекции; – и если имеются данные об элиминации HBeAg и сероконверсии с появлением анти-HBe (у исходно HBeAg-положительных лиц), и после завершения по меньшей мере одного дополнительного годичного курса лечения; – и в сочетании с постоянно нормальными уровнями АЛТ и стабильно неопределяемыми уровнями ДНК ВГВ (если доступно определение ДНК ВГВ). › Если определение ДНК ВГВ недоступно: Возможность прерывания терапии АН может быть рассмотрена у лиц с доказанным стабильным отсутствием HBSAg и после завершения по меньшей мере одного дополнительного годичного курса лечения, независимо от предшествовавшего HBeAg-статуса. <i>(Условная рекомендация, низкое качество доказательств)</i>
Повторное лечение	<ul style="list-style-type: none"> • После прекращения терапии АН может произойти рецидив заболевания. Повторное лечение рекомендуется, если имеются устойчивые признаки реактивации (появление HBSAg или HBeAg, повышение уровней АЛТ или вновь определяемый уровень ДНК ВГВ) (если доступно определение ДНК ВГВ). <i>(Сильная рекомендация, низкое качество доказательств)</i>

⁴ Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach – Second edition. Geneva: World Health Organization; 2016 June. (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf?ua=1), по состоянию на 30 августа 2016 г.; на английском языке, перевод на русский язык находится в процессе подготовки.

ГЛАВА 9: МОНИТОРИНГ

9.1: Мониторинг прогрессирования заболевания и ответа на терапию у лиц с ХГВ до, во время и после лечения

	<ul style="list-style-type: none"> • Рекомендуется по меньшей мере ежегодный мониторинг следующих показателей: <ul style="list-style-type: none"> – уровень АЛТ (и АСТ для теста APRI), HBsAg, HBeAg и уровни ДНК ВГВ (если возможно определение ДНК ВГВ) – результаты неинвазивных тестов (индекс APRI или FibroScan) для оценки возникновения цирроза у лиц с первоначальным отсутствием цирроза; – приверженность лечению у тех, кто проходит терапию (необходимо контролировать регулярно и при каждом посещении). <i>(Сильная рекомендация, среднее качество доказательств)</i>
<p>Более частый мониторинг</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Лица, пока не удовлетворяющие критериям назначения противовирусной терапии: Более частый мониторинг прогрессирования заболевания может быть показан при периодических отклонениях от нормы уровней АЛТ или при уровнях ДНК ВГВ, варьирующих от 2000 МЕ/мл до 20 000 МЕ/мл (если возможно определение ДНК ВГВ), и лицам с сопутствующей ВИЧ-инфекцией. <i>(Условная рекомендация, низкое качество доказательств)</i> • Лица, получающие лечение, или те, кто прервал лечение: Более частый мониторинг во время лечения (по меньшей мере каждые 3 месяца в течение первого года) показан: лицам с более продвинутой стадией заболевания (компенсированный или декомпенсированный цирроз); в течение первого года терапии для оценки ответа на лечение и приверженности лечению; при возникновении проблем с соблюдением режима лечения; при сопутствующей ВИЧ-инфекции; и после прерывания лечения. <i>(Условная рекомендация, очень низкое качество доказательств)</i>
<h3>9.2: Мониторинг токсичности тенофовира и энтекавира</h3>	
	<ul style="list-style-type: none"> • До начала противовирусной терапии всем пациентам следует измерить функцию почек и оценить исходный риск почечной дисфункции. • При проведении длительной терапии тенофовиром или энтекавиром необходимо ежегодно проводить мониторинг функции почек, а также тщательный мониторинг роста у детей. <i>(Условная рекомендация, очень низкое качество доказательств)</i>
<h3>9.3: Мониторинг для выявления гепатоцеллюлярной карциномы</h3>	
	<ul style="list-style-type: none"> • Плановое обследование для выявления ГЦК (один раз в 6 месяцев) с использованием ультразвукового исследования органов брюшной полости и определением альфа-фетопротеина рекомендуется: <ul style="list-style-type: none"> – лицам с циррозом, независимо от возраста или наличия других факторов риска <i>(Сильная рекомендация, низкое качество доказательств)</i> – лицам с ГЦК в семейном анамнезе <i>(Сильная рекомендация, низкое качество доказательств)</i> лицам старше 40 лет (или более молодым людям при высокой заболеваемости ГЦК в регионе) без клинических признаков цирроза (или с отсутствием цирроза на основе индекса APRI ≤ 2) и уровнем ДНК ВГВ > 2000 МЕ/мл (если доступно определение ДНК ВГВ). <i>(Условная рекомендация, низкое качество доказательств)</i>

ГЛАВА 10: ПРОФИЛАКТИКА

10.1: Вакцинация младенцев и новорожденных против гепатита В

Действующие рекомендации для младенцев и новорожденных¹

- Все младенцы должны получить первую дозу вакцины против гепатита В как можно раньше после рождения (желательно в течение 24 часов). Позже они получают еще две или три дозы вакцины.
¹ WHO. Hepatitis B vaccines. Wkly Epidemiol Rec. 2009;84:405–20 (документ доступен на русском языке на сайте ВОЗ: http://www.who.int/immunization/Hepatitis_B_revised_Russian_Nov_09.pdf?ua=1).

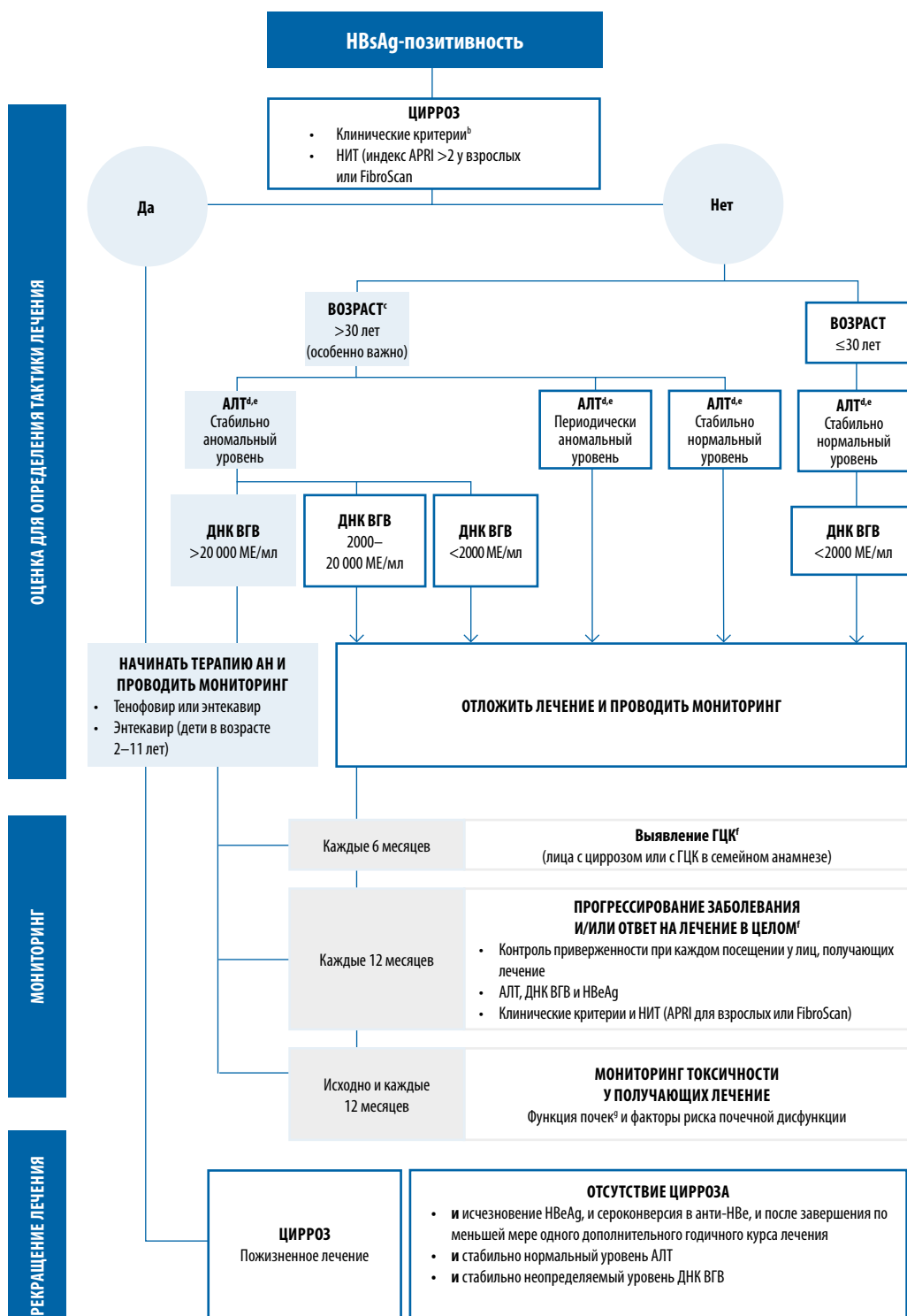
10.2: Профилактика передачи ВГВ от матери ребенку с использованием противовирусной терапии

Действующие рекомендации для ВИЧ-инфицированных беременных и кормящих грудью женщин²

- Показания для лечения беременных женщин с ВГВ-моноинфекцией аналогичны показаниям для лечения других взрослых лиц. Рекомендуется применять тенофовир. Не дано рекомендаций по рутинному использованию противовирусной терапии для профилактики передачи ВГВ от матери ребенку.
- В качестве АРТ первой линии ВИЧ-инфицированным беременным и кормящим грудью женщинам (включая женщин в первом триместре беременности и женщин детородного возраста) рекомендуется прием один раз в день комбинированного препарата с фиксированными дозами тенофовир + ламивудин (или эмтрицитабин) + эфавиренз. Эта рекомендация применима как для пожизненного лечения, так и для АРТ, начатой для ППМР, а затем прекращенной. *(Сильная рекомендация, низкое–среднее качество доказательств)*
² Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции. Рекомендации с позиции общественного здравоохранения, июнь 2013 г. (обновленный перевод, апрель 2014 г.). Женева, Швейцария: Всемирная организация здравоохранения; 2013. Это руководство будет обновлено в 2015 г.⁶

⁶ Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach – Second edition. Geneva: World Health Organization; 2016 June. (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf?ua=1), по состоянию на 30 августа 2016 г.); на английском языке, перевод на русский язык находится в процессе подготовки.

АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ЛИЦ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В (В СООТВЕТСТВИИ С РЕКОМЕНДАЦИЯМИ ВОЗ)^а



НИТ - неинвазивные тесты, АЛТ - аланинаминотрансфераза, APRI - отношение уровня аспаратаминотрансферазы к количеству тромбоцитов

⁴ Определяется как персистенция поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) в течение 6 месяцев или более. Алгоритм охватывает не все возможные сценарии, а только основные виды лечения или мониторинга. Рекомендации для условий, где определение ДНК ВГВ недоступно, приведены в соответствующих главах.

⁵ Клинические признаки декомпенсированного цирроза: портальная гипертензия (асцит, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и печеночная энцефалопатия), коагулопатия или печеночная недостаточность (желтуха). Другие возможные клинические признаки продвинутой стадии заболевания печени/цирроза: гепатомегалия, спленомегалия, зуд кожи, утомляемость, ладонная эритема и отеки.

⁶ Пороговое значение для возраста >30 лет не является абсолютным показателем, и некоторые лица с ХГВ моложе 30 лет могут также соответствовать критериям назначения противовирусной терапии.

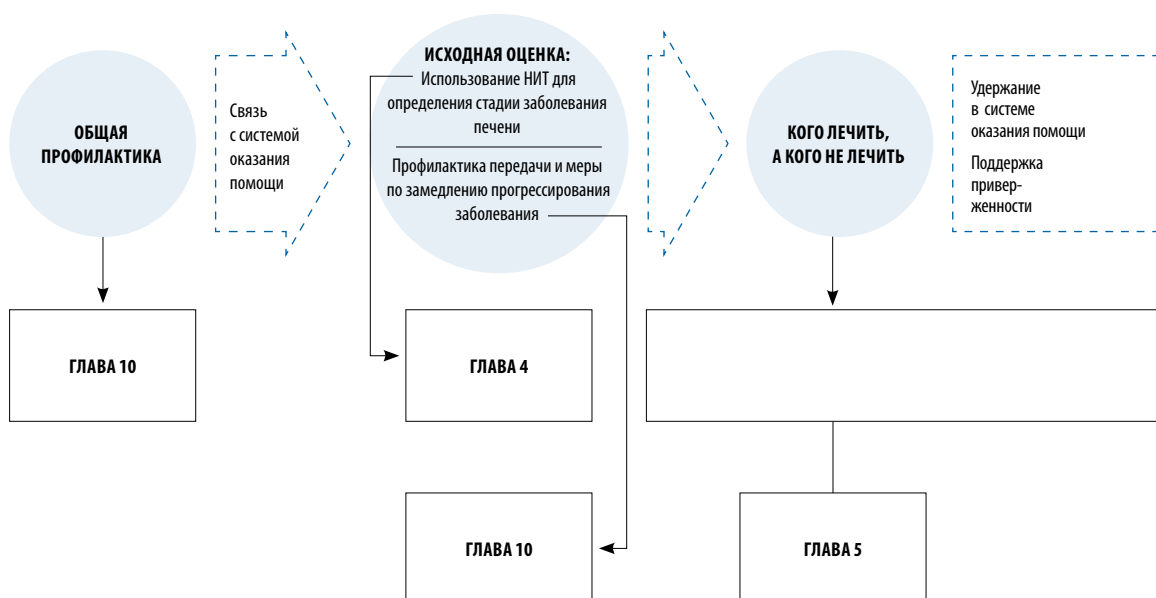
⁷ У лиц с ХГВ уровни АЛТ подвержены колебаниям, и для определения тенденции необходим длительный мониторинг. Установленные верхние границы нормы для АЛТ – ниже 30 Ед/л у мужчин и ниже 19 Ед/л у женщин, хотя лабораториям на местах следует использовать свои диапазоны нормальных значений. Уровень АЛТ считается стабильно нормальным или аномальным, если полученные значения ниже или выше верхней границы нормы при 3 последовательных измерениях, сделанных с произвольным интервалом в течение 6–12 месяцев, либо с заранее определенным интервалом в течение 12 месяцев.

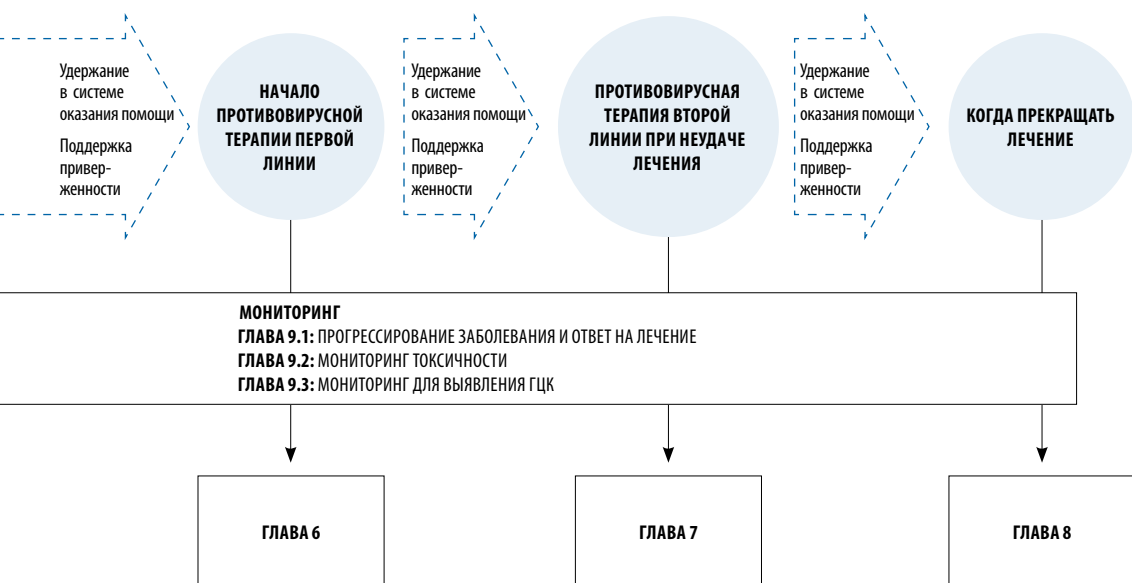
⁸ Если определение ДНК ВГВ недоступно, то возможность назначения лечения можно рассматривать на основе стабильно аномальных уровней АЛТ. Однако при этом следует исключить другие распространенные причины постоянного повышения уровней АЛТ, например, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемию и жировую дегенерацию печени.

⁹ Необходимо регулярно проводить мониторинг у всех лиц с ХГВ для определения активности/прогрессирования заболевания и выявления ГЦК, а также возможной реактивации инфекции после прекращения лечения. Более частый мониторинг может потребоваться у лиц с продвинутой стадией болезни печени в течение первого года лечения или в тех случаях, когда возникают сомнения в соблюдении режима лечения, а также у еще не получающих лечение лиц при уровнях АЛТ, отклоняющихся от нормы, и при уровнях ДНК ВГВ >2000 МЕ/мл.

¹⁰ До начала лечения следует оценить функцию почек (уровень креатинина в сыворотке крови, расчетная скорость клубочковой фильтрации, анализ мочи с помощью индикаторных полосок для определения протеинурии и глюкозурии) и факторы риска почечной дисфункции (декомпенсированный цирроз, КлКр <50 мл/мин, плохо контролируемая гипертензия, протеинурия, неконтролируемый диабет, активный гломерулонефрит, трансплантация органов, пожилой возраст, ИМТ <18,5 кг/м² (или масса тела <50 кг), одновременный прием нефротоксичных препаратов или усиленных ингибиторов протеазы [ИП] для лечения ВИЧ-инфекции). Более частый мониторинг требуется проводить у лиц из группы повышенного риска почечной дисфункции.

СТРУКТУРА РУКОВОДСТВА, СООТВЕТСТВУЮЩАЯ НЕПРЕРЫВНОМУ ПРЕДОСТАВЛЕНИЮ ПОМОЩИ





1. ВВЕДЕНИЕ

1.1. Цели и задачи

Действующие руководства по лечению хронического гепатита В и С, разработанные национальными и международными медицинскими организациями, относятся в основном к лечению лиц, проживающих в странах с высоким уровнем доходов. В 2014 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) опубликовала первое, основанное на научных данных руководство по лечению лиц с инфекцией, вызванной вирусом гепатита С (ВГС) в странах с низким и средним уровнем доходов (СНСУД) (1). Настоящее руководство – это первое руководство ВОЗ по профилактике хронического гепатита В, а также по предоставлению медицинской помощи и лечению лицам с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита В (ВГВ), признаком которой является персистенция поверхностного антигена ВГВ (HBsAg) в течение 6 месяцев или более. Руководство обеспечивает основу для разработки или укрепления программ по лечению гепатита В в СНСУД, но может быть применено и в некоторых странах с высоким уровнем доходов (2). В основном рекомендации касаются лечения, но, кроме того, руководство содержит рекомендации по оказанию непрерывной помощи (оценка, мониторинг и общая медицинская помощь). По мере необходимости эти рекомендации будут обновляться и пересматриваться.

Рассмотрение ряда ключевых тем не вошло в круг задач этого руководства, но они будут рассмотрены в будущих руководствах, а также в запланированном сводном руководстве по ведению лиц с хроническими гепатитами В и С (публикация намечена на 2016 г.). Дополнительно к уже имеющимся рекомендациям по лечению в них будут рассмотрены следующие темы: алгоритмы тестирования для гепатитов В и С и стратегии выбора лиц, подлежащих скринингу; ведение случаев тяжелого заболевания печени; диагностика и ведение случаев острого гепатита В и С. Использование интерферона (ИФН) или пегилированного интерферона (пег-ИФН)^а для противовирусной терапии в настоящем руководстве не рассматривается. Хотя лечение ИФН имеет определенные преимущества (например, ограниченная продолжительность терапии и, возможно, более высокая частота элиминации HBsAg) его использование в условиях ограниченных ресурсов менее осуществимо из-за инъекционного пути введения препарата, высокой стоимости, неудобства применения для пациентов, большого числа побочных эффектов и необходимости тщательного контроля терапии. Кроме того, ИФН нельзя назначать грудным детям в возрасте до года и беременным женщинам.

^а В этих рекомендациях под ИФН и пег-ИФН подразумеваются ИФН-альфа и пег-ИФН-альфа.

1.2. Соответствующие материалы и руководства ВОЗ

Настоящее руководство по ведению случаев ХГВ разработано, чтобы дополнить существующее руководство ВОЗ по первичной профилактике гепатита В (с помощью вакцинации против гепатита В и повышения безопасности крови и инъекций), а также дать рекомендации людям, употребляющим инъекционные наркотики (ЛУИН) и представителям других уязвимых групп, включая людей, живущих с инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

В настоящее время существуют руководства ВОЗ по следующим вопросам: профилактика перинатальной и приобретенной в раннем детстве ВГВ-инфекции с помощью вакцинации против гепатита В (3); лечение пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ (описано в сводном руководстве по антиретровирусной терапии [АРТ], которое будет обновлено в 2015 г.^b) (4); профилактические меры, в том числе, наверстывающая вакцинация в ключевых затронутых популяциях (5), включая ЛУИН, мужчин, практикующих секс с мужчинами, и секс-работников (6–8), а также профилактика ВГВ-инфекции в учреждениях здравоохранения (9–11). Проведение вмешательств по сокращению потребления алкоголя для замедления прогрессирования заболевания печени было рекомендовано в последнем руководстве ВОЗ по лечению гепатита С (1). Новые рекомендации ВОЗ по использованию в службах иммунизации саморазрушающихся шприцев и устройств для инъекций безопасной конструкции, включая шприцы, не допускающие их повторного использования, и устройства для предупреждения травм острыми предметами, которые используются для лечебных инъекций, будут опубликованы в начале 2015 г.^c

1.3. Целевая аудитория

Настоящие рекомендации предназначены прежде всего для лиц, отвечающих за разработку политики в министерствах здравоохранения в СНСУД. Их реализация поможет в разработке национальных планов и стратегий по профилактике и лечению гепатита В, а также конкретных для каждой страны клинических рекомендаций. Кроме того, предполагается, что неправительственные организации и специалисты здравоохранения, отвечающие за организацию служб, проводящих скрининг на гепатит В и лечение этой инфекции, будут использовать рекомендации для определения компонентов, необходимых для предоставления таких услуг. Эти рекомендации также будут полезным ресурсом для врачей, осуществляющих ведение лиц с ХГВ.

1.4. Руководящие принципы

Главной задачей ВОЗ является достижение максимально возможного уровня здоровья для всех людей. Эти рекомендации были разработаны с учетом данного принципа и принципов, содержащихся во Всеобщей декларации прав человека Организации Объединенных Наций (12). Люди, инфицированные

^b Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach – Second edition. Geneva: World Health Organization; 2016 June. (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf?ua=1), по состоянию на 30 августа 2016 г.); на английском языке, перевод на русский язык находится в процессе подготовки.

^c WHO guideline on the use of safety-engineered syringes for intramuscular, intradermal and subcutaneous injections in health-care settings. Geneva: World Health Organization; 2015. (http://www.who.int/injection_safety/global-campaign/injection-safety_guideline.pdf?ua=1), по состоянию на 30 августа 2016 г.); на английском языке.

ВГВ, могут принадлежать к уязвимым или маргинализированным группам, имеющим ограниченный доступ к соответствующей медицинской помощи, и подвергаться дискриминации и стигматизации. Следовательно, крайне важно, чтобы эти рекомендации и основанная на них политика содействовали соблюдению основных прав человека, в том числе права на конфиденциальность и принятие информированного решения в отношении прохождения скрининга на ВГВ-инфекцию и лечения.

Подход с позиции общественного здравоохранения

В соответствии с действующим руководством ВОЗ по ВИЧ-инфекции, изложенные в данном руководстве рекомендации основываются на подходе к расширению масштабов противовирусного лечения ВГВ-инфекции с позиции общественного здравоохранения (13). Подход с позиции общественного здравоохранения заключается в обеспечении как можно более широкого доступа к высококачественным услугам на общепопуляционном уровне на основе упрощенных и стандартизированных подходов и соблюдении баланса между внедрением наилучшим образом зарекомендовавших себя стандартов предоставления помощи и тем, что может быть практически реализовано в широком масштабе в условиях ограниченности ресурсов.

Содействие соблюдению прав человека и справедливости в доступе к медицинской помощи

Доступ к медицинской помощи – одно из основных прав человека, в равной степени касающееся мужчин, женщин и детей, независимо от их пола, расовой принадлежности, сексуальных предпочтений, социально-экономического положения или поведенческих практик, включая употребление наркотиков. Содействие соблюдению прав человека и справедливости в доступе к профилактике и лечению ВГВ-инфекции, а также другим видам помощи и поддержки – руководящий принцип, лежащий в основе этих рекомендаций. Кроме того, лица с ВГВ-инфекцией могут относиться к уязвимым группам из-за их низкого социально-экономического статуса, плохого доступа к надлежащей медицинской помощи или из-за принадлежности к группам, подвергающимся маргинализации и стигматизации, таким, как ЛУИН, мужчины, практикующие секс с мужчинами, мигранты, коренное население или лица, находящиеся в заключении. В целом, программы по лечению ВГВ-инфекции должны обеспечить доступ к лечению особо нуждающимся в нем лицам с самой поздней стадией заболевания, а также беременным женщинам, детям и представителям уязвимых популяций, и гарантировать получение ими лечения в обстановке, позволяющей свести к минимуму стигму и дискриминацию. Информированное согласие – прежде всего в отношении тестирования на ВГВ, но также в отношении назначения противовирусной терапии – должно быть получено во всех случаях. Для соблюдения конфиденциальности следует принимать адекватные меры предосторожности.

Некоторые страны могут столкнуться с серьезными трудностями, пытаясь выполнить рекомендации по предоставлению помощи и лечения лицам с ХГВ в условиях нехватки ресурсов и ограниченных возможностей систем здравоохранения. Основной проблемой может быть необходимость первоочередного предоставления лечения лицам с наиболее продвинутой стадией заболевания. Каждая страна должна планировать использование своего собственного подхода, чтобы гарантировать беспрепятственное функционирование уже существующих программ оказания помощи и лечения (например, обеспечения АРВ-препаратами для лечения ВИЧ-инфекции) и предоставление расширенного доступа на основе справедливости и равноправия.

Предоставление услуг

Предоставление качественных услуг по скринингу, помощи и лечению лицам с ХГВ требует участия работников, имеющих соответствующую подготовку, и учреждений, которые могут осуществлять регулярное наблюдение, особенно за теми, кто проходит лечение. Требования, предъявляемые к учреждениям, осуществляющим лечение гепатита В, будут зависеть от условий, но им будут необходимы доступ к соответствующему лабораторному оборудованию для мониторинга ответа на лечение и адекватное снабжение лекарственными препаратами. Постоянно проводимое тестирование в рамках систем управления качеством имеет большое значение для получения качественных результатов анализов. Защита конфиденциальности и отсутствие принуждения являются основополагающими принципами надлежащей клинической практики.

Выполнение рекомендаций с учетом местных условий

Рекомендации, содержащиеся в данном руководстве, необходимо реализовывать, учитывая местные условия, к которым относятся: эпидемиологические характеристики ВГВ-инфекции в стране, особенности системы здравоохранения и наличие лабораторных мощностей, система снабжения лекарственными препаратами и другими товарами медицинского назначения, наличие финансовых ресурсов, организационные возможности системы здравоохранения, а также предполагаемая эффективность различных мероприятий. Глава 12 данного руководства посвящена принятию решений и разработке программ лечения гепатита. В ней также представлены соображения по реализации ключевых рекомендаций для руководителей национальных программ.

2. МЕТОДОЛОГИЯ И ПРОЦЕСС РАЗРАБОТКИ РУКОВОДСТВА

2.1. Процесс разработки руководства ВОЗ

Настоящее руководство ВОЗ было разработано в соответствии с рекомендациями по составлению стандартных руководств, представленными в Справочнике ВОЗ по составлению руководств, 2012 г. (1). Для этого процесса была использована система GRADE (система разработки, оценки и определения обоснованности рекомендаций) (2–11) (табл. 2.1 и 2.2). Группа по разработке рекомендаций была сформирована так, чтобы обеспечить представительство различных групп заинтересованных сторон, включая членов организаций, представляющих интересы лиц, живущих с хроническим гепатитом, общественные организации, научных работников, врачей и руководителей программ. Кроме того, при определении состава группы принимали во внимание географическое представительство и гендерный баланс. В процессе первоначального обзора проблем и планирования были сформулированы наиболее актуальные для СНСУД вопросы относительно непрерывного процесса оказания медицинской помощи и лечения при гепатите В и определены важные для пациентов исходы. Эти вопросы были структурированы в формате PICO (“популяция, вмешательство, сравнение, исход”), и для каждого исследованного вопроса были определены исходы, важные для пациента (см. *вопросы PICO в веб-приложении 1*). Эти исходы были доработаны и получили оценку в соответствии с их значимостью для популяции пациентов (3).

Систематические обзоры и метаанализы основной литературы по вопросам исследования и важных для пациентов исходов были поручены внешним экспертам. Критерии, позволяющие включать или не включать в обзоры те или иные работы (например, дизайн исследования, размер выборки, продолжительность наблюдения), были основаны на наличии необходимых и доступных доказательств, позволяющих ответить на вопросы исследования. Стратегии поиска и резюме доказательств представлены в веб-приложении 2.

Проведена оценка качества доказательств, которая либо понижалась, либо повышалась в соответствии с определенными критериями. К факторам, снижающим качество доказательств, относились: (1) риск возникновения систематических ошибок (определенный с помощью Кокрановского метода оценки риска систематической ошибки), включая публикационные систематические ошибки; (2) несогласованность или разнородность результатов различных исследований; (3) косвенность доказательств (получение результатов для популяции, отличающейся от намеченной для исследования); или (4) неточность определения эффекта. С другой стороны, оценка качества доказательств повышалась, если не было оснований для ее снижения и если доказательства удовлетворяли любому из 3 следующих критериев: (1) существенный размер эффекта; (2) дозозависимый эффект; или (3) возможные неучтенные вмешивающиеся факторы (то есть когда систематические ошибки исследования могли снижать оцененный видимый эффект вмешательства). На основании оценки имеющихся доказательств их качество определяли как высокое, среднее, низкое и очень низкое (табл. 2.1.). Сводные данные о качестве доказательств, относящихся к каждому из исходов, были введены в профилирующее программное обеспечение системы GRADE (система разработки, оценки и анализа обоснованности рекомендаций) (GRADEpro 3.6) (см. *веб-приложение 2*).

Вставка 2.1 Подход к оценке качества доказательств и силы рекомендаций на основе системы GRADE

В соответствии с системой GRADE оценка качества доказательств отделена от оценки силы рекомендаций.

Качество доказательств (фактических данных) определяется как степень уверенности в том, что представленные оценки эффекта достаточны для обоснования конкретной рекомендации. По классификации системы GRADE качество доказательств может быть высоким, средним, низким и очень низким (4–10). Результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) изначально оцениваются как доказательства высокого качества, однако их оценка может быть снижена по нескольким причинам, включая риск систематической ошибки, несовместимость результатов различных исследований, косвенность доказательств, неточность данных и публикационное смещение. Результаты наблюдательных исследований изначально оцениваются как доказательства низкого качества, однако их оценка может быть повышена, если (а) эффективность лечения очень высока; (б) многочисленные исследования дают одинаковые результаты; (в) данные указывают на существование взаимосвязи “доза – эффект”; или (г) все возможные систематические ошибки будут приводить к занижению оценки воздействия (10). Чем выше качество доказательств, тем больше вероятность того, что рекомендация будет классифицирована как сильная.

Сила рекомендации отражает степень уверенности группы по разработке рекомендаций в том, что желаемые эффекты от применения данной рекомендации перевешивают возможные нежелательные последствия. На силу рекомендации влияют следующие факторы: качество доказательств (фактических данных), соотношение пользы и вреда, ценности и предпочтения, использование ресурсов и реальная осуществимость практических мер (табл. 2.2.).

Согласно классификации GRADE рекомендации делятся на “сильные” и “условные” (11). Группа по разработке рекомендаций присваивает категорию сильной рекомендации в случае уверенности в том, что желаемые эффекты от применения рекомендации перевешивают нежелательные последствия. Категория условной рекомендации присваивается, если группа по разработке рекомендаций полагает, что желаемые эффекты от применения рекомендации, скорее всего, перевешивают неблагоприятные последствия, однако полной уверенности в таком соотношении преимуществ и недостатков нет. Подразумевается, что хотя большинство людей или организаций последуют условной рекомендации, многие не станут этого делать, или сделают только при определенных условиях.

Рекомендация может быть условной по следующим причинам: отсутствие высококачественных доказательств, неточность оценки конечных результатов, неопределенность в отношении оценки исходов со стороны индивидуумов, незначительные преимущества и тот факт, что положительный эффект может не оправдывать объем затрат (включая затраты на реализацию рекомендации).

Таблица 2.1. Качества доказательств по классификации GRADE (4–10)

Качество доказательств	Обоснование
Высокое	Вероятность того, что дальнейшие исследования изменят нашу уверенность в оценке эффекта, очень невелика.
Среднее	Дальнейшие исследования могут существенно повлиять на нашу уверенность в оценке эффекта.
Низкое	Вероятность того, что дальнейшие исследования могут повлиять на оценку эффекта и изменить эту оценку, очень велика.
Очень низкое	Любая оценка эффекта носит крайне неопределенный характер.

Таблица 2.2. Основные факторы, рассматриваемые при определении силы рекомендаций

Фактор	Обоснование
Преимущества и риски	Желательные эффекты (преимущества) следует взвешивать относительно нежелательных эффектов (рисков). Чем больше преимущества перевешивают риски, тем выше вероятность того, что рекомендация будет обозначена как сильная.
Ценности и предпочтения (приемлемость)	Если существует вероятность широкого принятия или высокой оценки рекомендации, то она, вероятно, будет обозначена как сильная. Если имеются серьезные основания полагать, что рекомендуемый порядок действий вряд ли будет приемлемым, то повышается вероятность того, что рекомендация будет условной.
Затраты и финансовые последствия (использование ресурсов)	Низкий уровень затрат (денежные средства, инфраструктура, оборудование или кадровые ресурсы) или высокая экономическая эффективность повышают вероятность того, что рекомендация будет сильной.
Осуществимость	Осуществимость рекомендуемого вмешательства в условиях, когда можно ожидать максимального эффекта, повышает вероятность того, что рекомендация будет классифицирована как сильная.

На совещании группы по разработке рекомендаций, состоявшемся в июне 2014 г., были представлены результаты систематических обзоров и профили доказательств (см. веб-приложение 2), соответствующие каждому из вопросов PICO (см. веб-приложение 1). Эти данные были рассмотрены для гарантии того, что члены группы понимают смысл критериев оценки и согласны с ними. Кроме того, имеющиеся данные и презентации приглашенных экспертов стали основой для рассмотрения вопросов, касающихся доступности препаратов, а также стоимости диагностических и лекарственных средств. Затем на основе качества доказательств в целом были сформулированы рекомендации, а также обозначены другие факторы, которые следует учитывать, в том числе соотношение преимуществ и рисков, ценности и предпочтения и привлечение ресурсов (табл. 2.2.). В то же время формальное исследование приемлемости предлагаемых вмешательств для пациентов или медицинских работников при подготовке данного руководства не проводилось. Оценка рекомендаций проводили в процессе обсуждения среди членов группы по разработке рекомендаций. Рекомендации включали в категорию сильных (члены экспертной группы были уверены в том, что польза вмешательства перевешивает возможные риски) или условных (члены группы полагали, что преимущества вмешательства, скорее

всего, перевешивают возможные риски). Затем рекомендации были сформулированы и приняты в окончательной редакции всеми членами группы. Впоследствии была дана оценка того, чем необходимо располагать для реализации рекомендаций, а также определены области и вопросы, нуждающиеся в дополнительном исследовании.

Окончательный вариант рекомендаций был принят путем достижения консенсуса на телеконференции в июле 2014 г. После того как были заслушаны все комментарии и вопросы членов группы по разработке рекомендаций, подготовленный проект документа был разослан членам группы. Предложенные изменения были внесены во второй вариант проекта, который вновь был разослан членам группы по разработке руководства, а также членам Руководящей группы ВОЗ и внешним рецензентам. Документ был рассмотрен повторно с учетом поступивших замечаний, но предложенные изменения, касавшиеся непосредственно рекомендаций или сферы охвата руководства, не учитывались.

2.2. Роли

Члены группы по разработке рекомендаций помогли сформулировать вопросы PICO (см. веб-приложение 1), провели оценку профилей доказательств (см. веб-приложение 2), определили и согласовали формулировки рекомендаций и рассмотрели все проекты руководства. Рецензенты проверили документ, содержащий проект руководства, сделали замечания и предложили редакторские изменения.

Кроме того, методолог по составлению руководств обеспечивал соответствующее применение системы GRADE в течение всего процесса разработки руководства. Эта работа включала критическую оценку вопросов PICO, обеспечивающих полноту и качество систематических обзоров, а также подготовку профилей доказательств и таблиц принятия решений. Кроме того, методолог консультировал членов группы по разработке рекомендаций относительно формулировок, используемых в тексте рекомендаций и в обозначениях их силы.

2.3. Урегулирование конфликтов интересов

В соответствии с политикой ВОЗ все члены группы по разработке рекомендаций и рецензенты должны были заполнить и представить формы ВОЗ для декларации интересов (включая такие аспекты, как участие в консультациях и панельных дискуссиях, поддержка научных исследований и финансовые инвестиции), а также при необходимости сообщить о своих научных интересах и деятельности. Затем Секретариат ВОЗ рассмотрел и оценил декларации, представленные каждым из членов группы. Результаты были оглашены на совещании группы по разработке рекомендаций в июне 2014 г. (см. веб-приложение 3). Секретариат ВОЗ принимал во внимание значительный или преимущественный вклад в финансирование, предоставленный только одной компанией, производящей препарат, применение которого рассматривалось для лечения гепатита В (например, тенофовир компании Gilead Science). Секретариат не выявил случаев исключительного членства в какой-либо одной консультативной группе, получения вознаграждения за консультационные услуги или финансовой поддержки в виде гранта на научные исследования только от одной фармацевтической компании. Один из членов группы получил грант на научные исследования от компании Gilead, но финансирование предназначалось для

проекта по проведению в общине скрининга, не связанного с лечением. Таким образом, Секретариат пришел к заключению, что ни один из членов группы не должен быть отстранен от активного участия в формулировании рекомендаций в ходе совещания. Секретариат ВОЗ был удовлетворен открытым характером деклараций о финансовых интересах, представленных членами группы рецензентов, и тем, что не выявлено ситуаций, требующих их исключения из процесса обсуждения.

2.4. Распространение руководства и мониторинг его реализации

Выпуск руководства был приурочен к проведению ежегодной конференции Азиатско-Тихоокеанской ассоциации по изучению печени в марте 2015 г., собравшей около 5000 участников, работающих в области предоставления медицинской и других видов помощи при гепатите. На веб-сайте ВОЗ можно также ознакомиться с переводами руководства на все официальные языки ООН. Там же представлены ссылки на другие, сходные по тематике сайты. Персонал Секретариата будет сотрудничать с контактными лицами в региональных бюро ВОЗ, отвечающих за вопросы, связанные с гепатитом, чтобы обеспечить распространение руководства в страновых бюро ВОЗ и министерствах здравоохранения, в основных международных, региональных и национальных сотрудничающих центрах (например, в организациях, представляющих гражданское общество, фондах и донорских организациях), а также среди тех, кто участвует в реализации национальных программ. Для поддержки выполнения рекомендаций в странах будут разработаны дополнительные инструменты.

Оценка реализации рекомендаций будет проведена в ряде стран, включивших данный документ в свои национальные руководства по лечению. Мониторинг выполнения будет осуществляться с помощью проводимого каждые два года исследования, составляющего основу глобального доклада ВОЗ о политике в области профилактики вирусного гепатита и борьбы с ним. В будущем эффект от реализации рекомендаций будет измеряться с помощью мониторинга числа лиц с ХГВ, получающих лечение. Однако в настоящее время отсутствует система мониторинга, позволяющая собирать эту информацию на национальном уровне.

3. ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

3.1. Эпидемиология и бремя

Гепатит В – заболевание, вызванное вирусом гепатита В (ВГВ), оболочечным ДНК-содержащим вирусом, инфицирующим печень и вызывающим некроз клеток печени и воспаление. ВГВ-инфекция может быть острой или хронической, а ее проявления могут варьировать в широком диапазоне – от отсутствия симптомов или легкой формы заболевания до тяжелого или редко встречающегося фульминантного гепатита (1). Острый гепатит В обычно протекает как самоограничивающееся заболевание и характеризуется острым воспалением и некрозом гепатоцитов. Летальность при остром гепатите В составляет 0,5–1%. Хронический гепатит В (ХГВ)^а охватывает целый спектр заболеваний и определяется как персистирующая ВГВ-инфекция (присутствие определяемых количеств поверхностного антигена вируса гепатита В [HBsAg] в крови или сыворотке в течение более 6 месяцев), сопровождающаяся или не сопровождающаяся активной репликацией вируса, признаками повреждения клеток печени и воспалением (1). Возраст – основной фактор, определяющий риск хронической инфекции (рис. 3.1). Хронизация обычно следует за острой инфекцией у новорожденных (90% новорожденных, родившихся у матерей, позитивных по антигену е вируса гепатита В [HBeAg]) и у детей моложе 5 лет (20–60%), но редко (<5%) наблюдается при заражении во взрослом возрасте (2,3). Большинство людей с ХГВ в мире были инфицированы при рождении или в раннем детстве.

Спектр заболеваний при ХГВ и его естественное течение отличаются разнообразием. У некоторых людей ХГВ протекает в неактивной форме и не приводит к выраженному заболеванию печени. У других он может быть причиной прогрессирующего фиброза печени, приводящего к циррозу и терминальной стадии болезни печени, а также, независимо от наличия цирроза, значительно повышает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), как правило, через многие годы после первичной инфекции (4). Продольные исследования не получавших лечение лиц с ХГВ показывают, что кумулятивный риск развития цирроза в течение 5 лет составляет 8–20% (2–6). У лиц с циррозом ежегодный риск печеночной недостаточности составляет 20%, а ежегодная заболеваемость ГЦК, связанная с гепатитом В, высокая – в диапазоне от <1% до 5% (7). У не получавших лечения пациентов с декомпенсированным циррозом прогноз плохой: выживаемость в течение 5 лет составляет 15–40% (5,7,8). Определенные факторы, относящиеся к “хозяину” и вирусу, особенно коинфицирование ВИЧ, ВГС и вирусом гепатита D (ВГD), наряду с другими кофакторами (такими, как употребление алкоголя) могут повышать скорость прогрессирования болезни и риск развития ГЦК (2,3,5,6).

Считается, что у 2 миллиардов людей во всем мире имеются признаки перенесенной или текущей инфекции, вызванной ВГВ, а число хронических носителей HBsAg составляет 240 миллионов (9). Распространенность серопозитивности по HBsAg в разных возрастных группах колеблется в широких пределах в зависимости от географического региона, при самом высоком уровне (>5%) в Африке к югу от Сахары, Восточной Азии, некоторых частях Балканского региона, на островах Тихого океана и в Южной Америке в бассейне Амазонки. В таких регионах, как Центральная часть Латинской Америки, Северная Америка и Западная Европа,

^а Термин “хронический гепатит В” был использован в тексте всего руководства для обозначения хронической инфекции, вызванной ВГВ.

распространенность составляет менее 2% (рис. 3.2) (9). В целом, почти половина населения мира проживает в районах с высокой эндемичностью. Обновленные оценки бремени ХГВ, проведенные ВОЗ, будут доступны в 2015 г.^b ВГВ-инфекция может протекать как гепатит В с наличием или отсутствием е-антигена (HBeAg). На протяжении последнего десятилетия распространенность HBeAg-негативного гепатита В растет в результате старения популяции, инфицированной ВГВ, и в некоторых регионах, включая Европу, такой вариант заболевания составляет большинство случаев (10).

Согласно оценкам, во всем мире около 650 000 человек ежегодно умирают от осложнений ХГВ (11). В целом, ХГВ ответственен примерно за 45% случаев ГЦК и 30% случаев цирроза; при этом в СНСУД доля этих случаев значительно больше (11,12). ГЦК является одной из трех основных причин смерти у мужчин, особенно в Юго-Восточной Азии (13). В Азии и большинстве других регионов заболеваемость ГЦК и циррозом среди лиц моложе 35–40 лет низкая, но затем наблюдается экспоненциальный рост этого показателя (12). Однако в Африке (13), в сельских районах на западе Аляски и в бассейне Амазонки заболеваемость ГЦК высокая также среди инфицированных детей и молодых взрослых мужчин (12,13). Кроме того, как в странах с высоким уровнем доходов, так и в СНСУД, ВГВ-инфекция является причиной значительного экономического бремени из-за потерянных лет жизни в связи с заболеванием печени, и в 5–10% случаев требует пересадки печени (4,5).

Во многих странах мира проводится вакцинация против гепатита В, которая начинается при рождении или в раннем детстве (15). Хотя за последние несколько десятилетий в большинстве эндемичных районов эта стратегия показала свою эффективность для снижения заболеваемости гепатитом В и его распространенности (9,12), она существенно не повлияет на частоту терминальной стадии болезни печени или ГЦК в течение 20–40 лет после начала всеобщей вакцинации младенцев.

^b См. на www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/ru/, по состоянию на 31 августа.

РИСУНОК 3.1 Исход гепатита В в зависимости от возраста на момент инфицирования

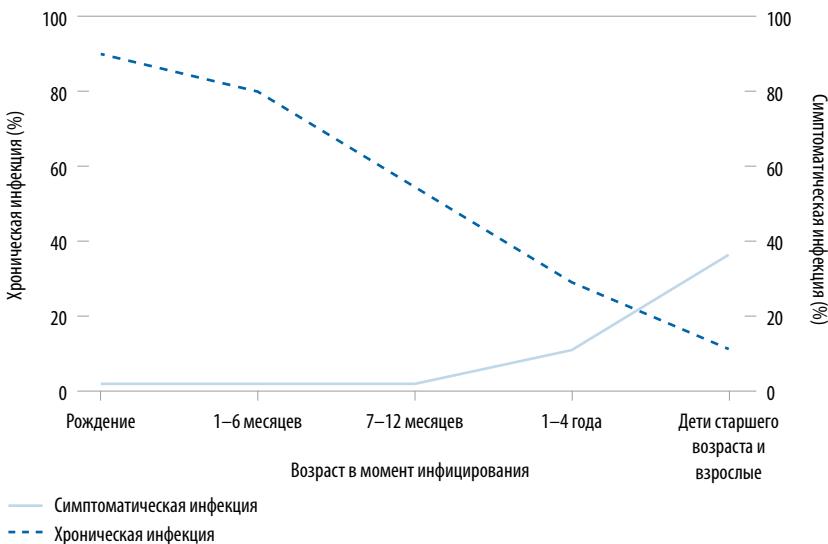
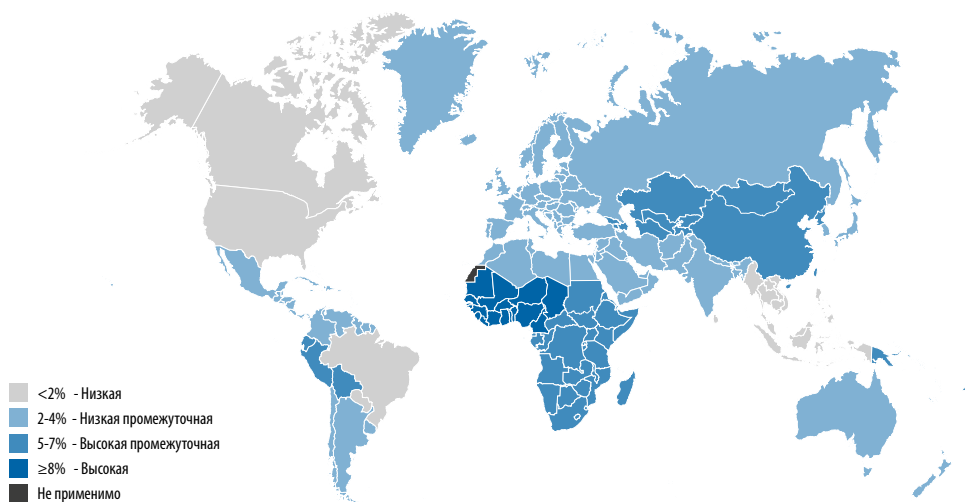
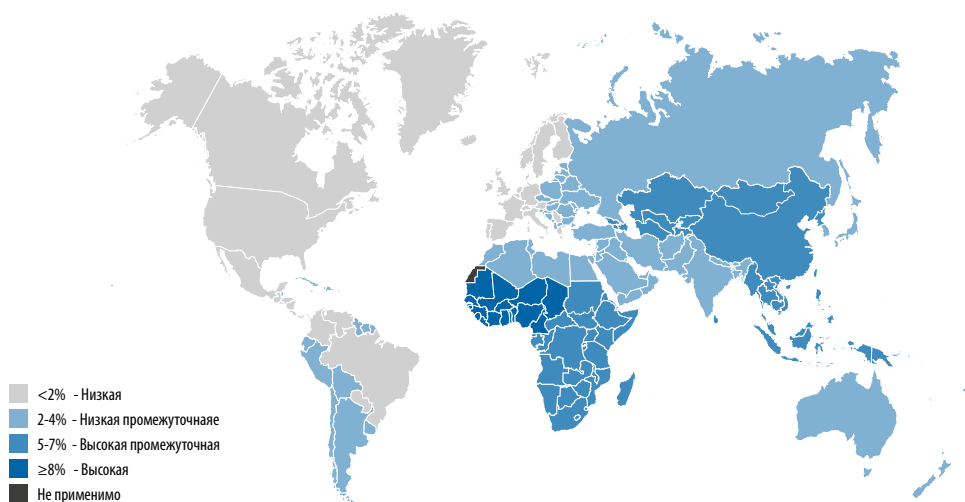


РИСУНОК 3.2 Географическое распределение ВГВ-инфекции в мире (9)

Распространенность ВГВ-инфекции, дети в возрасте 5–9 лет, 2005 г.



Распространенность ВГВ-инфекции, взрослые в возрасте 19–49 лет, 2005 г.



3.2. Вирусология

ВГВ – один из самых мелких известных вирусов, вызывающих инфекцию у человека; он принадлежит к семейству гепаднавирусов. Это гепатотропный вирус, и поражение печени связано с иммуноопосредованной гибелью зараженных гепатоцитов. ВГВ также считается онкогенным вирусом, инфицирование которым повышает риск развития ГЦК. Геном кодирует HBsAg, HBeAg, вирусную полимеразу и белок HВх (16). Вирус циркулирует в сыворотке в виде частицы размером 42 нм с двойной оболочкой. Наружная оболочка состоит из HBsAg, а внутренний нуклеокапсид содержит сердцевинный антиген ВГВ (HBeAg). ДНК ВГВ можно обнаружить в сыворотке, и это используется для мониторинга репликации вируса. В отличие от HBsAg и HBeAg, HBeAg не является корпускулярным антигеном, но его можно обнаружить в сыворотке крови в виде растворимого белка.

В мире идентифицировано по меньшей мере 9 генотипов ВГВ (А – I) (на основании более 8% различий в их геномных последовательностях) (16–18). Более высокая частота ГЦК выявлена у лиц, инфицированных генотипами С и F (по сравнению с генотипами В или D) и некоторыми подтипами генотипа А, обнаруженными на юге Африки, хотя в развитии ГЦК в Африке к югу от Сахары может играть роль воздействие афлатоксина. Противовирусная терапия в одинаковой степени эффективна, и вакцина против ВГВ защищает от всех генотипов вируса. Ряд природных мутаций в области pre-core (*pre-core-мутанты*), предотвращающих синтез HBeAg, выявлен у HBeAg-негативных пациентов с ХГВ (19). Генотип ВГВ влияет на распространенность pre-core-мутаций, однако функциональная роль этой мутации в болезни печени не ясна.

3.3. Передача

Передача ВГВ происходит преимущественно при чрескожном контакте или при контакте слизистых оболочек с инфицированной кровью и различными биологическими жидкостями, включая слюну, менструальные и вагинальные выделения, а также семенную жидкость; все эти жидкости участвуют в передаче ВГВ у человека в качестве “средства передвижения” (20). Заражение гепатитом В может происходить при половых контактах, в частности, у непривитых мужчин, практикующих секс с мужчинами, а также у гетеросексуальных индивидуумов, имеющих несколько половых партнеров или половые контакты с секс-работниками. Заражение в зрелом возрасте приводит к развитию ХГВ менее чем в 5% случаев. Передача вируса возможна при случайном попадании незначительных количеств крови или другой жидкости организма во время медицинских, хирургических и стоматологических процедур, а также через бритвенные лезвия или аналогичные предметы, загрязненные инфицированной кровью. Также это может происходить при использовании плохо простерилизованных шприцев и игл; внутривенном или чрескожном введении наркотиков; нанесении татуировки; пирсинге и иглоукалывании.

Перинатальная передача. Перинатальная передача – основной путь передачи ВГВ во многих частях земного шара, а в некоторых регионах, в частности, в Китае и Юго-Восточной Азии, также важный фактор сохранения резервуара инфекции. Если не проводится профилактика, значительная доля матерей с вирусемией, особенно серопозитивных по HBeAg, передают инфекцию своим детям во время или вскоре после родов (21). Кроме того, риск перинатального инфицирования возрастает при заболевании матери острым гепатитом В во втором или третьем триместре беременности, либо в течение двух месяцев

после родов. Хотя возможно внутриутробное заражение ВГВ, по-видимому, это наблюдается редко и обычно ассоциируется с дородовым кровотечением или нарушением целостности плаценты. После перинатального инфицирования (до 6-месячного возраста) риск развития хронической инфекции составляет 90%, но снижается до 20–60% в возрасте между 6 месяцами и 5 годами (21,22) (рис. 3.1).

Горизонтальная передача, в том числе бытовая, внутрисемейная и особенно от ребенка к ребенку также играет важную роль. По крайней мере 50% случаев инфекции у детей могут быть не связаны с передачей вируса от матери младенцу, и во многих эндемичных районах до введения вакцинации новорожденных распространенность достигала своего пика у детей в возрасте 7–14 лет (23).

3.4. Естественное течение хронического гепатита В

Естественное течение ХГВ отличается динамичностью и сложностью. Заболевание развивается нелинейно, проходя ряд распознаваемых фаз (табл. 3.1). Обычно для описания этих разных фаз используются термины “иммунотолерантная”, “иммуноактивная”, “иммуноконтролируемая” и фаза “иммунного ускользания”, однако все чаще признается, что иммунологические данные не полностью подтверждают эти описания (24). Фазы имеют различную продолжительность, не обязательно последовательно переходят одна в другую и не всегда соотносятся напрямую с критериями и показаниями для проведения противовирусной терапии.

ТАБЛИЦА 3.1 Фазы хронического гепатита В

Фаза	Серологический статус по HBeAg	Характеристика	Показания для лечения
1. Иммунная толерантность	HBeAg-положительный	<ul style="list-style-type: none"> • Эта стадия характерна для многих HBeAg-положительных детей и молодых взрослых, особенно тех, кто был инфицирован при рождении • Высокие уровни репликации ВГВ (уровни ДНК ВГВ >200 000 МЕ/мл) • Стабильно нормальный уровень АЛТ • Минимальные гистологические признаки болезни 	Обычно лечение не показано, но необходим мониторинг
2. Иммунная активность (HBeAg-положительный ^а хронический гепатит)	HBeAg-положительный; могут появляться анти-HBe	<ul style="list-style-type: none"> • Аномальные или периодически аномальные уровни АЛТ • Высокие или колеблющиеся уровни репликации ВГВ (уровни ДНК ВГВ >2000 МЕ/мл) • Имеются гистологические признаки активного некровоспалительного процесса • Возможна сероконверсия HBeAg в анти-HBe с нормализацией уровня АЛТ и последующим переходом в фазу "иммунного контроля" 	Возможно назначение лечения
3. Неактивный хронический гепатит, иммунный контроль (раньше называлась неактивное носительство)	HBeAg-негативный, анти-HBe-положительный	<ul style="list-style-type: none"> • Стабильно нормальные уровни АЛТ • Низкие или неопределяемые уровни ДНК ВГВ (<2000 МЕ/мл) • Сниженный риск цирроза и ГЦК • Может развиваться HBeAg-негативная стадия болезни 	Обычно лечение не показано, но необходим мониторинг для выявления реактивации и ГЦК
4. Иммунное ускользание (HBeAg-негативный хронический гепатит)	HBeAg-негативный с наличием или отсутствием анти-HBe	<ul style="list-style-type: none"> • HBeAg-негативный и анти-HBe-положительный • Аномальные уровни АЛТ (постоянно или периодически) • Уровни репликации ВГВ от умеренных до высоких (уровни ДНК ВГВ >20 000 МЕ/мл) • У людей пожилого возраста риск прогрессирования болезни (фиброз/цирроз) особенно высокий 	Возможно назначение лечения
5. Реактивация или обострение хронического процесса	HBeAg-положительный или негативный	<ul style="list-style-type: none"> • Может быть спонтанной или вызванной подавлением иммунитета в связи с лечением химиопрепаратами или иммунодепрессантами, ВИЧ-инфекцией или трансплантацией, развитием устойчивости к противовирусным препаратам или прекращением противовирусной терапии • Аномальные уровни АЛТ • Уровни репликации ВГВ от умеренных до высоких • При HBeAg-негативном статусе может происходить серореверсия в HBeAg-положительный статус • Высокий риск декомпенсации при наличии цирроза 	Показано лечение

АЛТ - аланинаминотрансфераза, анти-HBe - антитела к е антигену ВГВ, ГЦК - гепатоцеллюлярная карцинома

^а Не у всех лиц после HBeAg-сероконверсии наступает неактивная фаза. Фаза иммунной активности с наличием HBeAg может переходить непосредственно в фазу иммунного ускользания с появлением анти-HBe (до 20% лиц)

Фазы хронического гепатита В (3–7)

1. Фаза *иммунной толерантности* чаще всего наблюдается у HBsAg-положительных детей и молодых взрослых, инфицированных перинатально или в раннем детстве. В большинстве случаев она сохраняется до раннего взрослого возраста и может длиться 10–30 лет после перинатального инфицирования. Как правило, в сыворотке определяются HBeAg и высокие уровни ДНК ВГВ (обычно выше 200 000 МЕ/мл); уровни АЛТ могут быть нормальными или лишь минимально повышенными. Определяется минимально выраженный воспалительный процесс в печени, нет прогрессирования (или наблюдается медленное прогрессирование) в стадию фиброза, и частота спонтанного исчезновения HBeAg низкая.
2. Затем обычно следует HBeAg-положительная *иммуноактивная фаза*, сопровождающаяся активным воспалительным процессом. Уровень сывороточной АЛТ может не соответствовать норме или колебаться, что сопровождается снижением уровня ДНК ВГВ до разных уровней. Могут наблюдаться симптомы гепатита и развиваться более тяжелые, гистологически подтвержденные формы гепатита и фиброз. Эта фаза может продолжаться от нескольких недель до нескольких лет; затем возможна успешная сероконверсия с переходом из HBeAg-положительного статуса в анти-HBe-положительный статус. Частота сероконверсии выше у лиц с повышенными уровнями сывороточных аминотрансфераз и у тех, кто инфицирован генотипами D, A, F и (в Азии) B.
3. Нерепликативная или неактивная *фаза иммунного контроля* (ранее называлась фазой неактивного носительства) наступает после успешной сероконверсии с переходом из HBeAg-положительного статуса в анти-HBe-положительный статус; сероконверсия ежегодно происходит примерно у 10–15% HBeAg-положительных лиц. Как только происходит очищение от HBeAg, развитие болезни может замедляться, сопровождаясь минимальным прогрессированием фиброза и возвращением сывороточной АЛТ к нормальным уровням, а уровней ДНК ВГВ – к низким или неопределяемым (менее 2000 МЕ/мл). HBeAg-сероконверсия в молодом возрасте (до начала выраженной стадии болезни печени) в целом означает хороший прогноз со значительно сниженным риском цирроза или рака печени. Однако у определенной доли лиц может вновь начаться активная репликация вируса.
4. В дополнение к HBeAg-положительному хроническому гепатиту приблизительно у 5–15% HBeAg-негативных (анти-HBe-положительных) лиц в состоянии неактивного носительства наблюдается *HBeAg-негативный* (вызванный “*ускользающим от иммунного ответа мутантом*”) активный хронический гепатит (8,25,26). У них не определяется HBeAg (но определяются анти-HBe) из-за мутаций в области pre-core или в зоне основного промотора гена core вирусного генома, в результате чего появляются варианты ВГВ, не экспрессирующие HBeAg. Эти признаки проявляются на поздней стадии болезни в основном у пожилых людей с аномальными или колеблющимися уровнями сывороточной АЛТ и ДНК ВГВ, некровоспалительными изменениями и более быстрым прогрессированием в цирроз (ежегодная частота 8–20%).
5. Реактивация ВГВ может происходить спонтанно или может “запускаться” при химиотерапии рака и других видах иммуносупрессивной терапии; это может приводить к фатальному обострению хронического гепатита, поэтому проводится упреждающее лечение аналогами

нуклеозидов/нуклеотидов (АН). Реактивация *латентной ВГВ-инфекции* (определяется как персистенция ДНК ВГВ в печени у лиц с неопределяемым HBsAg в крови) также может происходить при длительной химиотерапии или терапии иммунодепрессантами. Кроме того, лица с латентной инфекцией могут быть важным источником возникновения новых случаев инфекции в службах переливания крови в эндемичных по ВГВ-инфекции СНСУД, где HBsAg используется в качестве единственного маркера инфекции в популяции доноров. Реактивация инфекции возможна, если лица, у которых произошла элиминация HBsAg и не определяется ДНК ВГВ, но имеются анти-HBc, получают сильнодействующие иммунодепрессанты.

3.5. Диагностика и определение стадии

Для разработки тактики ведения болезни и определения показаний для назначения лечения необходимо плановое наблюдение за HBsAg-положительными лицами (27,28). Обычно это включает определение дополнительных серологических маркеров ВГВ-инфекции (HBeAg); измерение уровней аминотрансфераз как дополнительных маркеров воспалительного процесса в печени; количественное определение уровней ДНК ВГВ; и оценка стадии фиброза с использованием таких неинвазивных тестов (НИТ), как APRI (индекс отношения уровня аспартатаминотрансферазы [АСТ] к количеству тромбоцитов), динамическая эластография (FibroScan) или ФиброТест (FibroTest).

Серологические маркеры ХГВ

Перенесенная ВГВ-инфекция характеризуется наличием антител (анти-HBs и анти-HBc). Иммунитет в отношении ВГВ-инфекции после вакцинации характеризуется наличием только анти-HBs. ХГВ определяется как персистенция HBsAg в течение более 6 месяцев. Недавно было предложено использовать количественное определение уровня HBsAg для дифференциации неактивных носителей HBsAg от лиц с активным заболеванием (29).

HBeAg: Также необходимо определение HBeAg, чтобы установить какая фаза инфекции у человека – HBeAg-положительная или HBeAg-негативная (табл. 3.1), хотя в обоих случаях необходим пожизненный мониторинг из-за возможного изменения состояния со временем. У лиц с ХГВ положительный результат определения HBeAg обычно указывает на активную репликацию ВГВ и высокую степень контагиозности пациента. Спонтанное улучшение может происходить после сероконверсии HBeAg (появление анти-HBe), сопровождающейся снижением уровня репликации ВГВ и нормализацией уровней АЛТ. Это является хорошим прогностическим признаком, и лечение не требуется. Определение HBeAg также можно использовать для мониторинга ответа на лечение, так как сероконверсия HBeAg (появление анти-HBe) у лиц с устойчиво неопределяемой вирусной нагрузкой (ДНК ВГВ) может рассматриваться как возможный сигнал к прекращению лечения. Однако это происходит редко даже при терапии сильнодействующими АН. У некоторых HBeAg-негативных лиц наблюдается активная репликация ВГВ, но при этом определяются анти-HBe и не происходит образования HBeAg; это объясняется инфицированием одним из pre-core-мутантов ВГВ.

Вирусологическая оценка ВГВ-инфекции

Концентрации ДНК ВГВ в сыворотке, определяемые с помощью количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени, коррелируют с прогрессированием болезни (27,28,30)

и используются для дифференциации HBeAg-негативного активного заболевания от неактивной хронической инфекции, а также для принятия решения о лечении и последующем мониторинге. Желательно проводить измерения периодически в течение нескольких месяцев или дольше, хотя все еще не достигнут консенсус, ниже какого уровня должны снизиться концентрации ДНК ВГВ, чтобы заболевание считалось неактивным, или каким должно быть пороговое значение, превышение которого требует начала лечения (28). Концентрации ДНК ВГВ также использовались для оптимального мониторинга ответа на противовирусную терапию, и их повышение может указывать на появление устойчивых вариантов вируса. В настоящее время имеются стандарты ВОЗ для выражения концентраций ДНК ВГВ (31,32). Уровни ДНК ВГВ в сыворотке должны быть выражены в МЕ/мл, чтобы обеспечить сопоставимость данных; значение, представленное в копиях на мл, можно перевести в МЕ/мл путем деления на 5, как это делается в большинстве обычно применяемых тестов (то есть 10 000 копий/мл = 2000 МЕ/мл; 100 000 копий/мл = 20 000 МЕ/мл; 1 миллион копий/мл = 200 000 МЕ/мл). Для оценки эффективности противовирусной терапии у одного и того же пациента необходимо использовать один и тот же тест. В условиях ограниченных ресурсов доступность исследования ДНК ВГВ остается крайне незначительной.

Оценка тяжести болезни печени

Полная оценка включает клиническое обследование для определения признаков цирроза и декомпенсации, а также измерение уровней билирубина, альбумина, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы (ЩФ) и протромбинового времени в сыворотке. Кроме того, проводится общий клинический анализ крови, включая подсчет тромбоцитов. К другим обычным исследованиям относятся ультразвуковое исследование (УЗИ) и определение альфа-фетопротеина (АФП) для периодического контроля ГЦК, а также эндоскопия для выявления варикозно расширенных вен пищевода у лиц с циррозом печени.

Ферменты печени: Уровни аминотрансфераз могут изменяться во времени, и одномоментные измерения активности АЛТ и АСТ не позволяют определить стадию болезни. Обычно концентрации АЛТ превышают концентрации АСТ, но по мере прогрессирования болезни в стадию цирроза соотношение АСТ/АЛТ может стать обратным. Для оценки синтетической функции печени и/или портальной гипертензии обычно измеряют уровни альбумина, билирубина, количество тромбоцитов и протромбиновое время в сыворотке крови (27,28). Постепенное снижение концентрации альбумина в сыворотке, повышение уровня билирубина и увеличение протромбинового времени являются характерными признаками развития декомпенсированного цирроза.

Биопсия печени: Биопсию печени использовали для определения степени некровоспалительных изменений и фиброза, а также для помощи в принятии решения о лечении. Существует несколько хорошо известных методов оценки гистологических изменений и измерения активности (некровоспалительных признаков), применяемых независимо от определения стадии заболевания (фиброза). Однако с биопсией связан ряд ограничений: ошибка при получении образца биоптата, субъективность интерпретации результатов, высокая стоимость, риск кровотечения и пневмоторакса, дискомфорт для пациента, а в СНСД, кроме того, необходимость обучения персонала и создания инфраструктуры. Выявление патологических признаков ХГВ при биопсии печени зависит от стадии болезни, иммунного ответа организма хозяина и уровня репликации вируса.

Неинвазивные тесты (НИТ) (см. также главу 4: Неинвазивные методы оценки стадии болезни печени): Неинвазивные тесты вытесняют биопсию печени, и у взрослых с ХГВ была подтверждена достоверность полученных с их помощью результатов. Для исключения выраженного фиброза печени можно провести оценку, используя методы определения маркеров фиброза в крови и сыворотке (APRI и FIB-4, а также такие коммерческие тесты как ФиброТест) или динамическую эластографию (FibroScan) (33–35).

3.6. Скрининг

Большинство международных руководств рекомендуют проводить скрининг на HBsAg в нескольких группах высокого риска и предлагать вакцинацию против гепатита В лицам, входящим в эти группы и не имеющим иммунитета. К таким группам относятся бытовые и сексуальные контакты лиц с ХГВ, люди, живущие с ВИЧ, лица, употребляющие инъекционные наркотики (ЛУИН), мужчины, практикующие секс с мужчинами, секс-работники, а также коренные народы, заключенные и трансгендеры. В соответствии с рекомендациями ВОЗ (36) доноры крови и органов также должны проходить скрининг на HBsAg (для предупреждения передачи ВГВ) и другие передающиеся с кровью патогены; особенно это касается СНУД. В Соединенных Штатах Америки и в Европе также рекомендуется проведение популяционного скрининга среди мигрантов из эндемичных по гепатиту стран (37,38). На сегодняшний день существует мало рекомендаций по проведению скрининга на HBsAg в СНСУД (39). ВОЗ разрабатывает сводное руководство по гепатиту В и С, публикация которого намечена на 2016 г.; оно будет включать алгоритмы и стратегии для выявления тех, кто нуждается в скрининге на эти инфекции.

3.7. Профилактика с помощью вакцинации

(см. также главу 10.1: Вакцинация младенцев и новорожденных против гепатита В и 10.2: Профилактика передачи ВГВ от матери ребенку с использованием противовирусной терапии)

Вакцины против гепатита В на основе рекомбинантной ДНК используются больше двух десятилетий. Первичная серия прививок против гепатита В традиционно включает введение 3 доз вакцины. Эффективность вакцинации младенцев (особенно при введении вакцины в первые 24 часа после рождения) составляет 90–95% для профилактики инфицирования ВГВ, а также для снижения частоты передачи ВГВ, если за первой дозой вводятся хотя бы еще две дозы. ВОЗ рекомендует проводить поголовную иммунизацию против гепатита В всех младенцев и вводить первую дозу вакцины как можно раньше после рождения (15). В тех регионах мира, где были реализованы программы всеобщей вакцинации младенцев, результатом этой стратегии стало резкое снижение распространенности ХГВ среди детей младшего возраста. У части вакцинированных детей (5–10%) наблюдается плохой ответ на вакцинацию, и они, как и взрослые люди, останутся чувствительными к заражению ВГВ.

В странах с промежуточным или низким уровнем эндемичности значительное бремя болезни может быть результатом острой и хронической инфекции, приобретенной детьми старшего возраста, подростками и взрослыми. Целевые группы для проведения наверстывающей вакцинации, а также использования других превентивных стратегий включают подростков, бытовые и сексуальные

контакты HBsAg-позитивных лиц, а также таких лиц, подвергающихся риску инфицирования ВГВ, как ЛУИН, мужчины, практикующие секс с мужчинами, и лица, имеющие несколько половых партнеров.

3.8. Противовирусная терапия

Хотя ВГВ-инфекцию можно предупредить с помощью вакцинации, для снижения значительной заболеваемости, связанной с хроническим гепатитом, важно лечить ХГВ у лиц с высоким риском прогрессирования болезни. За последние три десятилетия результаты лечения улучшились. Первоначально это было связано с применением сначала обычного, а потом пегилированного (пег) ИФН, а совсем недавно – с появлением АН. В настоящее время 7 противовирусных препаратов (ламивудин, адефовир, энтекавир, телбивудин, тенофовир, эмтрицитабин, стандартный ИФН и пег-ИФН) одобрены для лечения ХГВ в странах с высоким уровнем доходов. Продемонстрировано, что их применение ведет к задержке прогрессирования цирроза, снижению числа новых случаев ГЦК и улучшению отдаленных показателей выживаемости (табл. 3.2). Все АН воздействуют на полимеразу ВГВ, но механизм их действия различен: адефовир ингибирует праймирование обратной транскрипции; ламивудин, эмтрицитабин и тенофовир ингибируют синтез минус-нити вирусной ДНК; энтекавир подавляет три основных стадии репликации ВГВ. Они различаются не только по механизму действия, но также по фармакокинетике, подавляющей активности и по характеру устойчивости к ним (40). Хотя АН эффективно подавляют репликацию ВГВ, их использование редко приводит к излечению и клиренс HBsAg наблюдается редко. Следовательно, сегодня необходима длительная (возможно, пожизненная) терапия АН.

К преимуществам терапии АН по сравнению с ИФН относятся незначительное количество побочных эффектов и пероральный прием одной таблетки в день. Основным преимуществом ИФН перед АН является отсутствие устойчивости и достижение более высокой частоты элиминации HBeAg и HBsAg. К недостаткам ИФН относятся: недостаточная эффективность (менее 50% получающих препарат будут отвечать на лечение), высокая стоимость, инъекционный путь введения и распространенные побочные эффекты, что препятствует его применению у многих лиц, особенно в условиях ограниченных ресурсов. Кроме того, существует ряд относительных и абсолютных противопоказаний для использования ИФН, а именно: декомпенсированный цирроз и гиперспленизм, заболевание щитовидной железы, аутоиммунные болезни, ишемическая болезнь сердца тяжелой степени, почечная недостаточность после трансплантации, беременность, судорожные припадки и психическое заболевание, одновременное использование некоторых лекарств, ретинопатия, тромбоцитопения и лейкопения. ИФН также нельзя применять у младенцев до года и у беременных женщин.

Ряд международных организаций разработали рекомендации по лечению ХГВ (39–41), хотя вопрос об оптимальной продолжительности лечения все еще обсуждается. В целом, лечение ориентировано на людей с ХГВ и умеренно выраженным или тяжелым воспалительным процессом в печени и/или фиброзом, а также высоким уровнем репликации вируса; такие люди относятся к группе высокого риска прогрессирования болезни до стадии цирроза и ГЦК. У лиц с воспалением или фиброзом легкой степени преимущества лечения менее определенные. Если возможно подавление репликации ВГВ, то сопутствующее уменьшение хронического воспаления в печени снижает риск цирроза и ГЦК, но,

как правило, необходимо лечение на протяжении всей жизни. Такие внепеченочные проявления гепатита В, как гломерулонефрит или узелковый полиартериит, также могут реагировать на терапию.

Новые стратегии лечения. Тенофовира алафенамида fumarate (TAF) – пролекарство тенофовира, обладающее биодоступностью при пероральном применении, обеспечивающее улучшенную доставку исходного нуклеотида и его активного дифосфатного метаболита в лимфоциты и гепатоциты; это позволяет снизить дозу тенофовира и свести токсичность к минимуму (42,43). Оценка TAF проведена в недавно начатых и продолжающихся клинических испытаниях (44). Также проводятся исследования по разработке и тестированию новых агентов, которые могут “излечить” от ВГВ-инфекции путем элиминации всех репликативных форм, в том числе ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (кзкДНК). В целом, стратегии противовирусного лечения включают как использование агентов, непосредственно действующих на зараженные клетки, так и новых методов иммунотерапии, усиливающих ВГВ-специфический адаптивный иммунный ответ или активирующих врожденный внутрипеченочный иммунитет. К новым молекулам, которые в настоящее время исследуются, относятся ингибиторы проникновения ВГВ в клетку и короткие интерферирующие РНК (киРНК), а также ингибиторы синтеза капсидных белков (45).

В сводное руководство по оказанию медицинской помощи и ведению случаев гепатита, издание которого запланировано на 2016 г., войдут рекомендации по ведению лиц с продвинутой и декомпенсированной стадией болезни печени в СНСД.

ТАБЛИЦА 3.2 Противовирусные агенты, активные против вируса гепатита В (в порядке эффективности и барьера в отношении развития устойчивости)

Противовирусный препарат	Эффективность в отношении ВГВ	Барьер устойчивости	Активность против ВИЧ	Цена
Интерфероны	Умеренная	Не применимо	Умеренная	Высокая
Тенофовир	Высокая	Высокий	Высокая	Низкая (высокая в Гонконге и других странах Азии)
Энтекавир	Высокая	Высокий	Низкая	Высокая
Эмтрицитабин	Умеренная	Низкий	Высокая	Низкая
Телбивудин	Высокая	Низкий	Неопределенная	Высокая
Ламивудин	Умеренная–высокая	Низкий	Высокая	Низкая
Адефовир	Низкая	Средний	Не активен (в дозе 10 мг)	Высокая

3.9. Особые популяции

Коинфекция ВИЧ, ВГD, ВГС и ТБ (см. также главу 11.1: *Особые популяции: соображения относительно ведения случаев – Коинфекции*)

ВГВ, ВИЧ, ВГС и ВГD имеют сходные пути передачи. В целом, одновременное или последовательное инфицирование этими вирусами обычно приводит к более тяжелой, прогрессирующей болезни печени, повышает уровень заболеваемости циррозом и ГЦК, а также уровень смертности.

Коинфекция ВГВ/ВИЧ (см. также главу 11.1.1: *Коинфекция ВГВ/ВИЧ*)

По данным когортных исследований, проведенных в западных странах, коинфекция ВИЧ оказывает глубокое воздействие почти на все аспекты естественного течения ВГВ-инфекции. К последствиям относятся: более высокая частота хронизации после острой ВГВ-инфекции; более высокий уровень репликации ВГВ и частоты реактивации; уменьшение доли случаев спонтанного излечения; более высокая частота латентной инфекции (когда определяется ДНК ВГВ, но отсутствует сывороточный HBsAg); более быстрое прогрессирование до стадии цирроза и ГЦК; более высокий уровень смертности от болезни печени и снижение эффективности лечения по сравнению с лицами без коинфекции ВИЧ (46–50). В западных когортах болезнь печени стала одной из ведущих причин смерти среди ВИЧ-инфицированных лиц, живущих с гепатитом В или С, а уровень смертности, обусловленный другими, связанными с ВИЧ-инфекцией состояниями, снизился после внедрения антиретровирусной терапии (АРТ) (51–54). Хотя в более ранних исследованиях не обнаружено убедительных доказательств значимого влияния ВГВ на прогрессирование ВИЧ-инфекции (55,56), результаты недавно проведенных продольных когортных исследований показали, что коинфекция ВГВ также может приводить к более быстрому прогрессированию ВИЧ-инфекции до связанных со СПИДом исходов и повышению уровня смертности от всех причин (57,58).

По глобальным оценкам из 34 миллионов людей, живущих с ВИЧ, от 5 до 15% имеют ХГВ (59–62), и бремя коинфекции самое высокое в СНСУД, особенно в Юго-Восточной Азии и в регионах Африки к югу от Сахары. В странах Африки и Азии с высокой распространенностью ВГВ-инфекции (>5%) заражение обычно происходит перинатально или в раннем детстве, и в большинстве случаев предшествует инфицированию ВИЧ. В этих условиях распространенность ВГВ-инфекции у ВИЧ-инфицированных лиц близка к наблюдаемой в общей популяции. Наоборот, в странах, где распространенность ВГВ-инфекции низкая (<2%), например, в Европе, Соединенных Штатах Америки и Австралии, заражение ВГВ происходит во взрослом возрасте, в основном при половых контактах и инъекционном введении наркотиков или в результате внутрибольничной инфекции.

Коинфекция ВГВ/ВГD (см. также главу 11.1.2: *Коинфекция ВГВ/ВГD*)

Вирус гепатита D (ВГD) представляет собой дефектный РНК-содержащий вирус небольшого размера, для передачи которого необходим ВГВ (63,64). Пути передачи ВГD такие же, как и ВГВ, но вертикальная передача наблюдается редко. По глобальным оценкам 5% HBsAg-позитивных носителей (приблизительно 15 миллионов человек), проживающих во всех регионах мира, коинфицированы ВГD (63,64). К регионам с высоким уровнем распространенности относятся Средиземноморье, Средний Восток (страны Персидского залива, Саудовская Аравия и Турция), Пакистан (65–67), Центральная и Северная Азия, Япония, Тайвань, Гренландия и части Африки (главным образом Африканский Рог и Западная Африка), бассейн Амазонки и некоторые районы Тихоокеанского региона. В Северной Америке и Северной Европе, Южной Африке и

Восточной Азии распространенность инфекции низкая. Вакцинация против гепатита В предупреждает развитие острой коинфекции ВГD, и расширение программ иммунизации детей против гепатита В привело к снижению заболеваемости гепатитом D во всем мире. Однако в некоторых местах наблюдалось повышение заболеваемости (68–71), связанное с ВГD-инфекцией среди ЛУИН, или в результате миграции из областей, эндемичных по гепатиту D. Также сообщалось о вспышках во многих странах фульминантного гепатита D, сопровождающихся высокой смертностью.

При коинфекции ВГВ/ВГD чаще, чем при моноинфекции ВГВ, наблюдается тяжелый или фульминантный гепатит (64,72–74). Существует 2 основных типа ВГD-инфекции. *Острая коинфекция* наблюдается при одновременном заражении ВГВ и ВГD и приводит к развитию гепатита разной степени тяжести (от легкой до тяжелой) или даже фульминантного гепатита. Обычно происходит полное выздоровление, и хроническая инфекция наблюдается редко (около 2% случаев) (73). *Суперинфекция*, когда заражение ВГD может произойти у человека с ХГВ, приводит к более тяжелому течению заболевания и ускоренному прогрессированию в цирроз в любом возрасте (74,75), в том числе у детей (76,77), с развитием осложнений почти на 10 лет раньше (78).

Коинфекция ВГВ/ВГС (см. также главу 11.1.3: Коинфекция ВГВ/ВГС)

Коинфекция ВГС обычно встречается в странах Азии, Африки к югу от Сахары и Южной Америки, эндемичных по гепатиту В. В некоторых популяциях, особенно среди ЛУИН, до 25% ВГС-инфицированных лиц могут быть коинфицированы ВГВ (79–81). У лиц с коинфекцией повышен риск развития ГЦК, как в более агрессивной форме, так и в более молодом возрасте (83,84). Ведение случаев ВГС-инфекции подробно обсуждается в руководстве ВОЗ по скринингу, предоставлению медицинской помощи и лечению лицам с гепатитом С (85).

Коинфекция ВГВ/туберкулез (см. главу 11.1.4: Коинфекция ВГВ/ТБ)

Дети и подростки (см. также главу 11.5: Дети и подростки)

В целом, для ХГВ у детей характерно доброкачественное и бессимптомное течение, так как обычно они находятся в иммунотолерантной фазе. Лечение, как правило, не рассматривается у детей с минимальными гистологическими признаками болезни из-за относительно низкого непосредственного риска прогрессирования и слабого ответа на терапию, а также по соображениям долговременной безопасности и риска развития устойчивости к лекарственным препаратам. Тем не менее детям с тяжелым продолжительным заболеванием, сопровождающимся некровоспалительными проявлениями, или детям с циррозом может понадобиться противовирусная терапия. У детей оценивали безопасность и эффективность стандартного ИФН, ламивудина и адефовира; показатели ответа на лечение были такими же, как и у взрослых (86–89). Управление США по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) одобрило тенофовир для лечения ВГВ-инфекции у подростков и детей старше 12 лет, а энтекавир – для лечения детей старше 2 лет.

Другие популяции (см. также главу 11: Особые популяции: соображения относительно ведения случаев)

В эту группу входят беременные женщины (см. главу 11.6); лица, употребляющие инъекционные наркотики (см. главу 11.7); реципиенты диализа и почечного трансплантата (см. главу 11.8); медицинские работники (см. главу 11.9); и коренные народы (см. главу 11.10).

4. РЕКОМЕНДАЦИИ: НЕИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ СТАДИИ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ НА ИСХОДНОМ ЭТАПЕ И ПРИ ПОСЛЕДУЮЩЕМ НАБЛЮДЕНИИ

Рекомендации

APRI (индекс отношения уровня аспартатаминотрансферазы [АСТ] к количеству тромбоцитов)³ рекомендуется в качестве предпочтительного неинвазивного теста (НИТ) для оценки наличия цирроза (индекс APRI >2 у взрослых) в условиях ограниченных ресурсов. Выбор динамической эластографии (например, с использованием аппарата FibroScan) или системы ФиброТест (FibroTest) может быть предпочтительным в условиях, когда эти тесты имеются в наличии и их стоимость не является основным препятствием. *(Условная рекомендация, низкое качество доказательств)*

³ Данная рекомендация сформулирована, исходя из предположения, что биопсия печени не относится к осуществимым вариантам выбора.

4.1. Общая информация

Спектр заболеваний печени у лиц с ХГВ варьирует от минимально выраженного фиброза до цирроза и ГЦК. Компенсированный цирроз может со временем прогрессировать в стадию декомпенсированного цирроза, с которым связаны такие потенциально опасные для жизни осложнения, как асцит, спонтанный бактериальный перитонит, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, печеночная энцефалопатия, сепсис и почечная недостаточность. Для предупреждения дальнейшего прогрессирования болезни лица с циррозом, включая лиц с клиническими признаками декомпенсации, нуждаются в противовирусной терапии в первую очередь. В то время как диагноз декомпенсированного цирроза ставится на основе явно выраженных клинических признаков, это не всегда так при компенсированном циррозе. Как правило, для выявления нуждающихся в лечении лиц с циррозом печени или с продвинутой стадией ХГВ проводят комплексную оценку клинических признаков (в том числе гепатомегалии и спленомегалии), определяют уровни аминотрансфераз и их соотношение и, кроме того, проводят другие соответствующие тесты. К таким тестам относятся: количественное определение альбумина и тромбоцитов, определение вирусной нагрузки (ДНК ВГВ), степени фиброза и/или некровоспалительных изменений (биопсия печени или НИТ), а также методы визуализации печени.

Биопсия печени: Биопсия печени считается “золотым стандартом” определения стадии заболевания печени и оценки степени фиброза, но в условиях ограниченных ресурсов широко не используется из-за высокой стоимости, инвазивности, дискомфорта для пациента, риска осложнений и ошибок при получении образца; кроме того, для интерпретации гистологических результатов требуется опытный персонал. Разработан ряд систем балльной оценки результатов биопсии, из которых особенно широко используются система METAVIR (табл. 4.1) и оценка по Knodell и Ishak (1).

ТАБЛИЦА 4.1 Шкала METAVIR для оценки результатов биопсии печени

Стадия по шкале METAVIR	F1	F2	F3	F4	F5
Определение	Нет фиброза	Портальный фиброз без образования септ	Портальный фиброз с септами	Многочисленные септы с циррозом	Цирроз

Неинвазивные тесты (НИТ): В настоящее время для оценки и определения стадии фиброза печени все шире используются некоторые имеющиеся НИТ. В их основе лежит определение показателей крови или сыворотки (APRI, FIB-4 и коммерческая система ФиброТест) или ультразвуковое исследование (динамическая эластография, например, с использованием FibroScan) (табл. 4.2). Использование этих тестов позволяет реже проводить биопсию у лиц с установленной причиной заболевания печени. В условиях ограниченных ресурсов точные и проверенные НИТ могли бы помочь наилучшим образом отобрать лиц с ХГВ для назначения противовирусной терапии.

Анализ крови для оценки APRI и FIB-4 заключается в определении не прямых маркеров фиброза (уровни АЛТ, АСТ и количество тромбоцитов) (рис. 4.1). Эти тесты более доступны в СНСД, дешевле, не требуют специального опыта для интерпретации результатов и могут проводиться амбулаторно. Другие тесты для исследования сыворотки (например, ФиброТест) запатентованы, и их следует использовать в лабораториях, отвечающих определенным стандартам качества; следовательно, они дороже и менее доступны. Не все из этих тестов позволяют оценить все стадии фиброза или цирроза. Например, APRI одобрен для диагностики как выраженного фиброза, так и цирроза, а FIB-4 не утвержден для диагностики цирроза. Выявление маркеров фиброза в этих тестах отличается высокой специфичностью, но низкой чувствительностью для определения выраженного фиброза и цирроза в установленных для них диапазонах пороговых значений (или точек отсечения – cut-off) и, следовательно, многие из лиц с прогрессирующим фиброзом и циррозом остаются не выявленными.

Не так давно были разработаны новые методы для измерения эластичности печени, основанные на ультразвуковых технологиях. Из них чаще всего оценивали применение динамической эластографии, выполненной аппаратом FibroScan (Echosens, Париж), (рис. 4.2). Метод относится к неинвазивным, для выполнения исследования требуется менее 10 минут, его можно проводить амбулаторно (или по месту предоставления помощи) и обучение медицинского персонала его проведению легко осуществимо. К факторам, препятствующим применению динамической эластографии, относятся следующие: высокая стоимость оборудования, необходимость проведения профилактического и внепланового технического обслуживания (регулярное обслуживание и повторная калибровка) и наличия обученных операторов, а также отсутствие широко подтвержденных пороговых значений для конкретных стадий фиброза. К другим методам эластографии относятся акустическая импульсно-волновая эластография (ARFI) и эластография сдвиговой волны. Методы ARFI и эластография сдвиговой волны в формате 2D в принципе сходны с динамической эластографией, и современная аппаратура для ультразвуковой визуализации позволяет их использовать. Однако они требуют более подготовленных и опытных операторов, чем FibroScan.

Таблица 4.2 Некоторые неинвазивные тесты для оценки стадии фиброза печени

Тест	Компоненты	Оценка стадии фиброза	Требования	Стоимость
APRI	АСТ, тромбоциты	≥F2, F4 (цирроз)	Основные клинические и биохимические показатели крови	+
FIB-4	Возраст, АСТ, АЛТ, тромбоциты	≥F3	Основные клинические и биохимические показатели крови	+
ФиброТест (FibroTest)	Гамма-глутамил-транспептидаза (ГГТП), гаптоглобин, билирубин, аполипопротеин А1, альфа 2-макроглобулин	≥F2, ≥F3, F4 (цирроз)	Специализированные исследования. Необходимо проводить в специально предназначенных для этого лабораториях. Коммерческая тест-система	++
FibroScan	Динамическая эластография	≥F2, ≥F3, F4 (цирроз)	Специальное оборудование	+++

АЛТ - аланинаминотрансфераза, APRI - индекс отношения уровня АСТ к количеству тромбоцитов, АСТ - аспартатаминотрансфераза

РИСУНОК 4.1 Расчет показателей APRI и FIB-4

$$APRI = * (АСТ/ВГН) \times 100 / \text{количество тромбоцитов} (10^9/\text{л})$$

$$FIB-4 = [(возраст (годы) \times АСТ (МЕ/л)] / (\text{количество тромбоцитов} (109/\text{л} \times [АЛТ (МЕ/л)]^{1/2}))$$

ВГН для APRI означает верхний предел нормального значения АСТ, принятый в лаборатории, где проводятся эти исследования. Например, у пациента с АСТ 82 МЕ/л (лаборатория, где ВГН для АСТ – 40 МЕ/л) и количеством тромбоцитов 90x10⁹/л индекс APRI составит (82/40)x100/90 = 2,28. Это значение >2 и соответствует наличию цирроза.

Калькуляторы для расчета доступны онлайн:

<http://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/apri> (для индекса APRI);

<http://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4> (для FIB-4)

РИСУНОК 4.2 Проведение динамической эластографии (FibroScan)



Источник: <http://www.myliverexam.com/en/lexamen-fibroscan.html>

4.2. Резюме доказательств

Вопрос: Целью обзора доказательств (см. веб-приложение 2: SR4) состояла в определении диагностической точности и информативности различных НИТ (APRI, FIB-4, ФиброТест и динамическая эластография, например, с использованием аппарата FibroScan) для диагностики цирроза и выраженного фиброза печени у лиц с ХГВ по сравнению с биопсией печени в качестве эталона. В качестве исходов рассматривали чувствительность, специфичность, положительные и отрицательные прогностические значения НИТ, используя определенные пороговые значения для обнаружения цирроза (стадия F4) и выраженного фиброза (стадия $\geq F2$) на основе системы стадирования METAVIR. В обзоре главным показателем при оценке исхода была постановка диагноза цирроза (F4), поскольку его наличие считалось приоритетным критерием для назначения противовирусной терапии.

Пороговые значения НИТ для определения цирроза и выраженного фиброза

Для различных НИТ установлены (и подтверждены в случае APRI и FIB-4) оптимальные пороговые значения, коррелирующие с определенными стадиями фиброза печени. Для диагностики специфических стадий фиброза с помощью APRI и FIB-4 используются два пороговых значения, так как результатом использования одного порогового значения может стать снижение чувствительности и специфичности метода. Высокое пороговое значение с высокой специфичностью (то есть меньше ложноположительных результатов) используется для выявления фиброза (то есть больше или равно определенной стадии фиброза [например, $\geq F2$]), и низкий порог с высокой чувствительностью (то есть меньше ложноотрицательных результатов) – для исключения определенной стадии фиброза. Результаты теста у некоторых пациентов попадут в промежуточный диапазон (то есть оценка будет находиться между низким и высоким пороговыми значениями), и в дальнейшем таким пациентам потребуется проведение повторных тестирования и оценки. Показатели динамической эластографии (FibroScan) находятся в диапазоне от 0 до 75 кПа, и, хотя нет единых установленных и подтвержденных пороговых значений для специфических стадий фиброза, в данном случае используется одно такое значение. В таблице 4.3 показаны установленные высокие и низкие пороговые значения для APRI, FIB-4, системы ФиброТест и

диапазон чаще всего сообщаемых пороговых значений для динамической эластографии (FibroScan). Показатели использовались для диагностики цирроза (F4) и выраженной стадии фиброза ($\geq F2$).

ТАБЛИЦА 4.3 Пороговые значения неинвазивных тестов для определения выраженного фиброза и цирроза

	APRI (низкое пороговое значение)	APRI (высокое пороговое значение)	FIB-4	ФиброТест	Динамическая эластография (FibroScan) ^a
Цирроз (F4 по шкале METAVIR)	1,0	2,0	--	0,32–0,48	>11–14 кПа
Выраженный фиброз ($\geq F2$ по шкале METAVIR)	0,5	1,5	1,45 (низкое) 3,25 (высокое)	0.58–0,75	>7–8,5 кПа

кПа - килопаскаль

^a Точно установленные пороговые значения при использовании аппарата FibroScan для конкретных стадий фиброза. В этой таблице представлен диапазон чаще всего используемых пороговых значений для стадий фиброза F4 и $\geq F2$ при ХГВ. Для диагностики цирроза можно использовать среднее пороговое значение 12,5 кПа и после учета основных ограничений следует руководствоваться им при принятии решений о назначении лечения.

Отдельные метаанализы были проведены для оценки диагностической информативности низких и высоких пороговых значений различных НИТ (APRI, FIB-4, ФиброТест и FibroScan), а также для каждой стадии по шкале METAVIR (F2–F4). Рассматривали данные, полученные в 79 исследованиях (2–80), из которых 38 проведены в Юго-Восточной Азии, 2 – в Африке к югу от Сахары и остальные – в различных странах и географических регионах (см. веб-приложение 2: SR4). В двух исследованиях участвовали лица с коинфекцией ВГВ/ВИЧ (44,80), в одном – дети (61), но не было ни одного исследования с участием подростков или беременных женщин. В целом, качество доказательств оценивалось как низкое из-за систематических ошибок, связанных с отсутствием заранее установленных пороговых значений тестов и систематических ошибок при формировании выборки участников популяционных исследований.

Диагностическая точность и информативность НИТ

В таблице 4.4 представлен краткий обзор чувствительности, специфичности, положительных и отрицательных прогностических значений APRI, системы ФиброТест и динамической эластографии (FibroScan) при выявлении цирроза (стадия F4) и выраженного фиброза (стадия $\geq F2$). Дополнительные данные по всем НИТ, включая FIB-4 (не используется для диагностики F4) и ФиброТест, содержатся в веб-приложении 2: SR4. Для диагностики цирроза (F4) чувствительность FibroScan (86%) сходна с чувствительностью системы ФиброТест (88%) но значительно выше, чем чувствительность APRI при низких или высоких пороговых значениях (65% и 35% соответственно). FibroScan обладает аналогичной специфичностью (87%) по сравнению с APRI с высоким пороговым значением (89%), но значительно более высокой специфичностью, чем ФиброТест (73%).

Оценивали также положительное и отрицательное прогностическое значение, количество истинно положительных, ложноположительных, истинно отрицательных и ложноотрицательных результатов НИТ, использовавшихся для постановки диагноза цирроза (F4) (табл. 4.4 и 4.5). Для этого вида

анализа были отобраны только результаты APRI и FibroScan, так как FIB-4 не используется для диагностики цирроза, а точность системы ФиброТест при диагностике цирроза ниже, чем у FibroScan. Распространенность цирроза и фиброза в исследуемой популяции – основная детерминанта, определяющая прогностическое значение этих тестов на практике. Медиана распространенности (межквартильный размах) стадий фиброза F2–F4 в исследованиях, включенных в анализ, составляла для F4 – 17% (12–25%) и для \geq F2 – 49% (34–62%). Следует учесть, что эти результаты были основаны на данных, полученных в специально отобранной популяции лиц, которым по различным клиническим и лабораторным показаниям проводилась биопсия. Показатель истинной распространенности в клинических условиях или на уровне общины будет ниже. В таблице 4.5 представлено количество истинно и ложноположительных, а также истинно и ложноотрицательных результатов, полученных при использовании APRI (низкое, высокое или комбинированное пороговое значение) и FibroScan для выявления цирроза (F4) у 1000 человек при условии, что распространенность составляет 10%.

У всех НИТ положительное прогностическое значение (ППЗ) было низким – менее 50%, хотя ППЗ FibroScan было выше (42%), чем APRI, при использовании высокого или низкого порогового значения (26% и 22% соответственно) (табл. 4.4). Хотя при использовании в APRI низкого порогового значения чувствительность метода значительно выше, чем при использовании высокого порогового значения, в первом случае это дает намного больше ложноположительных результатов, чем во втором (225 по сравнению с 99 на 1000 протестированных лиц) (табл. 4.5). В целом, не должно наблюдаться существенной разницы в количестве ложноположительных и ложноотрицательных результатов между теми лицами, у которых проводят диагностику с помощью FibroScan, и теми, у кого используют APRI с комбинированными пороговыми значениями.

Другие стадии фиброза

Сводные показатели чувствительности APRI (низкое пороговое значение), системы ФиброТест и динамической эластографии (FibroScan) для диагностики стадии фиброза \geq F2 составили 78%, 68% и 76% соответственно, а обобщенные показатели специфичности APRI (высокое пороговое значение), системы ФиброТест и FibroScan – 92%, 92% и 82% соответственно. При диагностике стадий \geq F2 и \geq F3 значимых различий в точности между FibroScan и системой ФиброТест не наблюдалось. Для диагностики стадии \geq F2 APRI с низким пороговым значением обладал сходной чувствительностью, а APRI с высоким пороговым значением – значительно более высокой специфичностью, чем FibroScan.

В целом, также не было выявлено различий в диагностической точности оцененных НИТ в зависимости от этнической принадлежности (жители Юго-Восточной Азии по сравнению с другими этническими группами), но в регионе Африки к югу от Сахары было проведено только одно исследование, а в Латинской Америке – ни одного.

ТАБЛИЦА 4.4 Сводные значения чувствительности, специфичности, положительных и отрицательных прогностических значений ФиброТест и динамической эластографии (FibroScan) при определении цирроза (F4) и выраженного фиброза ($\geq F2$)

	APRI (низкое пороговое значение)	APRI (высокое пороговое значение)	ФиброТест	Динамическая эластография (FibroScan)	
Цирроз (F4 по шкале METAVIR)	Чувствительность (%) (95% ДИ)	65 (55–73)	35 (22–49)	88 (78–94)	86 (81–90)
	Специфичность (%) (95% ДИ)	75 (70–80)	89 (81–94)	73 (66–79)	87 (83–90)
	Положительное прогностическое значение (%) (95% ДИ)	22 (18–28)	26 (19–34)	27 (22–32)	42 (35–49)
	Отрицательное прогностическое значение (%) (95% ДИ)	95 (93–97)	92 (91–94)	98 (97–99)	98 (97–99)
Выраженный фиброз ($\geq F2$ по шкале METAVIR)	Чувствительность (%) (95% ДИ)	78 (71–84)	36 (28–45)	68 (59–76)	76 (71–80)
	Специфичность (%) (95% ДИ)	60 (50–69)	92 (90–95)	84 (75–90)	82 (75–87)
	Положительное прогностическое значение (%) (95% ДИ)	57 (52–61)	75 (68–81)	74 (69–78)	74 (69–78)
	Отрицательное прогностическое значение (%) (95% ДИ)	80 (76–84)	68 (65–72)	80 (76–83)	84 (80–87)

Положительные и отрицательные прогностические значения рассчитываются на основе показателя распространенности стадии F4 – 10% и стадии $\geq F2$ – 49%.

ТАБЛИЦА 4.5 Количество истинно положительных и истинно отрицательных, ложноположительных и ложноотрицательных, а также неопределенных результатов при использовании APRI (низкое, высокое или комбинированное пороговое значение) и динамической эластографии (FibroScan) для определения цирроза (F4) на 1000 человек при допущении, что распространенность составляет 10%

	APRI (низкое пороговое значение) ≤ 1 и > 1	APRI (высокое пороговое значение) ≤ 2 и > 2	APRI (комбинированное значение) > 2 и ≤ 1	Динамическая эластография (FibroScan)
Истинно положительный	65	35	35	86
Ложноположительный	225	99	99	117
Ложноотрицательный	35	65	35	14
Истинно отрицательный	675	801	675	783
Промежуточные результаты	NA	NA	156	NA

4.3. Обоснование рекомендаций

Соотношение преимуществ и рисков

Группа по разработке рекомендаций советует использовать НИТ, которые могут помочь в оценке стадии болезни печени и диагностике цирроза, определить тех, кто находится в группе наибольшего риска заболеваемости и смертности, и обеспечить их лечением в первую очередь. Это позволяет избежать проведения дорогостоящей биопсии печени, которая является инвазивным, не комфортным для пациента методом, сопровождающимся риском (хотя и незначительным) серьезного кровотечения и требующим участия специалиста для интерпретации гистологических данных. На основе доказательств, полученных при систематическом обзоре, группа по разработке рекомендаций пришла к выводу, что для оценки цирроза в СНСУД были особенно полезны такие тесты, как динамическая эластография (FibroScan) (там, где позволяли ресурсы) и APRI. Однако рекомендация была условной, поскольку ППЗ при выявлении цирроза было низким для всех НИТ и, в частности, для APRI (выявление только одной трети лиц с циррозом), и имелось очень мало данных об оценке использования тестов в Африке к югу от Сахары. FIB-4 не рассматривался, и рекомендаций по его использованию не было предложено, поскольку этот тест разработан и оценивался для определения только стадий фиброза $\geq F3$, а не цирроза. Для диагностики цирроза имеется менее точная по сравнению с динамической эластографией (FibroScan) коммерческая тест-система ФиброТест. Стандартное ультразвуковое исследование также не рассматривалось, так как оно позволяет определить только позднюю стадию цирроза, и, следовательно, при использовании метода можно получить неприемлемо большое количество ложноотрицательных результатов.

Возможные риски при использовании НИТ включают принятие решений о назначении лечения на основе либо ложноположительных, либо ложноотрицательных результатов теста APRI. На основе ложноположительных результатов возможно назначение пациенту необязательного или преждевременного лечения. Это может причинять пациентам неудобства, связанные с длительностью лечения, сопровождаться вероятностью развития лекарственной устойчивости, а также токсичным воздействием препаратов (уровень риска низкий). И наоборот, ложноотрицательный результат означает, что человек, страдающий циррозом, не будет выявлен с помощью НИТ и, следовательно, не получит срочного противовирусного лечения, которое может предупредить переход болезни в стадию декомпенсации или уменьшить риск развития ГЦК.

В основе теста APRI лежит определение двух непрямых маркеров фиброза (уровня АСТ и количества тромбоцитов), легко осуществимое в условиях ограниченных ресурсов. Оптимальным может быть подход, сочетающий использование высоких и низких пороговых значений: высокий порог с высокой специфичностью (то есть меньше ложноположительных результатов) и низкий порог с высокой чувствительностью (то есть меньше ложноотрицательных результатов). Однако для выявления взрослых лиц с циррозом (F4), нуждающихся в противовирусной терапии, и лиц с индексом APRI ≥ 2 без цирроза группа по разработке рекомендаций рекомендовала использовать одно высокое пороговое значение >2 по ряду причин:

1. Хотя применение такого критерия, как индекс APRI >2 для взрослых, позволит выявить только треть лиц с циррозом, использовали именно это высокое пороговое значение, так как при низком пороге будет получено неприемлемо большое количество ложноположительных результатов (приблизительно у 25% протестированных).
2. Кроме того, существует вероятность, что взрослые с циррозом, не выявленным на основании индекса APRI >2 , будут отнесены к лицам, нуждающимся в противовирусной терапии в соответствии с другими

критериями включения [(такими, как постоянно аномальные уровни АЛТ⁹, а также доказательство продолжающейся репликации ВГВ (ДНК ВГВ >20 000 МЕ/мл)] (см. также главу 5: Кого из лиц с ХГВ лечить, а кого не лечить?).

3. Помимо этого, в условиях ограниченных ресурсов гораздо проще и более приемлемо использование одного порогового значения.

В настоящем руководстве в качестве ключевых критериев приоритетного назначения противовирусной терапии взрослым, проживающим в регионах с ограниченными ресурсами, рекомендуется использовать клинические признаки цирроза или индекс APRI >2. И наоборот, лечение можно отложить у лиц без клинических признаков цирроза (или на основании индекса APRI ≤2), если при этом постоянно определяются нормальные концентрации АЛТ и низкие уровни репликации ВГВ (уровень ДНК ВГВ <2000 МЕ/мл), и можно провести повторную оценку при последующих визитах. Среди тех, у кого индекс APRI ≤2, долю лиц, нуждающихся в лечении, будут определять другие критерии (такие, как постоянно аномальный уровень АЛТ или повышенные уровни ДНК ВГВ). Взрослые с промежуточным значением индекса APRI (то есть между 1 и 2 на основе комбинированного порогового значения) будут особенно нуждаться в регулярном повторении тестирования и оценки (ежегодно или один раз в два года).

Предостережения относительно использования НИТ: Группа по разработке рекомендаций решила, что в целом преимущества использования НИТ перевешивают потенциальные риски. К преимуществам относится потенциальное повышение доступности лечения в результате доступа к неинвазивным методам мониторинга, а также снижение риска неблагоприятных последствий, связанных с биопсией печени.

Однако было сделано несколько очень важных оговорок по поводу использования НИТ. В целом, для диагностики цирроза ППЗ всех НИТ (особенно APRI) было низким, и если использовать только НИТ, многие случаи цирроза будут пропущены. Следовательно, для выявления тех, кто нуждается в лечении, во-первых, важно использовать НИТ наряду с другими лабораторными (уровни АЛТ и ДНК ВГВ) и клиническими критериями. Во-вторых, на результаты НИТ могут влиять сопутствующие заболевания, при которых возможно ошибочное завышение или занижение оценок. Например, злоупотребление алкоголем (повышение АСТ, обусловленное алкогольным гепатитом) и такие болезни, как малярия или ВИЧ-инфекция (снижение количества тромбоцитов, обусловленное этими болезнями), а также употребление лекарственных препаратов и традиционных травяных лекарственных средств также могут, в свою очередь, давать ложное повышение индекса APRI. Неожиданные обострения (“вспышки”) гепатита или острый гепатит, застойная сердечная недостаточность или недавний прием пищи также могут быть причиной обнаружения повышенной жесткости печени при эластографии (81). Всестороннюю оценку влияния различных сопутствующих заболеваний на диагностическую точность APRI не проводили и, в частности, не оценивали использование НИТ (особенно APRI) у людей, проживающих в Африке к югу от Сахары, или у детей.

Следующие факторы ограничивают применение динамической эластографии (FibroScan): используется одно пороговое значение, следовательно, сообщенные чувствительность и специфичность FibroScan могут быть завышены при определении всех стадий фиброза; нет единых установленных и подтвержденных пороговых

⁹У лиц с ХГВ уровни АЛТ подвержены колебаниям, и для определения тенденции необходим длительный мониторинг. Установленные верхние границы нормы для АЛТ – ниже 30 Ед/л у мужчин и ниже 19 Ед/л у женщин, хотя лабораториям на местах следует использовать свои диапазоны нормальных значений. Уровень АЛТ считается стабильно нормальным или аномальным, если полученные значения ниже или выше верхней границы нормы при 3 последовательных измерениях, сделанных с произвольным интервалом в течение 6–12 месяцев, либо с заранее определенным интервалом в течение 12 месяцев.

значений для конкретных стадий фиброза; точность метода снижается у тучных людей, а также при наличии некровоспалительных изменений умеренной или тяжелой степени, правосторонней сердечной недостаточности и в связи с приемом пищи. Исследование невозможно провести при асците, и оно противопоказано беременным женщинам. Данные об использовании этого метода у детей ограничены, и для его выполнения требуются специальные зонды.

Данных об информативности НИТ у лиц с коинфекцией ВГВ/ВИЧ мало, но, скорее всего, она существенно не отличается от таковой у лиц с моноинфекцией ВГВ.

Ценности и предпочтения

Группа по разработке рекомендаций понимала, что для пациента тест APRI будет приемлемым, так как он требует только флеботомии, которая является доступной рутинной процедурой и может проводиться персоналом, не имеющим специальной подготовки. Динамическая эластография (FibroScan) также относится к неинвазивным методам, исследование занимает менее 10 минут, его можно выполнить амбулаторно или где-либо на уровне общины, и медицинский персонал легко обучить технике его проведения. Ограничивают использование динамической эластографии следующие факторы: высокая стоимость оборудования, необходимость профилактического обслуживания и ремонта, регулярного обслуживания/повторной калибровки, нехватка обученных операторов, а также отсутствие подтвержденных во многих исследованиях пороговых значений для конкретных стадий фиброза.

Соображения по поводу ресурсов

Определяющим критерием для рекомендации использовать APRI в качестве предпочтительного теста была более низкая стоимость этого НИТ (анализ крови), по сравнению с динамической эластографией. Даже в СНСУД исследование крови, необходимое для расчета индекса APRI, является рутинной процедурой в большинстве лечебно-профилактических учреждений и стоит недорого (меньше нескольких долларов каждое). Кроме того, результаты APRI-теста, в котором для диагностики цирроза используется высокое пороговое значение (>2 у взрослых), относительно просто интерпретировать. Вопрос цены рассматривался в отношении системы ФиброТест. Эта тест-система запатентована, и, следовательно, стоит дорого (примерно 73 долл. США в расчете на одно определение); во Франции она может использоваться только в сертифицированной лаборатории или же образцы должны обрабатываться в централизованной лаборатории.

В отличие от APRI, стоимость приобретения, эксплуатации и обслуживания (требует регулярного обслуживания/повторной калибровки) такого аппарата для динамической эластографии, как FibroScan, высокая (цена аппарата 50 000 долл. США или 34 000 долл. США для портативного варианта), и ежегодное обслуживание обходится в 8500 долл. США. Однако стоимость расходных материалов для FibroScan минимальная, и в некоторых местах одно исследование может стоить менее 10 долл. США. Исследование должен проводить обученный оператор, а для интерпретации результатов необходимо понимание показаний к применению метода и его ограничений, особенно учитывая отсутствие надлежащим образом подтвержденных пороговых значений для определенных стадий фиброза. Однако процесс обучения относительно прост, а расхождения результатов повторных наблюдений, полученных одним оператором или разными операторами, невелики (81). При проведении исследования у детей и у лиц с индексом массы тела >30 кг/м² для аппарата FibroScan требуются специальные датчики. По этим причинам динамическая эластография и тест-система ФиброТест были признаны менее пригодными для использования в большинстве СНСУД.

Ликвидация пробелов в исследованиях

- Провести сравнительные оценки использования НИТ (таких, как APRI, FIB-4, динамическая эластография и другие методы измерения эластичности, например, ARFI) для выявления лиц с циррозом и продвинутой стадией фиброза (требующих лечения), а также лиц с минимальными признаками болезни (не требующих лечения) в условиях высокой распространенности ВГВ и ограниченных ресурсов.
- Оценить информативность НИТ, особенно в популяциях из регионов Африки к югу от Сахары и из Латинской Америки, а также в других, недостаточно обследованных популяциях, включая лиц с коинфекцией ВГВ/ВИЧ и ВГВ/ВГД, беременных женщин, детей и подростков, а также лиц с неалкогольной жировой болезнью печени. Провести исследование эффективности затрат при использовании НИТ в условиях СНСУД.
- Оценить влияние неожиданных обострений (“вспышек”) гепатита и других факторов на диагностическую точность и информативность расчета индекса APRI.
- Установить пороговые значения FIB-4 и подтвердить их обоснованность для диагностики цирроза и выраженного фиброза.

5. РЕКОМЕНДАЦИИ: КОГО ИЗ ЛИЦ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В ЛЕЧИТЬ, А КОГО НЕ ЛЕЧИТЬ

Рекомендации

Кого лечить

- **В приоритетном порядке** лечение следует назначать всем взрослым, подросткам и детям с ХГВ^a и клиническими признаками компенсированного или декомпенсированного цирроза^b (или цирроза, установленного на основе индекса APRI >2 у взрослых), независимо от уровней АЛТ, HBeAg-статуса или уровней ДНК ВГВ. *(Сильная рекомендация, среднее качество доказательств)*
- Лечение рекомендуется взрослым с ХГВ^a без клинических признаков цирроза (или на основе индекса APRI ≤2 у взрослых), но старше 30 лет^c (особенно важно), с постоянно аномальными уровнями АЛТ^{d,e} и при подтвержденном высоком уровне репликации ВГВ (ДНК ВГВ >20 000 МЕ/мл^f), независимо от HBeAg-статуса. *(Сильная рекомендация, среднее качество доказательств)*
 - › В условиях, когда определение ДНК ВГВ недоступно: Можно рассмотреть назначение лечения, основываясь только на постоянно аномальных уровнях АЛТе, независимо от HBeAg-статуса. *(Условная рекомендация, низкое качество доказательств)*

Существующие рекомендации для лиц с коинфекцией ВГВ/ВИЧ¹:

- При коинфекции ВГВ/ВИЧ АРТ следует назначать всем тем, у кого имеются доказательства тяжелого хронического заболевания печени^b, независимо от количества клеток CD4; а также всем при количестве CD4 ≤500 клеток/мм³, независимо от стадии заболевания печени. *(Сильная рекомендация, низкое качество доказательств)*

¹ Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции. Рекомендации с позиции общественного здравоохранения, июнь 2013 г. (обновленный перевод, апрель 2014 г.). Женева, Швейцария: Всемирная организация здравоохранения; 2013. Эти рекомендации обновлены в 2015 г.^a

Кого не лечить, но продолжать наблюдать

- Противовирусная терапия не рекомендуется, и ее можно отложить у лиц без клинических признаков цирроза^b (или на основе индекса APRI ≤2 у взрослых), и при постоянно нормальных уровнях АЛТ и низких уровнях репликации ВГВ (ДНК ВГВ <2000 МЕ/мл^f), независимо от HBeAg-статуса или возраста. *(Сильная рекомендация, низкое качество доказательств)*
 - › В условиях, когда определение ДНК ВГВ недоступно: Лечение можно отложить у HBeAg-позитивных лиц в возрасте 30 лет или моложе и при постоянно нормальных уровнях АЛТ. *(Условная рекомендация, низкое качество доказательств)*
- Мониторинг следует продолжать у всех лиц с ХГВ, но особенно у тех, кто в данный момент не соответствует указанным выше критериям (кого лечить, а кого не лечить), для определения показаний к назначению противовирусной терапии в будущем, чтобы предупредить прогрессирование болезни печени. К ним относятся:
 - лица без цирроза в возрасте 30 лет или моложе, при уровнях ДНК ВГВ >20 000 МЕ/мл^f, но с постоянно нормальными уровнями АЛТ;

- НВеAg-негативные лица без цирроза в возрасте 30 лет или моложе, при колебаниях уровней ДНК ВГВ между 2000 и 20 000 МЕ/мл или у кого периодически определяются аномальные уровни АЛТ^{4,5};
 - > В условиях, когда определение ДНК ВГВ недоступно: Лица без цирроза в возрасте 30 лет или моложе с постоянно нормальными уровнями АЛТ, независимо от НВеAg-статуса.

⁴ Определяется как персистенция поверхностного антигена ВГВ (НВеAg) в течение 6 месяцев или более.

⁵ Клинические признаки декомпенсированного цирроза: портальная гипертензия (асцит, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и печеночная энцефалопатия), коагулопатия или печеночная недостаточность (желтуха). Другие клинические признаки продвинутой стадии болезни печени/цирроза могут включать гепатомегалию, спленомегалию, зуд, утомляемость, боль в суставах, ладонную эритему и отеки.

⁶ Возрастное пороговое значение >30 лет не является абсолютным показателем, и некоторые лица моложе 30 лет с ХГВ также могут соответствовать критериям назначения противовирусной терапии.

⁷ У лиц с ХГВ уровни АЛТ подвержены колебаниям, и для определения тенденции необходим длительный мониторинг. Установленные верхние границы нормы для АЛТ – ниже 30 Ед/л у мужчин и ниже 19 Ед/л у женщин (на основе большей чувствительности к гистологическим проявлениям поражения печени, обнаруженной при гепатите С), хотя лабораториям на местах следует использовать свои диапазоны нормальных значений (1). Уровень АЛТ считается стабильно нормальным или аномальным, если полученные значения ниже или выше верхней границы нормы при 3 последовательных измерениях, сделанных с произвольным интервалом в течение 6–12 месяцев, либо с заранее определенным интервалом в течение 12 месяцев..

⁸ В условиях, когда определение ДНК ВГВ недоступно, необходимо исключить другие распространенные причины постоянно повышенных уровней АЛТ (например, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия и жировое перерождение печени).

⁹ ВОЗ установила международные стандарты для обозначения концентрации ДНК ВГВ. Для сопоставимости данных уровни ДНК ВГВ в сыворотке должны быть выражены в МЕ/мл; для оценки эффективности противовирусной терапии у одного и того же пациента следует использовать один и тот же метод. В рекомендациях все значения ДНК ВГВ даются в МЕ/мл; значения, представленные как количество копий в мл, конвертированы в МЕ/мл с использованием коэффициента 5 (10 000 копий/мл = 2000 МЕ/мл; 100 000 копий/мл = 20 000 МЕ/мл; 1 миллион копий/мл = 200 000 МЕ/мл) (2).

В ряде случаев показаниями для лечения могут быть такие внепеченочные проявления гепатита В, как гломерулонефрит или васкулит.

ВСТАВКА 5.1 Ключевые моменты исходной оценки лиц с ХГВ до лечения

Оценка тяжести заболевания печени должна включать изучение анамнеза, физикальное обследование, в том числе на наличие гепатомегалии и спленомегалии, а также измерение уровней АЛТ, АСТ, ЩФ и общего билирубина; общий клинический анализ крови, включая подсчет тромбоцитов и лейкоцитов. Уровень АСТ и количество тромбоцитов позволяют рассчитать индекс APRI для определения стадии заболевания печени. Синтетическую функцию печени следует оценивать путем определения сывороточного альбумина и протромбинового времени или с помощью международного нормализованного отношения (МНО). Необходимо также задать пациентам вопросы о симптомах^а заболевания печени, хотя следует признать, что даже на поздней стадии болезнь может протекать бессимптомно.

Оценка уровня вирусной репликации: используется количественное определение ДНК ВГВ в сыворотке (*там, где определение ДНК ВГВ доступно*), определение HBeAg и серологического статуса по анти-HBe.

Оценка наличия сопутствующих заболеваний: выявление других заболеваний, в том числе коинфекции ВИЧ, ВГС или ВГД, нарушения толерантности к глюкозе, дислипидемии, неалкогольной жировой болезни печени, алкогольного поражения печени, перегрузки железом и вызванного лекарственными средствами или токсинами повреждения печени. Все лица с циррозом должны пройти скрининг на ГЦК. Кроме того, необходимо изучить семейный анамнез на предмет ГЦК и анамнез в отношении приема лекарственных препаратов.

Профилактические мероприятия: скрининг на HBeAg одновременно с вакцинацией против ВГВ не имеющих иммунитета членов семьи и половых партнеров, а также другие общие меры для снижения риска передачи ВГВ (*см. также главу 10.3: Профилактика передачи ВГВ-инфекции*).

Консультирование по вопросам образа жизни: оценка уровня потребления алкоголя и рекомендации по изменению образа жизни, включая сокращение потребления алкоголя (скрининг для выявления употребления алкоголя, табака и других психоактивных веществ [разработанный ВОЗ пакет ASSIST] (3), соблюдение режима питания и физической активности. Кроме того, следует рассмотреть вакцинацию против гепатита А (*см. также главу 10.3: Меры по замедлению прогрессирования болезни у лиц с хроническим гепатитом В*).

Подготовка к началу лечения. Пациентов следует проконсультировать относительно показаний для проведения лечения (в том числе вероятных преимуществ и побочных эффектов); необходимости долгосрочного лечения и готовности следовать ему, а также необходимости наблюдения как во время лечения, так и в отсутствие лечения. Следует разъяснить значение абсолютной приверженности лечению как для его эффективности, так и для снижения риска развития лекарственной устойчивости; проинформировать о том, что внезапное прерывание лечения может ускорить развитие острой печеночной недостаточности, а также ознакомить с финансовыми аспектами терапии.

Измерение исходных показателей функции почек^б и оценку исходного риска развития дисфункции почек^с следует проводить у всех лиц перед началом противовирусного лечения (*см. также главу 9.2: Мониторинг токсичности тенофовира и энтекавира*).

^а Са Клинические признаки декомпенсированного цирроза: портальная гипертензия (асцит, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и печеночная энцефалопатия), коагулопатия или печеночная недостаточность (желтуха). Другие клинические признаки выраженного заболевания печени/цирроза могут включать гепатомегалию, спленомегалию, зуд, утомляемость, боль в суставах, ладонную эритему и отеки.

^б Измерение исходных показателей функции почек включает: определение уровней сывороточного креатинина и расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) по формуле Кокрофта–Голта (КГ) или формуле модифицированной диеты при заболевании почек (MDRD). Калькулятор доступен онлайн по адресу <http://nephron>. У детей можно использовать формулу Шварца или аналогичную формулу: <http://nephron.com/bedsidepednsc.cgi>.

Формула КГ: $\text{рСКФ} = (140 - \text{возраст}) \times (\text{масса тела в кг}) \times 0,85 \text{ (если женщина)} / (72 \times \text{Кр в мг\%})$

Формула MDRD: $\text{рСКФ} = 175 \times \text{сывороточный Кр} - 1,154 \times \text{возраст} - 0,203 \times 1,212 \text{ (если пациент негроидной расы)} \times 0,742 \text{ (если женщина)}$

При оценке СКФ на основе этих формул степень почечной дисфункции может недооцениваться, если масса тела ниже возрастных и гендерных стандартов, что часто наблюдается у лиц с ВИЧ-инфекцией (1).

^с К факторам, ассоциирующимся с повышенным риском нарушения функции почек, относятся: декомпенсированный цирроз, КлКр <50 мл/мин, пожилой возраст, индекс массы тела (ИМТ) <18,5 кг/м² (или масса тела <50 кг), плохо контролируемая гипертензия, протеинурия, неконтролируемый диабет, активная стадия гломерулонефрита, одновременное использование нефротоксичных лекарственных препаратов или усиленных ингибиторов протеазы (ИП) для лечения ВИЧ-инфекции и трансплантация паренхиматозных органов.

5.1. Общая информация

Естественное течение хронической ВГВ-инфекции отличается динамичностью и сложностью. Заболевание развивается нелинейно, проходя через несколько распознаваемых фаз, которые имеют разную продолжительность и не обязательно протекают последовательно (см. также главу 3.4: *Естественное течение ХГВ и таблицу 3.1*). Спектр проявлений болезни, сопровождающих ХГВ, различный. У некоторых людей ХГВ протекает в неактивной форме и не приводит к значительному поражению печени. У других (приблизительно 10–30%) он может быть причиной прогрессирующего фиброза печени, приводящего к циррозу и терминальной стадии болезни печени, а также значительно повышать риск развития ГЦК, как правило, через много лет после первичной инфекции. Понимание естественного течения и фаз хронической инфекции важно для принятия информированных решений о том, кому необходимо противовирусное лечение, и когда лечение можно отложить.

Целью лечения является предупреждение неблагоприятных исходов ХГВ. Решение о назначении противовирусного лечения обычно принимается на основе результатов комбинированной оценки стадии болезни печени. Оценивают клинические признаки, гистологию печени (там, где возможно) и все чаще результаты НИТ (исследовании крови или ультразвуковое исследование) при одновременном определении уровней АЛТ и ДНК ВГВ в сыворотке. Принятие решения о лечении, как правило, не вызывает сомнений при наличии угрожающего жизни или тяжелого заболевания печени (например, при острой печеночной недостаточности и компенсированном или декомпенсированном циррозе, а также признаках перехода печеночной недостаточности из острой стадии в хроническую). Решение о лечении лиц, у которых еще не наблюдается прогрессирование в стадию цирроза, также принимают на основе уровней АЛТ и ДНК ВГВ. Однако не у всех лиц уровни АЛТ и ДНК ВГВ будут повышены. Например, во время фазы иммунной толерантности будут определяться высокие уровни ДНК ВГВ и низкие или нормальные уровни АЛТ при слабо выраженных признаках воспаления в печени или прогрессирования фиброза. Позднее (во время иммуноактивной фазы) уровни ДНК ВГВ будут низкими, а уровни АЛТ повышенными при значительно более высоком риске прогрессирования фиброза. Важно, чтобы противовирусное лечение было ориентировано на активные фазы ХГВ, когда риск развития фиброза самый высокий. С другой стороны, следует выявить лиц с минимальными признаками фиброза и низким риском прогрессирования ХГВ, так как им не требуется противовирусная терапия. В проспективных исследованиях идентифицирован ряд предикторов прогрессирования поражения печени, связанного с ВГВ-инфекцией, в том числе риска цирроза и ГЦК, а также возможного обострения ХГВ. К ним относятся: возраст, пол, уровни АЛТ в сыворотке крови, факторы, связанные с вирусом (в том числе продолжающаяся репликация ВГВ, определяемая по уровню ДНК ВГВ в сыворотке, генотип ВГВ и мутации в области *pre-core* и промоторе гена *core*), ГЦК в семейном анамнезе, а также такие кофакторы, как употребление алкоголя, ВИЧ-инфекция и диабет.

5.2. Резюме доказательств

Вопрос: Цель обзора доказательств была двоякой: (а) определить, какие факторы/тесты позволяют наилучшим образом выявить среди HBsAg-положительных лиц тех, кто входит в группы наиболее высокого, а также очень низкого риска прогрессирования заболевания; и (б) определить, с помощью каких факторов/тестов можно наилучшим образом выявлять лиц, получающих наибольшую и наименьшую

пользу от лечения, среди тех, кто имеет доступ к тестированию ДНК ВГВ, и среди тех, кто его не имеет. Возможные исходные прогностические факторы и критерии стратификации включали: возраст (>40 или >30 лет vs. <40 или <30 лет); цирроз (компенсированный или декомпенсированный)/фиброз [стадии METAVIR 1–3]) vs. отсутствие цирроза или фиброза; уровень АЛТ (в 2 или 5 раз выше ВГН или выше ВГН по сравнению с нормальным уровнем); и уровень ДНК ВГВ (любой положительный результат или >2000 МЕ/мл или >20 000 МЕ/мл по сравнению с неопределяемым уровнем). К основным исходам относились: смертность и заболеваемость в связи с поражением печени (фиброз, цирроз, терминальная стадия заболевания печени, ГЦК) и прогрессирование болезни печени (см. веб-приложение 2: SR55a и 5b).

Выявление лиц с самым высоким и очень низким риском прогрессирования

Мы проанализировали обширную доказательную базу, включая систематический обзор (см. веб-приложение 2: SR5a), в который вошли данные из предыдущего систематического обзора (4) и 22 обсервационных исследований [4 крупных популяционных проспективных когортных исследования (5–14), 11 проспективных когортных исследований (15–25) и 7 ретроспективных когортных исследований (26–32)]. Из 22 первичных включенных исследований большинство было проведено в Азии (6–9,11,17–19,22,24,32–37), 4 – в Европе (23,26,28,29), 2 – в Северной Америке (5,14) и одно – на Среднем (Ближнем) Востоке (21). Популяции, проанализированные в этих исследованиях, включали HBeAg-позитивных, HBeAg-негативных лиц и лиц с коинфекцией ВИЧ (см. веб-приложение 2: SR5a и 5b). Проведенный затем систематический обзор (см. веб-приложение 2: SR5b) обсервационных исследований (17,18,20–23,35,39–43) позволил установить пороговые значения концентраций ДНК ВГВ и уровней АЛТ и предполагаемый возраст реактивации у лиц с разными фазами ХГВ: HBeAg-позитивные (стадия иммунной толерантности и стадия иммунной активности) или HBeAg-негативные (стадия иммунного ускользания).

Популяционные исследования и когорта REVEAL-HBV

Группа по разработке рекомендаций пришла к заключению, что данные, полученные в 4 крупных популяционных проспективных когортных исследованиях, проведенных на Тайване, в Китае, в Корее и на Аляске (5–7,37), обеспечили доказательства наиболее высокого качества, касающиеся прогностических факторов прогрессирования заболевания (5–7,10,12,14). В частности, в крупном популяционном проспективном обсервационном исследовании, проведенном в 7 городах Тайваня (когорта REVEAL-HBV, 23 820 участников в возрасте от 30 до 65 лет, включенных в исследование между 1991 и 1992 гг.), получены наиболее убедительные доказательства, основанные на высококачественных данных, относящихся к важным для пациента исходам (ГЦК, цирроз печени и смерть от заболевания печени). Также выявлена связь исходов с полом, возрастом, уровнями и пороговыми значениями ДНК ВГВ и АЛТ, HBeAg-позитивностью, семейным анамнезом и сочетанием этих переменных (8–10,12,13,15).

Для такого исхода, как ГЦК, в когорте REVEAL-HBV получены надежные доказательства значительного повышения риска ГЦК, ассоциирующегося со следующими факторами: мужской пол, возраст старше 40 лет, исходные концентрации ДНК ВГВ >10 000 копий/мл (>2000 МЕ/мл), исходный уровень АЛТ выше 45 Ед/л, HBeAg-позитивность, ГЦК в семейном анамнезе, а также с сочетаниями этих факторов (табл. 5.1). Постоянное линейное увеличение заболеваемости ГЦК при исходной концентрации ДНК ВГВ >10 000 копий/мл (>2000 Ед/мл) также обнаружено у HBeAg-негативных лиц, независимо от наличия

цирроза и нормального или аномального уровня АЛТ (8,12). В 5 из 11 других проспективных когортных исследований получены дополнительные данные о важных для пациента исходах (16,21,23–25) и продемонстрирован устойчиво повышенный риск неблагоприятных исходов, связанных с заболеванием печени, у лиц мужского пола, в более старшем возрасте и при повышенных уровнях ДНК ВГВ и АЛТ.

Исход цирроза/выраженного фиброза: В популяционных проспективных исследованиях, проведенных на Аляске (5,14) и в Европе (44), у лиц с постоянно нормальными уровнями сывороточной АЛТ уровни ДНК ВГВ, не превышающие 20 000 МЕ/мл (100 000 копий/мл), ассоциировались с низкой вероятностью продвинутой стадии фиброза. И наоборот, уровень ДНК ВГВ >200 000 МЕ/мл (1 миллион копий/мл) значимо ассоциировался с гистологически подтвержденной более поздней стадией болезни печени (по сравнению с уровнем <2000 МЕ/мл). Пороговые значения 2000–20 000 и 20 000–200 000 МЕ/мл не были значимо ассоциированы с тяжелой степенью фиброза (44). В когортном исследовании, проведенном на Тайване (24), также показано, что постоянно нормальные уровни АЛТ ассоциировались с благоприятным отдаленным прогнозом. И напротив, уровень АЛТ, по меньшей мере вдвое превышающий ВГН при последующем наблюдении, ассоциировался с повышенным риском цирроза.

Результаты систематического обзора (см. веб-приложение 2: SR5b) данных, относящихся к лицам с различными фазами ХГВ, показали следующее. В одном исследовании (17) среди *НВеАg-позитивных лиц*^a возраст старше 40 лет и уровни АЛТ, в 5 раз превышающие ВГН (по сравнению с превышением ВГН менее чем в 2 раза), были значимыми независимыми предикторами реактивации в будущем (у лиц с сероконверсией от НВеАg-позитивности в анти-НВе-статус). Среди *НВеАg-негативных неактивных носителей*^b (18,20–23,25) уровни ДНК ВГВ, превышающие пороговое значение и варьирующие в диапазоне от 4200 до 20 000 МЕ/л, были значимыми независимыми предикторами активного гепатита в будущем; и уровень ДНК ВГВ, превышающий 20 000 МЕ/л, был предиктором текущего фиброза у НВеАg-негативных лиц в фазе иммунного ускользания^c (23,38–40). Данные о пороговых значениях для АЛТ и возраста были противоречивыми или непоследовательными.

^a Фаза инфекции с высокой репликативной активностью вируса наблюдается у людей, инфицированных при рождении или в раннем детстве.

^b Фаза низкой репликативной активности вируса при ХГВ, характеризующаяся НВеАg-негативностью, анти-НВе-позитивностью, нормальными уровнями АЛТ и концентрациями ДНК ВГВ ниже 2000 МЕ/мл.

^c НВеАg-негативное, но анти-НВе-позитивное заболевание с различными уровнями репликации ВГВ и повреждений печени.

ТАБЛИЦА 5.1 Когорта REVEAL-HBV: число новых случаев гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) через 11,4 года в соответствии с уровнем ДНК ВГВ, HBeAg-статусом и уровнем АЛТ при включении в исследование (8))

Характеристика участников	Частота новых случаев ГЦК (на 100 000 человеко-лет)	Скорректированный ОР (95% ДИ)
Пол		
Женщины	178	Контрольное значение
Мужчины	530	3,0 (2,0–4,5)
Возраст (годы)		
30–39	111	Контрольное значение
40–49	399	3,6 (2,0–6,4)
50–59	566	5,1 (2,0–8,9)
>60	901	8,3 (4,6–15,0)
Исходный уровень ДНК ВГВ (копий/мл)^a		
<300	108	Контрольное значение ^b
300–9999	111	Не значимо
10 000–99 999	297	2,7 (1,3–5,6)
100 000–999 999	962	8,9 (4,6–17,5)
>1 million	1152	10,7 (5,7–20,1)
Исходный уровень АЛТ (Ед/л)		
<45	337	Контрольное значение
>45	1342	4,1 (2,8–6,0)
HBeAg-серостатус		
HBeAg-негативный	264	Контрольное значение
HBeAg-позитивный	1130	4,3 (3,2–5,9)

ОР - относительный риск, ДИ - доверительный интервал

^a 1 МЕ/мл = 5,3 копий/мл; 2000 МЕ/мл = 10 000 копий/мл; 20 000 МЕ/мл = 100 000 копий/мл; 200 000 МЕ/мл = 1 000 000 копий/мл

^b Кумулятивный процент новых случаев ГЦК через 11,4 года, соответствующий уровню ДНК ВГВ: <300 копий/мл (неопределяемый) – 1,3%; 300–9999 копий/мл – 1,37%; 10 000–99 999 копий/мл – 3,57%; 100 000–999 999 копий/мл – 12,17%; >1 миллиона копий/мл – 14,89%.

В целом, качество доказательств, полученных в популяционных исследованиях для таких исходов, как смертность и ГЦК, было оценено в диапазоне от среднего до высокого, а для цирроза или фиброза печени – как низкое. Низкая оценка объясняется в основном неточностью данных из-за небольшого числа таких исходов и использованием для диагностики клинических критериев и/или ультразвукового исследования (без биопсии печени), которое характеризуется высокой специфичностью, но низкой чувствительностью при выявлении цирроза. Качество доказательств в других исследованиях колебалось от низкого до умеренного. Таким образом, имеются оговорки по поводу обобщаемости доказательств. Отсутствовали данные когортных исследований, проведенных в Африке к югу от Сахары и в Латинской Америке, а данные из исследования REVEAL не могут быть применены к лицам, инфицированным во взрослом возрасте, лицам в возрасте <30 лет или >65 лет и тем, кто инфицирован генотипами ВГВ, не относящимся к В или С. Кроме того, не проводилось исследований среди беременных женщин, детей или подростков с ХГВ.

Коинфекция ВГВ/ВИЧ

Имеются ограниченные данные об исходах у лиц с коинфекцией ВГВ/ВИЧ (большинство из них получали АРТ), основанные на результатах одного ретроспективного когортного исследования (45). Такие показатели, как исходное число CD4 ниже 200 клеток/мм³, повышенный уровень АЛТ при начальной оценке или в период последующего наблюдения, а также общая продолжительность времени, в течение которого уровень ДНК ВГВ был определяемым, ассоциировались с повышенным риском тяжелой болезни печени. Качество доказательств оценивалось как низкое, в основном из-за ретроспективного дизайна исследования.

Преимущества лечения для лиц с продвинутой стадией болезни печени

Еще в одном систематическом обзоре (см. веб-приложение 2:SR5c) рассматривали 4 исследования, в которых изучали влияние лечения у лиц с продвинутой стадией болезни печени (компенсированный и декомпенсированный цирроз и фиброз различной степени) (46–49). При длительной терапии ламивудином частота новых случаев печеночной недостаточности и риск ГЦК уменьшались на 55% (46). В обсервационном когортном исследовании у пациентов, получавших энтекавир, на 50–70% был снижен риск всех клинических исходов, включая ГЦК, смерть от болезни печени и от всех причин (сравнение проводили с исторической когортой не получавших лечения лиц с циррозом) (48). Влияние лечения тенофовиром изучали в расширенном испытании с открытой меткой и проведением биопсии в начале исследования и через 5 лет. За 5-летний период лечения произошло существенное увеличение (по сравнению с исходным уровнем) доли лиц со слабо выраженными некровоспалительными изменениями или их отсутствием (с 8 до 80%) и доли лиц без фиброза или с фиброзом низкой степени (с 39 до 63%). В целом, имеются доказательства (с уровнем качества от среднего до низкого) пользы противовирусной терапии для пациентов с компенсированным или декомпенсированным циррозом.

5.3. Обоснование рекомендаций

Соотношение преимуществ и рисков

Группа по разработке рекомендаций провела общую оценку преимуществ и рисков назначения противовирусной терапии на разных стадиях заболевания печени при гепатите В, сопоставив потенциальные преимущества в отношении клинических исходов и необходимость соблюдения в течение длительного времени режима приема АН, а также возможные риски в связи с развитием устойчивости к препаратам и их токсичностью. По мнению группы по разработке рекомендаций, приоритетом является срочное назначение противовирусного лечения лицам с угрожающим жизни заболеванием печени (декомпенсированный цирроз) и компенсированным циррозом, диагностированными либо по клиническим признакам, либо по результатам НИТ (индекс APRI с одним высоким пороговым значением >2 для цирроза у взрослых), независимо от уровней АЛТ и ДНК ВГВ. Имелось несколько причин для такой рекомендации:

1. У этих людей риск развития угрожающих жизни осложнений болезни печени (смерть, острая печеночная недостаточность, внезапные обострения – “вспышки” [напр., резкий подъем АЛТ с желтухой и/или коагулопатией]/реактивация или ГЦК) значительно выше, чем у лиц без цирроза. Исходя из этого, они должны получать лечение для предупреждения подобных клинических проявлений в будущем и стабилизации течения болезни, даже если уровень ДНК ВГВ низкий или неопределяемый.
2. Т2. Имеются данные о том, что противовирусное лечение вдвое сокращает риск прогрессирования болезни (включая печеночную недостаточность, ГЦК или вызванную болезнью печени смерть) и в отдаленной перспективе может привести к регрессу фиброза и цирроза. Следовательно, целенаправленное лечение лиц с циррозом может быть также эффективным вложением ресурсов.
3. Лечение АН можно без опасений назначать даже лицам с декомпенсированным циррозом.
4. В условиях, когда возможным выбором лечения является пересадка печени, подавление репликации ДНК ВГВ также будет снижать риск рецидива гепатита В после пересадки.

Выбор пороговых значений для уровней ДНК ВГВ, АЛТ и возраста: В когорте лиц с заболеванием, не прогрессирующим в цирроз (индекс APRI ≤ 2 у взрослых), группа по разработке рекомендаций советует целенаправленно лечить тех, у кого имеется наиболее высокий риск прогрессирования, установленный на основе постоянно аномальной АЛТ и уровнях ДНК ВГВ $>20\,000$ МЕ/мл (особенно в возрасте старше 30 лет), независимо от HBeAg-статуса. Рекомендуемые пороговые значения были получены на основе убедительных данных из крупных популяционных когортных исследований, в которых показано, что у людей в возрасте старше 30 лет с постоянно аномальными уровнями АЛТ^б и доказанной продолжающейся репликацией ВГВ (уровень ДНК ВГВ превышает $20\,000$ МЕ/мл) повышен риск ГЦК и цирроза печени. Однако группа по разработке рекомендаций признала, что существует неопределенность в отношении конкретных пороговых значений для возраста, уровней ДНК ВГВ и сывороточной АЛТ при выявлении лиц со значительным фиброзом и/или признаками некрвоспалительного процесса. Уровень АЛТ, который считается нормальным или аномальным, также будет варьировать в зависимости от диапазона референс-значений, принятых в лабораториях на местах. Однако критерии для выбора ВГН уровня АЛТ были изменены, и пороговые значения снижены (<30 Ед/л для мужчин и

^б У лиц с ХГВ уровни АЛТ подвержены колебаниям, и для определения тенденции необходим длительный мониторинг. Установленные верхние границы нормы для АЛТ – ниже 30 Ед/л у мужчин и ниже 19 Ед/л у женщин, хотя лабораториям на местах следует использовать свои диапазоны нормальных значений. Уровень АЛТ считается стабильно нормальным или аномальным, если полученные значения ниже или выше верхней границы нормы при 3 последовательных измерениях, сделанных с произвольным интервалом в течение 6–12 месяцев, либо с заранее определенным интервалом в течение 12 месяцев.

<19 Ед/л для женщин) на основании исследований, в которых показано, что у некоторых лиц с ХГВ с признаками фиброза и воспаления, выявленными при биопсии, уровни АЛТ находятся в пределах нормы (1). Доказательства, что возраст является прогностическим фактором прогрессирования болезни, также противоречивы. Порог >30 лет использовали с учетом того, что большинство представленных данных (поддерживающих более высокий возрастной порог >40 лет) были получены в популяциях из Азии и Европы, и существует риск развития ГЦК в более молодом возрасте у жителей Африки к югу от Сахары, где наблюдается высокое бремя ХГВ. Возрастной порог в 30 лет не категоричен, и некоторые лица с ХГВ в возрасте 30 лет или моложе будут соответствовать критериям назначения противовирусной терапии при стабильно аномальных уровнях АЛТ и уровнях ДНК ВГВ >20 000 МЕ/мл. Иногда показаниями для лечения могут быть внепеченочные проявления гепатита В, в том числе гломерулонефрит или васкулит.

Лечение не рекомендовано лицам с минимальными признаками болезни печени или фиброза, а также с низким риском прогрессирования до стадии цирроза или ГЦК, выявленным на основе постоянно нормальных уровней АЛТ, низких уровней репликации ВГВ (<2000 МЕ/мл) и индекса APRI ≤ 2 , поскольку потенциальный риск, связанный с продолжительной противовирусной терапией, перевешивает ее преимущества. Проведение долгосрочного мониторинга у таких лиц является важным и обсуждается далее в главе 9.1.

В условиях, когда определение ДНК ВГВ недоступно: Группа по разработке рекомендаций признала трудности выявления цирроза или умеренного фиброза у лиц без клинически выраженных признаков хронического заболевания печени и его осложнений. В СНСУД доступность метода определения уровней ДНК ВГВ или возможности для диагностики фиброза крайне ограничены. Это означает, что решения о начале лечения будут приниматься только на основе клинических проявлений, результатов НИТ и уровней сывороточной АЛТ. В таких условиях решения о начале будут недостаточно обоснованными и могут привести либо к задержке назначения лечения лицам с прогрессирующим заболеванием печени и возможным ухудшением состояния, либо к преждевременному назначению лечения тем, кто в нем не нуждается. Признается, что НИТ, в том числе APRI и динамическая эластография, обладают низким ППЗ для выявления лиц с циррозом и позволяют идентифицировать менее 50% из них. Группа по разработке рекомендаций признала, что в условиях, когда определение уровней ДНК ВГВ недоступно, требуются простые критерии для определения, кого из лиц без признаков цирроза печени лечить, а кого не лечить (опираясь на клинические критерии или индекс APRI >2 у взрослых).

В целом, крайне ограниченная доказательная база не позволяла дать рекомендации для условий, в которых невозможно определение уровней ДНК ВГВ. В связи с этим были сформулированы две условных рекомендации, основанные, главным образом, на мнении экспертов. Во-первых, необходимо начинать лечение у людей с постоянно отклоняющимися от нормы уровнями АЛТ (независимо от HBeAg-статуса), но только в тех случаях, когда можно исключить другие распространенные причины подобных отклонений (например, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия и жировая дегенерация печени). Наоборот, не рекомендуется начинать лечение у HBeAg-негативных лиц моложе 30 лет без признаков цирроза и с постоянно нормальными уровнями АЛТ. Признано, что существует ряд других категорий лиц с ХГВ, которые не отвечают критериям начала или отсрочки лечения; им также потребуются постоянные мониторинг и наблюдение. Никаких конкретных рекомендаций не сделано относительно показаний для назначения лечения детям, и у детей индекс APRI не оценивался.

^c Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach – Second edition. Geneva: World Health Organization; 2016 June. (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf?ua=1), по состоянию на 30 августа 2016 г.); на английском языке, перевод на русский язык находится в процессе подготовки.

Данные рекомендации согласуются с существующими рекомендациями по ведению лиц с коинфекцией ВГВ/ВИЧ из сводного руководства ВОЗ 2013 г. по использованию АРВ-препаратов (50): АРТ следует назначать всем лицам с признаками тяжелого заболевания печени, независимо от количества клеток CD4, и начинать АРТ у всех лиц с количеством CD4 <500 клеток/мм³, независимо от стадии заболевания печени. Эти рекомендации будут обновлены в 2015 г.^c

Ценности и предпочтения

Можно без опасений назначать противовирусное лечение лицам с циррозом или с поздними стадиями болезни печени; оно эффективно и обычно безопасно. В главе 9.2 обсуждаются исходная оценка и непрерывный мониторинг функции почек при ее нарушении у лиц, получающих противовирусные препараты (тенофовир или энтекавир).

Соображения по поводу ресурсов

Целенаправленная противовирусная терапия у лиц с циррозом или самым высоким риском развития цирроза – наиболее экономически эффективное использование ресурсов. Первоначальная оценка должна включать определение стадии болезни печени по результатам НИТ (например, APRI) и выраженности некрвоспалительного процесса в печени на основе исследования печеночных ферментов, измерение концентрации ДНК ВГВ, а также выявление коинфекции ВГД, ВГС или ВИЧ. В СНСУД возможности для оценки всех этих прогностических факторов, особенно уровней ДНК ВГВ, крайне ограничены. Измерения, обычно доступные в условиях ограниченных ресурсов, – это определение уровня АСТ и количества тромбоцитов (для расчета индекса APRI). Определение серологического статуса в отношении HBeAg и уровней ДНК ВГВ доступны в гораздо меньшей степени. Также признается, что НИТ, в том числе APRI и динамическая эластография, обладают низким ППЗ для выявления лиц с циррозом и не позволяют дать количественную оценку значимых некрвоспалительных изменений.

В целом, ежегодные затраты на лечение генерической формой тенофовира относительно низкие, хотя в СНСУД существует разброс цен (см. главу 12: *Рекомендации по реализации национальных программ*). Кроме того, длительное лечение тенофовиром (или энтекавиром) требует наличия клинической и лабораторной инфраструктуры для мониторинга ответа на лечение (определение АЛТ и, где возможно, уровней ДНК ВГВ), а также нефротоксичности. В настоящее время уровень доступа к тестированию ДНК ВГВ в большинстве СНСУД крайне ограничен, и это является основным препятствием для эффективного ведения случаев ХГВ в этих условиях. (См. также главу 9.1: *Мониторинг прогрессирования болезни* и главу 9.2: *Мониторинг токсичности тенофовира и энтекавира*)

Ликвидация пробелов в исследованиях

- Провести продольные когортные исследования, особенно в Африке к югу от Сахары, а также в недостаточно изученных популяциях (дети, молодые взрослые и беременные женщины с ХГВ) для определения прогностических критериев и показаний для начала или отсрочки лечения.
- Провести продольные исследования для дополнительной оценки различных пороговых значений для аномальных уровней АЛТ в различных учреждениях и популяциях, а также определить прогностическую значимость устойчиво нормального уровня АЛТ, несмотря на высокие уровни ДНК ВГВ, у лиц с ХГВ в Африке к югу от Сахары и в Азии.
- Провести сравнительные испытания для оценки абсолютных и относительных преимуществ противовирусной терапии у лиц с различными исходными уровнями ДНК ВГВ в когортных исследованиях с длительным последующим наблюдением.
- Провести оценку отдаленных исходов (заболеваемость и смертность) у лиц с коинфекцией ВГВ/ВИЧ и влияния начала АРТ при различном количестве клеток CD4.

6. РЕКОМЕНДАЦИИ: ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ В

Рекомендации

- Всем взрослым, подросткам и детям в возрасте 12 лет и старше, которым показана противовирусная терапия, рекомендуется назначать аналоги нуклеозидов/нуклеотидов (АН) с высоким барьером лекарственной устойчивости (тенофовир или энтекавир). Для лечения детей в возрасте 2–11 лет рекомендуется использовать энтекавир. *(Сильная рекомендация, среднее качество доказательств)*
- Лечение АН с низким барьером устойчивости (ламивудин, адефовир или телбивудин) может приводить к развитию лекарственной устойчивости и поэтому не рекомендуется. *(Сильная рекомендация, среднее качество доказательств)*

Существующие рекомендации для лиц с коинфекцией ВГВ/ВИЧ¹:

- -коинфицированных ВГВ/ВИЧ взрослых, подростков и детей в возрасте 3 лет или старше в качестве предпочтительного выбора при назначении АРТ рекомендуется тенофовир + ламивудин (или эмтрицитабин) + эфавиренз (комбинированный препарат с фиксированными дозами). *(Сильная рекомендация, среднее качество доказательств)*

¹ Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции. Рекомендации с позиции общественного здравоохранения, июнь 2013 г. (обновленный перевод, апрель 2014 г.). Женева, Швейцария: Всемирная организация здравоохранения, 2013. Эти рекомендации будут обновлены в 2015 г. ²

ВСТАВКА 6.1 Ключевые моменты консультирования и подготовки пациента перед началом терапии

См. также главу 5, вставку 5.1: Ключевые моменты исходной оценки лиц с ХГВ до лечения.

Подготовка к началу лечения: Необходимо проконсультировать пациентов по следующим вопросам: показания для лечения, включая возможные преимущества и побочные эффекты; готовность к прохождению длительного лечения и необходимость посещений для проведения мониторинга как во время лечения, так и после его прекращения; важность соблюдения режима лечения (приверженности) для эффективности терапии и снижения риска развития лекарственной устойчивости; и финансовые последствия.

Примечание: Для терапии аналогами нуклеозидов/нуклеотидов (АН) с высоким барьером устойчивости генотипирование ВГВ и исследование устойчивости не требуются.

Измерение исходных показателей функции почек³ и оценку исходного риска развития почечной недостаточности³ необходимо провести у всех лиц до начала противовирусной терапии (см. главу 9.2: Мониторинг токсичности тенофовира и энтекавира).

³Измерение исходных показателей функции почек включает измерение уровней сывороточного креатинина и определение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) с использованием формулы Кокрофта-Голта (КГ) или формулы модификации диеты при заболевании почек (MDRD). Калькулятор доступен онлайн на сайте <http://nephron.com/cgi-bin/CGSI.cgi>. У детей можно использовать формулу Шварца или аналогичную формулу: <http://nephron.com/besidepedsnic.cgi>.

Формула КГ: рСКФ = $(140 - \text{возраст}) \times (\text{масса тела в кг}) \times 0,85$ (если женщина) / 72 x Кр в мг%

Формула MDRD = рСКФ = $175 \times \text{сывороточный Кр} - 1,154 \times \text{возраст} - 0,203 \times 1,212$ (если пациент негроидной расы) x 0,742 (если женщина)

При расчете СКФ по этим формулам степень дисфункции почек может недооцениваться, если показатель мышечной массы ниже возрастной или гендерной нормы, как это часто наблюдается у лиц с ВИЧ-инфекцией (1).

³ Факторы, ассоциирующиеся с повышенным риском развития дисфункции почек, включают: декомпенсированный цирроз, КлКр <50 мл/мин, пожилой возраст, индекс массы тела (ИМТ) <18,5 кг/м² (или вес тела <50 кг), плохо контролируемая гипертензия, протениурию, неконтролируемый диабет, активный гломерулонефрит, одновременный прием нефротоксичных препаратов или усиленного ингибитора протеазы (ИП) для лечения ВИЧ-инфекции и трансплантацию паренхиматозного органа.

6.1. Общая информация

Результаты лечения ХГВ улучшались на протяжении трех последних десятилетий, сначала благодаря применению ИФН-альфа, а теперь – АН (2) (см. главу 3.8: Противовирусная терапия и таблицу 3.2). На сегодняшний день для лечения ХГВ одобрены и официально разрешены для широкого применения 7 противовирусных агентов: из них 6 АН (ламивудин, адефовир, энтекавир, телбивудин, тенофовир, эмтрицитабин), и ИФН (стандартный и две формы пег-ИФН). Хотя все АН воздействуют на полимеразу ВГВ, они отличаются по механизму действия, а также по фармакокинетике, подавляющей активности и профилям устойчивости. Результатом широкого применения у пациентов с ХГВ таких АН с низким генетическим барьером устойчивости, как ламивудин, стала высокая частота развития устойчивости у лиц, которые получали такое лечение.

Цель противовирусной терапии при ХГВ – уменьшение (или реверсия) некрвоспалительных изменений и фиброза печени, которые ведут к прогрессированию болезни печени, циррозу, декомпенсированному циррозу и печеночной недостаточности, ГЦК и смерти. Однако пока в клинических испытаниях получено мало данных, свидетельствующих об эффективности противовирусной терапии в отношении этих клинических исходов. Таким образом, для оценки эффективности используются суррогатные маркеры результатов долгосрочного лечения. К ним относятся *биохимические показатели* (нормализация уровня сывороточной АЛТ как суррогатный признак разрешения некрвоспалительных поражений печени) и *вирусологические маркеры*: снижение концентрации ДНК ВГВ до неопределяемых уровней в ПЦР-тесте, исчезновение НВеАг или сероконверсия с появлением анти-НВе или реже – исчезновение НВsАг и сероконверсия с появлением анти-НВs.

Хотя АН являются сильнодействующими ингибиторами репликации ДНК ВГВ, их применение приводит к излечению, поскольку противовирусные препараты не могут уничтожить в ядрах гепатоцитов кзкДНК, которая является матрицей для транскрипции вирусной РНК. Следовательно, в настоящее время большинству лиц требуется длительное лечение АН (возможно, на протяжении всей жизни). Терапия ИФН обладает определенными преимуществами, такими, например, как ограниченная продолжительность лечения и, вероятно, более высокая частота элиминации НВsАг. Однако этот препарат менее пригоден в условиях ограниченных ресурсов, так как вводится в виде инъекций, стоит дорого, неудобен в использовании, хуже переносится, и лечение требует тщательного мониторинга. Исходя из этого, в данном руководстве применение ИФН не рассматривается как вариант лечения. Кроме того, ИФН нельзя назначать младенцам до года и беременным женщинам.

6.2. Резюме доказательств

Вопрос: Цель обзора доказательств (см. веб-приложение 2: SRS6a, 6b, 6c и 6d) состояла в оценке эффективности лечения у не получавших ранее нуклеозиды НВеАг-позитивных и НВеАг-негативных взрослых с ХГВ. Сравнивали использование сильнодействующих АН с высоким барьером устойчивости (тенофовир, энтекавир) с препаратами с более низким барьером устойчивости (ламивудин, телбивудин и адефовир). К основным исходам относились: частота нормализации АЛТ, устойчиво неопределяемые уровни ДНК ВГВ, сероконверсия НВеАг, элиминация НВsАг, реверсия стадии фиброза, снижение показателей смертности и частоты тяжелых побочных эффектов и развитие устойчивости к противовирусным препаратам.

ИФН и пег-ИФН в этих рекомендациях не рассматривались, так как их использование в условиях ограниченных ресурсов менее осуществимо. Кроме того, ИФН нельзя назначать лицам с декомпенсированным циррозом, при беременности, лицам с заболеванием щитовидной железы, с психическими заболеваниями, тем, кто получает иммуносупрессивную терапию для лечения сопутствующих заболеваний, и у младенцев в возрасте до года.

Систематические обзоры и сетевой метаанализ

Обзор доказательств включал 7 систематических обзоров (см. веб-приложение 2: SR56a и 6c), основанных на результатах 47 испытаний и 21 когортного исследования, а также 2 дополнительных рандомизированных исследований, в которых проводили следующие сравнения: энтекавир vs. адефовир (3), энтекавир vs. ламивудин (4); энтекавир vs. ламивудин + адефовир (5), тенофовир vs. адефовир (6). Также было изучено 2 систематических обзора, посвященных испытанию препаратов у пациентов с декомпенсированным циррозом, в которых энтекавир сравнивали с ламивудином (7) или с комбинацией ламивудин + адефовир (8), и, кроме того, 12 исследований отдаленной эффективности и безопасности либо энтекавира, либо тенофовира (9–19). Один систематический обзор включал результаты 23 исследований использования тенофовира у лиц с коинфекцией ВГВ/ВИЧ (20); также были изучены опубликованные результаты одного испытания, проведенного с участием детей и/или подростков (21).

В РКИ тенофовир и энтекавир непосредственно не сравнивали, поэтому был также проведен сетевой метаанализ (СМА) (см. веб-приложение 2: SR6b). Он был использован для прямого сравнения и оценки относительной эффективности и ранжирования различных схем противовирусной терапии на основе данных другого систематического обзора результатов всех РКИ и других соответствующих данных (как прямые, так и непрямые сравнения моно- и комбинированной терапии) (6,22–54), использованных при разработке рекомендаций по лечению ХГВ в Национальном институте здоровья и качества медицинской помощи Соединенного Королевства (NICE) (55).

Сравнительные испытания энтекавира и тенофовира (энтекавир vs. адефовир или ламивудин или ламивудин + адефовир; тенофовир vs. адефовир): Систематический обзор эффективности энтекавира по сравнению с адефовиром (3) и энтекавира по сравнению с ламивудином (4) показал, что после 48 и 72 недель наблюдения доля лиц, получавших энтекавир, у которых уровни ДНК ВГВ снизились до неопределяемых, улучшилась гистология печени (среднее качество доказательств) и нормализовались уровни сывороточной АЛТ (низкое качество доказательств) была выше. Еще в одном систематическом обзоре (5), в котором сравнивали энтекавир и комбинацию ламивудина с адефовиром, не обнаружено никаких различий в отношении этих исходов через 96 недель наблюдения, но прием энтекавира повышал вероятность исчезновения HBeAg и сероконверсии в анти-HBe (ОР 2,83; 95% ДИ 1,27–6,33). В одном испытании с участием HBeAg-позитивных лиц (6) показан значимый эффект тенофовира (по сравнению с адефовиром) для подавления репликации ДНК ВГВ (<400 копий/мл) (ОР 5,71; 95% ДИ 3,35–9,73 [73,8% vs. 12,8%]) и нормализации уровней АЛТ (ОР 1,25; 95% ДИ 1,01–1,55) через 48 недель лечения. При последующем наблюдении за участниками этого испытания с открытой меткой, которым была проведена биопсия в начале исследования и через 5 лет, в 51% случаев обнаружена регрессия фиброза, а у 76% лиц с циррозом в начале исследования он впоследствии не был обнаружен.

Сетевой метаанализ: Сетевой метаанализ (СМА) (см. веб-приложение 2: SR6c) включал в общей сложности 21 РКИ с попарным сравнением (участвовали 5073 HBeAg-положительных лиц, не принимавших ранее нуклеозиды) и 16 сравнительных испытаний (участвовали 2604 HBeAg-негативных лиц, не принимавших ранее нуклеозиды). СМА полученных в РКИ данных показал, что к концу первого года лечения у лиц, получавших монотерапию тенофовиром, вероятность достижения неопределяемой вирусной нагрузки (ДНК ВГВ) была самой высокой. Этот результат получен как у HBeAg-положительных (94,1%, 95% ДИ: 74,7–98,9%), так и у HBeAg-негативных (97,6%; 95% ДИ: 56,7–99,9%) лиц. Результаты для получавших энтекавир составили 64,5% (95% ДИ: 49,1–80,5%) у HBeAg-положительных и 91,9% (95% ДИ: 87,3–95,1%) у HBeAg-негативных лиц. Все другие виды противовирусной терапии ассоциировались с очень низкой вероятностью достижения подобного результата. На основе перечня Технической группы NICE для оценки СМА качество прямых доказательств оценивалось в диапазоне от высокого до очень низкого.

Воздействие терапии при декомпенсированной болезни печени (см. веб-приложение 2: SR6c): Эффективность энтекавира была также продемонстрирована у не получавших ранее нуклеозиды лиц с декомпенсированным циррозом на основе результатов систематического обзора 13 испытаний, где энтекавир сравнивали с ламивудином (7), и 7 испытаний энтекавира по сравнению с ламивудином и адефовиром (8). По данным обоих обзоров (7,8) энтекавир значительно улучшал оценочные показатели (баллы) при продвинутой стадии болезни печени, а также другие исходы, включая достижение неопределяемого уровня ДНК ВГВ, сероконверсию HBeAg и лекарственную устойчивость (OR 0,10; 95% ДИ 0,04–0,24). Это отмечено при сравнении с ламивудином (7), но не при сравнении с комбинацией ламивудин + адефовир (8). Выраженных различий в уровнях смертности не обнаружено. Качество доказательств в этих исследованиях колебалось от низкого до среднего. Данные по тенофовиру еще предстоит получить.

Долгосрочная эффективность энтекавира и тенофовира: У взрослых, ранее не получавших нуклеозиды, эффективность энтекавира и тенофовира в долгосрочной перспективе (через 3 года и/или через 5 лет) оценивали на основе данных 7 исследований энтекавира (10–15,56,57) и 5 исследований тенофовира (9,16–20), в которые вошли результаты 3 исследований с длительным наблюдением из расширенного испытания с открытой меткой (6), в котором сравнивали тенофовир и адефовир (18,19). После 3 и 5 лет лечения энтекавиром или тенофовиром наблюдались низкие кумулятивные показатели смертности (энтекавир: 3% и 3,8%; тенофовир: 0,7% и 1,4% соответственно), ГЦК (энтекавир: 3,9% и 6,6%; тенофовир: 1,4% и 2,4% соответственно). Генотипическая устойчивость к энтекавиру через 5 лет лечения составляла 0,8–1,2% (11–13,15). Результаты 3 проспективных исследований тенофовира были схожи, но у большинства участников этих исследований не было цирроза печени. Данные долгосрочных последующих наблюдений за получавшими энтекавир пациентами показали уменьшение риска всех клинических исходов (ГЦК, смертность, связанная с болезнью печени, и от всех причин) при сравнении с лицами, не получавшими лечения, но особенно с лицами, имевшими цирроз (57,58). В целом, качество доказательств для всех исходов оценивалось как низкое.

Другие популяции

Тенофовир у лиц с коинфекцией ВГВ/ВИЧ: Систематический обзор 23 проспективных и ретроспективных исследований (включая 6 РКИ) лечения тенофовиром лиц, коинфицированных ВГВ и ВИЧ (20), показал

динамику увеличения доли лиц с подавлением репликации ДНК ВГВ (1 год – 57,4% [95% ДИ: 53,0–61,7%]; 3 года – 85,6% [95% ДИ: 79,2–90,7%]). Доля таких лиц была выше среди HBeAg-негативных лиц по сравнению с HBeAg-позитивными (20). Этот обзор был также дополнен данными из существующих обзоров, проведенных для изданного ВОЗ в 2013 г. сводного руководства по АРТ (59) (см. главу 7.2 руководства по АРТ: С какой схемы АРТ начинать). Результаты, показали, что при приеме комбинации тенофовир + лавудин (или эмтрицитабин) + эфавиренз 1 раз в сутки вирусологический и клинический ответы были лучше по сравнению с 5 другими схемами (при приеме 1 или 2 раза в сутки).

Исследования, проведенные у детей и подростков: Имеется небольшой объем данных, полученных в 2 исследованиях. В плацебо-контролируемом РКИ по использованию тенофовира у подростков продемонстрированы высокая частота вирусологического ответа (89%) и нормализация сывороточной АЛТ через 72 недели лечения при отсутствии устойчивости (21). Другое плацебо-контролируемое исследование энтекавира у детей (испытание A1463189) еще продолжается, но на основе данных, представленных в FDA США для одобрения нового препарата, энтекавир на 48-й неделе лечения превосходит плацебо в снижении уровней ДНК ВГВ до <50 МЕ/мл, индуцирует HBeAg-сероконверсию (24% vs. 2%) и нормализует уровни АЛТ в сыворотке (67% vs. 27%).

6.3. Обоснование рекомендаций

Соотношение преимуществ и рисков при использовании тенофовира или энтекавира

Цель противовирусной терапии при ХГВ – снижение заболеваемости и смертности, обусловленных прогрессирующим заболеванием печени. Группа по разработке рекомендаций настоятельно советует использовать противовирусные препараты с высоким барьером устойчивости (тенофовир или энтекавир) в качестве предпочтительного лечения первой линии, что позволяет избежать связанных с лекарственной устойчивостью неблагоприятных эффектов (табл. 6.1а) по следующим причинам:

1. Тенофовир и энтекавир являются сильнодействующими ингибиторами репликации ВГВ и по данным как систематических обзоров, так и СМА, наиболее эффективными препаратами (по сравнению с ламивудином или адефовиrom) для противовирусной терапии, позволяющими достигнуть неопределяемых уровней ДНК ВГВ и нормализации уровней АЛТ у не получавших ранее нуклеозиды или нуклеотиды HBeAg-позитивных и HBeAg-негативных лиц с ХГВ (а также у лиц с коинфекцией ВГВ/ВИЧ).
2. Также были зарегистрированы гистологические признаки улучшения при фиброзе печени. Хотя эти краткосрочные результаты еще не отражают различий в уровнях смертности в клинических испытаниях, группа по разработке рекомендаций считает, что эффективное и долговременное подавление репликации ДНК ВГВ можно рассматривать в качестве главной конечной точки лечения и сурrogатного маркера ответа на лечение (см. главу 8: Когда прекращать лечение). Кроме того, хотя HBeAg-сероконверсия (у HBeAg-позитивных лиц) происходит у небольшой доли лиц с ХГВ (10–15% в год) и элиминация HBsAg наблюдается редко даже при использовании сильнодействующих ингибиторов репликации ВГВ, длительное подавление репликации ДНК ВГВ может уменьшать прогрессирование болезни, хотя величина этого эффекта остается неопределенной. АН также могут улучшать клинические исходы у лиц с декомпенсированным заболеванием печени.

3. У этих препаратов высокий генетический барьер устойчивости и очень низкая частота развития устойчивости при длительном наблюдении (5 лет) по сравнению с высокой частотой для ламивудина и других препаратов с низким барьером устойчивости. Однако устойчивость к энтекавиру часто наблюдается у лиц с устойчивостью к ламивудину.
4. Серьезной проблемой при длительном лечении АН является отбор устойчивых к препаратам мутантов, особенно при использовании ламивудина, адефовира и телбивудина, то есть АН, обладающих низким генетическим барьером устойчивости. Накопление нескольких мутаций снижает эффективность лекарств и приводит к развитию перекрестной устойчивости, которая ограничивает выбор препаратов для лечения в будущем. С использованием ламивудина ассоциируется самая высокая частота мутаций перекрестной лекарственной устойчивости (до 70–80%), и ежегодное число новых случаев составляет приблизительно 20% (44,60,61). Гепатит В с множественной устойчивостью может развиваться как следствие поочередной монотерапии, то есть последовательного применения ламивудина, адефовира и энтекавира. Ассоциированные с устойчивостью аминокислотные замены в ДНК-полимеразе ВГВ для тенофовира еще не окончательно определены, и вирусологические прорывы объясняли нарушением режима лечения. В результате сообщалось об очень низкой частоте устойчивости при использовании тенофовира и энтекавира. Однако устойчивость к энтекавиру часто наблюдается у лиц с устойчивостью к ламивудину, и это будет ограничивать использование энтекавира в Азии, где широко применяется ламивудин.
5. Удобство приема (один раз в сутки перорально), низкая частота побочных эффектов и минимальная потребность в мониторинге токсичности тенофовира и энтекавира повышают приемлемость их применения в СНСД (см. также главу 9.2: Мониторинг токсичности тенофовира и энтекавира). Для контроля терапии АН с высоким барьером устойчивости тестирование устойчивости ВГВ не требуется.
6. Тенофовир и энтекавир были эффективными у детей, хотя противовирусная терапия показана только небольшой части этой популяции. Тенофовир лицензирован для использования у детей в возрасте 12 лет и старше, а энтекавир – у детей старше 2 лет (см. табл. 6.1b).
7. Кроме того, применение тенофовира создает хорошую возможность для согласованного лечения лиц из разных популяций, поскольку комбинация тенофовир + ламивудин (или эмтрицитабин) является предпочтительной основой терапии с использованием ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) для лиц с коинфекцией ВИЧ и ВГВ, а также может использоваться для лечения лиц с ТБ и беременных женщин.

Лица с коинфекцией ВГВ/ВИЧ (см. также главу 11: *Особые популяции: соображения относительно тактики ведения случаев – Коинфекция ВГВ/ВИЧ*): В сводном руководстве ВОЗ 2013 г. по использованию антиретровирусных препаратов (59) рекомендовано назначение упрощенной схемы тенофовир + ламивудин (или эмтрицитабин) + эфавиренз в качестве предпочтительной схемы лечения всем ВИЧ-инфицированным взрослым, включая беременных женщин, а также взрослым с ТБ и коинфекцией ВГВ, по следующим причинам:

- Вирусологический ответ на лечение по этой схеме лучше по сравнению с другими схемами приема препаратов один или два раза в сутки
- Нет повышения риска врожденных аномалий при использовании эфавиренза в первом триместре беременности по сравнению с другими АРВ-препаратами.
- Упрощенный прием – одна таблетка комбинированного препарата с фиксированной дозой один раз в сутки.

- Кроме того, использование этой схемы дает хорошую возможность для согласованного лечения лиц из разных популяций, так как комбинация тенофовир + ламивудин (или эмтрицитабин) является предпочтительной основой терапии с использованием нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) для лиц с коинфекцией ВИЧ и ВГВ, а также может назначаться лицам с ТБ и беременным женщинам. При коинфекции ВГВ/ВИЧ эфавиренз является предпочтительным нунуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы (ННИОТ), поскольку с ним связан меньший риск гепатотоксичности по сравнению с невирапином.

АН по сравнению с ИФН: соотношение преимуществ и недостатков

Основными преимуществами АН перед ИФН (который не рассматривается в этом руководстве) являются удобный режим дозирования (пероральный прием один раз в сутки), переносимость и ценовая доступность. К недостаткам АН относится то, что большинству пациентов требуется пожизненный прием таких препаратов, и с этим связаны значительные общие затраты (*см. также главу 12: Рекомендации по реализации национальных программ*) и риск развития лекарственной устойчивости.

Группа по разработке рекомендаций признала, что при особых обстоятельствах можно рассмотреть использование ИФН, например, когда возможно определение вирусной нагрузки (ДНК ВГВ) и генотипирование, ИФН является доступным и дешевым, или при коинфекции ВГД, поскольку это дает возможность провести ограниченный по времени короткий курс лечения. Тем не менее необходимо учитывать ряд абсолютных и относительных противопоказаний к использованию ИФН, которые включают декомпенсированный цирроз и гиперспленизм, заболевания щитовидной железы, аутоиммунные заболевания, тяжелую коронарную недостаточность, болезнь трансплантированной почки, беременность, судороги и психические заболевания, одновременное использование некоторых препаратов, ретинопатию, тромбоцитопению или лейкопению. Кроме того, ИФН нельзя назначать младенцам до года.

Ценности и предпочтения

Профиль побочных эффектов, удобство (пероральный прием один раз в сутки) и минимальные требования к мониторингу токсичности способствуют широкому одобрению тенофовира и энтекавира пациентами и работниками здравоохранения в большинстве стран, особенно в СНСUD. Как правило, лица с ХГВ нуждаются в длительном (пожизненном) лечении (*см. главу 7: Противовирусная терапия второй линии для ведения случаев неудачи лечения; и главу 9.2: Мониторинг токсичности тенофовира и энтекавира*). Это является проблемой для пациентов в связи с необходимостью длительного соблюдения режима лечения и для работников здравоохранения в связи с необходимостью постоянного наблюдения, особенно учитывая отсутствие четко выраженных преимуществ в отношении клинических исходов и выживаемости. Однако тенофовир эффективно подавляет репликацию ВГВ (до уровня <15 МЕ/мл) у большинства НВеАg-положительных и НВеАg-негативных лиц, включая лиц с высокой вирусной нагрузкой (ДНК ВГВ), что сводит к минимуму необходимость регулярного мониторинга уровня ДНК ВГВ в условиях ограниченных ресурсов.

Соображения по поводу ресурсов

Дешевая генерическая форма тенофовира в основном широко доступна во многих СНСUD, в частности, в рамках национальных программ по АРТ, хотя ежегодные затраты в расчете на одного человека могут колебаться от 50 до 350 долл. США, а в некоторых частях Азии – до 500 долл. США. На сегодняшний день стоимость энтекавира выше, но существует возможность производить его по значительно более низкой цене, поскольку препарат не запатентован, а его суточная дозировка небольшая (*см. главу 12: Рекомендации по реализации национальных программ*). Во многих ситуациях более высокая стоимость тенофовира и энтекавира является причиной

продолжающегося использования других препаратов (например, ламивудина), несмотря на дополнительные затраты в связи с развитием лекарственной устойчивости. Группа по разработке рекомендаций также высказала опасения, что во многих странах доступность тенофовира для лиц без коинфекции ВИЧ вне программ по предоставлению АРТ ограничена. В СНСУД существуют возможности повысить доступность тенофовира и снизить его стоимость путем установления льготных цен с использованием ряда механизмов, в том числе заключения лицензионных соглашений с Патентным пулом лекарственных средств (Medicines Patent Pool) по препаратам для лечения ВИЧ-инфекции (но также пригодным для лечения ВГВ-инфекции).

У лиц, получающих сильнодействующие АН с высоким барьером устойчивости, наблюдается мало побочных эффектов, а требования к наблюдению и осуществлению ухода за теми, кто принимает по одной таблетке в сутки, могут быть сведены к минимуму. Однако измерение вирусной нагрузки (ДНК ВГВ) стоит дорого (между 100 и 400 долл. США), и даже в странах, где тестирование ДНК ВГВ не является рутинной процедурой, существует неопределенность в отношении минимальных требований мониторинга для определения ответа на лечение и нефротоксичности.

ТАБЛИЦА 6.1.А Препараты, рекомендованные для лечения ХГВ у взрослых, и их дозировки (см. также таблицу 9.1: Рекомендованная дозировка для взрослых с почечной недостаточностью)

Препарат	Dose
Тенофовир	300 мг ^а один раз в сутки
Тенофовир плюс эмтрицитабин	Тенофовир 245 мг; эмтрицитабин 200 мг один раз в сутки
Энтекавир (взрослые с компенсированным заболеванием печени, не получавшие ранее ламивудин)	0,5 мг один раз в сутки
Энтекавир (взрослые с декомпенсированным заболеванием печени)	1,0 мг один раз в сутки

^а Дозировка тенофовира дизопроксила фумарата (TDF) 300 мг эквивалентна дозировке тенофовира дизопроксила 245 мг или дозировке тенофовира 136 мг.

Тенофовира алафенамида фумарат (TAF) – обладающее биодоступностью при пероральном применении пролекарство тенофовира, токсичность которого для почек и костной ткани ниже, чем у тенофовира.

ТАБЛИЦА 6.1.В Препараты, рекомендованные для лечения ХГВ у детей и их дозировки (см. также таблицу 9.1: Рекомендованная дозировка для взрослых с почечной недостаточностью)

Препарат	Доза	
Тенофовир (у детей в возрасте 12 лет и старше, с массой тела не менее 35 кг)	300 мг ^а один раз в сутки	
Энтекавир (у детей в возрасте 2 лет и старше, с массой тела не менее 10 кг. Раствор для перорального применения следует давать детям с массой тела до 30 кг)	Рекомендованная доза раствора для перорального приема один раз в сутки	
	Масса тела (кг)	Лица, не получавшие лечения ранее ^а
	10 to 11	3
	>11 to 14	4
	>14 to 17	5
	>17 to 20	6
	>20 to 23	7
	>23 to 26	8
>26 to 30	9	
>30	10	

^а Дети с массой тела >30 кг должны получать 10 мл (0,5 мг) раствора для перорального применения или одну таблетку 0,5 мг один раз в сутки.

ТАБЛИЦА 6.2 Другие препараты, применяемые для лечения ХГВ у взрослых, и их дозировка

Препарат	Доза
Телбивудин	600 мг один раз в сутки
Ламивудин	300 мг один раз в сутки
Адефовир	10 мг один раз в сутки
Пегилированный интерферон-альфа-2а^б	180 мкг один раз в неделю ^а
Пегилированный интерферон-альфа-2в^б	0,5 или 1,0 мкг на кг в неделю

^а Уменьшить дозу до 135 мкг, если клиренс креатинина меньше 30 мл/мин.

^б Также имеется ряд абсолютных и относительных противопоказаний к использованию ИФН, которые включают декомпенсированный цирроз и гиперспленизм, заболевания щитовидной железы, аутоиммунные заболевания, тяжелую коронарную недостаточность, болезнь трансплантированной почки, беременность, судороги и психические заболевания, одновременное использование некоторых препаратов, ретинопатию, тромбоцитопению и лейкопению. Кроме того, ИФН нельзя назначать младенцам до года.

ВСТАВКА 6.2 Оценка перед началом противовирусной терапии

Тщательная оценка и консультирование пациента имеют решающее значение для успешной противовирусной терапии. В главе 5 (вставка 5.1) обобщены следующие ключевые моменты процесса консультирования и подготовки перед началом противовирусной терапии: оценка тяжести заболевания печени; уровень вирусной репликации; наличие сопутствующих заболеваний; профилактические меры для снижения риска передачи ВГВ другим людям; консультирование по вопросам образа жизни; специальное консультирование и подготовка, связанные с началом лечения; оценка факторов риска почечной недостаточности и измерение исходных показателей функции почек.

ВСТАВКА 6.3: Мониторинг приверженности противовирусной терапии

Объективный мониторинг соблюдения режима противовирусной терапии имеет большое значение для эффективного долгосрочного ведения пациентов с ХГВ. Каждое посещение медицинского учреждения – это возможность оценить и поддержать приверженность лечению. В зависимости от местного контекста, для этого может потребоваться сочетание различных подходов.

Самоотчет: Вопросы, заданные людям с ВГВ-инфекцией или лицам, осуществляющим уход, о том, сколько раз был пропущен прием дозы препарата в течение определенного количества дней в прошлом или с момента их последнего визита, может помочь в оценке нарушений режима лечения. Однако, хотя этот метод широко используется, люди могут не помнить точно, сколько доз они забыли принять, или не сообщить о пропусках. Регулярное консультирование относительно важности запоминания и/или фиксирования принятых доз противовирусных препаратов, а также создание в учреждении здравоохранения условий, которые способствуют честным ответам на вопрос о несоблюдении режима, имеют решающее значение для эффективного регулярного мониторинга приверженности лечению.

Мониторинг вирусной нагрузки: Хотя доступный мониторинг вирусной нагрузки (ДНК ВГВ) – оптимальный метод диагностики и подтверждения неудачи лечения, причиной неэффективного лечения часто является несоблюдение режима противовирусной терапии, а также другие факторы (такие как дефицит лекарственных препаратов или нарушение всасывания). Мониторинг вирусной нагрузки дает возможность лицам, оказывающим медицинскую помощь, контролировать несоблюдение режима только в реальном времени и, следовательно, его необходимо дополнять другими подходами.

Регистрация получения лекарств в аптеке: Регистрация получения лекарств в аптеке дает информацию о том, когда люди, проходящие противовирусное лечение, забирают свои препараты. Если они забирают лекарства нерегулярно, это может указывать на несоблюдение режима лечения; однако во многих местах, где обычно предоставляется медицинская помощь, люди забирают лекарства при получении помощи, независимо от их уровня приверженности лечению. Следовательно, опираясь только на аптечные записи, медицинские работники могут переоценить уровень соблюдения режима и поэтому должны оценивать приверженность лечению, используя и другие методы.

Для пациентов, получающих длительное лечение тенофовиром и энтекавиром, будет необходим продолжительный мониторинг ответа на лечение и нефротоксичности. *См. главу 9.2: Мониторинг токсичности тенофовира и энтекавира.*

Ликвидация пробелов в исследованиях

- Оценить воздействие противовирусной терапии на показатели заболеваемости и смертности при связанной с ХГВ болезнью печени и от всех причин, особенно в СНСУД.
- Провести исследования эффективности и стоимости лечения с использованием тенофовира и энтекавира у лиц с ХГВ, особенно в Африке к югу от Сахары, а также у детей, которым показана противовирусная терапия.
- Разработать и оценить широкий спектр стратегий противовирусного лечения ВГВ-инфекции, направленных на достижение стойкого излечения, позволяющего прекратить терапию. Это может быть использование агентов, воздействующих непосредственно на инфицированные клетки, а также новых иммунотерапевтических средств, которые повышают специфический адаптивный иммунный ответ в отношении ВГВ или активируют врожденный внутрипеченочный иммунитет.

7. РЕКОМЕНДАЦИИ: ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ ВТОРОЙ ЛИНИИ ДЛЯ ВЕДЕНИЯ СЛУЧАЕВ НЕУДАЧИ ЛЕЧЕНИЯ

Рекомендации

- Всем лицам, у которых подтверждено или подозревается развитие устойчивости к противовирусным препаратам^{a,b,c} — ламивудину, энтекавиру, адефовиру^d или телбивудину (то есть история предыдущего лечения или отсутствие ответа на первичное лечение), рекомендуется перейти на прием тенофовира^e. (*Сильная рекомендация, низкое качество доказательств*)

^aНеудача лечения: Может быть первичной или вторичной.

В условиях, когда определение ДНК ВГВ доступно: Первичную неудачу противовирусной терапии можно определить, как неспособность препарата снизить уровень ДНК ВГВ на $\geq 1 \times \log_{10}$ МЕ/мл в течение 3 месяцев после начала терапии. О вторичной неудаче лечения можно говорить при подъеме уровня ДНК ВГВ на $\geq 1 \times \log_{10}$ МЕ/мл, считая от уровня максимального снижения, у лиц с первоначально зарегистрированным эффектом противовирусной терапии (снижение уровня ДНК ВГВ в сыворотке на $\geq 1 \times \log_{10}$ МЕ/мл).

В условиях, когда определение ДНК ВГВ недоступно: Подозрение на неудачное лечение и развитие устойчивости к препаратам может возникать на основе следующих признаков: прием противовирусных препаратов с низким барьером устойчивости наряду с подтвержденной или подозреваемой недостаточной приверженностью лечению; такие лабораторные данные, как повышение уровня сывороточных аминотрансфераз и/или признаки прогрессирования болезни печени. *Примечание:* Повышение уровня АЛТ обычно происходит поздно и является относительно слабым прогностическим маркером развития устойчивости. Подтвердить неудачу лечения можно с помощью секвенирования гена ДНК-полимеразы ВГВ и идентификации специфических генетических маркеров устойчивости к противовирусным препаратам.

^bНеобходимо укреплять приверженность лечению у всех пациентов с подтвержденной или подозреваемой устойчивостью. См. также главу 6, вставку 6.2: Мониторинг приверженности противовирусной терапии.

^cНекоторые страны и поставщики медицинских услуг могут рассмотреть переход на тенофовир у лиц, получающих существующую схему лечения противовирусными препаратами с низким барьером устойчивости, не дожидаясь подтверждения неудачи лечения, но в данном руководстве формальная рекомендация по этому вопросу не предложена.

^dПри устойчивости к адефовиру можно рассмотреть переход на тенофовир или энтекавир.

^eДо настоящего времени не сообщалось об устойчивости к тенофовиру. Если наблюдается первичное отсутствие ответа на лечение, необходимо укреплять и контролировать приверженность соблюдению режима лечения.

7.1. Общая информация

Основной проблемой при длительном лечении АН является селекция мутантов, обладающих лекарственной устойчивостью. Для ВГВ характерна высокая скорость репликации, сопровождающаяся появлением 10^{10-12} мутаций ежедневно. Повышенная частота развития устойчивости наблюдается у лиц с высокими исходными уровнями ДНК ВГВ, более продолжительным лечением и замедленным снижением уровней ДНК ВГВ в процессе лечения (1,2). Ряд мутаций лекарственной устойчивости в гене полимеразы ВГВ обуславливают снижение устойчивости не только к одному АН; это сопровождается развитием перекрестной устойчивости к нескольким агентам, ограничивая возможности выбора препаратов для лечения в будущем. Особенно характерен этот риск для пациентов, которые получали последовательно монотерапию АН с низким барьером устойчивости (ламивудин, адефовир и телбивудин) (3–8). Если пациент принимает повторно тот же самый противовирусный препарат (или препарат с перекрестной реактивностью), то после образования мутаций лекарственной устойчивости

происходит их “архивирование” в вирусной популяции и быстрая селекция. Появление лекарственной устойчивости обычно приводит к повышению уровней ДНК ВГВ или возвращению вируса после успешного первоначального ответа на терапию. За этим, вероятно, часто следует биохимический прорыв с ростом уровня АЛТ и, в ряде случаев, обострение гепатита и прогрессирование до стадии печеночной недостаточности (6). В целом, тактика ведения таких лиц, получавших ранее ламивудин, адефовир или телбивудин, основана на полученных *in vitro* и *in vivo* данных об эффективности высокоактивных АН (тенофовира и энтекавира) и знаниях о профилях перекрестной устойчивости различных АН (1,7,8).

Из 6 одобренных АН (ламивудин, адефовир, энтекавир, телбивудин, тенофовир, эмтрицитабин) с ламивудином ассоциируется самая высокая, а с энтекавиром – очень низкая частота развития устойчивости (за исключением лиц, которые ранее получали ламивудин и адефовир); устойчивость к тенофовиру до настоящего времени не выявлена. В некоторых странах в результате широкого использования ламивудина для лечения ХГВ у лиц с высокими уровнями ДНК ВГВ увеличилось бремя гепатита В, вызванного вирусом, устойчивым к ламивудину. Устойчивость к ламивудину – особо важная проблема для Азиатско-Тихоокеанского региона, где распространенность ВГВ-инфекции высокая, заражение происходит в основном перинатально или в раннем детстве, а ламивудин и адефовир широко используются, поскольку соответствующие схемы лечения второй линии недоступны (1,2,9–15).

7.2. Резюме доказательств

Вопрос: Цель обзора доказательств состояла в оценке наиболее эффективной схемы лечения для ведения случаев неудачной терапии, обусловленной лекарственной устойчивостью у лиц, ранее получавших один из препаратов с низким барьером устойчивости (ламивудин, телбивудин или адефовир) (см. веб-приложение 2:SRs7, 6b и 6d). Проанализированные вмешательства включали переход на лечение агентами с высоким барьером устойчивости (тенофовир или энтекавир) по сравнению с добавлением второго агента (комбинированная терапия) или продолжением лечения препаратами с низким барьером устойчивости (ламивудин, телбивудин или адефовир). К основным исходам относились: частота выявления таких показателей, как нормализация уровня АЛТ, достижение неопределяемого уровня ДНК ВГВ, сероконверсия HBeAg, элиминация HBsAg, реверсия стадии фиброза, уровень смертности, тяжелые побочные эффекты и развитие лекарственной устойчивости.

Систематический обзор и сетевой метаанализ

В систематический обзор (см. веб-приложение 2: SR7) вошли данные одного уже имеющегося обзора (16), в котором сравнивали результаты 5 РКИ и 3 нерандомизированных испытаний, проведенных в Китае и Южной Корее, а также нескольких рандомизированных исследований, в которых участвовали лица с устойчивостью к ламивудину или с частичным ответом на лечение ламивудином (17–23). В исследованиях, вошедших в обзор, сравнивали эффективность энтекавира либо с продолжающимся использованием ламивудина, либо с терапией ламивудин + адефовир; или сравнивали эффективность комбинации энтекавир + адефовир по сравнению с продолжением лечения комбинацией ламивудин + адефовир.

Переход на энтекавир (по сравнению с продолжением приема ламивудина) значительно улучшал вирусологические и биохимические показатели после 96 недель наблюдения (17–20). Однако через 5

лет наблюдалась высокая частота устойчивости к энтекавиру. Качество доказательств по этим исходам было оценено как среднее из-за неточности данных. Систематический обзор, в котором энтекавир сравнивали с комбинацией ламивудин + адефовир, показал, что через 48 недель лечения не было выявлено различий ни в одном из исходов (неопределяемый уровень ДНК ВГВ, нормализация АЛТ и HBeAg-сероконверсия) (16). Качество доказательств в отношении этих исходов было низким или очень низким.

Сетевой метаанализ: В РКИ прямого сравнения между тенофовиром и энтекавиром не проводили, поэтому был проведен также СМА (см. веб-приложение 2: SR6b) для непосредственного сравнения и оценки относительной эффективности и ранжирования различных стратегий противовирусной терапии. Для этого использовали другой систематический обзор всех данных РКИ (как прямые, так и непрямые сравнения монотерапии, комбинированной и последовательной терапии) (18,24–32), на основе которых УК NICE разработал руководство по хроническому гепатиту В (33). К исследованным схемам лечения относились: переход на АН с высоким барьером устойчивости или продолжение монотерапии или терапия с добавлением другого препарата. Испытанные агенты включали тенофовир, энтекавир, адефовир, ламивудин, телбивудин и эмтрицитабин (в комбинации с тенофовиром).

Для исхода “неопределяемый уровень ДНК ВГВ” (<300 копий/мл или 60 МЕ/мл) в СМА было включено 7 РКИ (парные сравнения, 919 HBeAg-позитивных лиц с устойчивостью к ламивудину) и для исхода “сероконверсия HBeAg” – 6 исследований с участием 771 пациента (33). Из всех оценивавшихся схем самой высокой была вероятность достижения неопределяемого уровня ДНК ВГВ и HBeAg-сероконверсии к концу первого года лечения тенофовиром (66,2% и 39,8% соответственно); затем следовала комбинированная терапия (энтекавир + адефовир) (33,8 и 31,2% соответственно). Через год после начала лечения тенофовиром у 89% (95% ДИ: 51,8–98,2%) устойчивых к ламивудину лиц можно было ожидать достижения неопределяемого уровня ДНК ВГВ и у 17,6% (95% ДИ: 1,4–74,9%) – HBeAg-сероконверсии. Не проводили СМА результатов, относящихся к устойчивым к ламивудину HBeAg-негативным лицам. Качество прямых доказательств (парные сравнения) оценивалось от среднего до очень низкого.

7.3. Обоснование рекомендаций

Соотношение преимуществ и рисков

Группа по разработке рекомендаций признала, что в ряде стран широкое использование для терапии первой линии у лиц с ХГВ ламивудина и других АН с низким барьером устойчивости привело к высокому бремени устойчивого к лечению ХГВ. В целом, группа по разработке рекомендаций одобрила принцип, следуя которому для терапии устойчивого к лечению ХГВ следует назначать наиболее активный агент, к которому нет перекрестной устойчивости.

Исходя из вышесказанного, группа рекомендовала переход на монотерапию тенофовиром (как на самое эффективное противовирусное лечение) у лиц с подтвержденной или подозреваемой устойчивостью к ламивудину по следующим, перечисленным ниже причинам:

1. Хотя на основании результатов РКИ, оценивавших эффективность тенофовира у лиц, инфицированных устойчивым к противовирусным препаратам ВГВ, не получено прямых доказательств, данные СМА относительно всех исследованных противовирусных агентов показали, что прием тенофовира ассоциируется с наиболее высокой вероятностью достижения неопределяемого уровня ДНК ВГВ (через год от начала лечения) у лиц с устойчивой к ламивудину ВГВ-инфекцией. Группа по разработке рекомендаций посчитала, что, хотя СМА для HBeAg-негативных не проводился, такая же стратегия перехода на тенофовир может быть использована и для этой группы. Это могло бы положительно повлиять на замедление прогрессирование болезни, а также уменьшить вероятность возможной передачи устойчивости.
2. Длительное лечение неэффективным противовирусным препаратом сопровождается неблагоприятными последствиями, а продолжающаяся репликация ВГВ повышает риск прогрессирования заболевания до стадии цирроза, терминальной стадии болезни печени и ГЦК.
3. Используя тенофовир, к которому нет перекрестной устойчивости, можно избежать дальнейшей селекции компенсаторных мутаций и развития лекарственной устойчивости с формированием резервуара устойчивых мутантов ВГВ. Клинические данные и данные молекулярных исследований показывают, что устойчивость к ламивудину (мутации L180M + M204V/I) определяет перекрестную устойчивость к телбивудину и энтекавиру, но не к тенофовиру. Кроме того, хотя неудача лечения энтекавиром и развитие устойчивости редко встречаются у пациентов, не получавших ранее лечения этим препаратом, устойчивость к энтекавиру чаще развивается у лиц с устойчивостью к ламивудину. Исходя из этого, группа по разработке рекомендаций отметила, что не следует использовать энтекавир в качестве резервного препарата для лечения лиц с известной или подозреваемой устойчивостью к ламивудину (34).
4. Отсутствие первичного ответа на лечение (определялось, как снижение уровня ДНК ВГВ менее чем на $1 \times \log_{10}$ МЕ/мл после 3 месяцев лечения (в условиях доступности определения ДНК ВГВ) редко наблюдается у лиц, начинающих лечение тенофовиром или энтекавиром и соблюдающих режим приема препаратов, но может наблюдаться у лиц, получающих ламивудин, адефовир или телбивудин. У лиц с устойчивым к ламивудину ХГВ необходимо избегать последовательного использования адефовира, телбивудина и энтекавира, так как это может приводить к селекции штаммов ВГВ с множественной устойчивостью.
5. Переход лиц, у которых развилась устойчивость к ламивудину, адефовиру, телбивудину или энтекавиру, на монотерапию тенофовиром, упрощает ведение случаев и закупку лекарственных препаратов.
6. Из систематического обзора получено мало данных о преимуществах добавления других АН или использования с большей пользой комбинированных препаратов АН в случаях устойчивости к ламивудину.
7. В СНСуд существуют возможности повысить доступность тенофовира и снизить его стоимость путем установления льготных цен, используя ряд механизмов, в том числе заключения лицензионных соглашений с Патентным пулом лекарственных средств (Medicines Patent Pool) по препаратам, используемым для лечения ВИЧ-инфекции, но также пригодным для терапии ВГВ-инфекции.
8. Группа по разработке рекомендаций также признала, что самой распространенной причиной вирусологического прорыва является недостаточная приверженность лечению, и, следовательно, необходимо проведение регулярного консультирования по вопросам важности соблюдения режима лечения, особенно для лиц с признаками вирусологического прорыва.

Группа также признала, что самой эффективной стратегией для минимизации бремени устойчивости к ламивудину в будущем было бы более широкое использование АН с высоким барьером устойчивости в качестве терапии первой линии. Группа по разработке рекомендаций признала, что ряд стран (и некоторые врачи) могут рассмотреть вопрос перехода от существующих схем с использованием препаратов, обладающих низким барьером устойчивости, на тенофовир, не дожидаясь подтверждения неэффективности лечения; однако формальной рекомендации не было предложено.

Соображения по поводу ресурсов

Стоимость лекарственных препаратов (см. главу 6: Противовирусная терапия первой линии – Соображения по поводу ресурсов)

Диагностика неудачи лечения: Измерение уровней ДНК ВГВ и определение лекарственной устойчивости являются основополагающими методами для подтверждения неудачи лечения и генотипической устойчивости ВГВ, но в СНСУД доступ к таким исследованиям крайне ограничен. В этих условиях установление развития устойчивости будет опираться в основном на подозрительные клинические признаки, а в некоторых случаях – на повышенные уровни сывороточных аминотрансфераз. Однако повышение АЛТ имеет тенденцию происходить поздно, и показано, что это является относительно слабым прогностическим маркером устойчивости (35). В странах, где определение устойчивости недоступно, переход на тенофовир не увеличит расходы, хотя это может быть неактуально для Азии.

ВСТАВКА 7.1 Диагностика неудачи лечения

Объективный мониторинг приверженности противовирусной терапии очень важен для эффективного ведения пациентов с ХГВ в течение продолжительного времени. Каждое посещение медицинского учреждения – это возможность оценить и поддержать приверженность лечению; в зависимости от местных условий это может потребовать сочетания различных подходов.

Необходимо укреплять **приверженность лечению** у всех лиц с подтвержденной или подозреваемой устойчивостью к противовирусным препаратам. *См. также главу 6, вставку 6.2: Мониторинг приверженности антивирусной терапии.*

Определение неудачи лечения

В условиях, когда определение ДНК ВГВ доступно: Первичную неудачу противовирусной терапии можно определить как неспособность противовирусного препарата снизить уровни ДНК ВГВ на $\geq 1 \times \log_{10}$ МЕ/мл в течение 3 месяцев. Вторичную неудачу лечения можно определить как подъем уровня ДНК ВГВ на $\geq 1 \times \log_{10}$ МЕ/мл, считая от уровня максимального снижения, у лиц с первоначально эффективной противовирусной терапией (снижение уровня ДНК ВГВ в сыворотке на $\geq 1 \times \log_{10}$ МЕ/мл).

В условиях, когда определение ДНК ВГВ недоступно: Неудачу лечения и развитие лекарственной устойчивости можно подозревать на основе следующих признаков: прием противовирусных препаратов с низким барьером устойчивости наряду с подтвержденной или подозреваемой недостаточной приверженностью лечению, а также такие лабораторные показатели, как повышение уровня сывороточных аминотрансфераз и/или признаки прогрессирования болезни печени.

Примечание: Повышение уровня АЛТ обычно происходит поздно и является относительно слабым прогностическим маркером развития устойчивости. Подтвердить неудачу противовирусного лечения можно с помощью секвенирования гена ДНК-полимеразы ВГВ и идентификации генетических маркеров устойчивости к противовирусным препаратам.

Ликвидация пробелов в исследованиях

- Провести дальнейшую оценку пользы и прогностической ценности мониторинга уровней АЛТ и других маркеров для определения генотипической или фенотипической устойчивости.
- Оценить воздействие терапии АН с высоким генетическим барьером устойчивости на лиц с неудачей лечения, а также ее влияние на другие важные исходы, такие, как гистологические признаки улучшения, дальнейшее развитие лекарственной устойчивости и побочные эффекты.

8. РЕКОМЕНДАЦИИ: КОГДА ПРЕКРАЩАТЬ ЛЕЧЕНИЕ

См. также главу 9: Мониторинг и главу 6, вставку 6.2: Мониторинг приверженности противовирусной терапии

Рекомендации

Пожизненная терапия АН

- Все лица с **циррозом**^а, диагноз которого основан на клинических данных (или индексе APRI >2 у взрослых) нуждаются в пожизненном лечении аналогами нуклеозидов/нуклеотидов и не должны прерывать противовирусное лечение из-за риска реактивации, которая на фоне обострения хронического процесса может вызвать тяжелое повреждение печени. (Сильная рекомендация, низкое качество доказательств)

Прерывание лечения

- Прерывание лечения АН может рассматриваться в виде исключения:
 - у лиц без клинических признаков цирроза^а (или на основе индекса APRI ≤2 у взрослых);
 - **а также**, если возможно тщательно проводимое продолжительное наблюдение для выявления реактивации;
 - **а также**, если имеются доказательства исчезновения HBeAg и сероконверсии с появлением анти-HBe (у первоначально HBeAg-позитивных лиц) и после завершения как минимум одного дополнительного годичного курса лечения;
 - **а также** при стабильно нормальных уровнях АЛТ^б и постоянно неопределяемых уровнях ДНК ВГВ (если определение ДНК ВГВ доступно).

› В условиях, когда определение ДНК ВГВ недоступно: Возможность прерывания терапии АН можно рассмотреть для лиц с доказанным стабильным отсутствием HBsAg и после завершения по меньшей мере одного дополнительного годичного курса лечения, независимо от предшествовавшего HBeAg-статуса. (Условная рекомендация, низкое качество доказательств)

Возобновление лечения

- После прекращения терапии АН может произойти рецидив. Возобновление лечения рекомендуется при наличии устойчивых признаков реактивации (появление HBsAg или HBeAg, повышение уровней АЛТ или вновь определяемый уровень ДНК ВГВ) (если доступно определение ДНК ВГВ). (Сильная рекомендация, низкое качество доказательств)

^а Клинические признаки декомпенсированного цирроза: портальная гипертензия (асцит, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и печеночная энцефалопатия), коагулопатия или печеночная недостаточность (желтуха). Могут наблюдаться и другие клинические признаки продвинутой стадии болезни печени/цирроза: гепатомегалия, спленомегалия, зуд, утомляемость, боль в суставах, ладонная эритема и отеки.

^б У лиц с ХГВ уровни АЛТ подвержены колебаниям, и для определения тенденции необходим длительный мониторинг. Установленные верхние границы нормы для АЛТ – ниже 30 Ед/л у мужчин и ниже 19 Ед/л у женщин (на основе большей чувствительности к гистологическим проявлениям поражения печени, обнаруженной при гепатите С), хотя лабораториям на местах следует использовать свои диапазоны нормальных значений (1). Уровень АЛТ считается стабильно нормальным или аномальным, если полученные значения ниже или выше верхней границы нормы при 3 последовательных измерениях, сделанных с произвольным интервалом в течение 6–12 месяцев, либо с заранее определенным интервалом в течение 12 месяцев.

^с См. главу 9.1: Мониторинг у лиц с ХГВ до, во время и после лечения. Для выявления тяжелых обострений уровни АЛТ и ДНК ВГВ можно измерять ежемесячно в первые 3 месяца, затем каждые 3 месяца в течение первого года, хотя доказательная база для этого ограничена.

8.1. Общая информация

Основная цель противовирусной терапии при ХГВ – улучшение выживаемости и качества жизни путем предупреждения прогрессирования болезни до стадии тяжелого поражения печени (декомпенсированный цирроз и печеночная недостаточность), ГЦК и смерти. Этого можно достигнуть путем снижения концентрации ДНК ВГВ до неопределяемых уровней. Элиминация HBSAg и/или сероконверсия считается оптимальной целью противовирусной терапии и маркером устойчивого ответа на лечение как у HBeAg-позитивных, так и у HBeAg-негативных лиц. Однако этого удастся добиться лишь у небольшого числа HBeAg-позитивных лиц (10–15% после 5 лет лечения) и редко у HBeAg-негативных лиц. У HBeAg-позитивных лиц сероконверсия HBeAg также может рассматриваться как возможный сигнал к прекращению лечения, но это также редко происходит даже при лечении сильнодействующими АН.

Хотя АН являются мощными ингибиторами репликации ДНК ВГВ, прием этих препаратов не приводит к выздоровлению, так как лечение АН не устраняет репликативную матрицу кзкДНК в ядре или интегрированный вирусный геном. Следовательно, даже при существенных преимуществах ограниченной по срокам терапии АН как для пациентов, так и для разработчиков политики (особенно в ССУД), обычно необходима длительная супрессивная терапия. Ограниченная продолжительность лечения возможна у некоторых HBeAg-позитивных лиц, достигающих сероконверсии в анти-HBe и устойчивого неопределяемого уровня вирусной нагрузки (ДНК ВГВ). Однако в условиях недостаточных ресурсов и ограниченных возможностей мониторинга ДНК ВГВ остается неясным, как долго лечение АН должно продолжаться, а также когда и при каких условиях оно может быть прекращено.

8.2. Резюме доказательств

Вопрос: Цель обзора доказательств состояла в оценке критериев, которые необходимо использовать для прекращения лечения (см. веб-приложение 2: *SRS8a* и *8b*). В процессе обзора изучены данные о продолжительности ответа на лечение после прекращения противовирусной терапии как у HBeAg-позитивных, так и у HBeAg-негативных лиц, а также прогностические маркеры продолжительного ответа. Рассматривали такие исходы, как HBeAg-сероконверсия, элиминация HBSAg, неопределяемые уровни ДНК ВГВ, заболевания печени (фиброз, цирроз, терминальная стадия болезни печени, ГЦК), прогрессирование болезни печени, реверсия стадии фиброза и смертность, тяжелые побочные эффекты и устойчивость к противовирусным препаратам.

Не обнаружено систематических обзоров или РКИ, в которых проводили прямое сравнение продолжительности различных видов противовирусного лечения (то есть прекращение лечения в определенные моменты времени по сравнению с продолжением лечения). Вместо этого поиск выявил 26 проспективных и ретроспективных обсервационных исследований и одно РКИ, в которых сообщали о частоте рецидивов вслед за прекращением приема различных противовирусных препаратов – ламивудина (2–19), адефовира (20–22), энтекавира (23,24) и многих других противовирусных агентов (25–28) после лечения разной продолжительности и при разных ответах на лечение. Различная продолжительность лечения и наблюдения после прекращения лечения, а также разные критерии, использовавшиеся для прекращения лечения и оценки рецидивов, делают невозможным объединение результатов для общего анализа.

В целом, вирусологические ответы не были устойчивыми, и если закрепляющая терапия продолжалась меньше года, то через год после ее прекращения (по разным причинам) частота рецидивов варьировала от 40 до 95% (2–20,25–27). После прекращения приема ламивудина частота рецидивов увеличивалась по мере увеличения периода наблюдения (1 год – 16–66%; 3 года – 26–52%; 5 лет – 30–56%) и, по-видимому, стабилизировалась в течение последующих 12–24 месяцев. В предпринятом затем исследовании прекращения лечения после HBeAg-сероконверсии у 90% лиц вновь была выявлена виремия и у 38% наблюдались резкие подъемы уровня АЛТ по сравнению с теми, кто продолжал лечение (28). По данным нескольких исследований, в которых изучали частоту рецидивов после прекращения приема АН с более высоким барьером устойчивости (в трех после прекращения приема энтекавира и ни в одном – тенофовира), частота рецидивов также оказалась высокой. Только у 3% HBeAg-негативных лиц с вирусологическим ответом, получавших энтекавир примерно в течение года, ответ был устойчивым (уровень ДНК ВГВ <300 копий/мл) в течение 6 месяцев после прекращения лечения (24). Еще в одном проспективном исследовании частота рецидивов в течение года (подъем уровней ДНК ВГВ и АЛТ) составила 53 и 29% соответственно (23). В большинстве случаев рецидивы наблюдались позднее чем через 6 месяцев после прекращения лечения.

Независимые факторы, связанные с увеличением вероятности развития рецидива после прекращения лечения, включали наличие цирроза, пожилой возраст, более короткую продолжительность терапии АН и более высокие уровни ДНК ВГВ до лечения (29–32). В целом, в этих исследованиях качество доказательств по частоте рецидивов и факторам риска их возникновения после приостановки противовирусной терапии оценивалось как очень низкое.

8.3. Обоснование рекомендаций

Соотношение преимуществ и рисков

Группа по разработке рекомендаций рассмотрела все преимущества и риски прекращения противовирусной терапии. К преимуществам прекращения лечения АН относятся: ограниченная длительность лечения, сопровождающаяся повышением приверженности и удержания в системе оказания медицинской помощи; снижение затрат и минимизация токсичности в отношении почек и костной системы. К недостаткам можно отнести риск реактивации после подавления активности заболевания, связанный с прекращением лечения (может привести к непредсказуемому ухудшению состояния с возможным развитием фульминантного гепатита и обострением хронической печеночной недостаточности), а также риск возникновения устойчивости в связи с лечением в режиме “стоп – старт”. Лица, прекратившие лечение, также нуждаются в тщательном и длительном наблюдении для раннего определения рецидива. Группа по разработке рекомендаций отметила, что доказательная база для формулирования критериев прекращения лечения была ограниченной. (См. также главу 9.1: Мониторинг у лиц с ХГВ до, во время и после лечения.)

Группа по разработке рекомендаций настоятельно советовала ни при каких обстоятельствах не прекращать лечения у лиц с циррозом. Эти пациенты принадлежат к группе повышенного риска реактивации, и, кроме того, функциональные резервы печени, необходимые для преодоления угрожающей жизни печеночной недостаточности после обострения, у таких пациентов значительно снижены. Группа по разработке рекомендаций решила, что для этой категории лиц риски от прекращения терапии (и преимущества от продолжения терапии) перевешивают любые преимущества, связанные с ограниченной продолжительностью

лечения. Лица с коинфекцией ВГВ/ВИЧ, начавшие лечение, также должны продолжать супрессивную терапию гепатита В в течение длительного времени.

Группа по разработке рекомендаций рассмотрела вопрос о наличии каких-либо критериев или подгрупп пациентов, у которых в виде исключения лечение может быть остановлено, в частности, у HBeAg-положительных лиц, достигших HBeAg-сероконверсии или потери HBeAg, то есть результатов, которые являются оптимальными целями лечения и суррогатными маркерами устойчивого ответа на противовирусные препараты. В целом, данные показывают, что даже терапия высокоактивными АН (энтекавиром или тенофовиром) редко приводит к сероконверсии HBeAg и элиминации HBeAg у HBeAg-положительных лиц. Еще реже потеря HBeAg или сероконверсия в анти-HBe наблюдается у HBeAg-негативных лиц. Кроме того, после прекращения лечения частота рецидивов значительная даже при приеме мощных АН и после HBeAg-сероконверсии. Также нет четких доказательств, что частота рецидивов после прекращения лечения тенофовиром ниже по сравнению с энтекавиром.

Учитывая ограниченный доступ к мониторингу уровней ДНК ВГВ, а также регулярному мониторингу HBeAg или HBeAg в сыворотке при недостаточных ресурсах, группа по разработке рекомендаций постановила, что длительная противовирусная супрессивная терапия будет необходима большинству пациентов. Она рекомендовала использовать крайне консервативный подход к решению о прекращении лечения, то есть рассматривать его только для небольшой группы тщательно отобранных HBeAg-положительных или HBeAg-негативных лиц без проявлений цирроза. Прекращение лечения возможно исключительно у лиц с доказательствами устойчивой элиминации HBeAg или у HBeAg-положительных лиц с сероконверсией в анти-HBe после как минимум одного года закрепляющей терапии и имеющих неопределяемые уровни ДНК ВГВ (при доступности определения) и нормальные уровни АЛТ. Дополнительное условие состояло в проведении у таких лиц тщательного мониторинга сывороточных уровней АЛТ и уровней ДНК ВГВ (что предпочтительнее) сразу после прекращения лечения и в течение последующего года; это связано с высоким риском раннего рецидива (определялся как повышение концентраций ДНК ВГВ и АЛТ в сыворотке или как сероконверсия в HBeAg-положительность), а также с необходимостью возобновления лечения при активизации болезни. Группа по разработке рекомендаций признала, что неконтролируемая репликация ВГВ может ухудшать состояние пациентов, и, возможно, прекращение терапии окажется плохой альтернативой непрерывному лечению. В главе 9.1 суммированы рекомендации и обоснования минимальной частоты мониторинга после прекращения терапии. Хотя доказательная база ограничена, АЛТ и ДНК ВГВ следовало бы измерять ежемесячно в течение первых 3 месяцев и затем каждые 3 месяца в течение первого года, чтобы избежать тяжелых обострений.

Ценности и предпочтения

Для пациентов, медицинских работников и разработчиков национальной политики ограниченное определенными сроками лечение предпочтительнее неопределенно продолжительного или долговременного. Однако первоначальный успех лечения может быть утрачен, если после прекращения лечения происходит реактивация болезни и рецидив. Учитывая более ограниченный доступ к мониторингу в СНСД, как пациентам, так и лицам, осуществляющим уход, необходимо поддержание продолжительного ответа вне лечения для того, чтобы свести к минимуму риск дальнейшего прогрессирования болезни после прекращения терапии. Пациенты, прекратившие получать лечение (а также те, кто продолжает его получать) после сероконверсии HBeAg или подавления репликации ВГВ, но сохраняющие HBeAg-положительный статус, нуждаются в непрерывном долговременном наблюдении и тщательном мониторинге. (См. главу 9.1: *Мониторинг у лиц с ХГВ до, во время и после лечения*).

Соображения по поводу ресурсов

Мониторинг ДНК ВГВ необходимо проводить у всех лиц после прекращения лечения для отслеживания возобновления репликации ВГВ. Тестирование ДНК ВГВ относительно дорого и недоступно в большинстве СНСУД. Доказательная база в отношении мониторинга только с помощью более дешевого определения ферментов печени ограничена, и в настоящее время это исследование не может быть рекомендовано для выявления рецидива болезни. Для проведения лечения АН с высоким барьером устойчивости оценка устойчивости ВГВ не требуется.

Кроме того, продолжительная терапия тенофовиром или энтекавиром сопряжена с финансовыми последствиями. Хотя генерический тенофовир широко доступен по низкой цене во многих СНСУД, в частности, в рамках национальных программ по АРТ, ежегодные затраты на одного человека могут колебаться от 50 до 350 долл. США, а в некоторых регионах Азии достигать 500 долл. США. В настоящее время расходы на применение энтекавира выше, но существует возможность его производства по значительно более низкой цене, поскольку он не запатентован и, кроме того, суточная доза этого препарата низкая. (См. главу 12: Рекомендации по реализации национальных программ.)

Ликвидация пробелов в исследованиях

- Провести рандомизированные сравнительные испытания различных стратегий продолжения/прерывания лечения тенофовиром и энтекавиром после сероконверсии HBeAg для формулирования критериев остановки и требований к мониторингу. В них должны участвовать дети и подростки.
- Провести продольные исследования для определения подгрупп HBeAg-положительных и HBeAg-негативных лиц с низким (и высоким) риском развития реактивации, сероверсии или сероконверсии в анти-HBe-положительную активную стадию болезни после лечения тенофовиром или энтекавиром, чтобы точнее определить кандидатов на более раннее прекращение лечения АН.
- Провести оценку более дешевых портативных тестов количественной оценки ДНК ВГВ и HBeAg, которые могут служить потенциальными маркерами для формулирования критериев прекращения терапии и для мониторинга рецидива.

9. РЕКОМЕНДАЦИИ: МОНИТОРИНГ

9.1. Мониторинг прогрессирования болезни и ответа на терапию у лиц с ХГВ до, во время и после лечения

9.2. Мониторинг токсичности тенофовира и энтекавира

9.3. Мониторинг для выявления гепатоцеллюлярной карциномы

9.1. Мониторинг прогрессирования болезни и ответа на лечение у лиц с ХГВ до, во время и после лечения

Рекомендации

- Рекомендуется как минимум ежегодно проводить мониторинг следующих показателей:
 - Уровни АЛТ (и АСТ для APRI), HBeAg^а, HBeAg^б и уровни ДНК ВГВ (если доступно определение ДНК ВГВ);
 - Оценка наличия цирроза у лиц с исходным отсутствием цирроза с помощью неинвазивных тестов (индекс APRI или FibroScan);
 - Если пациент получает лечение, приверженность необходимо контролировать регулярно и при каждом посещении. *(Сильная рекомендация, среднее качество доказательств)*

Более частый мониторинг

- **Лица, пока не соответствующие критериям назначения противовирусной терапии:** Чаше проводить мониторинг прогрессирования болезни можно у лиц с периодически аномальными уровнями АЛТ^д или при колебаниях уровней ДНК ВГВ между 2000 МЕ/мл и 20 000 МЕ/мл^е (если доступно определение ДНК ВГВ) и у лиц с коинфекцией ВИЧ^г. *(Условная рекомендация, низкое качество доказательств)*
- **Лица, получающие лечение, или после прекращения лечения:** Более частый мониторинг при получении лечения (как минимум каждые 3 месяца в течение первого года) показан лицам с более тяжелой стадией заболевания (компенсированный или декомпенсированный цирроз^ж); в течение первого года терапии для оценки ответа на лечение и приверженности, если приверженность лечению вызывает сомнения; у лиц с коинфекцией ВИЧ^г; после прекращения лечения. *(Условная рекомендация, очень низкое качество доказательств)*

^аУ лиц, получающих лечение, мониторинг потери HBeAg (хотя это наблюдается редко) и сероверсии в HBeAg-позитивность после прекращения лечения.

^бМониторинг HBeAg/анти-HBe проводится прежде всего у изначально HBeAg-позитивных лиц. Однако у лиц с уже произошедшей HBeAg-сероконверсией и являющихся HBeAg-негативными и анти-HBe-позитивными, может произойти сероверсия.

^вСм. главу 6, вкладку 6.3: Мониторинг приверженности противовирусной терапии.

^дУ лиц с ХГВ уровни АЛТ подвержены колебаниям, и для определения тенденции необходим длительный мониторинг. Установленные верхние границы нормы для АЛТ – ниже 30 Ед/л у мужчин и ниже 19 Ед/л у женщин, хотя лабораториям на местах следует использовать свои диапазоны нормальных значений (1). Уровень АЛТ считается стабильно нормальным или аномальным, если полученные значения ниже или выше верхней границы нормы при трех последовательных измерениях, сделанных с произвольным интервалом в течение 6–12 месяцев или с заранее определенным интервалом в течение 12 месяцев.

^еСм. главу 5: Кого лечить, а кого не лечить.

^жМониторинг ответа на АРТ и диагностика неудачи лечения (глава 7.3). В: Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции. Рекомендации с позиции общественного здравоохранения, июнь 2013 г. (обновленный перевод, апрель 2014 г.). Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2013 г. Эти рекомендации будут обновлены в 2015 г.⁴

^зДекомпенсированный цирроз определяется по наличию портальной гипертензии (асцит, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и печеночная энцефалопатия), коагулопатия или печеночная недостаточность (желтуха). К другим клиническим признакам продвинутой стадии болезни печени/цирроза могут относиться гепатомегалия, спленомегалия, зуд, утомляемость, ладонная эритема и отеки.

⁴Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach – Second edition. Geneva: World Health Organization; 2016 June. (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf?ua=1 ? , по состоянию на 30 августа 2016 г.); на английском языке, перевод на русский язык находится в процессе подготовки.

ВСТАВКА 9.1 Цели мониторинга

Лица, пока не соответствующие критериям назначения противовирусной терапии: Цель мониторинга – выявить изменение клинического состояния (то есть появление клинических признаков цирроза) или индекса APRI (>2 у взрослых), развитие ГЦК или повышение уровней АЛТ или ДНК ВГВ; это может указывать на прогрессирование в активную стадию болезни, требующую лечения.

Лица, получающие лечение, или после прекращения лечения: Целью мониторинга во время или после лечения является оценка эффективности ответа на лечение, приверженности лечению, нежелательных побочных эффектов, прогрессирования болезни печени и развития ГЦК, возможности прекращения лечения, а также определение реактивации на ранних этапах после прекращения лечения.

См. также главу 6, вставку 6.3: Мониторинг приверженности противовирусной терапии.

9.1.1. Общая информация

Хронический гепатит В – динамически развивающееся заболевание, и для оценки прогрессирования болезни и развития ГЦК, ответа на лечение и токсичности противовирусных препаратов лица с ХГВ нуждаются в наблюдении и мониторинге до, во время и после проведения противовирусной терапии. Цель мониторинга до начала лечения – выявить изменения характера заболевания и признаки прогрессирования, а также определить, когда начинать лечение. Это можно выяснить, проводя продольный мониторинг АЛТ и (где возможно) HBeAg и уровней ДНК ВГВ. Колебания уровней АЛТ в сыворотке (или постоянные отклонения от нормы), а также уровни ДНК ВГВ >20 000 МЕ/мл могут указывать на прогрессирование болезни и необходимость лечения. С другой стороны, при снижении уровня репликации ВГВ может наблюдаться спонтанное улучшение с нормализацией уровней АЛТ и сероконверсией HBeAg-позитивности в анти-HBe-статус. Это свидетельствует о хорошем прогнозе, и лечения не требуется. У HBeAg-негативных лиц с неактивным заболеванием, с нормальными уровнями АЛТ и низкими уровнями ДНК ВГВ (раньше их называли “неактивными носителями HBeAg”) необходим такой же регулярный мониторинг уровней АЛТ и ДНК ВГВ. Это позволяет убедиться, что они остаются неактивными носителями, либо определить, когда начинать лечение, выявить любое повышение уровней АЛТ или ДНК ВГВ или признаки прогрессирования в стадию цирроза. Непрерывный мониторинг во время лечения и после прекращения лечения необходим для оценки эффективности ответа на лечение, приверженности терапии и возможных побочных эффектов, а также для определения вероятного времени прекращения лечения и раннего выявления реактивации после прекращения лечения (2). Лицам с ХГВ также требуется мониторинг для определения развития ГЦК (см. главу 9.3: Мониторинг для выявления ГЦК).

Оптимальные время и частота проведения мониторинга серологических маркеров (HBeAg и анти-HBe, сывороточные АЛТ и ДНК ВГВ) для определения изменений характера заболевания до начала лечения, а также для оценки ответа на лечение, точно не установлены из-за ограниченной доказательной базы (2). Методы, которые нужно использовать, и частота тестирования будут зависеть от серологического профиля пациента (HBeAg-позитивный или HBeAg-негативный) и уровней ДНК ВГВ.

9.1.2. Резюме доказательств

Вопрос: Обзор доказательств проводили с целью определения сроков и частоты мониторинга, оптимальных для отслеживания прогрессирования болезни у лиц, еще не получающих противовирусное лечение, а также для определения ответа на лечение у тех, кто его получает, и выявления признаков рецидива после прерывания лечения (см. веб-приложение 2: SRs5a и 9a). Не обнаружено исследований, в которых с целью оценки прогрессирования болезни или ответа на лечение напрямую сравнивали различные подходы к мониторингу и разную частоту мониторинга. Таким образом, резюме доказательств было основано на косвенных данных, полученных в когортных исследованиях прогрессирования болезни и предикторов реактивации в будущем у лиц, еще не получающих лечение, или у лиц с различными фазами ХГВ (3,4). Кроме того, в 4 систематических обзорах (5–8), 2 клинических испытаниях (9,10) и 3 ретроспективных обсервационных исследованиях (11–13) оценивали исходы в различные моменты времени до начала противовирусной терапии или в период ее проведения. Полный обзор исходных прогностических факторов для ключевых, связанных с болезнью печени исходов представлен в главе 5: Кого из лиц с ХГВ лечить, а кого не лечить.

Мониторинг до лечения (см. веб-приложение 2: SR5a и главу 5.2: Резюме доказательств – Выявление лиц с самым высоким и очень низким риском прогрессирования)

В крупном популяционном проспективном исследовании когорт (14–16) устойчиво нормальные значения уровней сывороточной АЛТ и уровни ДНК ВГВ, не превышающие 20 000 МЕ/мл, ассоциировались с низкими показателями некровоспалительных изменений в печени и фиброза. В то же время пороговое значение концентрации ДНК ВГВ 200 000 МЕ/мл значимо ассоциировалось с выраженными гистологическими признаками заболевания печени по сравнению с уровнем ниже 2000 МЕ/мл. При использовании пороговых значений 2000–20 000 и 20 000–200 000 МЕ/мл значимой ассоциации с тяжелым фиброзом не обнаружено. Когортное исследование, проведенное на Тайване, также показало, что у HBeAg-негативных лиц стабильно нормальные уровни АЛТ ассоциировались с хорошим отдаленным прогнозом, а уровни АЛТ, по крайней мере вдвое превышающие ВГН в период последующего наблюдения, ассоциировались с высоким риском развития цирроза (17).

Неактивные носители (HBeAg-негативность и нормальный уровень АЛТ): Исследования по определению возможности предсказать будущие скачки или повышение уровней АЛТ (18) с помощью мониторинга активности этого фермента, свидетельствуют о том, что минимальный период мониторинга 3 месяца позволяет выявить около 90% людей, у которых возникают скачкообразные повышения уровней АЛТ, хотя не было данных о людях, потерянных для последующего наблюдения. Менее чем у 3% лиц с уровнем ДНК ВГВ 2000 МЕ/мл уровень АЛТ был повышен через 6 месяцев или через один год. В обсервационных исследованиях получено очень мало данных о частоте мониторинга для выявления реактивации. В связи с этим качество доказательств оценили как низкое или очень низкое из-за косвенного характера данных (ни в одном из исследований не проводили прямого сравнения мониторинга различной частоты) и неточности из-за небольшого числа наблюдений или риска систематической ошибки.

Мониторинг во время лечения (см. веб-приложение 2: SR9a): В 4 систематических обзорах (5–8), 2 клинических испытаниях (9,10) и 3 ретроспективных обсервационных исследованиях (11–13)

оценивали исходы в различные моменты времени в процессе противовирусной терапии. Полученные данные показали, что большинство (около 80%) HBeAg-положительных лиц (и 50–70% HBeAg-негативных) даже при наличии декомпенсированного цирроза начинали отвечать на лечение сильнодействующими АН (энтекавир и тенофовир) (то есть достигали неопределяемых уровней ДНК ВГВ и нормальных уровней АЛТ) к 48-й неделе лечения (5–8), (8). Отмечено, что эти выводы были основаны на схемах мониторинга в период 3-й фазы испытаний, и могут не соответствовать клинической практике или возможностям в СНСУД.

9.1.3. Обоснование рекомендаций

Соотношение преимуществ и рисков

Мониторинг до лечения: У лиц, которые в соответствии с настоящим руководством пока не соответствуют критериям назначения противовирусной терапии (см. главу 5: *Рекомендации: кого из лиц с хроническим гепатитом В лечить, а кого не лечить*), целью периодического мониторинга является возможность непрерывной оценки стабильности течения болезни или выявления прогрессирования до активной стадии болезни, требующей лечения. Отсутствие мониторинга может привести к тому, что не удастся выявить терминальную стадию болезни печени и связанные с этим осложнения, которые можно было бы предупредить при раннем обнаружении прогрессирования заболевания и своевременном лечении. Группа по разработке рекомендаций признала, что для установления оптимальной частоты мониторинга, необходимой для отслеживания изменений характера болезни, доказательная база ограничена. Частота мониторинга должна соответствовать стадии болезни и скорости прогрессирования и быть достаточной, чтобы обнаружить выраженные проявления прогрессирования и любых транзиторных скачков уровней АЛТ, требующих лечения, а также избежать потери пациентов для последующего наблюдения. С другой стороны, это не должно приводить к слишком однозначной интерпретации колебаний уровней АЛТ, особенно без возможности одновременного измерения уровней ДНК ВГВ, которые могут повышаться или понижаться. Мониторинг HBeAg полезен по нескольким причинам: он указывает на активный процесс репликации ВГВ и высокий уровень инфекционности. Кроме того, после сероконверсии HBeAg (появление анти-HBe), сопровождающейся снижением уровня репликации ВГВ и нормализацией уровней АЛТ, может происходить спонтанное улучшение; это указывает на хороший прогноз, и лечение не требуется.

Исходя из этого, группа по разработке рекомендаций указала на необходимость как минимум ежегодного мониторинга HBeAg, а также уровней АЛТ и ДНК в сыворотке. Это позволит выявлять любые стойкие отклонения от нормы уровней АЛТ или ДНК ВГВ (на основании пороговых значений подъема уровней АЛТ и ДНК ВГВ) для определения последующего риска прогрессирования болезни, а также установить прогрессирование в стадию цирроза на основе клинических признаков или результатов НИТ (индекс APRI >2 у взрослых). Полученные данные могут служить показанием для назначения противовирусной терапии (см. главу 5: *Кого из лиц с ХГВ лечить, а кого не лечить*). Для оценки прогрессирующих изменений показателей APRI и фибросканирования

⁸ См. главу 5: *Кого из лиц с ХГВ лечить, а кого не лечить*. Противовирусная терапия не рекомендуется и может быть отложена у лиц без клинических или других признаков цирроза (или на основе индекса APRI ≤2) при постоянно нормальных уровнях АЛТ и низких уровнях репликации ДНК ВГВ (ДНК ВГВ <2000 МЕ/мл), независимо от HBeAg-статуса или возраста. (Сильная рекомендация, низкое качество доказательств)

Там, где определение ДНК ВГВ недоступно: Лечение можно отложить у HBeAg-положительных лиц в возрасте 30 лет или моложе со стабильно нормальными уровнями АЛТ). (Условная рекомендация, низкое качество доказательств)

возможно также повторное проведение НИТ, которое поможет выявить прогрессирование в цирроз, указывая на необходимость лечения независимо от уровней АЛТ и ДНК ВГВ.

Более частый мониторинг был рекомендован условно на основе того, что имеются ограниченные данные для тех, у кого уже наблюдаются колебания повышенных уровней АЛТ или уровни ДНК ВГВ колеблются в диапазоне 2000–20 000 МЕ/мл, поскольку они находятся в группе повышенного риска прогрессирования (развитие активного гепатита) и нуждаются в лечении. Мониторинг у лиц с коинфекцией ВГВ/ВИЧ необходимо проводить каждые 6–12 месяцев в соответствии с руководством ВОЗ по использованию антиретровирусных препаратов (19). Эти рекомендации будут обновлены в 2015 г.^b

Мониторинг во время лечения и после прекращения лечения: Мониторинг во время лечения необходим для оценки приверженности; определения, является ли подавление репликации вируса устойчивым (при возможности определения ДНК ВГВ); проверки, нет ли признаков прогрессирования болезни печени; определения показаний для прекращения лечения или необходимости в возобновлении лечения. Данные, полученные во многих клинических испытаниях, показывают, что у большинства пациентов через 24–48 недель лечения высокоактивными АН с высоким барьером устойчивости (тенофовир и энтекавир) происходит подавление репликации ДНК ВГВ до низких или неопределяемых уровней. При этом отмечается низкая частота развития устойчивости, но ограниченный успех в достижении отдаленных конечных точек (потеря HBeAg у HBeAg-позитивных лиц или элиминация HBsAg). Хотя в клинических испытаниях минимальную и оптимальную частоту мониторинга ответа в период лечения напрямую не оценивали, эти данные подтверждают, что при подтверждении тщательного соблюдения режима приема препаратов мониторинг можно проводить сравнительно редко. Исходя из этого, группа по разработке рекомендаций рекомендовала по меньшей мере ежегодный мониторинг АЛТ, HBeAg (для определения сероконверсии в анти-HBe) и уровней ДНК ВГВ (если определение доступно), а также проведение НИТ (например, APRI) для оценки прогрессирования в цирроз. Для проведения лечения генотипирование ВГВ и исследование устойчивости не требуются.

Более частое и тщательное наблюдение рекомендовано условно на основе ограниченных данных в отношении определенных групп и обстоятельств. К ним относятся: лица с более продвинутой стадией заболевания (компенсированный или декомпенсированный цирроз), поскольку лечение уменьшает, но не устраняет риск развития ГЦК, и в связи с характерным для них повышенным риском побочных эффектов; первый год терапии для оценки ответа на лечение; сомнения в приверженности лечению и прекращение лечения. Группа по разработке рекомендаций отметила, что если у некоторых пациентов мониторинг проводится слишком редко, это повышает риск потери пациента для последующего наблюдения, прерывания лечения или продолжения лечения, в котором нет необходимости. Мониторинг приверженности особенно важен в условиях ограниченных ресурсов, когда измерение уровней ДНК ВГВ во время лечения невозможно (см. главу 6, вставку 6.3: *Мониторинг приверженности противовирусной терапии*). Подходы к мониторингу побочных эффектов во время лечения суммированы в главе 9.2.

Длительный мониторинг необходим после прекращения лечения (см. главу 8: *Когда прекращать лечение*). Для выявления тяжелых обострений болезни уровни АЛТ и ДНК ВГВ можно измерять ежемесячно в течение первых 3 месяцев, а затем каждые 3 месяца в течение первого года, хотя доказательная база для этой рекомендации крайне ограничена. Повторение лечения рекомендуется при наличии устойчивых признаков реактивации (появление HBsAg или HBeAg, повышение уровней АЛТ или вновь определяемые уровни ДНК ВГВ).

Соображения по поводу ресурсов

Регулярный мониторинг АЛТ и ДНК требует определенных затрат. Например, в СНСУД, (особенно в сельских районах), где доступность определения ДНК ВГВ ограничена, для определения риска прогрессирования потребуется как минимум мониторинг уровней сывороточной АЛТ. Однако определение стадии и обострений болезни у HBeAg-положительных и HBeAg-негативных лиц требует анализа не только сывороточной АЛТ, но также одновременного определения концентраций ДНК ВГВ. НИТ (такие, как APRI) также можно использовать для текущей оценки стадии болезни печени и признаков прогрессирования. Однако для выявления нуждающихся в лечении их необходимо использовать наряду с клиническими и другими лабораторными критериями (уровни АЛТ и ДНК ВГВ), так как ППЗ этих методов для выявления лиц с циррозом низкое. Дополнительное преимущество объединения регулярного мониторинга с целью выявления ГЦК и рутинного мониторинга прогрессирования болезни состоит в том, что благодаря этому обеспечивается еще одна возможность обнаружить развитие цирроза и начать противовирусную терапию, чтобы предотвратить прогрессирование заболевания до стадии ГЦК или печеночной недостаточности (см. главу 9.3: *Мониторинг для выявления ГЦК*).

У лиц с неактивным заболеванием и лиц со стабильным состоянием в период лечения имеется потенциальная возможность получения помощи по месту жительства и в медицинских пунктах, возглавляемых медсестрами. В этом случае специализированная помощь остается в резерве для лиц с тяжелым заболеванием, циррозом печени, сомнительными признаками прогрессирования или для тех, у кого показания к лечению неопределенные. Понадобится дополнительное обучение работников здравоохранения для интерпретации результатов лабораторных тестов, если медицинская помощь и наблюдение предоставляются не врачами.

9.2. Мониторинг токсичности тенофовира и энтекавира

Рекомендации

- Исходную функцию почек^а и исходный риск нарушения функции почек^б необходимо оценивать у всех лиц до начала противовирусной терапии.
- Мониторинг функции почек необходимо проводить ежегодно у лиц, которые в течение длительного времени получают тенофовир или энтекавир; у детей следует тщательно контролировать показатели роста. (*Условная рекомендация, очень низкое качество доказательств*)

^а Оценка исходной функции почек включает измерение уровней сывороточного креатинина и расчет клиренса креатинина (КлКр)/расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) с использованием формул Кокрофта–Голта (КГ) или MDRD (модификация диеты при болезнях почек). Калькулятор доступен онлайн (<http://nephron.com/cgi-bin/CGSI.cgi>). У детей можно использовать формулу Шварца или аналогичную формулу (<http://nephron.com/bedsidepedsnic.cgi>).

Формула КГ: $\text{рСКФ} = (140 - \text{возраст}) \times (\text{масса тела в кг}) \times 0,85 \text{ (если женщина)} / (72 \times \text{Кр в мг\%})$

Формула MDRD: $\text{рСКФ} = 175 \times \text{сывороточный Кр}^{-1,154} \times \text{возраст}^{-0,203} \times 1,212 \text{ (если пациент негроидной расы)} \times 0,742 \text{ (если женщина)}$.

При оценке СКФ на основе этих формул степень дисфункции почек может недооцениваться, если мышечная масса ниже возрастных и гендерных стандартов, что часто наблюдается у ВИЧ-инфицированных лиц (1).

^б Факторы, ассоциирующиеся с повышенным риском развития дисфункции почек, включают: декомпенсированный цирроз, КлКр <50 мл/мин, пожилой возраст, индекс массы тела (ИМТ) <18,5 кг/м² (или вес тела <50 кг), плохо контролируемую гипертензию, протеинурию, неконтролируемый диабет, активный гломерулонефрит, одновременный прием нефротоксичных препаратов или усиленного ингибитора протеазы (ИП) для лечения ВИЧ-инфекции и трансплантацию паренхиматозного органа.

ВСТАВКА 9.2 Оценка и мониторинг функции почек

1. *На начальном этапе* следует рассмотреть возможность избежать назначения тенофовира (заменив его энтекавиром) или снизить дозу тенофовира (см. табл. 9.1) у лиц при расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) <50 мл/мин и лиц с выявленными факторами риска дисфункции почек, включая длительно протекающий диабет, неконтролируемую гипертензию или выраженную остеопению/остеопороз. Тенофовир не рекомендуется назначать детям в возрасте 2–12 лет и во всех случаях, если у ребенка нарушена функция почек.
2. Следует избегать назначения тенофовира при одновременном или недавнем приеме адефовира или других нефротоксичных препаратов (например, аминогликозидов, амфотерицина В, фоскарнета, ганцикловира, ванкомицина, цидофовира) в связи с повышенным риском неблагоприятных эффектов со стороны почек.
3. В процессе *лечения* рассмотреть возможность коррекции интервалов дозирования тенофовира или использования прерывистой терапии (см. табл. 9.1) и проведения тщательного контроля функции почек, если показатель клиренса креатинина (КлКр) <50 мл/мин или при прогрессирующем ухудшении почечной функции в отсутствие других причин.
4. При отмене лечения необходимо тщательно контролировать функцию печени. Сообщалось о случаях тяжелых обострений гепатита после прерывания лечения, которые могут потребовать возобновления противовирусной терапии.
5. *Мониторинг в процессе лечения АН может включать:* определение протеинурии и глюкозурии с помощью индикаторных полосок для исследования мочи (если нет диабета или уровень глюкозы в крови хорошо контролируется), уровня креатинина в сыворотке, снижения уровня рСКФ, содержания фосфатов в сыворотке, соотношения белок/креатинин в моче (или фракционной экскреции фосфатов, если возможно); а также показателей роста у детей, получающих тенофовир. У лиц с нормальной функцией почек минимальный набор показателей для мониторинга может включать ежегодное исследование мочи с использованием индикаторной полоски и измерение уровня креатинина для определения рСКФ (где возможно).
6. *Частота мониторинга* во время лечения АН зависит от наличия факторов риска развития почечной дисфункции и должна быть увеличена у лиц из группы повышенного риска.
 - а. *Лица с высоким риском токсического поражения почек:* каждые 6 месяцев, если нет признаков ухудшения. Более тщательный мониторинг функции почек необходим лицам с КлКр <50 мл/мин.
 - б. *Лица с низким риском токсического поражения почек:* либо регулярный мониторинг функции почек не проводится, либо каждые 12 месяцев, если нет признаков ухудшения.
7. Если определяется или подозревается (из-за переломов) низкая минеральная плотность костной ткани, необходима соответствующая консультация.

Таблица 9.1. Рекомендованная дозировка для взрослых с почечной недостаточностью

Препарат	Рекомендованное уменьшение дозы или изменение интервалов дозирования			
	КлКр (мл/мин) ^c			
	≥50	30–49	10–29	<10, гемодиализ или ПАПД
Тенофовир^{a,b}	Одна таблетка 300 мг каждые 24 часа (7,5 мерных ложек порошка каждые 24 часа)	Одна таблетка 300 мг каждые 48 часов (или 160 мг [3 мерных ложки] порошка каждые 24 часа)	Одна таблетка 300 мг каждые 72–96 часов (или 60 мг [1,5 мерных ложки] порошка каждые 24 часа)	Каждые 7 дней или одна таблетка 300 мг каждый раз после окончания сеанса 12-часового (примерно) диализа (или 20 мг [0,5 мерных ложки] порошка каждый раз после окончания сеанса 12-часового [примерно] диализа)
Энтекавир	0,5 мг 1 раз в сутки ^d	0,25 мг 1 раз в сутки ИЛИ 0,5 мг каждые 48 часов	0,15 мг 1 раз в сутки ИЛИ 0,5 мг каждые 72 часа	0,05 мг 1 раз в сутки ИЛИ 0,5 мг каждые 7 дней
Энтекавир (декомпенсированное заболевание печени)	1,0 мг 1 раз в сутки	0,5 мг 1 раз в сутки ИЛИ 1,0 мг каждые 48 часов	0,3 мг 1 раз в сутки ИЛИ 1,0 мг каждые 72 часа	0,1 мг 1 раз в сутки ИЛИ 1,0 мг каждые 7 дней

ПАПД - постоянный амбулаторный перитонеальный диализ; КлКр - клиренс креатинина

^a 300 мг тенофовира дизопроксила фумарата (TDF) эквивалентны 245 мг тенофовира дизопроксила или 136 мг тенофовира.

^b Тенофовир также выпускается в виде гранул (33 мг/г в 60-граммовой упаковке) для облегчения проглатывания. Режим дозирования одинаковый для перорального приема гранул и таблеток.

^c Рассчитано на основе сухой массы тела.

^d При дозировке меньше 0,5 мг рекомендуется использовать раствор для перорального применения. Энтекавир не рекомендуется назначать лицам с устойчивостью к ламивудину.

9.2.1. Общая информация

Тенофовир выводится в основном через почки, и для связанных с ним побочных эффектов характерно нарушение функции проксимальных тубулярных клеток. Степень тяжести поражения колеблется от слабо выраженного нарушения тубулярной функции почек и гипофосфатемии с субклиническим снижением функции почек до классического синдрома Фанкони и нарушения клубочковой фильтрации (1–4). Также сообщали о незначительном снижении минеральной плотности костной ткани с признаками остеопении или остеопороза на ранней стадии лечения (5–8) и реже – о молочном ацидозе или тяжелой гепатомегалии, сопровождающейся стеатозом с возможным смертельным исходом. Известные факторы риска развития обусловленной тенофовиром нефротоксичности включают уже имеющуюся дисфункцию почек, низкое содержание клеток CD4 и низкую массу тела (9–11). Механизмы, лежащие в основе нефротоксичности, окончательно не изучены, хотя известно, что может наблюдаться тубулярная дисфункция. Генетическая вариабельность, обусловленная изменениями в гене MRP7, может влиять на тубулярный транспорт тенофовира в почках и способствовать развитию токсичности (12). Хотя после отмены тенофовира тубулярная дисфункция в большинстве случаев обратима, сообщалось об устойчивой дисфункции почек (13). Энтекавир также в основном выводится через почки, но развитие проксимальной тубулярной дисфункции наблюдается реже. Не только противовирусная терапия, но и сама ВГВ-инфекция может негативно сказываться на функции почек (14,15).

9.2.2. Резюме доказательств

Вопрос: Цель обзора доказательств (*см. веб-приложение 2: SR9b*) состояла в оценке оптимальных методов и частоты мониторинга токсичности у взрослых, подростков и детей, получающих тенофовир или энтекавир для лечения ХГВ. Начальный поиск литературы не выявил никаких испытаний или других исследований, в которых проводили прямое сравнение результатов различных стратегий мониторинга токсичности, и поэтому в обзор вошли в основном данные об отдаленных побочных эффектах тенофовира и энтекавира в отношении почек у лиц, ранее получавших или не получавших нуклеозиды. В обзор были включены результаты 8 исследований с участием взрослых, которые получали лечение тенофовиром (в 2 из них пациенты были коинфицированы ВГВ/ВИЧ), а также 4 исследований с участием лиц, получавших энтекавир (9,16–22,24,26–32). Не обнаружено исследований с участием детей. Так как данные были получены в неконтролируемых наблюдательных исследованиях, качество доказательств оценивалось как очень низкое.

Не найдено исследований, в которых изучали стратегии мониторинга у лиц, получающих тенофовир (например, плановый мониторинг токсичности по сравнению с отсутствием мониторинга или с целевым мониторингом в связи с клинической необходимостью). В клиническом испытании DART (Развитие антиретровирусной терапии в Африке) с участием ВИЧ-позитивных взрослых сравнивали лабораторный и клинический мониторинг. Обнаружено, что при медиане наблюдения 5 лет у лиц, получающих тенофовир, был повышен риск снижения рСКФ, но не повышен риск почечной недостаточности (низкое качество доказательств) (23).

В нескольких проспективных исследованиях сообщали о состоянии функции почек в период между 2 и 5 годами лечения тенофовиром (16–19,24). В целом, процент пациентов с повышенным уровнем сывороточного креатинина (обычно определялся как уровень $>0,5$ мг/дл) был больше (8,9%) в

течение первого года лечения, но понижался в периоды длительного последующего наблюдения (0,8% в течение второго года и 0% через 3 года). Через 5 лет наблюдения у 1% (или менее) лиц уровень сывороточного креатинина был выше исходных уровней, либо снижался КлКр или уровень фосфатов в сыворотке (19). У 9% пациентов с декомпенсированной болезнью печени, которые получали тенофовир в течение 48 недель, концентрации креатинина в сыворотке были повышены, но случаи прекращения лечения были редкими (20). В исследованиях долгосрочной эффективности (3–5 лет) энтекавира имелось ограниченное число сообщений о неблагоприятных исходах (25–31). В одном РКИ у 1,6% пациентов, получавших монотерапию энтекавиром, на протяжении 96 недель наблюдали повышение уровня креатинина в сыворотке (32).

Коинфекция ВГВ/ВИЧ: Частота случаев почечной дисфункции, связанной с приемом тенофовира, лицами с ВИЧ-инфекцией, в краткосрочной и среднесрочной перспективе также низкая (9–11,14,22). И это несмотря на высокое бремя хронических заболеваний почек (до 25% начинающих АРТ имели сниженную рСКФ), включая ВИЧ-ассоциированную нефропатию (33). Проспективные когортные исследования с периодом наблюдения более 5 лет показывают, что примерно у 3% пациентов уровни сывороточного креатинина были повышены, наблюдалось ухудшение функции почек умеренной степени (изменение рСКФ через 4,5 лет – 9,8 мл/мин/1,73 м²), а также снижение минеральной плотности костной ткани, но клиническая значимость этих побочных эффектов, особенно при длительной терапии, не установлена (9,20).

К независимым факторам риска, значимо ассоциирующимся со снижением СКФ у лиц с моноинфекцией ВГВ и с коинфекцией ВГВ/ВИЧ, относились старший возраст, неафриканское происхождение, сниженная исходная рСКФ, длительная терапия тенофовиром и уровень ДНК ВГВ >2000 МЕ/мл (8–10).

Дети и подростки: Связанное с приемом тенофовира снижение минеральной плотности костной ткани наблюдалось у детей, хотя неясно, как это может сказываться на характере дальнейшего роста или на риске переломов. В РКИ применения тенофовира у подростков (от 12 до <18 лет) ни один из пациентов не соответствовал безопасной конечной точке 6%-ного снижения минеральной плотности костной ткани позвоночника к 72-й неделе (34). Не определено, как лучше всего измерять и контролировать токсичность тенофовира в отношении костной ткани у детей. Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия недоступна в большинстве учреждений и не позволяет определить остеопороз, но рекомендуется тщательный мониторинг роста пока ребенок получает тенофовир. Профиль безопасности энтекавира у детей совпадал с таковым у взрослых, и не сообщалось о побочных эффектах в отношении почек через 48 недель непрерывного применения энтекавира в заявке, представленной в FDA (испытание A1463289).

Методы мониторинга нефротоксичности: Данные относительно оптимального метода мониторинга нефротоксичности, связанной с приемом тенофовира, ограничены. Тем не менее они свидетельствуют о том, что у некоторых лиц с нормальными уровнями креатинина в сыворотке функция почек может быть нарушена, поэтому излишнее доверие к абсолютным показателям уровня сывороточного креатинина может привести к назначению тенофовира людям с уже имеющимся заболеванием почек. Кроме того, у людей без диабета, которым была проведена биопсия для определения нефротоксичности тенофовира, обнаружена высокая частота глюкозурии с повышением уровня

сывороточного креатинина по сравнению с получавшими тенофовир лицами с нормальной СКФ. Это свидетельствует о том, что определение глюкозурии с помощью индикаторной полоски может быть экономически эффективным методом скрининга для выявления индуцированного тенофовиром серьезного повреждения почек (35).

9.2.3. Обоснование рекомендаций

Соотношение преимуществ и рисков

Хотя тенофовир ассоциируется с риском нефротоксичности, гипофосфатемии, снижения уровня минерализации костной ткани и остеопении, обзор фактических данных показал, что при длительном приеме тенофовира или энтекавира риск этих неблагоприятных эффектов даже у ВИЧ-инфицированных лиц (особенно при отсутствии факторов риска) низкий (в диапазоне от 0,3 до 2% для нефротоксичности). На основе ограниченного количества данных группа по разработке рекомендаций сформулировала условную рекомендацию для исходной оценки функции почек и классификации исходного риска почечной дисфункции у лиц с ВГВ-моноинфекцией, а также для ежегодного мониторинга почечной функции и динамики роста у детей.

Исходная оценка: Оценка функции почек перед началом лечения и категоризация существующего риска развития почечной дисфункции позволяет скорректировать дозу тенофовира или при снижении рСКФ использовать в качестве альтернативы энтекавир. Это также дает возможность повысить адресность последующего мониторинга у лиц с повышенным риском нарушения функции почек (то есть проводить мониторинг у лиц с декомпенсированным циррозом, уже имеющимся заболеванием почек [КлКр <50 мл/мин], низким ИМТ и в пожилом возрасте). Дифференциальные данные по нефротоксичности, позволяющие сравнить энтекавир с тенофовиром, подробно не рассматривались, однако энтекавир считался предпочтительным выбором у лиц с рСКФ <50 мл/мин. Тенофовира алафенамида фумарат (TAF) – пролекарство тенофовира, обладающее биодоступностью при пероральном применении, может быть менее токсичным для почек и костной ткани. Следует отметить, что в сводном руководстве ВОЗ по АРТ 2013 г. (36) для начала АРТ с предпочтительным использованием схемы на основе тенофовира у ВИЧ-инфицированных лиц исходная оценка уровня креатинина не требовалась. Эти рекомендации будут обновлены в 2015 г.^c

Мониторинг: Среди тех, кто принимал тенофовир, частота случаев прогрессирования дисфункции почек (от умеренной до тяжелой стадии) была низкой, и имелись ограниченные сравнительные данные о преимуществах и экономической эффективности планового мониторинга по сравнению с его отсутствием или с нерегулярным мониторингом у лиц с гепатитом В. Однако группа по разработке рекомендаций пришла к заключению, что после начала противовирусной терапии тенофовиром контроль почечной функции (изменений рСКФ) имел большое значение для предупреждения развития или прогрессирования болезни почек. Это особенно важно для СНСВД, где у лиц с прогрессирующим до терминальной стадии заболеванием почек доступ к диализу ограничен. У лиц с низким риском токсического поражения почек рекомендуется периодически проводить мониторинг функции почек (каждые 12 месяцев). Более частый мониторинг (приблизительно каждые 6 месяцев) рекомендован для лиц с исходно аномальной рСКФ (<50 мл/мин) и лиц из других групп повышенного риска токсического поражения почек. В эти группы входят лица пожилого возраста или с уже существующим заболеванием почек, давно установленным диабетом или неконтролируемой гипертензией, а также лица, одновременно получающие

^c Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach – Second edition. Geneva: World Health Organization; 2016 June. (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf?ua=1), по состоянию на 30 августа 2016 г.; на английском языке, перевод на русский язык находится в процессе подготовки.

усиленные ИП или лекарства, обладающие нефротоксичностью. Кроме того, более частый мониторинг необходим лицам с признаками ухудшения функции почек во время лечения. В большинстве случаев дисфункция канальцев обратима и, следовательно, также можно снизить риск повреждения почек, если соответствующим образом корректировать дозу препаратов, опираясь на данные мониторинга почечной функции.

Лабораторные исследования: Группа по разработке рекомендаций признала ограниченность данных, касающихся тестов, которые следует использовать для мониторинга заболевания почек, особенно в условиях ограниченных ресурсов. Нефротоксичность тенофовира, как правило, сказывается на функции канальцев. Тесты для определения функции клубочков не позволяют адекватно измерить тубулярную дисфункцию, и в настоящее время нет других простых тестов для выявления токсического воздействия на канальцы. Кроме того, у некоторых людей с нарушениями функции почек уровни креатинина в сыворотке могут быть нормальными, и полагаться на абсолютные значения уровней креатинина в сыворотке не следует, так как это может привести к назначению тенофовира лицам с уже имеющимся заболеванием почек. Мониторинг может включать ряд тестов, в том числе определение сывороточного креатинина и оценку (где возможно) рСКФ на основе формулы MDRD, определение фосфатов в сыворотке, а также оценку протеинурии и глюкозурии с помощью индикаторных тест-полосок для исследования мочи. У детей и подростков, принимающих тенофовир, необходимо контролировать показатели роста.

Соображения по поводу ресурсов

Измерение и долговременный мониторинг уровней креатинина и фосфатов в сыворотке, а также сканирование для определения минеральной плотности костной ткани повышают затраты на оказание помощи и лечение. В определенных условиях доступность тестирования уровня креатинина может быть ограничена, и в СНСUD использование обычных тест-полосок для анализа мочи является более простой и дешевой альтернативой. Существуют также проблемы обеспечения соответствующей лабораторной инфраструктурой и кадровыми ресурсами, необходимыми для лечения и наблюдения в течение всей жизни (*см. главу 12: Рекомендации по реализации национальных программ*).

Ликвидация пробелов в исследованиях

- Провести сравнительную оценку последствий и затратоэффективности рутинного лабораторного скрининга и мониторинга функции почек у всех лиц, получающих продолжительную терапию тенофовиром и энтекавиром, или только у лиц из групп высокого риска, например, у лиц с гипертонзией или диабетом, или у лиц, получающих усиленные ИП.
- Разработать и оценить (в том числе в исследованиях эффективности затрат) упрощенные инструменты мониторинга (например, комбинированную оценку СКФ по уровням сывороточного креатинина и анализа мочи с помощью тест-полосок) для выявления лиц с наибольшим риском развития патологии, связанной с токсичностью тенофовира.
- Определить долгосрочную безопасность, эффективность и токсичность тенофовира алафенамида по сравнению с тенофовира дизопроксила фумаратом в популяциях лиц с моноинфекцией ВГВ и с коинфекцией ВГВ/ВИЧ.

9.3. Мониторинг для выявления гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК)

Рекомендации

- Регулярное (каждые 6 месяцев) обследование для выявления ГЦК с использованием ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и определения альфа-фетопротеина (АФП) рекомендуется:
 - лицам с циррозом, независимо от возраста или других факторов риска. *(Сильная рекомендация, низкое качество доказательств)*
 - лицам с ГЦК в семейном анамнезе *(Сильная рекомендация, низкое качество доказательств)*
 - лицам в возрасте старше 40 лет (в зависимости от заболеваемости ГЦК в регионе может применяться более низкий возрастной порог) без клинических признаков цирроза (или на основе индекса APRI ≤ 2) и при уровне ДНК ВГВ >2000 МЕ/мл (если определение ДНК ВГВ доступно). *(Условная рекомендация, низкое качество доказательств)*

*Проект GLOBOCAN Международного агентства по изучению рака (IARC) (<http://globocan.iarc.fr/ia/World/atlas.html>) предоставляет современные оценки заболеваемости, смертности и распространенности основных видов рака (в том числе ГЦК) на национальном уровне для 184 стран мира. Оценки GLOBOCAN представлены для 2012 г. в разбивке по полу. Доступны данные о распространенности за 1 год, 3 и 5 лет для взрослого населения (в возрасте 15 лет и старше).

9.3.1. Общая информация

При хронической ВГВ-инфекции повышен риск смерти от цирроза и рака печени, а ежегодное число смертей от ГЦК оценивается в 650 000 (1). В условиях ограниченных ресурсов и высокого бремени гепатита В диагноз ВГВ-инфекции часто ставится людям только при первом обращении с признаками ГЦК. Хотя при постановке диагноза ГЦК у большинства из них (80–90%) уже имеется цирроз, иногда ГЦК может развиваться без цирроза; это особенно характерно для ГЦК, обусловленной ВГВ-инфекцией. Еще одна серьезная проблема, связанная с ГЦК, ее быстрое прогрессирование и бессимптомное течение вплоть до появления клинических признаков на продвинутой стадии. Вариантов лечения при продвинутых стадиях ГЦК мало, и в целом показатели выживаемости крайне низкие. Прогноз при наличии ГЦК определяется размером и количеством опухолей, а также исходной функцией печени, и улучшается при возможности начать лечение на ранней стадии болезни, когда размер опухоли небольшой. Следовательно, необходимо динамическое наблюдение для выявления ГЦК на ранней стадии (размер опухоли <3 см в диаметре) и повышения шансов на успешное лечение. Доступ к трансплантации или резекции печени остается ограниченным даже в странах с высоким уровнем доходов. Поэтому для того чтобы программы наблюдения в СНСUD были эффективными, необходимо внедрение определенных методов лечения таких небольших опухолей. Это могут быть инъекции этанола или радиочастотная абляция. К методам текущего наблюдения относятся УЗИ и/или измерение уровня альфа-фетопротеина (АФП). Не достигнут консенсус относительно наилучшей стратегии или частоты мониторинга ГЦК у лиц с ХГВ, хотя имеющиеся доказательства свидетельствуют о том, что мониторинг один раз в полгода выявляет ГЦК на более ранней стадии и улучшает показатели выживаемости.

9.3.2. Резюме доказательств

Вопрос: Цель обзора доказательств (см. веб-приложение 2: SR9c) состояла в определении наиболее эффективной стратегии наблюдения за лицами с ХГВ для раннего выявления ГЦК небольшого размера. Вмешательства включали использование следующих методов или сочетаний методов для мониторинга с различными интервалами времени: ультразвуковое сканирование органов брюшной полости (УЗИ)

и определение АФП в сыворотке. Эти вмешательства сравнивали либо с отсутствием вмешательств, либо с использованием одного из этих методов скрининга. К исходам относились: смертность от специфических для заболевания печени причин или от всех причин; диагноз ГЦК; размер и стадия выявленных ГЦК (диаметр <3 см или ≥ 3 см); и эффективность затрат. Исследования включали в обзор только при условии, что заболевание у $\geq 50\%$ обследованных лиц соответствовало определению ХГВ.

В обзор вошли 8 исследований, из них 5 клинических: 2 РКИ, проведенных в Китае (2,3) с результатами, представленными в нескольких различных публикациях (2,4–7); 2 в Корее (8,9); и одно в Канаде (10); 3 экономических оценки [в США (11), Колумбии (12) и Соединенном Королевстве (13)], а также Кокрановский обзор 2012 г. (14). В каждом из клинических исследований проводили сравнительное изучение различных методов скрининга: определение АФП каждые 6 месяцев по сравнению с отсутствием скрининга (3); УЗИ и определение АФП каждые 6 месяцев по сравнению с определением АФП каждые 6 месяцев (10); УЗИ и определение АФП каждые 6 месяцев по сравнению с отсутствием вмешательства (2); или УЗИ и определение АФП с интервалом ≤ 6 месяцев по сравнению с УЗИ и определением АФП с интервалом >6 месяцев (8). В целом, число сравнительных исследований каждого из методов скрининга было ограниченным, и ни в одном не проводили сравнения у детей, беременных женщин или лиц с коинфекцией ВГВ/ВИЧ. Участниками большинства исследований были мужчины. Общее качество доказательств оценивали как низкое или очень низкое.

Подходы к скринингу на ГЦК: В целом, данные указывали, что на показатели смертности от этой специфической причины (ГЦК) влияют УЗИ и определение АФП с 6-месячным интервалом при сравнении с отсутствием вмешательства (отношение шансов [ОШ] 0,57, 95% ДИ: 0,37–0,89) или УЗИ и определение АФП с интервалом ≤ 6 месяцев по сравнению с интервалом >6 месяцев (ОШ 0,63, 95% ДИ: 0,40–0,98), но не определение только АФП с 6-месячным интервалом по сравнению с отсутствием вмешательства. Кроме того, 5-летняя выживаемость была выше при проведении скрининга каждые 6 месяцев по сравнению с отсутствием скрининга (31,4 и 23,3% соответственно; $P=0,026$). Скрининг с использованием УЗИ или определения АФП каждые 6 месяцев (ОШ 11,2, 95% ДИ: 6,73–18,72) или с интервалом >6 месяцев (ОШ 2,13, 95% ДИ: 1,42–3,18), а также определение только АФП каждые 6 месяцев (по сравнению с отсутствием вмешательства) позволяли выявить ГЦК значительно раньше, на более ранней стадии и при меньшем размере поражений (диаметр <3 см или <5 см), хотя статистически значимого различия в числе новых случаев диагностированной ГЦК не было обнаружено. В обсервационном исследовании также выявлено, что скрининг на АФП с 6-месячным интервалом был эффективным для выявления большинства случаев ГЦК на оперебельной стадии и значимо повышал показатели выживаемости (15) при сравнении с отсутствием вмешательства. Систематический обзор, опубликованный уже после завершения этого основного обзора (16), выявил два дополнительных, соответствующих тематике обсервационных исследования (17,18). В одном из них сравнивали УЗИ + АФП с отсутствием скрининга (17), а в другом – УЗИ с отсутствием скрининга (18). Результаты обоих исследований показали, что, в целом, скрининг обладает преимуществами в отношении выживаемости по сравнению с отсутствием вмешательства, и совпадали с результатами основного обзора. Из трех исследований, в которых проводили экономическую оценку (11–13), в двух обнаружено, что скрининг каждые 6 месяцев с использованием одновременно определения уровня АФП и УЗИ является наиболее рентабельной стратегией (12,13). Авторы третьего исследования, проведенного в сельских районах Аляски, сообщили, что проведение УЗИ только у лиц с повышенными

уровнями АФП было менее затратным и более рентабельным по сравнению с проведением только УЗИ 1 раз в 6 месяцев у всех лиц (11).

Кто должен проходить скрининг на ГЦК? Основные данные о специфических для развития ГЦК факторах риска (или комбинациях факторов) (см. главу 5: *Кого лечить, а кого не лечить*; таблица 5.1) получены из крупного популяционного когортного исследования REVEAL-HBV, проведенного на Тайване (19–23), а также из нескольких других проспективных (24–28) и ретроспективных когортных исследований (29–31), исследований пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ (32) и из одного систематического обзора (33). Эти продольные когортные исследования показывают, что наиболее важными факторами риска развития ГЦК являются: наличие цирроза, HBeAg-позитивность, стабильно высокие уровни ДНК ВГВ, ГЦК в семейном анамнезе, возраст >40 лет (как суррогатный маркер, отражающий длительность инфекции и объем накопленных повреждений печени), уровни АЛТ >45 Ед/л и коинфекция ВИЧ и ВГС. По сравнению с другими лицами в возрасте <40 лет в когорте REVEAL OP для ГЦК составлял 3,6 (2,0–6,4) для 40–49 лет, 5,1 (2,0–8,9) для 50–59 лет и 8,3 (4,6–15,0) для лиц в возрасте >60 лет; ОР для HBeAg-позитивности составил 4,3 (3,2–5,9) (см. главу 5, таблицу 5.1) (22). Кроме того, наблюдается постоянное линейное повышение заболеваемости ГЦК при исходной концентрации ДНК ВГВ выше 10 000 копий/мл (2000 МЕ/мл), независимо от наличия цирроза. У лиц с ГЦК в семейном анамнезе риск утраивается, и был самым большим среди тех, кто также был HBeAg-позитивным (ОР = 45,52; 95% ДИ: 22,9–90,6) (табл. 9.1) (22). К другим факторам, связанным с повышенным риском развития ГЦК, относится этническая принадлежность (риск ГЦК выше у лиц из африканских и азиатских семей), продолжительность инфекции (риск выше у тех, кто инфицирован неонатально или перинатально и в детстве), инфицирование генотипом С и мутантами промотора гена core ВГВ, а также курение, злоупотребление алкоголем и диабет в анамнезе.

Для прогнозирования риска ГЦК разработаны калькуляторы с простой, полученной на моделях (34–36) формулой (включает возраст, пол, уровни альбумина, билирубина и АЛТ, HBeAg-статус, концентрации ДНК ВГВ и наличие цирроза). В основном для этих моделей использовали данные, полученные в продольных когортных исследованиях с участием пациентов из Азии, и их валидацию в широком масштабе для неазиатских пациентов не проводили. Качество доказательств оценивали в диапазоне от высокого до среднего из-за неточности данных или ограничений в оценке результатов. Для лиц с коинфекцией ВГВ/ВИЧ было получено меньше данных, однако низкое число клеток CD4 и более продолжительный кумулятивный период времени с определяемым уровнем РНК ВИЧ ассоциировались с повышенным риском развития ГЦК.

ТАБЛИЦА 9.4. Кумулятивная частота новых случаев гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) в зависимости от семейного анамнеза, исходного уровня ДНК ВГВ и HBeAg-статуса (22)

	Кумулятивная частота новых случаев (%)	Скорректированное ОР (95% ДИ)
НЕТ ГЦК в семейном анамнезе	7,5	Контрольное значение
ГЦК в семейном анамнезе	15,8	2,46 (1,63–3,72)
НЕТ ГЦК в семейном анамнезе ДНК ВГВ <10 000 копий/мл	2,5	Контрольное значение
HBeAg-позитивность ГЦК в семейном анамнезе	40	45,52 (22,86–90,63)
HBeAg-позитивность НЕТ ГЦК в семейном анамнезе	19,1	13,91 (9,31–20,77)
HBeAg-негативность ГЦК в семейном анамнезе ДНК ВГВ >10 000 копий/мл	17,6	9,90 (4,52–21,37)
HBeAg-негативность НЕТ ГЦК в семейном анамнезе ДНК ВГВ >10 000 копий/мл	10,3	4,43 (3,02–6,50)
HBeAg-негативность ГЦК в семейном анамнезе ДНК ВГВ <10 000 копий/мл	5,4	Не значимо

Все данные относятся к HBeAg-позитивным пациентам с ХГВ

ОР (здесь HR) - отношение рисков, ДИ - доверительный интервал

9.3.3. Обоснование рекомендаций

Соотношение преимуществ и рисков

Подходы к проведению скрининга: В целом, данные, полученные в РКИ и при проведении экономической оценки, свидетельствуют в пользу мониторинга с использованием комбинации УЗИ и определения АФП приблизительно с 6-месячными интервалами (сравнение проводили с отсутствием наблюдения) для выявления ГЦК на ранних стадиях и улучшения общей выживаемости за счет более раннего начала потенциально эффективной терапии. Группа по разработке рекомендаций также считает, что общая польза от скрининга у лиц с ХГВ, входящих в группу повышенного риска ГЦК, перевешивает возможные риски. У пострадавших лиц ГЦК развивается в середине или конце взрослой жизни, и смертность в этом возрасте истощает ресурсы здравоохранения и производственный потенциал СНСУД, где ВГВ-инфекция широко распространена. Как правило, ГЦК не дает о себе знать до появления симптомов (обычно уже при крупных размерах, то есть >10 см), и прогноз крайне неблагоприятный у лиц с продвинутой стадией опухоли, сопровождающейся симптоматикой и сопутствующей дисфункцией печени. Дополнительные преимущества объединения регулярного мониторинга для выявления ГЦК и рутинного мониторинга прогрессирования болезни состоят в том, что возникает еще одна возможность установить развитие цирроза и начать противовирусную терапию для предупреждения прогрессирования до стадии ГЦК или печеночной недостаточности (см. главу 9.1: Мониторинг у лиц с ХГВ до, во время и после лечения).

Однако группа по разработке рекомендаций признала, что наблюдение может быть эффективным в отношении улучшения выживаемости, только если в СНСУД также планируется применение таких методов лечения ГЦК небольшого размера, как абляция, инъекции этанола, химиоэмболизация или резекция, а также использование противовирусной терапии и лечение осложнений, характерных для продвинутых стадий болезни печени. В настоящее время доступ к таким вмешательствам в СНСУД весьма ограничен. Противовирусная терапия снижает риск развития ГЦК (37) и полезна даже лицам с ГЦК (в частности, снижается риск рецидивов после лечения ГЦК, уменьшается объем некрвоспалительных поражений и риск развития печеночной недостаточности).

Потенциальные риски скрининга включают получение ложноположительных результатов определения АФП и выявление при УЗИ небольших поражений неопухолевой природы, например, узелков из регенерирующих клеток печени, пораженной циррозом, которые могут не переродиться в злокачественные ГЦК. Это приводит к проведению ненужных и дорогостоящих мероприятий, а также создает неудобства пациентам в связи с необходимостью посещений для проведения скрининга. Кроме того, необходимо выбрать оптимальную продолжительность интервалов между скрининговыми обследованиями. Если промежутки слишком длинные, это может вызвать задержку в определении ГЦК, особенно у пациентов без цирроза. В то же время, если обследование для выявления ГЦК будет проводиться чаще, это повлечет за собой увеличение затрат в расчете на один диагноз.

Кто нуждается в скрининге? Данные продольных исследований показывают, что наиболее важными факторами риска развития ГЦК (с которыми связано примерно 4-кратное повышение риска) являются наличие цирроза, HBeAg-позитивность и ГЦК в семейном анамнезе. У большинства лиц (80–90%) в момент постановки диагноза ГЦК уже имеется цирроз, поэтому группа по разработке рекомендаций предложила рассматривать лиц с циррозом, а также с ГЦК в семейном анамнезе как наиболее важные целевые группы высокого риска для проведения скрининга. Хотя в популяциях из Азии возраст >40 лет ассоциируется с повышенным риском ГЦК, группа по разработке рекомендаций посчитала, что оптимальный возраст, в котором следует начинать наблюдение за ГЦК, пока установить с уверенностью невозможно, так как заболеваемость ГЦК меняется с возрастом в зависимости от региона и, в среднем, наблюдается в более молодом возрасте у африканцев по сравнению с азиатами (см. <http://globocan.iarc.fr/ia/World/atlas.html>, IARC GLOBOCAN). Исходя из этого, не было рекомендовано никакого конкретного возрастного порога для проведения скрининга.

Соображения по поводу ресурсов и реализации рекомендаций

Для обеспечения эффективности наблюдения, целью которого является улучшение показателей выживаемости, необходимо применение методов лечения ГЦК небольшого размера. Это включает получение медицинскими работниками знаний и подготовки, позволяющих проводить абляцию, химиоэмболизацию или резекцию (и трансплантацию), а также применять тактику ведения случаев продвинутой болезни печени и проводить противовирусную терапию для предупреждения развития ГЦК или рецидивов опухоли после резекции. Мероприятия по наблюдению за ГЦК необходимо интегрировать в существующую систему мониторинга прогрессирования болезни, ответа на лечение и токсичности для лиц, получающих противовирусную терапию. Кроме того, потребуются дополнительная подготовка персонала для использования методов ультразвуковой визуализации ГЦК небольшого размера и грамотной интерпретации результатов.

Ликвидация пробелов в исследованиях

- Установить факторы риска (включая возраст), пороговые значения и естественное течение ГЦК в продольных когортных исследованиях для популяций в странах Африки к югу от Сахары.
- Провести дополнительные РКИ по прямому сравнению различных стратегий наблюдения за ГЦК, особенно в странах Африки к югу от Сахары.
- Оценить использование в СНСУД малозатратных стратегий лечения ГЦК небольшого размера, в том числе инъекций этанола.
- Оценить влияние лечения АН на выживаемость без опухоли после резекции или абляции ГЦК небольшого размера.

10. РЕКОМЕНДАЦИИ ИЗ СУЩЕСТВУЮЩЕГО РУКОВОДСТВА ВОЗ: ПРОФИЛАКТИКА

10.1. Вакцинация младенцев и новорожденных против гепатита В

Рекомендации

Существующие рекомендации для младенцев и новорожденных¹

- Все младенцы должны получать первую дозу вакцины против гепатита В как можно раньше после рождения, желательно в течение 24 часа; за первой дозой следуют еще две или три дозы.

¹ WHO. Hepatitis B vaccines. Wkly Epidemiol Rec. 2009;84:405–20 (документ доступен на русском языке на сайте ВОЗ: http://www.who.int/immunization/Hepatitis_B_revised_Russian_Nov_09.pdf?ua=1).

² В высоко эндемичных по гепатиту В странах и там, где ВГВ распространяется преимущественно от матери ребенку при рождении или от ребенка к ребенку в раннем детстве, получение первой дозы при рождении особенно важно. Однако даже в странах со средней или низкой эндемичностью значительная доля случаев хронической инфекции является результатом передачи ВГВ в раннем детстве.

Первичная вакцинация против гепатита В (*источник: Существующий документ по позиции ВОЗ в отношении вакцины против гепатита В [2009]*) (1)

Стандартная первичная иммунизация против гепатита В обычно включает серию из трех доз вакцины (то есть одна доза моновалентной вакцины при рождении, затем – две дозы моновалентной или комбинированной вакцины). Однако по программным соображениям могут использоваться четыре дозы (например, одна доза моновалентной вакцины при рождении, затем три дозы моновалентной или комбинированной вакцины) в соответствии с календарем национальных программ плановой иммунизации. Для детей более старшего возраста и взрослых используется первичная серия из трех доз с соответствующими интервалами.

В странах с высокой эндемичностью и там, где ВГВ распространяется преимущественно от матери младенцу во время родов или от ребенка к ребенку в раннем детстве, введение первой дозы при рождении имеет решающее значение. В условиях, когда высокая доля HBsAg-позитивных матерей также являются HBeAg-позитивными, исключение из календаря иммунизации против гепатита В введения первой дозы вакцины при рождении может привести к тому, что до 90% младенцев, рожденных от таких матерей, будут хронически инфицированы ВГВ уже до введения первой дозы вакцины по графику в возрасте 4–8 недель).

Для завершения первичной серии за дозой, введенной при рождении, следует ввести еще две или три дозы вакцины. В большинстве случаев приемлем один из двух следующих вариантов: (а) курс из трех доз вакцины против гепатита В, когда первую дозу моновалентной вакцины вводят при рождении, а вторую и третью дозы моновалентной или комбинированной вакцины одновременно с первой и третьей

дозами вакцины против коклюша, дифтерии и столбняка (АКДС); или (б) вводятся четыре дозы – доза моновалентной вакцины при рождении и затем три дозы моновалентной или комбинированной вакцины, как правило, вместе с другими вакцинами, используемыми для плановой иммунизации младенцев. Комбинированные вакцины, в состав которых входит антиген ВГВ, широко используются в расширенных или в национальных программах иммунизации, но при рождении можно вводить только моновалентную вакцину против ВГВ.

ВСТАВКА 10.1 Программные мероприятия для повышения охвата вакцинацией первой дозой вакцины против гепатита В при рождении (в пределах 24 часов после рождения) (2,3)

1. Увеличение числа младенцев, рождающихся в медицинских учреждениях или в присутствии обученного медицинского персонала, для повышения охвата первой дозой при рождении;
2. Обеспечение координации работы служб иммунизации и охраны материнства с тем, чтобы вакцина была в наличии в месте родоразрешения или введена немедленно после рождения;
3. Расширение систем вакцинопрофилактики и использования инновационных подходов к проведению вакцинации на выезде (аутрич), что позволяет делать прививку при родах на дому и обеспечит наличие вакцины везде, где происходят роды;
4. Создание новой термостойкой и устойчивой к замораживанию вакцины против гепатита В;
5. Усилия, направленные на укрепление здоровья родителей и обучение персонала для повышения осведомленности о важности введения вакцины против гепатита В в пределах 24 часов после рождения;
6. Наличие моновакцины против гепатита В, не комбинированной с другими вакцинами, используемыми для иммунизации детей, что позволит ввести при рождении только дозу вакцины против гепатита В.
7. Введение вакцины против гепатита В в пределах 24 часов после рождения должно служить показателем работы всех программ иммунизации; необходимо укрепить системы отчетности и мониторинга для повышения качества данных о дозе вакцины, вводимой при рождении.

Пассивная иммунизация против гепатита В с использованием ИГГВ: Временный иммунитет для постконтактной профилактики обеспечивается введением иммуноглобулина против гепатита В (ИГГВ). Профилактическое использование ИГГВ в сочетании с вакцинацией против гепатита В может принести дополнительную пользу новорожденным младенцам, чьи матери HBsAg-позитивны, особенно если они также являются HBeAg-позитивными. В перинатальный период защита доношенных новорожденных, родившихся у HBsAg-позитивных, но HBeAg-негативных матерей, достигается незамедлительной (в пределах 24 часов) вакцинацией против ВГВ-инфекции, и не может быть существенно улучшена при дополнительном введении ИГГВ.

Стратегии намеренной иммунизации против гепатита В (источник: *Существующий документ по позиции ВОЗ в отношении вакцины против гепатита В [2009]*) (1)

В странах со средней или низкой эндемичностью значительное бремя болезни может быть обусловлено острой и хронической ВГВ-инфекцией у детей старшего возраста, подростков и взрослых, многие из которых родились до внедрения всеобщей иммунизации против гепатита В. В этих странах осуществление плановой иммунизации младенцев приведет к созданию широкого коллективного иммунитета к ВГВ-инфекции и, в конечном счете, к предотвращению передачи ВГВ среди всех возрастных групп. Однако для ускорения создания коллективного иммунитета и более быстрого снижения заболеваемости гепатитом В могут потребоваться ограниченные по времени стратегии намеренной иммунизации, предназначенные для непривитых лиц из более старших возрастных групп.

Возможные целевые группы для намеренной иммунизации включают некоторые возрастные когорты (например, подростки раннего возраста) и лиц, у которых имеются факторы риска инфицирования ВГВ. Учреждение эпиднадзора за острым гепатитом В и проведение серологических исследований для определения распространенности HBsAg у лиц с ХГВ может способствовать выявлению групп, подвергающихся наибольшему риску инфицирования (например, медицинские работники; путешественники, направляющиеся в регионы, где распространен гепатит В; ЛУИН; мужчины, практикующие секс с мужчинами; и лица, имеющие несколько половых партнеров). Вакцинация и другие усилия по профилактике могут быть нацелены на эти группы.

10.2. Профилактика передачи ВГВ от матери ребенку с использованием противовирусной терапии

См. также главу 5: Кого из лиц с ХГВ лечить, а кого не лечить; главу 6: Противовирусная терапия первой линии; и главу 11: Соображения по тактике ведения особых популяций, включая беременных женщин.

Противовирусная терапия

- Показания для лечения беременных женщин с моноинфекцией ВГВ не отличаются от показаний для лечения других взрослых^a, и рекомендуется использовать тенофовир^b. Не предложено рекомендации относительно планового использования противовирусной терапии для профилактики передачи ВГВ от матери ребенку.

Существующие рекомендации для ВИЧ-инфицированных беременных и кормящих грудью женщин²

- ВИЧ-инфицированным и кормящим грудью женщинам (включая беременных женщин в первом триместре беременности и женщин детородного возраста) для АРТ первого ряда рекомендуется использовать комбинированный препарат с фиксированными дозами тенофовир + ламивудин (или эмтрицитабин) + эфавиренз, 1 раз в сутки. Рекомендация применима как для пожизненного лечения, так и для АРТ, которая начата с целью профилактики передачи вируса от матери ребенку и затем прекращена. *(Сильная рекомендация, качество доказательств от низкого до среднего)*

² Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции. Рекомендации с позиции общественного здравоохранения (обновленный перевод: апрель 2014). Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2013. Эти рекомендации будут обновлены в 2015 г.

^a См. также главу 5: Кого лечить, а кого не лечить.

^b См. также главу 6: Противовирусная терапия первой линии для лечения ХГВ.

10.2.1. Общая информация

В районах с высокой эндемичностью ВГВ-инфекция чаще всего распространяется путем передачи ВГВ от матери новорожденному ребенку при контакте с материнской кровью и выделениями во время родов, либо путем передачи вируса от человека к человеку в раннем детстве (5). В районах с низкой эндемичностью перинатальная передача или инфицирование в раннем детстве могут быть ответственными более чем за треть случаев хронической инфекции (6). Заражение на ранних этапах жизни также ассоциируется с повышенным риском пожизненной хронической инфекции (7). Следовательно, важно определить и использовать наиболее эффективные меры для предупреждения передачи ВГВ от матери ребенку. В настоящее время для снижения риска перинатальной и горизонтальной передачи рекомендуется придерживаться практики введения вакцины против гепатита В, а в ряде стран одновременного введения иммуноглобулина против гепатита В (ИГГВ). В то же время методы скрининга и основанной на его результатах профилактики у младенцев отличаются в разных странах (8) (см. также главу 10.1: *Вакцинация младенцев и новорожденных против гепатита В*). Вакцинация против гепатита В считается безопасной и эффективной и предупреждает передачу ВГВ в 80–95% случаев (9,10). Внутриутробное инфицирование происходит сравнительно редко и не принадлежит к основным путям передачи ВГВ от матери ребенку, хотя это может происходить в случае угрозы преждевременных родов при повреждении плаценты (11). У определенной доли младенцев, рожденных HBeAg-положительными матерями, инфицирование ВГВ происходит, несмотря на вакцинацию и/или профилактику с использованием ИГГВ. При этом оценки риска передачи варьируют, но зависят от уровня вирусемии ВГВ у матери. При очень высоких концентрациях материнской ДНК ВГВ, которые обычно наблюдаются у HBeAg-положительных женщин, риск передачи составляет 10% и более, даже несмотря на профилактику с использованием ИГГВ и вакцины (11–14).

АРТ, начатая во время беременности у ВИЧ-инфицированных женщин, позволяет существенно снизить риск передачи ВИЧ от матери ребенку во время беременности, родов и родоразрешения, а также в период грудного вскармливания (до 1–2%) (15). Рекомендуемые ВОЗ схемы с использованием тенофовира также высокоэффективны в отношении ВГВ-инфекции. Незначительный, но постепенно увеличивающийся объем данных свидетельствует о том, что лечение матери АН в третьем триместре беременности дополнительно к введению вакцины и ИГГВ младенцу может также уменьшить частоту передачи ВГВ младенцу. Это может помочь в решении проблемы несоблюдения графика вакцинации новорожденных и, в частности, введения первой дозы вакцины (в сочетании с ИГГВ или без него) при рождении младенцев у матерей с высоким уровнем вирусемии. Тем не менее, хотя в ряде стран (особенно в Азии) принята политика назначения ламивудина, телбивудина или тенофовира беременным женщинам с высоким уровнем вирусемии, эффективность дополнительного противовирусного лечения в третьем триместре неизвестна. Такое лечение могло бы проводиться в течение ограниченного периода времени для уменьшения риска заражения младенца. Если женщине требуется лечение в связи с ее собственным клиническим состоянием, то его следует продолжать во время беременности. Ламивудин является наиболее широко изученным агентом, активным против ВИЧ и ВГВ; имеются также многочисленные данные о женщинах, получавших тенофовир в составе схемы АРТ.

10.2.2. Резюме доказательств

Вопрос: Цель обзора доказательств (см. веб-приложение 2: *SR10*) состояла в оценке клинических и экономических данных, доказывающих эффективность приема противовирусных препаратов в третьем

триместре беременности (определялся как 27–40 недель гестации) для снижения риска передачи ВГВ от матери ребенку и для определения наиболее результативного лечения (тенофовир, ламивудин, телбивудин, эмтрицитабин + тенофовир или тенофовир + эмтрицитабин, энтекавир, адефовир) при сравнении применения этих препаратов друг с другом (в виде монотерапии или комбинированной терапии), с плацебо или с отсутствием вмешательства (с введением или без введения первой дозы вакцины при рождении). К основным исходам относились: передача HBsAg, HBsAg- и HBeAg-серопозитивность у новорожденного и младенца (0–9 месяцев и 9–15 месяцев); обнаружение ДНК ВГВ; врожденные пороки развития; побочные эффекты (у матери или младенца); устойчивость к противовирусным препаратам; затратноэффективность.

В общей сложности было выявлено 35 исследований (12,16–54). Они включали 12 РКИ, 19 обсервационных исследований и 2 систематических обзора (53,54), в которых оценивали использование либо телбивудина либо ламивудина по сравнению с отсутствием лечения, и дополнительно в 4 исследованиях проводили экономическую оценку (47–50). Не обнаружено исследований, специально посвященных лицам с коинфекцией ВИЧ. В большинстве исследований рассматривали также использование вакцины против гепатита В и ИГГВ у грудных детей.

В целом, результаты свидетельствуют о том, что лечение матерей ламивудином или телбивудином в третьем триместре беременности может быть клинически и экономически эффективным для уменьшения частоты вертикальной передачи ВГВ по сравнению с отсутствием лечения или приемом плацебо. Однако только в отношении одного исхода – выявление ДНК ВГВ у новорожденных (менее надежный показатель передачи ВГВ от матери ребенку, чем HBsAg-серопозитивность), оценка качества по системе GRADE при анализе результатов РКИ ламивудина была настолько высокой, что позволила поддержать этот вывод: различия, свидетельствующие в пользу лечения ламивудином по сравнению с плацебо, были статистически значимыми (ОШ 0,25, 95% ДИ: 0,16–0,37). В нерандомизированных клинических испытаниях этот результат также был подтвержден на основании доказательств среднего качества при оценке по системе GRADE (ОШ 0,03, 95% ДИ: 0,00–0,46). Похожие статистически значимые результаты получены для телбивудина (сравнивали с отсутствием лечения или приемом плацебо) на основе данных 7 не-РКИ. К другим исходам, для которых различия в пользу ламивудина и телбивудина были статистически достоверными (хотя качество доказательств, оцененное по системе GRADE, было низким) относились: обнаружение ДНК ВГВ у младенцев и HBsAg-позитивность у новорожденных и младенцев. С момента обзора было проведено еще одно масштабное испытание, продолжавшееся 52 недели, в котором сообщалось об уменьшении частоты передачи ВГВ и частоты HBsAg-позитивности у младенцев, рожденных от HBsAg-позитивных матерей, получавших телбивудин или ламивудин (2,2% [95% ДИ: 0,6–3,8%]), по сравнению с аналогичными показателями у младенцев контрольной группы (7,6% [95% ДИ: 4,9–10,3%]) (55).

Экономическая эффективность: Всего в 4 исследованиях (3 проведено в США и 1 на Тайване) оценивали рентабельность использования ламивудина по сравнению с отсутствием противовирусной терапии, использованием ИГГВ и двумя другими режимами противовирусного лечения (47–50). Все исследования показали, что для предупреждения вертикальной передачи ВГВ сочетание профилактики у матерей и новорожденных при сравнении с профилактикой только у новорожденных не является ни экономичным, ни рентабельным.

Безопасность лечения во время беременности: Одна из потенциальных проблем, связанных с безопасностью противовирусных препаратов, в том числе тенофовира, – неблагоприятные исходы у новорожденных. В систематическом обзоре (56) оценили токсичность воздействия тенофовира на плод при его применении во время беременности. Обзор данных, представленных в Реестре применения антиретровирусных препаратов во время беременности, показывает, что в США распространенность врожденных аномалий при экспозиции к тенофовиру в первом триместре беременности составила 2,4% на 1612 живорождений и не отличалась от частоты аналогичных показателей в общей популяции новорожденных (57). В немногочисленных исследованиях не выявлено никаких различий во внутриутробном развитии младенцев, подвергавшихся и не подвергавшихся воздействию тенофовира. Тенофовир плохо проникает в грудное молоко, что может снижать его потенциальную токсичность для младенцев, находящихся на грудном вскармливании.

10.2.3. Обоснование рекомендаций

Соотношение преимуществ и рисков

Группа по разработке рекомендаций признала, что самой важной стратегией для предупреждения передачи ВГВ от матери ребенку является введение первой дозы вакцины против гепатита В как можно раньше после родов, желательно в пределах 24 часов, в соответствии с существующими рекомендациями Стратегической консультативной группы экспертов ВОЗ (СКГЭ) (1). Вакцинация против гепатита В считается безопасной и эффективной и предупреждает передачу ВГВ в 80–95% случаев (1). Национальные стратегии по предупреждению перинатальной передачи должны включать введение вакцины против гепатита В при рождении и обеспечение высоких показателей охвата этой прививкой при рождении. Этого можно добиться, сочетая укрепление помощи матерям и младенцам за счет присутствия при родах квалифицированных медицинских работников, вводящих вакцину, и инновационные методы предоставления вакцинации на выезде для детей, родившихся дома (см. также вставку 10.1). Кроме того, для осуществления стратегии по введению первой дозы вакцины при рождении решающее значение приобретает доступность во всех странах вакцины против гепатита В, которая не входит в комбинацию с другими вакцинами для иммунизации младенцев. Профилактика с помощью ИГГВ в сочетании с вакцинацией против гепатита В может иметь дополнительное преимущество для новорожденных, чьи матери являются HBsAg-позитивными, особенно если они одновременно HBeAg-позитивны. Однако осуществление такого подхода может быть затруднено в большинстве стран из-за проблем, связанных с поставками, безопасностью и стоимостью.

Группа по разработке рекомендаций также признала, что у определенной доли младенцев, рожденных от матерей с очень высокой концентрацией ДНК ВГВ, инфицирование ВГВ происходит, несмотря на вакцинацию и/или профилактику ИГГВ, и рассмотрела имеющуюся доказательную базу относительно дополнительных преимуществ противовирусной терапии. Группа не предложила официальной рекомендации из-за ограниченной в настоящее время доказательной базы и низкого качества данных. Еще продолжаются 3 испытания, а одно исследование завершено, но результаты не опубликованы (в связи с предоставлением отчетности в 2015–2016 гг.). Оценка потенциальных рисков использования противовирусных препаратов во время беременности недостаточна, и отсутствует консенсус в отношении программных последствий политики более широкого применения противовирусных препаратов у беременных женщин с учетом крайне ограниченного доступа к исследованию вирусной нагрузки ВГВ. В целом, сравнительных данных для различных

противовирусных препаратов было недостаточно, а приемлемые для оценки данные имелись только для трех препаратов – ламивудина, телбивудина и тенофовира. Обзор показал, что лечение матерей ламивудином или телбивудином в третьем триместре беременности в сочетании с применением вакцины против гепатита В и ИГГВ у новорожденных может быть клинически и экономически эффективным для последующего снижения частоты вертикальной передачи ВГВ-инфекции (при сравнении с отсутствием лечения или плацебо). Однако для ламивудина рассматривали только один исход – обнаружение ДНК ВГВ у новорожденных с высокой оценкой качества данных по системе GRADE, а качество всех данных по относительной эффективности телбивудина в сравнении с ламивудином оценивалось как низкое. Кроме того, хотя тенофовир мог бы рассматриваться как предпочтительный противовирусный препарат ввиду его высокой активности, более высокого барьера устойчивости и доказанной безопасности у беременных (низкий риск тератогенности), данные об эффективности были получены только в одном обсервационном исследовании, и качество доказательств оценивалось как очень низкое. Исследования продолжаются, и результаты будут представлены в 2015 г.

Необходима углубленная оценка ряда потенциальных рисков при использовании противовирусных препаратов во время беременности. В том числе нужно определить риск развития лекарственной устойчивости ВИЧ и ВГВ при применении у матерей с высоким уровнем вирусной нагрузки (ДНК ВГВ) таких менее активных препаратов, как ламивудин, телбивудин или адефовир. Это особенно важно, если продолжительное лечение незначительно снижает вирусную нагрузку, не позволяя достичь низких уровней, а также существует риск токсичности для ребенка, в том числе при грудном вскармливании. HBsAg можно обнаружить в грудном молоке. Не сообщалось о различиях в частоте ВГВ-инфекции у младенцев, получающих грудное молоко или искусственную смесь (60), и ВГВ-положительным матерям грудное вскармливание не противопоказано. Однако мало известно относительно последствий экспозиции младенца к АН при грудном вскармливании (61,62). Кроме того, существует риск обострения или послеродовой вспышки заболевания у матерей после прекращения противовирусной терапии. Цирроз встречается сравнительно редко в младшей возрастной группе беременных женщин с ненарушенной функцией печени, но имеется незначительно повышенный риск скачков уровня АЛТ в сыворотке во время беременности и после родов. К счастью, смертельные случаи редки (63,64). Группа по разработке рекомендаций пришла к заключению, что основным показанием к проведению лечения во время беременности должна быть необходимость лечения ХГВ у матери (см. главу 5: *Кого из лиц с ХГВ лечить, а кого не лечить*). Возможно, у женщин, которые уже получают лечение и беременеют, нет необходимости его прерывать.

Ликвидация пробелов в исследованиях

- Провести высококачественные прямые сравнительные РКИ с участием беременных женщин с целью определения относительной эффективности различных схем противовирусной терапии в сочетании с ИГГВ для снижения частоты передачи ВГВ от матери ребенку и установления оптимальной пороговой концентрации ДНК ВГВ для проведения противовирусной терапии.
- Определить риск развития обострения или послеродовой вспышки гепатита у матери после прекращения противовирусной терапии, а также установить оптимальную продолжительность лечения после родов (4 недели или 12 недель).
- Установить безопасность лечения различными АН во время беременности и грудного вскармливания с помощью дополнительных программ наблюдения, особенно в СНСУД.

10.3. Предупреждение передачи ВГВ и меры по замедлению прогрессирования болезни у лиц с хроническим гепатитом В

ВСТАВКА 10.2 Предупреждение передачи ВГВ-инфекции и меры по замедлению прогрессирования болезни у лиц с хроническим гепатитом В

См. также главу 5, вставку 5.1: Ключевые моменты исходной оценки лиц с ХГВ до начала лечения

Лиц с ХГВ необходимо проконсультировать в отношении кофакторов, которые могут ускорять прогрессирование болезни (например, алкоголь), риска и путей дальнейшей передачи, а также необходимости длительного наблюдения.

1. Основные мероприятия по снижению риска передачи ВГВ

HBsAg-позитивные лица должны правильно и постоянно использовать презервативы при половых контактах, если у партнера нет иммунитета, и вакцинация не проводилась; не использовать общие бритвенные лезвия, зубные щетки или другие предметы личной гигиены; не участвовать в донорстве крови, органов или спермы; и соблюдать стандартные универсальные меры предосторожности при открытых повреждениях кожи или кровотечениях.

2. Вакцинация против гепатита В членов семьи и половых партнеров (*источник: Существующий документ ВОЗ по позиции в отношении вакцины против гепатита В [2009]*) (1)

Члены семьи и половые партнеры лиц с ХГВ подвергаются повышенному риску инфицирования ВГВ и должны быть вакцинированы, если у них не определяются HBsAg, анти-HBs и анти-HBc-IgG. График и дозы зависят от типа вакцины, возраста в момент вакцинации, необходимости в срочной иммунизации и отсутствия ответа на предыдущую вакцинацию против гепатита В. Также доступны комбинированные вакцины против гепатита А и В. Хотя примерно у 10% здоровых взрослых в ответ на первичный курс вакцинации не образуется необходимый уровень анти-HBs (≥ 10 мМЕ/мл), ни одно из руководств не содержит рекомендацию проводить тестирование на анти-HBs после введения вакцины. Однако в ряде таких групп, как работники здравоохранения или половые партнеры HBsAg-позитивных лиц, желательно проводить тестирование на анти-HBs после иммунизации, и при отсутствии ответа провести повторный курс вакцинации тремя дозами (с перерывом в 1 месяц).

В конце концов защитный уровень антител достигается у 44–100% вакцинированных. Лица, у которых через 1–2 месяца после ревакцинации защитный уровень HBs-антител не достигается, могут рассматриваться как кандидаты на повторную вакцинацию (0, 1 и 2 месяца с бустерной дозой через 6 месяцев) с использованием удвоенной стандартной дозы вакцины (1).

3. Снижение потребления алкоголя для замедления прогрессирования болезни (*источник: Существующие рекомендации ВОЗ по скринингу, предоставлению медицинской помощи и лечения для лиц с ВГС-инфекцией [2014]*) (65)

Высокий уровень потребления алкоголя (>20 г/день для женщин и >30 г/день для мужчин) может ускорять прогрессирование цирроза, обусловленного ВГВ и ВГС. В рекомендациях ВОЗ 2014 г. по скринингу, предоставлению помощи и лечению для лиц с гепатитом С (65) указано на необходимость проведения краткой оценки потребления алкоголя у всех лиц с ВГС-инфекцией и последующим предложением мероприятий по изменению поведения в отношении алкоголя для лиц с уровнем потребления от умеренного до высокого. Эта рекомендация была основана на систематическом обзоре лиц с гепатитом С, в который также были включены лица с ХГВ. Следовательно, аналогичный подход можно использовать по отношению к лицам с ХГВ.

Пакет ASSIST, разработанный ВОЗ (скрининг-тест по выявлению употребления алкоголя, табака и других психоактивных веществ), рассматривался в качестве подходящей основы для планирования вмешательства по скринингу и снижению потребления алкоголя, поскольку он базируется на доказательствах, предлагает стандартизированный подход и предназначен для использования на первичном уровне оказания медицинской помощи (66). Пакет ASSIST содержит инструменты для проведения оценки уровня потребления алкоголя и других субстанций, а также инструкции по проведению короткого консультирования.

10.4. Предупреждение передачи ВГВ и ВГС в лечебно-профилактических учреждениях (источник: *Существующие рекомендации ВОЗ (67–69)*)

ТАБЛИЦА 10.1. Рекомендации ВОЗ по предупреждению ВГВ-инфекции в лечебно-профилактических учреждениях^a

Рекомендации

- гигиена рук: в том числе, хирургическая обработка рук, мытье рук и использование перчаток
- безопасная обработка и удаление острых предметов и отходов
- безопасная очистка оборудования
- исследование донорской крови
- улучшенный доступ к безопасной крови
- подготовка медицинского персонала

^a Дополнительные общие рекомендации по постконтактной профилактике после воздействия ВГВ (при уколе иглой/экспозиции при сексуальном контакте/контакте со слизистой или чрескожном контакте, например, при укусе).

- Раны необходимо промыть водой с мылом, а слизистые промыть струей воды.
- Источник инфекции должен пройти скрининг на HBsAg, ВИЧ и антитела к ВГС.
- Необходимо проверить экспонированного человека на HBsAg, анти-HBs и анти-HBc-IgG, чтобы оценить возможное инфицирование ВГВ либо наличие или отсутствие иммунитета к гепатиту В.
- Если у источника обнаружен HBsAg или его статус неизвестен, а у пострадавшего нет иммунитета, необходимо ввести внутримышечно ИГТВ (0,06 мл/кг или 500 МЕ) и начать активную вакцинацию (0, 1 и 2 месяца). Места для инъекций ИГТВ и вакцины должны быть разными. Если источник является HBeAg-положительным, имеет высокий уровень ДНК ВГВ или эта информация о нем неизвестна, через месяц нужно ввести ИГТВ повторно. Если известно, что экспонированное лицо не отвечает на вакцинацию против гепатита В, необходимо ввести две дозы ИГТВ с промежутком в 1 месяц.
- Титры анти-HBs необходимо измерить через 1–2 месяца после вакцинации.

Безопасность инъекций в лечебно-профилактических учреждениях

Проведение инъекций во всем мире и особенно в СНСД включает многочисленные небезопасные практики, применения которых можно избежать. Использование этих практик в итоге приводит к широкомасштабной передаче вирусов с кровью среди пациентов, работников лечебно-профилактических учреждений и среди всего населения. К небезопасным, широко распространенным практикам высокого риска относятся (хотя и не ограничиваются ими) следующие:

1. Повторное использование инъекционного оборудования для проведения инъекций у более чем одного человека (в том числе повторное введение инъекционного оборудования в многодозовые флаконы), повторное использование цилиндра шприца или всего шприца, очистка, не соответствующая правилам, и другие практики;
2. Случайные травмы от укола иглой у медицинских работников во время или после проведения инъекции (в том числе при повторном надевании колпачка на контаминированные иглы), а также при неосторожном обращении с загрязненными острыми предметами до и после их удаления;
3. Неоправданное применение инъекций при заболеваниях, когда для первой линии терапии доступны и рекомендованы пероральные средства;

4. Небезопасная утилизация острых предметов, подвергающая риску медицинских работников, лиц, занимающихся удалением отходов, и население в целом. Небезопасное управление острыми отходами включает неполное сжигание, захоронение в карьерах и на свалках, оставление использованных инъекционных приспособлений в больничном белье, предназначенном для стирки, и другие практики, которые не обеспечивают безопасного удаления контаминированных острых предметов.

В руководство ВОЗ 2015 г.^с вошли рекомендации по использованию в лечебно-профилактических учреждениях шприцев безопасной конструкции для внутримышечных, внутривенных и подкожных инъекций (www.who.int/injection_safety/en). Выполнение этих рекомендаций поможет предотвратить повторное использование шприцев у пациентов и снизить частоту травм у медицинских работников от укола иглой при проведении инъекционных процедур. Указанное руководство дополнит существующий комплект методических материалов ВОЗ по использованию передовой практики в области безопасности инъекций и сопутствующим процедурам, опубликованный в 2010 г. (69), в котором отмечена важность поставок необходимых количеств шприцев гарантированного качества и соответствующего количества безопасных контейнеров.

10.5 Профилактика гепатитов В и С и передачи ВГВ и ВГС при половых контактах у лиц, употребляющих инъекционные наркотики *(источник: Существующие руководства ВОЗ (66,70,71))*

В некоторых странах важным путем передачи ВГВ (и ВГС) является совместное использование ЛУИН контаминированного инъекционного инструментария. Следовательно, снижение риска такой передачи является важным компонентом предоставления помощи. Существующее руководство ВОЗ предлагает комплексный пакет мер по снижению вреда, включающий 9 видов мероприятий, специально разработанных для ЛУИН (70) (см. таблицы 10.2 и 10.3). Проведение скрининга и тестирования на сопутствующие заболевания среди тех, кто употребляет наркотики, имеет решающее значение для составления информированных планов лечения (взаимодействие противовирусных и наркотических препаратов, потенциальная гепатотоксичность и прочее).

В таблице 10.4 суммированы рекомендации ВОЗ по профилактике передачи ВГВ-инфекции половым путем.

^с WHO guideline on the use of safety-engineered syringes for intramuscular, intradermal and subcutaneous injections in health-care settings. Geneva: World Health Organization; 2015. (http://www.who.int/injection_safety/global-campaign/injection-safety_guideline.pdf?ua=1, по состоянию на 30 августа 2016 г.); на английском языке.

ТАБЛИЦА 10.2. Комплексный пакет мер, разработанный ВОЗ, УНП ООН и ЮНЭЙДС по профилактике ВИЧ-инфекции, лечению и уходу для лиц, употребляющих инъекционные наркотики (70)

Рекомендации

1. Программы обмена игл и шприцев
2. Опиоидная заместительная терапия и другие виды лечения наркозависимости
3. Тестирование на ВИЧ и консультирование
4. Антиретровирусная терапия
5. Профилактика и лечение инфекций, передаваемых половым путем
6. Программы предоставления презервативов для лиц, употребляющих инъекционные наркотики, и их половых партнеров.
7. Информация, образование и коммуникация, специально предназначенные для лиц, употребляющих инъекционные наркотики, и их половых партнеров.
8. Вакцинация, диагностика и лечение при гепатитах.
9. Профилактика, диагностика и лечение туберкулеза

ТАБЛИЦА 10.3. Рекомендации ВОЗ по предупреждению ВГВ- и ВГС-инфекции у лиц, употребляющих инъекционные наркотики (71)

Рекомендации

- Предложить людям, употребляющим инъекционные наркотики, проведение быстрого курса вакцинации против гепатита В.
- Предложить людям, употребляющим инъекционные наркотики, стимулы для повышения обращаемости и прохождения полного курса вакцинации против гепатита В.
- Внедрять программы по предоставлению стерильных игл и шприцев для лиц, употребляющих инъекционные наркотики, в которых также предоставляются шприцы с малым "мертвым" объемом.
- Предложить людям, употребляющим инъекционные наркотики, мероприятия по принципу "равные обучают равных" для снижения заболеваемости вирусным гепатитом.
- Предложить заместительную опиоидную терапию для лечения опиоидной зависимости; уменьшить распространение рискованного поведения в отношении инфицирования ВГС и передачи ВГС при употреблении инъекционных наркотиков; повысить приверженность лечению ВГС-инфекции.
- Объединить лечение опиоидной зависимости с предоставлением медицинских услуг при гепатите.

ТАБЛИЦА 10.4. Рекомендации ВОЗ по профилактике передачи ВГВ-инфекции при сексуальных контактах (72,73)

Рекомендации

- Пропаганда правильного и постоянного использования презервативов.
- При высокой распространенности ВГВ-инфекции проведение регулярного скрининга среди секс-работников.
- Проявлять особое внимание к реализации стратегий по проведению наивысшей иммунизации против гепатита среди секс-работников в условиях, где полный охват младенцев иммунизацией еще не достигнут.
- Комплексные меры, направленные на ликвидацию дискриминации и гендерного насилия и расширение доступа к медицинским и социальным службам для уязвимых лиц.

11. ОСОБЫЕ ПОПУЛЯЦИИ: СООБРАЖЕНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНО ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ СЛУЧАЕВ

См. также главу 5: Кого лечить, а кого не лечить; и главу 6: Противовирусная терапия первой линии

Всесторонний подход к ведению случаев включает меры по предупреждению дальнейшей передачи ВГВ-инфекции, скрининг на ВИЧ-инфекцию и гепатиты С и D, вакцинацию против гепатита В, предоставление общей медицинской помощи и лечения. Необходимо также, чтобы ведение случаев удовлетворяло дополнительные потребности особых популяций с ХГВ. К ним относятся, лица с коинфекцией ВИЧ, ВГС или ВГD; лица с поздней стадией болезни печени или с декомпенсацией, а также с внепеченочными проявлениями; лица с острым гепатитом В; кроме того, дети и подростки, беременные женщины и ЛУИН. В данной главе приведена краткая информация по ключевым вопросам, касающимся лечения и предоставления медицинской помощи этим популяциям в связи с выполнением рекомендаций, которые даны в главах 4–10.

11.1 Сочетанные инфекции

ВГВ, ВИЧ, ВГС и ВГD имеют сходные пути передачи. Сочетанная инфекция (коинфекция), вызванная этими вирусами, обычно приводит к более тяжелой и прогрессирующей болезни печени, а также увеличению частоты случаев цирроза, ГЦК и смерти. Следовательно, коинфицированные лица с большей вероятностью нуждаются в лечении. Как правило, необходимо идентифицировать доминирующий вирус, который несет ответственность за болезнь печени, и первоначальная терапия должна быть ориентирована на этот вирус. Например, если доминирующим является ВГС, то, в первую очередь, необходимо назначить лечение, направленное на достижение элиминации ВГС и излечения, а затем на основании уровней АЛТ и ДНК ВГВ определить, оправдано ли лечение гепатита В.

11.1.1. Коинфекция ВГВ/ВИЧ

См. также:

Глава 3.9: Общая информация – Особые популяции

Глава 5.2: Кого лечить из лиц с ХГВ, а кого не лечить из лиц с ХГВ – Резюме доказательств – Коинфекция ВГВ/ВИЧ

Глава 6.2: Противовирусная терапия первой линии при ХГВ – Резюме доказательств – Другие популяции

Глава 9.2.2: Мониторинг токсичности тенофовира и энтекавира – Резюме доказательств

Глава 10.2: Профилактика передачи ВГВ от матери ребенку с использованием противовирусной терапии – Общая информация

Обнаружено, что коинфекция ВИЧ оказывает серьезное воздействие почти на все аспекты естественного течения ВГВ-инфекции, в том числе способствует быстрому прогрессированию в стадию цирроза и ГЦК, приводит к повышению уровня смертности от болезни печени и снижению ответа на лечение (1–7) по сравнению с моноинфекцией ВГВ. К другим проблемам, связанным с коинфекцией, относится развитие

перекрестной устойчивости к препаратам для лечения ВИЧ-инфекции и ВГВ-инфекции (8,9). Кроме того, отмечается более тяжелое повреждение печени либо за счет прямой гепатотоксичности (10,11), либо из-за связанного с АРТ воспалительного синдрома восстановления иммунитета, влияющего на течение гепатита, с повышением уровней АЛТ и даже с развитием фульминантного гепатита, если АРТ не охватывает адекватно обе инфекции (12–14).

Скрининг на ХГВ и вакцинация (см. также главу 10.1: Стратегии намеренной вакцинации против гепатита В). Риск ВГВ-инфекции может быть повышен у ВИЧ-инфицированных взрослых, поэтому все лица с вновь диагностированной ВИЧ-инфекцией подлежат скринингу на HBsAg и анти-HBs для выявления ХГВ и проведения вакцинации при отсутствии иммунитета (то есть не обнаруживаются маркеры разрешения ВГВ-инфекции – HBsAg и анти-HBs). Ответ на вакцинацию против гепатита В менее выражен у лиц с ВИЧ или с низким количеством клеток CD4. Метаанализ показал, что схема с четырьмя удвоенными дозами (40 мкг) вакцины обеспечивает более высокий защитный титр анти-HBs, чем обычная схема с тремя дозами (20 мкг) (15). В 2015 г. будут выпущены новые рекомендации ВОЗ по стратегиям скрининга для гепатита В и С, а также обновленные рекомендации СКГЭ для вакцинации против гепатита В.³

Когда начинать АРТ у лиц с коинфекцией ВГВ/ВИЧ: В соответствии с рекомендациями руководства ВОЗ 2013 г. по использованию антиретровирусных препаратов (16) АРТ следует назначать всем взрослым, живущим с ВИЧ, при количестве CD4 <500 клеток/мм³ (независимо от стадии заболевания печени); всем беременным или кормящим грудью женщинам, независимо от количества CD4; и всем детям в возрасте до 5 лет независимо от количества CD4. У лиц с признаками тяжелого хронического заболевания печени и с наибольшим риском прогрессирования и смерти от болезни печени АРТ рекомендовано начинать независимо от количества CD4. Начало АРТ у лиц с циррозом может улучшить выживаемость в целом и поэтому настоятельно рекомендуется.

Для поддержки назначения АРТ всем лицами с коинфекцией ВИЧ и ВГВ при количестве CD4 >500 клеток/мм³ или независимо от количества CD4 и клинической стадии ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ имеется недостаточное количество доказательств и/или каких-либо данных, касающихся соотношения пользы и рисков. Исходя из этого, у лиц без признаков тяжелого хронического заболевания печени следует придерживаться общих принципов назначения АРТ и рекомендаций для взрослых (то есть назначать АРТ при количестве CD4 <500 клеток/мм³). Использование двоянного лечения (одновременно ВИЧ-инфекции и ВГВ-инфекции) упростило рекомендации по расширению использования тенофовира с эмтрицитабином или ламивудином у лиц с коинфекцией ВГВ/ВИЧ, (независимо от иммунологических, вирусологических или гистологических показателей)..

Другие факторы, которые следует учитывать: Повышение уровней АЛТ у лиц с коинфекцией ВИЧ, может быть связано с оппортунистическими инфекциями, обусловленными ВИЧ-инфекцией; гепатотоксичностью препаратов, используемых для АРТ или лечения ТБ; употреблением алкоголя; клиренсом ВГВ; развитием лекарственной устойчивости; воспалительным синдромом восстановления иммунитета; реактивацией после отмены лечения или суперинфекцией ВГД, ВГА, ВГС или даже ВГЕ в эндемичных регионах. На поздней стадии болезни печени лечение эфавирензом может сопровождаться

³ Публикация ожидается в 2016 г.

повышением уровня препарата в крови, увеличивая риск токсичности для центральной нервной системы. Кроме того, лечение некоторыми АРВ-препаратами (такими, как типранавир или невирапин) может сопровождаться повышением риска гепатотоксичности, и следует избегать их назначения лицам с продвинутой стадией болезни печени.

ТАБЛИЦА 11.1. Краткое изложение действующих рекомендаций относительно начала АРТ у взрослых и подростков, включая лиц с коинфекцией ВГВ/ВИЧ (16)

Рекомендации

- В приоритетном порядке АРТ следует назначать всем лицам с тяжелой или поздней стадией клинически выраженного заболевания, обусловленного ВИЧ (клинические стадии 3 и 4 по классификации ВОЗ), и лицам с количеством CD4 ≤ 350 клеток/мм³. *(Сильная рекомендация, среднее качество доказательств)*
- АРТ следует назначать всем лицам с ВИЧ-инфекцией при количестве CD4 ≤ 500 клеток/мм³ независимо от клинической стадии по классификации ВОЗ. *(Сильная рекомендация, среднее качество доказательств)^a*
- АРТ следует назначать всем лицам с ВИЧ-инфекцией независимо от клинической стадии заболевания по классификации ВОЗ или количества клеток CD4 в следующих случаях:
 - Лицам с ВИЧ и активной формой ТБ. *(Сильная рекомендация, низкое качество доказательств)*
 - Лицам с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГВ и признаками тяжелого хронического заболевания печени. *(Сильная рекомендация, низкое качество доказательств)*
 - ВИЧ-инфицированным партнерам в серодискордантных парах следует предлагать АРТ для снижения риска передачи ВИЧ неинфицированным партнерам. *(Сильная рекомендация, высокое качество доказательств)*
 - Беременным и кормящим грудью женщинам с ВИЧ^b.
- Всем детям с ВИЧ в возрасте младше 5 лет, независимо от количества клеток CD4 или клинической стадии по классификации ВОЗ:
 - Младенцам, которым диагноз поставлен в первый год жизни *(Сильная рекомендация, среднее качество доказательств)*
 - Детям, инфицированным ВИЧ в возрасте между 1 годом и 5 годами *(Условная рекомендация, очень низкое качество доказательств)*; при тяжелой или поздней стадии симптоматического заболевания (клиническая стадия 3 или 4 по классификации ВОЗ), независимо от возраста и количества клеток CD4 *(Сильная рекомендация, среднее качество доказательств)*.

^a Тяжелое хроническое заболевание печени включает цирроз и терминальную стадию болезни печени. Выделяют компенсированные и декомпенсированные стадии заболевания. Декомпенсированный цирроз определяется на основании развития клинических признаков осложнений: портальной гипертензии (асцит, спонтанный бактериальный перитонит, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и печеночная энцефалопатия), сепсиса или печеночной недостаточности (желтуха).

^b Всем беременным и кормящим грудью женщинам с ВИЧ-инфекцией следует назначать тройную схему АРТ, прием которой должен продолжаться по крайней мере в течение периода, когда существует риск передачи ВИЧ от матери ребенку. Женщины, соответствующие критериям назначения лечения, должны продолжать АРТ в течение всей жизни *(Сильная рекомендация, среднее качество доказательств)*.

По причинам программного и операционного характера (особенно в условиях генерализованной эпидемии) всем беременным и кормящим грудью женщинам с ВИЧ следует назначать пожизненный прием АРТ *(Условная рекомендация, низкое качество доказательств)*.

В ряде стран у женщин, которые по состоянию их собственного здоровья не нуждаются в АРТ, можно рассмотреть прекращение приема АРВ-препаратов после окончания периода, когда существует риск передачи ВИЧ от матери ребенку *(Условная рекомендация, низкое качество доказательств)*.

Выбор схемы АРТ: В 2013 г. ВОЗ обновила свои рекомендации по использованию АРТ у взрослых, подростков и беременных женщин, а также у детей (16), включая лиц с коинфекцией ВИЧ/ВГВ. В соответствии с этими рекомендациями, которые будут обновлены в 2015 г.^b, лица с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГВ должны одновременно получать лечение и ВИЧ-инфекции и ВГВ-инфекции. При этом АРТ должна быть эффективной против обоих вирусов для уменьшения риска развития устойчивости. Рекомендуется схема на основе тенофовира, которая должна включать тенофовир с ламивудином или тенофовир с эмтрицитабином (при условии, что тенофовир не противопоказан) вместе с третьим препаратом – эфавирензом – для предупреждения селекции обладающих устойчивостью мутантов ВИЧ. Тенофовир доступен в виде комбинированного препарата с ламивудином или эмтрицитабином и эфавирензом. При такой стратегии через 5 лет лечения у HBeAg-позитивных пациентов были достигнуты высокие показатели подавления репликации ДНК ВГВ (90%), потери HBeAg (46%) и HBsAg (12%) без признаков развития устойчивости, а также замедление прогрессирования цирроза (17) без каких-либо существенных различий между ответом на лечение у лиц с коинфекцией ВИЧ и без нее (18). До сегодняшнего дня устойчивость вирусов к тенофовиру *in vivo* не описана, хотя были идентифицированы устойчивые штаммы *in vitro*. Если риск развития цирроза у лиц с коинфекцией ВГВ/ВИЧ, получающих длительное лечение тенофовиром в комбинации с эмтрицитабином или ламивудином, можно не принимать в расчет, то риск развития ГЦК остается, хотя и низкий.

Мониторинг функции почек (и, возможно, состояния костной ткани) следует проводить по крайней мере ежегодно из-за влияния противовирусных препаратов на почечный и костный метаболизм (см. главу 9.2: *Мониторинг токсичности тенофовира и энтекавира; и таблицу 9.1: Рекомендованная дозировка для взрослых с почечной недостаточностью*). Если наблюдается нефротоксичность в связи с приемом тенофовира, дозу препарата следует корректировать в соответствии с показателями почечного клиренса. Если тенофовир абсолютно противопоказан, то относительно наилучшего альтернативного лечения данных мало. Тем, кому противопоказан тенофовир и кто никогда не принимал ламивудин (или не имеет связанной с ламивудином устойчивости полимеразы ВГВ), можно назначить энтекавир в составе активной схемы АРТ (но не в виде монотерапии из-за его слабой противовирусной активности в отношении ВИЧ).

Лечение ВИЧ-инфекции без включения в схему тенофовира может привести к обострениям гепатита В, связанным с воспалительным синдромом восстановления иммунитета при АРТ. Прекращение лечения (особенно при приеме ламивудина) также может приводить к реактивации ВГВ, всплескам уровня АЛТ и, в редких случаях, к печеночной недостаточности. При необходимости замены АРВ-препарата из-за развития устойчивости ВИЧ или токсичности следует продолжать лечение тенофовиром с ламивудином или тенофовиром с эмтрицитабином вместе с новыми АРВ-препаратами (16).

Дети: Дополнительные сложности при ведении случаев коинфекции ВГВ/ВИЧ у детей включают выбор схемы АРТ у тех, кто начал АРТ в связи с ВИЧ-инфекцией, но кому не требуется лечения ВГВ-инфекции. У детей в возрасте до 12 лет тенофовир использовать нельзя, и возможны материально-технические трудности в связи с использованием схем без ламивудина. Возможно, у таких детей целесообразно

^b Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach – Second edition. Geneva: World Health Organization; 2016 June. (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf?ua=1 ?), по состоянию на 30 августа 2016 г.); на английском языке, перевод на русский язык находится в процессе подготовки.

использовать стандартную схему АРТ (которая может включать ламивудин) с последующим переходом на схему с тенофовиром, когда ребенку исполнится 12 лет.

ТАБЛИЦА 11.2. Краткое описание схем АРТ первого ряда, рекомендованных для взрослых, подростков, беременных и кормящих грудью женщин, включая лиц с коинфекцией ВГВ/ВИЧ (16)

АРТ первого ряда	Предпочтительная схема первого ряда	Альтернативные схемы первого ряда ^{a,b}
Взрослые и подростки (включая беременных и кормящих грудью женщин и взрослых с коинфекцией ТБ и ВГВ)	TDF + 3ТС (или FTC) + EFV в виде комбинированных препаратов с фиксированными дозами (<i>Сильная рекомендация, среднее качество доказательств</i>)	AZT + 3ТС + EFV AZT + 3ТС + NVP TDF + 3ТС (или FTC) + NVP (<i>Сильная рекомендация, среднее качество доказательств</i>)
Дети в возрасте ≥3 лет	ABC + 3ТС + EFV	ABC + 3ТС + NVP AZT + 3ТС + EFV AZT + 3ТС + NVP TDF + 3ТС (или FTC) + EFV TDF + 3ТС (или FTC) + NVP
Дети в возрасте ≥3 лет	ABC (или AZT) + 3ТС + LPV/r	ABC + 3ТС + NVP AZT + 3ТС + NVP

3ТС – ламивудин, ABC – абакавир, ATV – атазанавир, AZT – зидовудин, d4T – ставудин, DRV – дарунавир, EFV – эфавиренз, FTC – эмтрицитабин, LPV – лопинавир, NVP – невирапин, r – ритонавир, TDF – тенофовир

^a При особых обстоятельствах допускается использование ABC или усиленных ИП (ATV/r, DRV/r, LPV/r).

^b Страны должны прекратить использование d4T в схемах первого ряда из-за хорошо известного токсического действия этого препарата на метаболизм (*Сильная рекомендация, среднее качество доказательств*). Использование d4T в качестве варианта терапии первого ряда у взрослых следует ограничить особыми случаями, когда нельзя использовать другие АРВ-препараты; кроме того, по возможности, продолжительность его использования необходимо свести к минимуму и проводить тщательный мониторинг. У детей использование d4T следует ограничить ситуациями, при которых подозревается или подтверждается токсичность AZT, а ABC или TDF недоступны. Курс лечения этим препаратом должен быть максимально коротким.

11.1.2. Коинфекция ВГВ/ВГД (см. также главу 3.9: Общая информация – Особые популяции)

ВГД-инфекция обычно бывает двух видов: *острая коинфекция* (у лиц, одновременно инфицированных ВГВ и ВГД), течение которой может варьировать от легкого до тяжелого или даже приводить к фульминантному гепатиту (19,20). Однако в большинстве случаев наблюдается выздоровление, и хронический гепатит дельта встречается редко (21). В отличие от этого, при *суперинфекции* ВГД (у лиц, которые уже хронически инфицированы ВГВ) переход в хроническое заболевание ускоряется во всех возрастных группах и наблюдается у 70–90% лиц с суперинфекцией (22–25). Активную коинфекцию или хроническую инфекцию, вызванную ВГД, диагностируют на основании высоких титров IgG и IgM против ВГД и подтверждают определением РНК ВГД в сыворотке (26,27). Однако методы определения ВГД не являются широко доступными, и, кроме того, методы выявления РНК ВГД (26,28), которые также можно было бы использовать для мониторинга ответа на противовирусную терапию, недостаточно стандартизированы. Для профилактики и контроля ВГД-инфекции необходима профилактика гепатита

В путем иммунизации против ВГВ-инфекции (29), хотя нет никакой защиты от заражения ВГД для тех, кто уже инфицирован ВГВ.

Данные, которые бы позволили сформулировать четкие принципы ведения лиц с ВГД-инфекцией, ограничены. Стойкая репликация ВГД является самым важным предиктором повышения риска смертельного исхода и необходимости противовирусного лечения. Пег-ИФН – единственный препарат, эффективный в отношении ВГД (29–33); противовирусные АН неэффективны или недостаточно подавляют репликацию ВГД (33,34). Оптимальная продолжительность лечения четко не установлена (как и то, в течение какого времени после окончания лечения у пациентов не должна выявляться РНК ВГД, чтобы можно было говорить о достижении устойчивого вирусологического ответа), но, возможно, понадобится лечение на протяжении больше одного года. Частота устойчивого вирусологического ответа в целом остается низкой, в том числе у детей (31,32), и у большинства пациентов после прекращения лечения наблюдается рецидив (33). Необходима разработка новых лечебных препаратов и стратегий, и первые надежды связаны с возможным применением таких новых агентов, как ингибиторы пренилирования или проникновения ВГВ в клетку.

11.1.3. Коинфекция ВГВ/ВГС *(см. также главу 3.9: Общая информация – Особые популяции)*

У лиц, инфицированных ВГВ, коинфекция ВГС ускоряет прогрессирование болезни печени и повышает риск ГЦК (35–37). Уровни ДНК ВГВ обычно низкие или неопределяемые, а поскольку у большинства лиц именно ВГС определяет активность хронического гепатита, то, как правило, лечение у них следует начинать с ВГС-инфекции. Если измерение вирусной нагрузки ВГВ и ВГС недоступно, могут возникнуть трудности с определением, какой вирус отвечает за аномальные уровни аминотрансфераз, и, возможно, потребуются лечение обеих инфекций. Оптимальные схемы лечения не определены, и необходимо проведение дополнительных клинических исследований с участием коинфицированных лиц. Эффективными могут быть пег-ИФН и рибавирин (38–41), однако в соответствии с действующими рекомендациями ВОЗ (42) сегодня в основе лечения гепатитов В и С лежит использование противовирусных препаратов прямого действия. Поскольку существует потенциальный риск реактивации ВГВ во время лечения или после клиренса ВГС, необходим мониторинг ДНК ВГВ и, возможно, лечение с использованием АН (37).

11.1.4. ВГВ-инфекция/туберкулез *(см. также главу 3.9: Общая информация – Особые популяции)*

Лица из групп повышенного риска инфицирования ВГВ также относятся к группе риска туберкулезной инфекции, в основном из-за того, что живут в тех регионах мира, которые являются эндемичными для обеих инфекций. Это может создавать особые проблемы для клинического ведения случаев и требует повышенного внимания медицинского персонала (43). ЛУИН и люди, находящиеся в местах лишения свободы, подвергаются высокому риску заражения ВГВ и ВГС и, кроме того, повышенному риску сочетанной туберкулезной инфекции (43,44). Для исключения активного ТБ у пациентов с ВИЧ рекомендуется проводить скрининг на 4 симптома с использованием специального алгоритма. При отсутствии кашля, потери веса, лихорадки и ночной потливости можно с уверенностью исключить ТБ. В противном случае следует рекомендовать дальнейшее обследование на ТБ и какое-то другое заболевание (45–47). Риск медикаментозного повреждения печени, сопровождающегося повышением активности аминотрансфераз, у лиц, коинфицированных ВГВ, ВГС или ВИЧ и получающих

противотуберкулезные препараты, в 3–6 раз выше; это связано с гепатотоксичностью изониазида, рифампицина и пипразинамида (48).

11.2. Декомпенсированный цирроз и продвинутая стадия болезни печени

Публикация сводного руководства по гепатиту запланирована на 2016 г. В него войдут более подробные рекомендации по ведению пациентов с осложнениями на поздней стадии болезни печени, включая асцит, бактериальный перитонит, кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта из-за варикозно расширенных вен пищевода и энцефалопатию (см. главы 6 и 7: *Противовирусная терапия первой линии при ХГВ и Противовирусная терапия второй линии при неудаче лечения*). Цирроз, осложнения хронического заболевания печени и ГЦК могут, в частности, регистрироваться у пожилых людей. Печеночная недостаточность и ГЦК редко наблюдаются до истечения 20 лет после заражения. Со временем компенсированный цирроз может прогрессировать до стадии декомпенсированного цирроза и сопровождаться потерей веса, слабостью, истощением, отеками, потемнением мочи и желтухой, асцитом, гепатомегалией, спонтанным бактериальным перитонитом, варикозным расширением вен пищевода или энцефалопатией. В конечном счете, могут возникать такие угрожающие жизни состояния, как печеночная недостаточность, почечная недостаточность и сепсис. По мере прогрессирования болезни и развития цирроза результаты лабораторных исследований все больше отклоняются от нормы. Обычно наблюдается рост отношения АСТ:АЛТ, низкое число тромбоцитов (указывающее на развитие портальной гипертензии), повышение уровней ЩФ и ГГТП, падение уровня сывороточного альбумина и удлинение протромбинового времени на фоне ухудшения функции гепатоцитов. При ХГВ гипербилирубинемия вместе с пониженным уровнем альбумина и продолжительным протромбиновым временем являются плохими прогностическими признаками и ассоциируются с повышенным риском смерти от болезни печени. Обострения, в ходе которых снижение репликации вируса сменяется реактивацией вирусной репликации и рецидивом болезни, могут быть очень серьезными и опасными для жизни. Безусловно, такая форма ХГВ с повторяющейся реактивацией и многочисленными ремиссиями и рецидивами является особенно тяжелой и часто приводит к циррозу и, в конечном счете, к печеночной недостаточности.

Регулярные клинические обследования и мониторинг (каждые 6–12 месяцев) сывороточного билирубина, альбумина, международного нормализованного отношения (МНО), а также УЗИ печени до и во время лечения являются важной частью текущей помощи лицам с циррозом, обусловленным ВГВ. Эти меры необходимы для выявления дальнейшего прогрессирования болезни, включая декомпенсацию и ГЦК. У всех лиц с декомпенсированным циррозом для улучшения клинических исходов и предупреждения обострений и реактивации необходимо рассмотреть возможность срочного назначения противовирусной терапии с использованием тенофовира или энтекавира даже при низком или неопределяемом уровне ДНК (см. главы 6 и 7: *Противовирусная терапия первой линии при ХГВ и Противовирусная терапия второй линии при неудаче лечения*). Подавление репликации ДНК ВГВ также будет снижать риск рецидива гепатита В после пересадки печени. Лица с нестабильным состоянием и ухудшающейся функцией почек могут получать энтекавир в рекомендованной дозировке – 1 мг в сутки, и у них необходимо проводить мониторинг для выявления молочнокислого ацидоза. Как правило, лицам с циррозом терапию АН следует продолжать неопределенно долго. Риск развития ГЦК у этих лиц

высокий даже при эффективной терапии АН, и поэтому длительное наблюдение на предмет выявления ГЦК является обязательным. Лечение ИФН обычно противопоказано из-за выраженных побочных эффектов, связанных с развитием серьезных бактериальных инфекций, и возможных обострений заболевания печени даже при использовании низких дозировок. Ведение лиц с осложнениями цирроза и поздней стадией болезни печени, в частности, диагностика и лечение расширения вен пищевода, а также профилактика кровотечения из расширенных вен и возникновения спонтанного бактериального перитонита, потребует участия соответствующим образом подготовленного медицинского персонала.

11.3. Внепеченочные проявления

HBsAg-позитивные лица с внепеченочными проявлениями ВГВ-инфекции (кожные поражения, узелковый полиартериит и гломерулонефрит) и активной репликацией ВГВ могут отвечать на противовирусную терапию АН. Сравнительные испытания противовирусных препаратов не проводили, и в сообщениях о случаях приведены разные показатели эффективности. Шире всего применяется ламивудин, и можно ожидать, что тенофовир и энтекавир будут иметь более высокую эффективность в этой группе. Пег-ИНФ может ухудшать некоторые иммуноопосредованные внепеченочные проявления, и его назначения рекомендуется избегать.

11.4. Острый гепатит В

Неосложненный симптоматический острый гепатит В не требует противовирусного лечения, так как у >95% взрослых с нормальным иммунитетом происходит спонтанное очищение от ВГВ-инфекции (49). У лиц с фульминантным или тяжело протекающим острым гепатитом может быть оправдано лечение АН (тенофовиром или энтекавиром) для повышения выживаемости и снижения риска рецидивирующего гепатита В (50–52). Продолжительность лечения не установлена, но, как правило, рекомендуется продолжать терапию в течение по крайней мере 3 месяцев после сероконверсии с появлением анти-HBs или в течение по крайней мере 12 месяцев после анти-HBe-сероконверсии без элиминации HBsAg.

11.5. Дети и подростки *(см. также главу 3.9: Общая информация – Особые популяции)*

ХГВ у детей обычно доброкачественный и протекает бессимптомно, так как в большинстве случаев у них регистрируется иммунотолерантная фаза заболевания. Кроме того, показатели ответа на лечение обоими АН (тенофовиром и энтекавиром), как и ИФН, низкие. В связи с этим имеются опасения в отношении долгосрочной безопасности и риска развития устойчивости. По этим причинам обычно рекомендуется консервативный подход, если нет других показаний для назначения лечения (наличие цирроза или обнаружение признаков текущего тяжелого некрвоспалительного процесса в печени при биопсии). Хотя большинству детей противовирусная терапия не потребуется, остается важным раннее выявление детей, подверженных риску прогрессирования заболевания печени (опираясь на результаты гистологического исследования печени и наличие ГЦК в семейном анамнезе), и проведение мониторинга. Данных об использовании НИТ у детей и определении соответствующих пороговых значений пока нет. Оценку безопасности и эффективности проводили только для стандартного ИФН, ламивудина и адефовира, но, как правило, ответ на лечение у детей был таким же, как у взрослых (53–

56). ИФН нельзя использовать у младенцев до года. Тенофовир получил одобрение FDA для лечения ВГВ-инфекции у подростков и детей старше 12 лет (и у детей 3 лет и старше для лечения ВИЧ-инфекции). В марте 2014 г. FDA одобрило энтекавир для лечения ХГВ у детей старше 2 лет. Таким образом, варианты лечения детей младше 12 лет и особенно младше 2 лет остаются ограниченными. Исследования АН для более четкого определения стратегий лечения продолжаются.

11.6. Беременные женщины *(см. также главу 5: Кого из лиц с ХГВ лечить, а кого не лечить, главу 6: Противовирусная терапия первой линии при ХГВ и главу 10.2: Профилактика передачи ВГВ от матери ребенку с помощью противовирусной терапии)*

Показания для лечения взрослых с ХГВ также применимы к беременным женщинам. По данным о безопасности, полученным из Реестра по применению АРВ-препаратов во время беременности, у женщин с ВИЧ, получавших тенофовир и/или ламивудин или эмтрицитабин (16), тенофовир является предпочтительным противовирусным препаратом из-за лучшего профиля в отношении развития устойчивости и большего количества данных о безопасности применения у ВГВ-позитивных беременных женщин. Безопасность назначения энтекавира во время беременности неизвестна, а лечение ИФН противопоказано.

В соответствии с действующими рекомендациями Стратегической консультативной группы экспертов ВОЗ (СКГЭ) самым важным элементом стратегии профилактики передачи ВГВ от матери ребенку является введение первой дозы вакцины против гепатита В как можно раньше (предпочтительно в первые 24 часа после рождения) и затем своевременное введение по крайней мере двух последующих доз (57). Группа по разработке рекомендаций не предложила формальной рекомендации по назначению противовирусной терапии для профилактики передачи ВГВ от матери ребенку, так как испытания еще продолжаются, и консенсус относительно программных последствий политики более широкого применения противовирусных препаратов во время беременности пока не достигнут. Если беременная женщина, инфицированная ВГВ, остается без лечения, или во время беременности или вскоре после родов по какой-либо причине противовирусная терапия прекращается, необходим тщательный мониторинг, поскольку существует риск резкого обострения болезни печени, особенно после родов.

11.7. Лица, употребляющие инъекционные наркотики (ЛУИН) *(см. также главу 10.5: Профилактика передачи ВГВ и ВГС у лиц, употребляющих инъекционные наркотики)*

Употребление инъекционных наркотиков распространено среди людей во многих странах мира с низким, средним и высоким уровнем доходов. ЛУИН относятся к группе повышенного риска острой и хронической ВГВ-инфекции (а также ВИЧ- и ВГС-инфекции) и заболеваний печени. У них также повышен риск заболеваемости и смерти от всех причин и, следовательно, им необходима дополнительная помощь. При предоставлении помощи ЛУИН необходимо следовать самым важным принципам – уважению и недискриминации; кроме того, необходима дополнительная поддержка приверженности лечению и, если потребуется, психологическая помощь.

11.8. Пациенты на диализе и перенесшие трансплантацию почки

(см. таблицу 9.1: Дозировки, рекомендуемые для взрослых с почечной недостаточностью)

ВГВ распространен среди лиц с терминальной стадией поражения почек, в том числе у реципиентов почечного трансплантата, поэтому им необходим скрининг на ВГВ-инфекцию, а серонегативным по маркерам ВГВ-инфекции лицам – вакцинация. У лиц с почечной недостаточностью и у реципиентов почки следует корректировать дозу всех АН (ламивудин, тенофовир и энтекавир) и использовать эти препараты с осторожностью. Во время противовирусной терапии необходим мониторинг функции почек. При неожиданном ухудшении почечной функции во время противовирусной терапии может потребоваться изменение схемы лечения или дополнительная коррекция дозы. Терапия ИФН не рекомендуется реципиентам почечного трансплантата из-за риска отторжения пересаженной почки. Все HBsAg-позитивные лица, перенесшие пересадку почки, должны получать профилактическое лечение АН из-за риска реактивации ВГВ.

11.9. Медицинские работники (см. также главу 10.4: Профилактика передачи ВГВ и ВГС в лечебно-профилактических учреждениях)

Проведение скрининга на ВГВ и вакцинации у медицинских работников требует особого внимания, однако в СНСУД соответствующие меры широко не используются. Для снижения риска прямой передачи ВГВ следует рассмотреть назначение противовирусной терапии HBsAg-позитивным лицам, осуществляющим процедуры, сопровождающиеся риском заражения пациентов (например, хирургам, гинекологам, медсестрам, флеботомистам, лицам, осуществляющим персональный уход, и дантистам). В соответствии с рекомендациями ВОЗ 2013 г. по использованию АРВ-препаратов (16) перед допуском к потенциально рискованным процедурам они должны получать высокоактивный противовирусный препарат с высоким барьером устойчивости (например, тенофовир или энтекавир) для снижения концентраций ДНК ВГВ (в идеале, до неопределяемого уровня или хотя бы до уровня <2000 МЕ/мл). Постконтактную профилактику следует проводить после укола иглой или других видов рискованных профессиональных воздействий.

11.10. Коренные народы

Коренные народы представляют собой особую группу населения, состоящую из лиц, для которых какой-либо регион является местом их происхождения. При этом они сохраняют социальные, культурные, экономические и политические характеристики, отличающиеся от тех, которые доминируют в обществах там, где они живут. Эти народы распространены по всему миру – от Арктики до южной части Тихого океана, и в соответствии с общим определением являются потомками тех, кто населял страну или географический регион в то время, когда люди разных культур и этнического происхождения только прибывали на эти территории. Они, кроме того, принадлежат к группе населения с высоким уровнем распространенности ВГВ-инфекции. В эту группу входят народы Арктики, Северной и Южной Америки, маори и аборигены Новой Зеландии и Австралии (58–61). Часто эти популяции исключены или чувствуют себя исключенными из системы предоставления медицинских услуг, а так как они могут жить в отдаленных общинах вдали от больниц и хорошо оснащенных клиник, то имеют ограниченный доступ к медицинской помощи. Страны должны учитывать потребности этих общин при планировании программ по лечению гепатита и реализации рекомендаций по ведению лиц с ВГВ-инфекцией.

12. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО РЕАЛИЗАЦИИ НАЦИОНАЛЬНЫХ ПРОГРАММ

12.1. Введение

Успешное выполнение в СНСУД рекомендаций, представленных в этом руководстве, и реализация осуществимых программ скрининга, лечения и предоставления других видов помощи в государственном и частном секторах для лиц с хроническим гепатитом В (и С) будут зависеть от хорошо спланированного процесса адаптации этих рекомендаций и их интеграции в соответствующие региональные и национальные стратегии и руководства. На национальном уровне перед заинтересованными сторонами и лицами, принимающими решения, стоит ряд ключевых задач. В этой главе представлена модель оценки, которую могут использовать специалисты по планированию для определения, какие ресурсы и системы в настоящее время имеются в стране и какие области требуют дополнительных инвестиций. Шесть составляющих элементов, которые определены ВОЗ, являются полезной основой для анализа (1). Многие из аналогичных проблем рассматривались в программах по борьбе с ТБ и предоставлению АРТ, и, возможно, аналогичные подходы будут актуальны для программ по борьбе с гепатитом.

12.2. Ключевые принципы

Основные принципы повышения эффективности и устойчивости программ по борьбе с гепатитом включают:

1. Рассмотрение в широком контексте развития и охраны здоровья возможности общенациональных действий для предоставления помощи и лечения при гепатите, в том числе укрепления связей с другими программами в области здравоохранения и в других областях (2);
2. Обеспечение соблюдения прав человека и этических принципов справедливости, равенства и безотлагательности при осуществлении национальной политики в области предоставления медицинской помощи, сопровождающееся устранением барьеров к получению услуг по тестированию, профилактике и лечению, в частности, для определенных групп населения;
3. Определение потребностей для осуществления программы на основе широкого, инклюзивного и открытого консультативного процесса;
4. Обеспечение финансовых ресурсов и политической поддержки, необходимых для выполнения этих рекомендаций.

12.3. Поддержка планирования и принятия решений на национальном уровне: основные положения

Принятие решений о том, как адаптировать и реализовать данные рекомендации на уровне отдельной страны, должно базироваться на тщательной оценке эпидемиологической ситуации, предполагаемых

расходов, потребностей в кадровых ресурсах и инфраструктуре, а также на определении способов осуществления намеченных планов. Кроме того, следует рассмотреть ценовую доступность услуг для пациента, обеспеченную за счет финансирования из государственных средств, схем страхования или других источников, а также существующие службы или инфраструктуру по оказанию помощи и лечения при ВГВ-инфекции. Необходимо, чтобы решения по адаптации этих рекомендаций к национальным условиям были приняты на основе прозрачного, открытого и публичного процесса с привлечением заинтересованных сторон. Это позволит гарантировать эффективность, приемлемость и справедливость национальных программ, отвечающих общественным запросам. Признано, что в настоящее время во многих странах с низким уровнем доходов, особенно в Африке к югу от Сахары, не имеется базовой инфраструктуры, отсутствует доступ к диагностическим и лекарственным средствам, необходимым для предоставления помощи и лечения при хронических гепатитах В и С. Основные вопросы, стоящие перед системой здравоохранения, представлены в перечне 12.1. Их решение поможет в планировании и оценке ресурсов, необходимых для реализации рекомендаций по ведению лиц с ВГВ-инфекцией.

Основными программными компонентами предоставления услуг людям с ХГВ, нуждающимся в помощи и лечении, являются соответствующая потребностям больничная инфраструктура, кадровые ресурсы (врачи, медсестры, обученный персонал для проведения консультирования и тестирования), система направлений, лабораторно-диагностические службы, надежное снабжение лекарственными препаратами, мониторинг и оценка, а также участие гражданского общества.

Инфраструктура, предоставление услуг и кадровые ресурсы

В первую очередь следует рассмотреть регулирующие, инфраструктурные и операционные факторы обеспечения долгосрочной противовирусной терапией всех нуждающихся в ней взрослых, подростков и детей с ХГВ. На уровне страны необходимо обеспечить готовность учреждений системы здравоохранения оказать помощь лицам с наиболее тяжелой стадией заболевания печени в приоритетном порядке. Для этой цели можно использовать фазовый подход с предварительным сбором информации до начала полномасштабного процесса диагностики и лечения. Для повышения доступа к лечению и оптимизации ресурсов настоятельно рекомендуется использовать в качестве основы другие программы здравоохранения или существующие службы диагностики и лечения и присоединяться к ним. Например, следует обратить внимание на программы и службы, которые уже созданы для предоставления услуг при ВИЧ-инфекции и ТБ или представителям популяций, доступ к которым затруднен (ЛУИН).

Используемая в регионах с высоким уровнем доходов модель специализированной помощи лицам с гепатитом, характеризующаяся высоким показателем соотношения количества врачей и пациентов и возможностью лабораторного мониторинга ДНК ВГВ, в настоящее время не может быть осуществлена в СНСД. Поэтому необходимо адаптировать планы по оказанию услуг к местным условиям, в том числе используя упрощенный подход к оказанию медицинской помощи с позиции общественного здравоохранения, который уже позволил успешно расширить предоставление помощи и лечения лицам с ТБ и ВИЧ-инфекцией во многих СНСД.

Многие работники здравоохранения не имеют достаточной квалификации и опыта для оценки состояния людей с хроническим заболеванием печени или для проведения противовирусного

лечения ХГВ. Стандартизация обучения на национальном уровне, наставничество и контроль работы медицинских работников, участвующих в предоставлении услуг при ХГВ на местах, будут необходимы для успешного и ответственного предоставления продолжающейся всю жизнь противовирусной терапии лицам с ХГВ. Кроме того, нужны стратегии по мониторингу и поддержке приверженности лечению, а также удержанию в системе помощи и повторному включению лиц, потерянных для последующего наблюдения. Это позволит оптимизировать отдаленные исходы лечения.

Лабораторно-диагностические службы

Выполнение рекомендаций данного руководства потребует расширения доступа к лабораторно-диагностическим службам. Возникнет необходимость в соответствующей лабораторной инфраструктуре и диагностическом потенциале, включая обучение персонала проведению лабораторных исследований и использованию надлежащей лабораторной практики в обращении с клиническими образцами и биологически опасными отходами; учреждение национальной политики в области использования лицензированных средств диагностики *in vitro* для всех лабораторных исследований; участие в программах по обеспечению качества и межлабораторных сравнительных исследованиях для обеспечения точности и надежности услуг по тестированию с проведением аккредитации на национальном уровне, даже если из-за ограниченных ресурсов используются тест-системы “для внутреннего пользования”.

Доступные исследования: Кроме тестирования на HBsAg лаборатории должны располагать мощностями для выявления HBeAg и анти-HBe. Количественное определение ДНК ВГВ имеет большое значение для принятия решения о назначении лечения и проведении мониторинга у тех, кто получает противовирусную терапию. Однако в СНСУД возможности для широкого использования методов определения вирусной нагрузки ДНК ВГВ (а также устойчивости к противовирусным препаратам) могут быть ограничены. Для того чтобы эти методы стали более доступными, можно использовать подходы, которые в настоящее время широко используются для мониторинга вирусной нагрузки при ВИЧ-инфекции, а также методы определения ДНК ВГВ в месте предоставления помощи (экспресс-тесты). В условиях, где возможно количественное определение вирусной нагрузки (ДНК ВГВ), в отчетах о результатах необходимо использовать стандартизированные единицы – МЕ/мл (1 МЕ ~ 5,3 копий/мл).

Определение стадии заболевания печени: Возможность точно определять уровни АСТ и АЛТ, а также количество тромбоцитов имеет большое значение для подсчета индекса APRI. Тест APRI – это НИТ, рекомендованный для использования в СНСУД с целью выявления лиц, подверженных наибольшему риску прогрессирования хронического заболевания печени и нуждающихся в противовирусном лечении в первую очередь. НИТ просты в исполнении и интерпретации. Определение уровней АСТ и АЛТ дает возможность рассчитать индекс еще одного НИТ – FIB-4. Там, где стоимость и ресурсы не являются сдерживающими факторами, рекомендованным НИТ является динамическая эластография (FibroScan), но использование этого метода требует регулярного обслуживания/повторной калибровки оборудования и наличия обученных операторов.

Для мониторинга потенциальной нефротоксичности тенофовира или энтекавира лаборатории должны иметь возможность определять уровни сывороточного креатинина и рассчитывать СКФ. В качестве экспресс-тестов можно использовать индикаторные полоски для определения протеинурии и глюкозурии. Дополнительными инструментами мониторинга в условиях, когда стоимость не является сдерживающим фактором, является определение фосфатов в сыворотке и сканирование минеральной

плотности костей. Для того чтобы облегчить наблюдение за лицами с ХГВ с целью раннего выявления ГЦК, необходимо иметь возможность измерять уровень АФП и проводить УЗИ.

Вопросы снабжения лекарственными препаратами и аптечной службы

Необходимы надежные системы закупок и поставок для обеспечения постоянного наличия всех необходимых диагностических и лекарственных (тенофовира или энтекавира) средств, а также других материалов на разных уровнях системы здравоохранения. Для снижения стоимости за счет эффекта масштаба закупок можно использовать механизмы объединенных или совместных закупок, а для сведения к потерь минимуму следует тщательно прогнозировать потребность в препаратах. ВОЗ и сотрудничающие организации разработали ряд инструментов, помогающих управлять поставкой необходимых количеств АРВ-препаратов. Эти подходы можно адаптировать для использования противовирусных препаратов при ХГВ. При планировании децентрализации следует способствовать созданию объединенных систем снабжения, основанных на имеющемся потенциале, который, при необходимости, должен быть укреплен. При планировании необходимо также принять во внимание наличие соответствующих аптечных и складских помещений для хранения лекарств.

Расчет стоимости и планирование

Основным препятствием для лечения ВГВ-инфекции в странах с ограниченными ресурсами является стоимость медицинского обслуживания (включая налоги и импортные пошлины), расходы на диагностику и мониторинг, а также на оплату труда персонала. Хотя в настоящее время в рамках национальных программ по АРТ в качестве терапии первой линии для лиц с коинфекцией ВГВ/ВИЧ широко используется доступная по цене генерическая форма тенофовира в комбинации с другими АРВ-препаратами (для людей с ВИЧ), пока не существует международной программы госзакупок для лиц с моноинфекцией ВГВ. Несколько дженериков на основе тенофовира и ламивудина были одобрены Программой ВОЗ по предварительной квалификации лекарственных средств. Ежегодные затраты на лечение одного человека генерической формой тенофовира могут варьировать от приблизительно 50 до 350 долл. США (и до 500 долл. США в некоторых частях Азии). Лечение генерической формой ламивудина обходится в 25 долл. США в год. Энтекавир не запатентован, но его доступность и цена варьируют в широких пределах. Препарат обычно дороже тенофовира (ежемесячный курс лечения в Индии стоит от 30 до 70 долл. США, а в Южной Африке – до 450 долл. США). Однако существует возможность производить энтекавир по гораздо более низкой цене и, следовательно, уменьшить стоимость лечения, так как суточная дозировка составляет всего лишь 0,5 мг, а стоимость исходного сырья невелика. Во многих ситуациях более высокая стоимость тенофовира и энтекавира является причиной продолжающегося использования других препаратов (например, ламивудина), несмотря на дополнительные затраты, связанные с развитием лекарственной устойчивости. Для СНСУД существуют возможности повысить доступность тенофовира и снизить его стоимость путем установления льготных цен с использованием ряда механизмов, в том числе заключения лицензионных соглашений с Патентным пулом лекарственных средств (Medicines Patent Pool) по препаратам для лечения ВИЧ-инфекции (но также пригодным для лечения ВГВ-инфекции).

Определение ДНК ВГВ продолжает оставаться дорогостоящим (100–400 долл. США за один тест) и поэтому недоступным для регионов с ограниченными ресурсами. Очень важно, чтобы эти диагностические и лекарственные средства были доступны в СНСУД по более приемлемым ценам. Этого можно достичь за счет установления государственных льготных цен и объединенных закупок.

ВСТАВКА 12.1 Перечень ключевых вопросов по реализации, стоящих перед системами здравоохранения

1. Коммуникация, лидерство и информационно-пропагандистская деятельность

- Кто будет отвечать за разработку или обновление национальных рекомендаций и протоколов по ведению и мониторингу пациентов, а также учебных материалов для работников здравоохранения?
- Как будет распространяться информация о рекомендациях (1) в лечебно-профилактических учреждениях, в том числе в государственных, некоммерческих и частных; (2) среди медицинских работников; и (3) среди соответствующих заинтересованных сторон, например, среди людей, живущих с ХГВ?
- Кто будет отвечать за проведение информационно-разъяснительной работы (адвокации) среди таких заинтересованных сторон, как политические лидеры, персонал медицинских учреждений и СМИ?

2.2. Персонал и кадровые ресурсы

- Сколько работников здравоохранения потребуется дополнительно для внедрения рекомендаций? Какие именно категории работников здравоохранения (врачи, санитарные врачи, медсестры, акушеры, общественные работники здравоохранения и лаборанты) будут нужны для внедрения рекомендаций и каким образом их будут нанимать на работу?
- Каким образом можно перераспределять или разделять обязанности, чтобы оптимизировать использование имеющихся кадровых ресурсов и расширить предоставление услуг?
- Какие следует использовать методы подготовки, развития компетенций и профессиональных навыков и кому это необходимо? Как это будет организовано и оплачено?
- Какие стратегии будут задействованы для мониторинга и поддержки приверженности пожизненной терапии, удержания в системе оказания помощи и возвращения в систему лиц, потерянных для последующего наблюдения?

3. Лекарственные средства и другие материалы

- Какие системы необходимы для прогнозирования клинических потребностей и закупок рекомендованных лекарственных препаратов (тенофовира и энтекавира) и других необходимых материалов по наилучшей возможной цене?
- Разработан ли план поэтапного отказа от недостаточно эффективных препаратов (например, ламивудина, телбивудина или адефовира) и перехода на использование тенофовира и энтекавира?
- Следует ли укрепить системы управления поставками для урегулирования возросшего спроса на диагностические и лекарственные средства?
- Осуществляется ли процесс регулирования для своевременного одобрения и регистрации этих лекарственных и диагностических средств? Кто отвечает за управление этим процессом?
- Имеются ли лабораторные системы контроля качества и внешние системы обеспечения качества и полностью ли они выполняют свои функции?
- Разрешает ли национальное законодательство закупку и импорт всех необходимых материалов и изделий? Возникают ли проблемы, связанные с патентованием?

4. Организация системы

- Являются ли адекватными связи и системы направления между диагностическими и лечебными службами?
- Существует ли необходимость в интеграции и/или децентрализации служб для поддержки выполнения рекомендаций?
- Проводились ли консультации с руководителями других соответствующих программ (АРТ, контроль ТБ, здоровье матери и ребенка и предоставление услуг при наркозависимости) при разработке планов доступа к лечению?
- Какие стратегии будут задействованы на уровне реализации политики и предоставления услуг, чтобы обеспечить по возможности равный доступ к лечению и другим видам помощи?
- Какие системы будут введены в действие для обеспечения того, чтобы действительно самые больные люди получали лечение в приоритетном порядке?
- Какие будут предприняты меры для поощрения и укрепления приверженности и удержания в системе оказания помощи?

ВСТАВКА 12.1 Перечень ключевых вопросов по реализации, стоящих перед системами здравоохранения (продолжение)

5. Инфраструктура

- Какая дополнительная инфраструктура (например, больничные помещения, лаборатории, аптеки, административные зоны и оборудование) необходима для реализации рекомендаций? Можно ли использовать возможности, уже имеющиеся в рамках программ по предоставлению АРТ или других программ здравоохранения или потребуются дополнительные инвестиции?
- Какая потребуется дополнительная транспортная инфраструктура (например, средства передвижения)?
- Какая будет нужна дополнительная инфраструктура для коммуникации, в том числе между лечебно-профилактическими учреждениями, работниками здравоохранения, лабораториями и пациентами?
- Какие учебные программы и обучающие материалы будут необходимы для поддержки руководителей программ по борьбе с ВГВ-инфекцией?

6. Затраты

- Каков общий расчетный годовой объем инвестиций, необходимых для внедрения новых рекомендаций?
- Каковы удельные затраты на следующие компоненты программы:
 - противовирусные препараты,
 - вакцинация новорожденных и младенцев против гепатита В,
 - диагностика гепатита, определение стадии заболевания и консультирование,
 - общая помощь при гепатите, включая случаи тяжелого заболевания печени,
 - клинический и лабораторный мониторинг,
 - обучение, наставничество, контроль качества и мониторинг,
 - услуги, предоставляемые на уровне общины?

7. Финансирование

- Каковы источники финансирования: государственный бюджет, социальное обеспечение или медицинское страхование, собственные средства или частные фонды?
- Что будет сделано для привлечения дополнительных ресурсов, необходимых для удовлетворения предполагаемых потребностей в инвестициях?
- Какого возможного снижения расходов можно добиться за счет экономии от масштаба мероприятий или взаимодействия с другими мероприятиями и программами?

8. Мониторинг и оценка

- Какие индикаторы на уровне учреждений и программ необходимы для адекватного мониторинга широты охвата и оценки влияния противовирусной терапии и других мероприятий? Какие для этого требуются кадровые ресурсы, оборудование и инфраструктура?
- Совместимы ли системы мониторинга и оценки, использующиеся на местном и общенациональном уровнях, чтобы не допустить дублирования и обеспечить согласованность действий?
- Какие системы контроля, обеспечения и повышения качества задействованы для оптимизации предоставления услуг?

9. План реализации рекомендаций

- Входят ли в план цели и задачи с четко установленными сроками реализации?
- Предусматривает ли план конкретные конечные результаты?
- Ясно ли обозначены в плане роли и обязанности различных заинтересованных сторон (таких, как центральные, территориальные и местные органы власти, неправительственные организации, технические партнеры, местные сообщества и лица с ХГВ), участвующих в процессе расширения масштабов лечения?

БИБЛИОГРАФИЯ

ГЛАВА 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.
3. WHO. Hepatitis B vaccines. *Wkly Epidemiol Rec.* 2009;84:405–20 (документ доступен на русском языке на сайте ВОЗ: http://www.who.int/immunization/Hepatitis_B_revised_Russian_Nov_09.pdf?ua=1, по состоянию на 30 августа 2016 г.).
4. Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции. Рекомендации с позиции общественного здравоохранения, июнь 2013 г. (обновленный перевод, апрель 2014 г.). Женева, Швейцария: Всемирная организация здравоохранения; 2014 (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/248298/Consolidated-Guidelines-Rus/, по состоянию на 30 августа 2016 г.).
5. Guidance on prevention of viral hepatitis B and C among people who inject drugs. Geneva: World Health Organization; 2012.
6. Сводное руководство по ВИЧ-инфекции в ключевых группах населения: профилактика, диагностика, лечение и уход. Женева, Швейцария: Всемирная организация здравоохранения; 2014 (www.who.int/hiv/pub/guidelines/keypopulations/ru/, по состоянию на 30 августа 2016 г.).
7. Prevention and treatment of HIV and other sexually transmitted infections for sex workers in low- and middle-income countries: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2012.
8. Профилактика и лечение ВИЧ-инфекции и инфекций, передаваемых половым путем, среди мужчин, практикующих секс с мужчинами, и трансгендерных лиц. Рекомендации с позиций общественного здравоохранения. Пересмотренное издание. Женева, Швейцария: Всемирная организация здравоохранения; 2012 (www.who.int/hiv/pub/guidelines/msm_guidelines2011/ru/, по состоянию на 30 августа 2016 г.).
9. Руководство ВОЗ по гигиене рук в здравоохранении: Резюме. Женева, Швейцария; Всемирная организация здравоохранения; 2013 (www.who.int/iris/bitstream/.../21/WHO_IER_PSP_2009.07_rus.pdf, по состоянию на 30 августа 2016 г.).
10. Universal access to safe blood transfusion. Geneva: World Health Organization; 2008.
11. WHO guidelines on drawing blood: best practices in phlebotomy. Geneva: World Health Organization; 2010.
12. Всеобщая декларация прав человека. Женева, Швейцария: Организация Объединенных Наций; 1948 (www.un.org/ru/documents/decl_conv/declarations/declhr.shtml, по состоянию на 30 августа 2016 г.).
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;368:505–10.

ГЛАВА 2

1. Handbook for guidelines development. Geneva: World Health Organization; 2012.
2. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):383–94.
3. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):395–400.
4. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):401–6.
5. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence – study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol.* 2011;64:407–15.
6. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence – publication bias. *J Clin Epidemiol.* 2011;64:1277–82.
7. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al. GRADE guidelines: 6. Rating the quality of evidence – imprecision (random error). *J Clin Epidemiol.* 2011;64:1283–93.
8. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence – inconsistency. *J Clin Epidemiol.* 2011;64:1294–302.
9. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence – indirectness. *J Clin Epidemiol.* 2011;64:1303–10.
10. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64:1311–16.
11. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol.* 2013;66:719–25.

ГЛАВА 3

1. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat.* 2004;11(2):97–107.
2. McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Semin Liver Dis.* 2004;24 (Suppl 1):17–21.

3. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology*. 2007;45(4):1056–75.
4. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007;45(2):507–39.
5. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection—natural history and clinical consequences. *N Engl J Med*. 2004;350(11):1118–29.
6. Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis*. 2003;23(1):47–58.
7. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004;127:S35–S50.
8. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B: natural history and treatment. *Semin Liver Dis*. 2006;26(2):130–41.
9. 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(12):2212–19.
10. Zarski JP, Marcellin P, Leroy V, Trepo C, Samuel D, Ganne-Carrie N, et al. Characteristics of patients with chronic hepatitis B in France: predominant frequency of HBe antigen negative cases. *J Hepatol*. 2006;45(3):355–60.
11. 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):2095–128.
12. Goldstein ST, Zhou F, Hadler SC, Bell BP, Mast EE, Margolis HS. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *Int J Epidemiol*. 2005;34(6):1329–39.
13. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol*. 2006;45(4):529–38.
14. Kew MC, Kramvis A, Yu MC, Arakawa K, Hodgkinson J. Increased hepatocarcinogenic potential of hepatitis B virus genotype A in Bantu-speaking sub-saharan Africans. *J Med Virol*. 2005;75(4):513–21.
15. WHO. Hepatitis B vaccines. *Wkly Epidemiol Rec*. 2009;84:405–20 (документ доступен на русском языке на сайте ВОЗ: http://www.who.int/immunization/Hepatitis_B_revised_Russian_Nov_09.pdf?ua=1, по состоянию на 30 августа 2016 г.).
16. Do EC, Ghany MG. Hepatitis B virology for clinicians. *Med Clin North Am*. 2010;14:397–408.
17. McMahon BJ. The influence of hepatitis B virus genotype and subgenotype on the natural history of chronic hepatitis B. *Hepatol Int*. 2009;3(2):334–42.
18. Kim BK, Revill PA, Ahn SH. HBV genotypes: relevance to natural history, pathogenesis and treatment of chronic hepatitis B. *Antivir Ther*. 2011;16(8):1169–86.
19. Alexopoulou A, Karayiannis P. HBeAg negative variants and their role in the natural history of chronic hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol*. 2014;20(24):7644–52.
20. Mast EE, Alter MJ, Margolis HS. Strategies to prevent and control hepatitis B and C virus infections: a global perspective. *Vaccine*. 1999;17(13-14):1730–3.
21. Beasley RP, Hwang LY, Lee GC, Lan CC, Roan CH, Huang FY, et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet*. 1983;2(8359):1099–102.
22. McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, Heyward WL, Bender TR, Francis DP, et al. 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(4):599–603.
23. Szmunes W. Recent advances in the study of the epidemiology of hepatitis B. *Am J Pathol*. 1975;81(3):629–50.
24. Bertoletti A, Kennedy PT. The immune tolerant phase of chronic HBV infection: new perspectives on an old concept. *Cell Mol Immunol*. 2014; Sep 1. doi: 10.1038/cmi.2014.79. [Epub ahead of print].
25. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2001;34(4 Pt 1):617–24.
26. Brunetto MR, Oliveri F, Coco B, Leandro G, Colombatto P, Gorin JM, et al. Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon treated and untreated patients: a long term cohort study. *J Hepatol*. 2002;36(2):263–70.
27. McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2009;49(5 Suppl):S45–55.
28. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*. 2009;50(3):661–2.
29. 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):483–90.
30. Chen CJ, Iloeje UH, Yang HI. Long-term outcomes in hepatitis B: the REVEAL-HBV study. *Clin Liver Dis*. 2007;11(4):797–816, viii.
31. Saldanha J, Gerlich W, Lelie N, Dawson P, Heermann K, Heath A, et al. An international collaborative study to establish a World Health Organization international standard for hepatitis B virus DNA nucleic acid amplification techniques. *Vox Sang*. 2001;80(1):63–71.
32. Shyamala V, Cottrell J, Arcangel P, Madiaga D, Linnen J, Phelps B, et al. Detection and quantitation of HBV DNA in the WHO International Standard for HIV-1 RNA (NIBSC code: 97/656). *J Virol Methods*. 2004;118(1):69–72.
33. Castera L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. *Gastroenterology*. 2012;142(6):1293–302.e4.
34. Park SH, Kim CH, Kim DJ, Suk KT, Cheong JY, Cho SW, et al. Usefulness of multiple biomarkers for the prediction of significant fibrosis in chronic hepatitis B. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45(4):361–5.
35. Zhang YG, Wang BE, Wang TL, Ou XJ. Assessment of hepatic fibrosis by transient elastography in patients with chronic hepatitis B. *Pathol Int*. 2010;60(4):284–90.
36. Blood donor selection: guidelines on assessing donor suitability for blood donation Geneva: World Health Organization; 2012.
37. Screening for hepatitis during the domestic medical examination for newly arrived refugees. Atlanta, GA: Centres for Disease Control and Prevention; 2014.
38. Hepatitis B and C: ways to promote and offer testing to people at increased risk of infection. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2012.
39. Liaw YF, Leung N, Kao JH, Piratvisuth T, Gane E, Han KH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatol Int*. 2008;2(3):263–83.
40. Европейская ассоциация по изучению болезней печени. Клинические рекомендации Европейской ассоциации по изучению болезней печени: лечение хронического гепатита В. *J Hepatol*. 2012;57:167–185 (www.easl.eu/medias/crp/issue8/Russian-Report.pdf, по состоянию на 30 августа 2016 г.).
41. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *AASLD Practice Guideline update. Hepatol*. 2009;50(3):1–30.

42. Bam RA, Birkus G, Babusis D, Cihlar T, Yant SR. Metabolism and antiretroviral activity of tenofovir alafenamide in CD4(+) T-cells and macrophages from demographically diverse donors. *Antivir Ther*. 2014;19(7):669–77.
43. Bam RA, Yant SR, Cihlar T. Tenofovir alafenamide is not a substrate for renal organic anion transporters (OATs) and does not exhibit OAT-dependent cytotoxicity. *Antivir Ther*. 2014;19(7):687–92.
44. Sax PE, Zolopa A, Brar I, Elion R, Ortiz R, Post F, et al. Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate in single tablet regimens for initial HIV-1 therapy: a randomized phase 2 study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;67(1):52–8.
45. Kapoor R, Kottlil S. Strategies to eliminate HBV infection. *Future Virol*. 2014;9(6):565–85.
46. Colin JF, Cazals-Hatem D, Loriot MA, Martinot-Peignoux M, Pham BN, Auperin A, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. *Hepatology*. 1999;29(4):1306–10.
47. Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, Antunes F, Ledergerber B, Katlama C, et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS*. 2005;19(6):593–601.
48. Puoti M, Spinetti A, Ghezzi A, Donato F, Zaltron S, Putzolu V, et al. Mortality for liver disease in patients with HIV infection: a cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000;24(3):211–17.
49. Hawkins C, Christian B, Ye J, Nagu T, Aris E, Chalamilla G, et al. Prevalence of hepatitis B co-infection and response to antiretroviral therapy among HIV-infected patients in Tanzania. *AIDS*. 2013;27(6):919–27.
50. Wandeler G, Gsponer T, Bihl F, Bernasconi E, Cavassini M, Kovari H, et al. Hepatitis B virus infection is associated with impaired immunological recovery during antiretroviral therapy in the Swiss HIV cohort study. *J Infect Dis*. 2013;208(9):1454–8.
51. Weber R, Sabin CA, Friis-Moller N, Reiss P, El-Sadr WM, Kirk O, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med*. 2006;166(15):1632–41.
52. Salmon-Ceron D, Lewden C, Morlat P, Bevilacqua S, Jouglu E, Bonnet F, et al. Liver disease as a major cause of death among HIV infected patients: role of hepatitis C and B viruses and alcohol. *J Hepatol*. 2005;42(6):799–805.
53. Joshi D, O'Grady J, Dieterich D, Gazzard B, Agarwal K. Increasing burden of liver disease in patients with HIV infection. *Lancet*. 2011;377(9772):1198–209.
54. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R, Phair J, Visscher B, Munoz A, et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet*. 2002;360(9349):1921–6.
55. Scharnschmidt BF, Held MJ, Hollander HH, Read AE, Lavine JE, Veereman G, et al. Hepatitis B in patients with HIV infection: relationship to AIDS and patient survival. *Ann Intern Med*. 1992;117(10):837–8.
56. Sinicco A, Raiteri R, Scindria M, Bertone C, Lingua A, Salassa B, et al. Coinfection and superinfection of hepatitis B virus in patients infected with human immunodeficiency virus: no evidence of faster progression to AIDS. *Scand J Infect Dis*. 1997;29(2):111–15.
57. Chun HM, Roediger MP, Hulsiek KH, Thio CL, Agan BK, Bradley WP, et al. Hepatitis B virus coinfection negatively impacts HIV outcomes in HIV seroconverters. *J Infect Dis*. 2012;205(2):185–93.
58. Nikolopoulos GK, Paraskevis D, Hatzitheodorou E, Moschidis Z, Sypsa V, Zavitsanos X, et al. Impact of hepatitis B virus infection on the progression of AIDS and mortality in HIV-infected individuals: a cohort study and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2009;48(12):1763–71.
59. Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J Hepatol*. 2006;44(1 Suppl):S6–9.
60. Hoffmann CJ, Thio CL. Clinical implications of HIV and hepatitis B co-infection in Asia and Africa. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(6):402–9.
61. Modi AA, Feld JJ. Viral hepatitis and HIV in Africa. *AIDS Rev*. 2007;9(1):25–39.
62. Easterbrook P, Sands A, Harmanci H. Challenges and priorities in the management of HIV/HBV and HIV/HCV coinfection in resource-limited settings. *Semin Liver Dis*. 2012;32(2):147–57.
63. Rizzetto M, Canese MG, Arico S, Crivelli O, Trepo C, Bonino F, et al. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. *Gut*. 1977;18(12):997–1003.
64. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet*. 2011;378(9785):73–85.
65. Mumtaz K, Hamid SS, Adil S, Afaq A, Islam M, Abid S, et al. Epidemiology and clinical pattern of hepatitis delta virus infection in Pakistan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20(10):1503–7.
66. Zaidi G, Idrees M, Malik FA, Amin I, Shahid M, Younas S, et al. Prevalence of hepatitis delta virus infection among hepatitis B virus surface antigen positive patients circulating in the largest province of Pakistan. *Virol J*. 2010;7:283.
67. Khan AU, Waqar M, Akram M, Zaib M, Wasim M, Ahmad S, et al. True prevalence of twin HDV-HBV infection in Pakistan: a molecular approach. *Virol J*. 2011;8:420.
68. Wedemeyer H, Heidrich B, Manns MP. Hepatitis D virus infection--not a vanishing disease in Europe! *Hepatology*. 2007;45(5):1331–2; author reply 2–3.
69. Gaeta GB, Stroffolini T, Smedile A, Niro G, Mele A. Hepatitis delta in Europe: vanishing or refreshing? *Hepatology*. 2007;46(4):1312–13.
70. Cross TJ, Rizzi P, Horner M, Jolly A, Hussain MJ, Smith HM, et al. The increasing prevalence of hepatitis delta virus (HDV) infection in South London. *J Med Virol*. 2008;80(2):277–82.
71. Torres JR. Hepatitis B and hepatitis delta virus infection in South America. *Gut*. 1996;38 (Suppl 2):S48–55.
72. Yurdaydin C, Idilman R, Bozkaya H, Bozdayi AM. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. *J Viral Hepat*. 2010;17(11):749–56.
73. Caredda F, Antinori S, Pasticchia C, Coppin P, Palla M, Ponetto A, et al. Incidence of hepatitis delta virus infection in acute HBsAg-negative hepatitis. *J Infect Dis*. 1989;159(5):977–9.
74. Smedile A, Farci P, Verme G, Caredda F, Cargnel A, Caporaso N, et al. Influence of delta infection on severity of hepatitis B. *Lancet*. 1982;2(8305):945–7.
75. Farci P, Smedile A, Lavarini C, Piantino P, Crivelli O, Caporaso N, et al. Delta hepatitis in inapparent carriers of hepatitis B surface antigen. A disease simulating acute hepatitis B progressive to chronicity. *Gastroenterology*. 1983;85(3):669–73.
76. Bortolotti F, Di Marco V, Vajro P, Crivellaro C, Zancan L, Nebbia G, et al. Long-term evolution of chronic delta hepatitis in children. *J Pediatr*. 1993;122(5 Pt 1):736–8.
77. Farci P, Barbera C, Navone C, Bortolotti F, Vajro P, Caporaso N, et al. Infection with the delta agent in children. *Gut*. 1985;26(1):4–7.

78. Fattovich G, Giustina G, Christensen E, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep). *Gut*. 2000;46(3):420–6.
79. Pontisso P, Ruvoletto MG, Fattovich G, Chemello L, Gallorini A, Ruol A, et al. Clinical and virological profiles in patients with multiple hepatitis virus infections. *Gastroenterology*. 1993;105(5):1529–33.
80. Liu CJ, Liou JM, Chen DS, Chen PJ. Natural course and treatment of dual hepatitis B virus and hepatitis C virus infections. *J Formos Med Assoc*. 2005;104(11):783–91.
81. Potthoff A, Manns MP, Wedemeyer H. Treatment of HBV/HCV coinfection. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11(6):919–28.
82. Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*. 1998;75(3):347–54.
83. Benvegnu L, Noventa F, Bernardinello E, Pontisso P, Gatta A, Alberti A. Evidence for an association between the aetiology of cirrhosis and pattern of hepatocellular carcinoma development. *Gut*. 2001;48(1):110–15.
84. Kew MC, Yu MC, Kedda MA, Coppin A, Sarkin A, Hodgkinson J. The relative roles of hepatitis B and C viruses in the etiology of hepatocellular carcinoma in southern African blacks. *Gastroenterology*. 1997;112(1):184–7.
85. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Geneva: World Health Organization; 2014.
86. Jonas MM, Block JM, Haber BA, Karpen SJ, London WT, Murray KF, et al. Treatment of children with chronic hepatitis B virus infection in the United States: patient selection and therapeutic options. *Hepatology*. 2010;52(6):2192–205.
87. Jonas MM, Kelly D, Pollack H, Mizerski J, Sorbel J, Frederick D, et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of adefovir dipivoxil in children and adolescents (age 2 to <18 years) with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2008;47(6):1863–71.
88. Jonas MM, Little NR, Gardner SD, International Pediatric Lamivudine Investigator G. Long-term lamivudine treatment of children with chronic hepatitis B: durability of therapeutic responses and safety. *J Viral Hepat*. 2008;15(1):20–7.
89. Sokal EM, Kelly D, Wirth S, Mizerski J, Dhawan A, Frederick D. The pharmacokinetics and safety of adefovir dipivoxil in children and adolescents with chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Pharmacol*. 2008;48(4):512–17.

ГЛАВА 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):152–8.
3. Cardoso AC, Carvalho-Filho RJ, Stern C, Dipumpo A, Giuili 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):612–21.
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):455–65.
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):453–60.
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).
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):61–6.
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):1219–26.
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):389–96.
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):1013–21.
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):300–8.
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):621–8.
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):492–6.
18. Gaia S, Carenzi 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):1511–17.
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):1738–45.

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):259–67.
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):228–37.
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):353–8.
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):562–6.
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):546–53.
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):969–76.
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).
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):1758–63.
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):267–71.
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):609–17.
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):134–43.
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):278–85.
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;1:5414–5415.
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 index in assessing liver fibrosis in chronic hepatitis B: the role in primary care setting. *J Clin Pathol.* 2011;64(10):916–20.
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):930–7.
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):569–75.
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):33–7.
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):428–34.
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):409–15.
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):242–7.
44. Miallhes 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):61–9.
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):661–70.
46. Myers RP, Tainturier MH, Ratziu 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):222–30.
47. Ogawa E, Furusyo N, Murata M, Ohnishi H, Toyoda K, Tanai 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):1178–88.
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):1324–34.
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):311–14.
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):517–24.
51. Poynard T, Ngo Y, Marcellin P, Hadziyannis S, Ratziu 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):203–13.

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):457–67.
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;43:5141.
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):525–31.
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):267–74.
57. Shoaei 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):196–9.
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;45:340–7.
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;54:5140–5141.
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):4832–7.
63. Sporea I, Sirlu 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):430–8.
65. Ucar F, Sezer S, Gintis 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):1076–81.
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):470–5.
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):353–62.
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):441–51.
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):1095–103.
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):3071–81.
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):165–72.
73. Wu SD, Ni Y, 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):360–8.
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).
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):7117–21.
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):1569–77.
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):558–63.
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, Poinard 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):454–8.
80. Bottero J, Lacombe K, Guechot J, Serfaty L, Miallhes P, Bonnard P, et al. Performance of 11 biomarkers for liver fibrosis assessment in HIV/HBV co-infected patients. *J Hepatol.* 2009;50(6):1074–83.
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):968–73.

ГЛАВА 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.
2. Saldanha J, Gerlich W, Lelie N, Dawson P, Heermann K, Heath A. An international collaborative study to establish a World Health Organization international standard for hepatitis B virus DNA nucleic acid amplification techniques. *Vox Sang.* 2001;80:63–71.
3. The Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST): manual for use in primary care. Geneva: World Health Organization.
4. 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.
5. 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.
6. Chen G, Lin W, Shen F, Iloeje UH, London WT, Evans AA. Chronic hepatitis B virus infection and mortality from non-liver causes: results from the Haimen City cohort study. *Int J Epidemiol.* 2005;34(1):132–7.
7. Oh JK, Shin HR, Lim MK, Cho H, Kim DJ, Jee Y, et al. Multiplicative synergistic risk of hepatocellular carcinoma development among hepatitis B and C co-infected subjects in HBV endemic area: a community-based cohort study. *BMC Cancer.* 2012;12:452.
8. 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.
9. 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):1747–54.
10. 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):1636–45.
11. 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):1240–8.
12. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology.* 2006;130(3):678–86.
13. Liu J, Yang HI, Lee MH, Lu SN, Jen CL, Wang LY, et al. Incidence and determinants of spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance: a community-based follow-up study. *Gastroenterology.* 2010;139(2):474–82.
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):701–6.
15. Chen CJ, Yang HI. Natural history of chronic hepatitis B REVEALed. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26(4):628–38.
16. 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):1610–14.
17. 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):1458–65.
18. Chu CM, Chen YC, Tai DI, Liaw YF. Level of hepatitis B virus DNA in inactive carriers with persistently normal levels of alanine aminotransferase. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(6):535–40.
19. Kim JH, Lee JH, Park SJ, Bae MH, Kim JH, Kim dY, et al. Factors associated with natural seroclearance of hepatitis B surface antigen and prognosis after seroclearance: a prospective follow-up study. *Hepatology.* 2008;55(82-83):578–81.
20. Lin CL, Liao LY, Liu CJ, Yu MW, Chen PJ, Lai MY, et al. Hepatitis B viral factors in HBeAg-negative carriers with persistently normal serum alanine aminotransferase levels. *Hepatology.* 2007;45(5):1193–8.
21. Montazeri G, Rahban M, Mohamadnejad M, Zamani F, Hooshyar A, Fazlollahi A, et al. Liver histology and HBV DNA levels in chronically HBV infected patients with persistently normal alanine aminotransferase. *Arch Iranian Med.* 2010;13(3):193–202.
22. 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–e9.
23. 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):434–41.
24. 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):1859–67.
25. 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):6515–22.
26. Ganne-Carrie N, Williams V, Kaddouri H, Trinchet JC, Dziri-Mendil S, Alloui C, et al. Significance of hepatitis B virus genotypes A to E in a cohort of patients with chronic hepatitis B in the Seine Saint Denis District of Paris (France). *J Med Virol.* 2006;78(3):335–40.
27. 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):2319–27.
28. Krarup H, Andersen S, Madsen PH, Christensen PB, Laursen AL, Bentzen-Petersen A, et al. HBeAg and not genotypes predicts viral load in patients with hepatitis B in Denmark: a nationwide cohort study. *Scand J Gastroenterol.* 2011;46(12):1484–91.
29. Ribes J, Cleries R, Rubio A, Hernandez JM, Mazzara R, Madoz P, et al. Cofactors associated with liver disease mortality in an HBeAg-positive Mediterranean cohort: 20 years of follow-up. *Int J Cancer.* 2006;119(3):687–94.
30. Seo SJ, 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):124–30.
31. Tseng TC, Liu CJ, Yang WT, Chen CL, Yang HC, Su TH, et al. Hepatitis B surface antigen level complements viral load in predicting viral reactivation in spontaneous HBeAg seroconverters. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29(6):1242–9.

32. Yang H, 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):568–74.
33. Chen YC, Chu CM, Liaw YF. Age-specific prognosis following spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2010;51(2):435–44.
34. Lin SM, Yu ML, Lee CM, Chien RN, Sheen IS, Chu CM, et al. Interferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2007;46(1):45–52.
35. Seo Y, Yoon S, Truong BX, Kato H, Hamano K, Kato M, et al. Serum hepatitis B virus DNA levels differentiating inactive carriers from patients with chronic hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005;17(7):753–7.
36. Tseng KC, Cheng PN, Wu IC, Chang CK, Chou AL, Liu WC, et al. HBV DNA level as an important determinant of e antigen seroconversion of chronic hepatitis B during adefovir dipivoxil therapy. *Hepatology.* 2009;50(1):813–18.
37. Chen CJ, Iloeje UH, Yang HI. Long-term outcomes in hepatitis B: the REVEAL-HBV study. *Clin Liver Dis.* 2007;11(4):797–816, viii.
38. Manolakopoulos S, Bethanis S, Koutsounas S, Goulis J, Vlachogiannakos J, Christias E, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil in hepatitis B e antigen-negative patients developing resistance to lamivudine. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27(3):266–73.
39. Park H, Lee JM, Seo JH, Kim HS, Ahn SH, Kim DY, et al. Predictive value of HBsAg quantification for determining the clinical course of genotype C HBeAg-negative carriers. *Liver Int.* 2012;32(5):796–802.
40. Kumar M, Sarin SK, Hissar S, Pande C, Sakhuja P, Sharma BC, et al. Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus-infected asymptomatic patients with persistently normal ALT. *Gastroenterology.* 2008;134(5):1376–84.
41. Lee IC, Huang YH, Chan CC, Huo TI, Chu CJ, Lai CR, et al. Impact of body mass index and viral load on liver histology in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Clin Nutr.* 2011;30(5):647–52.
42. Gobel T, Erhardt A, Herwig M, Poremba C, Baldus SE, Sagir A, et al. High prevalence of significant liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B patients with normal ALT in central Europe. *J Med Virol.* 2011;83(6):968–73.
43. Zheng MH, Shi KQ, Fan YC, Liu WY, Lin XF, Li LF, et al. Upper limits of normal for serum alanine aminotransferase levels in Chinese Han population. *PLoS One.* 2012;7(9).
44. 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.
45. 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):427–31.
46. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med.* 2004;351(15):1521–31.
47. 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):468–75.
48. 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(5):1537–47.
49. 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.
50. Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции. Рекомендации с позиции общественного здравоохранения, июнь 2013 г. (обновленный перевод, апрель 2014 г.). Женева, Швейцария: Всемирная организация здравоохранения; 2014 (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/248298/Consolidated-Guidelines-Rus/, по состоянию на 30 августа 2016 г.).

ГЛАВА 6

1. Rule AD. Understanding estimated glomerular filtration rate: implications for identifying chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2007;16(3):242–9.
2. Dusheiko G. Treatment of HBeAg positive chronic hepatitis B: interferon or nucleoside analogues. *Liver Int.* 2013;33 (Suppl 1):137–50.
3. Zhao J, Liu W, Zhao J, Guan Q. Comparison of the 48-week efficacy between entecavir and adefovir in HBeAg-positive nucleos(t)ide-naïve Asian patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis. *Virology.* 2011;8(1):75.
4. 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):883–90.
5. Zhang JC. [De novo combination therapy with lamivudine and adefovir dipivoxil versus entecavir monotherapy for naive chronic hepatitis B patients with high viral loads]. *Zhonghua Lin Chuang Gan Ran Bing Xue Za Zhi.* 142–4.
6. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2008;359(23):2442–55.
7. Ye XG, Su QM. Effects of entecavir and lamivudine for hepatitis B decompensated cirrhosis: meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2013;19(39):6665–78.
8. Peng H, Liu J, Yang M, Tong S, Yin W, Tang H, et al. Efficacy of lamivudine combined with adefovir dipivoxil versus entecavir monotherapy in patients with hepatitis B-associated decompensated cirrhosis: a meta-analysis. *J Clin Pharmacol.* 2014;52(2):189–200.
9. Snow-Lampart A, Chappell B, Curtis M, Zhu Y, Myrick F, Schawalder J, et al. No resistance to tenofovir disoproxil fumarate detected after up to 144 weeks of therapy in patients monoinfected with chronic hepatitis B virus. *Hepatology.* 2011;53(3):763–73.
10. 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):1503–14.
11. Chang TT, Lai CL, Kew YS, Lee SS, Coelho HS, Carrilho FJ, et al. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2010;51(2):422–30.
12. 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):791–9.

13. 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):1264–71.
14. 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.
15. 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):1028–34.
16. 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):132–43.
17. 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):468–75.
18. Kitrinos KM, Corsa A, Liu Y, Flaherty J, Snow-Lampart A, Marcellin P, et al. No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate after 6 years of therapy in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2014;59(2):434–42.
19. 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):1934–41.
20. Price H, Dunn D, Pillay D, Bani-Sadr F, de Vries-Sluijs T, Jain MK, et al. Suppression of HBV by tenofovir in HBV/HIV coinfecting patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(7):e68152.
21. 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):2018–26.
22. Yao G, Chen C, Lu W, Ren H, Tan D, Wang Y, et al. Efficacy and safety of entecavir compared to lamivudine in nucleoside-naïve patients with chronic hepatitis B: a randomized double-blind trial in China. *Hepatol Int*. 2007;1(3):365–72.
23. Akarca US, Ersoz G, Gunsar F, Karasu Z, Saritas E, Yuce G, et al. Interferon-lamivudine combination is no better than lamivudine alone in anti-HBe-positive chronic hepatitis B. *Antiviral Ther*. 2004;9(3):325–34.
24. Barbaro G, Zechini F, Pellicelli AM, Francavilla R, Scotto G, Bacca D, et al. Long-term efficacy of interferon alpha-2b and lamivudine in combination compared to lamivudine monotherapy in patients with chronic hepatitis B. An Italian multicenter, randomized trial. *J Hepatol*. 2001;35(3):406–11.
25. Chan HL, Heathcote EJ, Marcellin P, Lai CL, Cho M, Moon YM, et al. Treatment of hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis with telbivudine or adefovir: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;147(11):745–54.
26. Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2006;354(10):1001–10.
27. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perrillo RP, Hann HW, Goodman Z, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med*. 1999;341(17):1256–63.
28. Dikici B, Bosnak M, Kara IH, Dogru O, Dagli A, Gurkan F, et al. Lamivudine and interferon-alpha combination treatment of childhood patients with chronic hepatitis B infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20(10):988–92.
29. Dikici B, Bosnak M, Bosnak B, Dagli A, Ece A, Yagci RV, et al. Combination therapy for children with chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002;17(10):1087–91.
30. Dikici B, Ozgenç F, Kalayci AG, Targan S, Ozkan T, Selimoglu A, et al. Current therapeutic approaches in childhood chronic hepatitis B infection: a multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004;19(2):127–33.
31. Kansu A, Doganci T, Akman SA, Artan R, Kuyucu N, Kalayci AG, et al. Comparison of two different regimens of combined interferon-alpha2a and lamivudine therapy in children with chronic hepatitis B infection. *Antiviral Ther*. 2006;11(2):255–61.
32. Fung J, Lai CL, Yuen J, Cheng C, Wu R, Wong DK, et al. Randomized trial of lamivudine versus entecavir in entecavir-treated patients with undetectable hepatitis B virus DNA: outcome at 2 years. *Hepatology*. 2011;53(4):1148–53.
33. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al. Pegylated interferon alpha-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet*. 2005;365(9454):123–9.
34. Jonas MM, Kelly DA, Mizerski J, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB, et al. A double-blind placebo controlled study of lamivudine in children with chronic hepatitis B (CHB): overall efficacy and effect of YMDD variant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;33(3):358–70.
35. Jonas MM, Kelley DA, Mizerski J, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB, et al. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2002;346(22):1706–13.
36. Jonas MM, Kelly D, Pollack H, Mizerski J, Sorbel J, Frederick D, et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of adefovir dipivoxil in children and adolescents (age 2 to <18 years) with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2008;47(6):1863–71.
37. Jonas MM, Little NR, Gardner SD, Alonso EM, Alvarez F, Areias J, et al. Long-term lamivudine treatment of children with chronic hepatitis B: durability of therapeutic responses and safety. *J Viral Hepat*. 2008;15(1):20–7.
38. Jonas MM, Block JM, Haber BA, Karpen SJ, London WT, Murray KF, et al. Treatment of children with chronic hepatitis B virus infection in the United States: patient selection and therapeutic options. *Hepatology*. 2010;52(6):2192–205.
39. Jonas MM, Kelly DA, Pollack H, Mizerski J, Sorbel J, Mondou E, et al. Prolonged therapy with adefovir dipivoxil in children with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2011;54:703A.
40. Jonas MM, Kelly D, Pollack H, Mizerski J, Sorbel J, Frederick D, et al. Efficacy and safety of long-term adefovir dipivoxil therapy in children with chronic hepatitis B infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(6):578–82.
41. Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 1998;339(2):61–8.
42. Izzo F, Cremona F, Ruffolo F, Palaia R, Parisi V, Curley SA, et al. Outcome of 67 patients with hepatocellular cancer detected during screening of 1125 patients with chronic hepatitis. *Ann Surg*. 1998;227(4):513–18.
43. Lok AS, Trinh HN, Carosi G, U.S. A, 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.

44. Liaw YF, Gane E, Leung N, Zeuzem S, Wang Y, Lai CL, et al. Two-year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2009;136(2):486–95.
45. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2003;348(9):808–16.
46. Marcellin P, Chang T, Lim S, Sievert W, Tong M, Arterburn S, et al. Increasing serologic, virologic and biochemical response over time to adefovir dipivoxil (ADV) 10 mg in HBeAg+ chronic hepatitis B (CHB) patients. *J Hepatol*. 2005;42 (Suppl 2):31–2.
47. Marcellin P, Lau GKK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Piratvisuth T, et al. Sustained response to peginterferon alpha-2a (40 KDA) (Pegasy) in HBeAg-negative chronic hepatitis B. One-year follow-up data from a large, randomised multinational study. *J Hepatol*. 2005;42 (Suppl 2):185–6.
48. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Sievert W, Tong M, Arterburn S, et al. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2008;48(3):750–8.
49. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, Krastev Z, de Man RA, et al. Four-year efficacy and safety of tenofovir df treatment in HBeAg-negative and HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B (CHB). *Hepatol Int*. 2011;5(1):128.
50. 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):468–75.
51. Peters MG, Andersen J, Lynch P, Liu T, Alston-Smith B, Brosgart CL, et al. Randomized controlled study of tenofovir and adefovir in chronic hepatitis B virus and HIV infection: ACTG A5127. *Hepatology*. 2006;44(5):1110–16.
52. Rapti I, Dimou E, Mitsoula P, Hadziyannis SJ. Adding-on versus switching-to adefovir therapy in lamivudine-resistant HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007;45(2):307–13.
53. Suh DJ, Um SH, Herrmann E, Kim JH, Lee YS, Lee HJ, et al. Early viral kinetics of telbivudine and entecavir: results of a 12-week randomized exploratory study with patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(3):1242–7.
54. Zheng MH, Shi KQ, Dai ZJ, Ye C, Chen YP. A 24-week, parallel-group, open-label, randomized clinical trial comparing the early antiviral efficacy of telbivudine and entecavir in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B virus infection in adult Chinese patients. *Clin Ther*. 2010;32(4):649–58.
55. Hepatitis B (chronic): diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people and adults [CG165]. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2013.
56. 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):886–93.
57. Wong GL, Chan HL, Mak CH, 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(5):1537–47.
58. Hosaka T, Suzuki F, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, Akuta N, et al. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2013;58:98–107.
59. Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции. Рекомендации с позиции общественного здравоохранения, июнь 2013 г. (обновленный перевод, апрель 2014 г.). Женева, Швейцария: Всемирная организация здравоохранения; 2014 (http://www.euro.who.int/___data/assets/pdf_file/0006/248298/Consolidated-Guidelines-Rus/, по состоянию на 30 августа 2016 г.).
60. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, Di Martino V, Caumes E, Bricaire F, et al. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Hepatology*. 1999;30(5):1302–6.
61. Honkoop P, Niesters HG, de Man RA, Osterhaus AD, Schalm SW. Lamivudine resistance in immunocompetent chronic hepatitis B. Incidence and patterns. *J Hepatol*. 1997;26(6):139–5.

ГЛАВА 7

1. Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, Bartholomeusz A, Ghany MG, Pawlotsky JM, et al. Antiviral drug-resistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. *Hepatology*. 2007;46(1):254–65.
2. Locarnini S. Primary resistance, multidrug resistance, and cross-resistance pathways in HBV as a consequence of treatment failure. *Hepatol Int*. 2008;2:147–51.
3. Fung SK, Chae HB, Fontana RJ, Conjeevaram H, Marrero J, Oberhelman K, et al. Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2006;44(2):283–90.
4. Yim HJ, Hussain M, Liu Y, Wong SN, Fung SK, Lok AS. Evolution of multi-drug resistant hepatitis B virus during sequential therapy. *Hepatology*. 2006;44(3):703–12.
5. Lee JM, Park JY, Kim do Y, Nguyen T, Hong SP, Kim SO, et al. Long-term adefovir dipivoxil monotherapy for up to 5 years in lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Antivir Ther*. 2010;15(2):235–41.
6. Lok AS, Lai CL, Leung N, Yao GB, Cui ZY, Schiff ER, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2003;125(6):1714–22.
7. Allen MI, Deslauriers M, Andrews CW, Tipples GA, Walters KA, Tyrrell DL, et al. Identification and characterization of mutations in hepatitis B virus resistant to lamivudine. Lamivudine Clinical Investigation Group. *Hepatology*. 1998;27(6):1670–7.
8. Pallier C, Castera L, Soulier A, Hezode C, Nordmann P, Dhumeaux D, et al. Dynamics of hepatitis B virus resistance to lamivudine. *J Virol*. 2006;80(2):643–53.
9. Liaw YF, Leung N, Kao JH, Piratvisuth T, Gane E, Han KH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatol Int*. 2008;2(3):263–83.
10. Leung N. Recent data on treatment of chronic hepatitis B with nucleos(t)ide analogues. *Hepatol Int*. 2008;2(2):163–78.
11. Chan HL, Wang H, Niu J, Chim AM, Sung JJ. Two-year lamivudine treatment for hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B: a double-blind, placebo-controlled trial. *Antivir Ther*. 2007;12(3):345–53.
12. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1521–31.

13. Leung NW, Lai CL, Chang TT, Guan R, Lee CM, Ng KY, et al. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy. *Hepatology*. 2001;33(6):1527–32.
14. Liaw YF, Chien RN, Yeh CT, Tsai SL, Chu CM. Acute exacerbation and hepatitis B virus clearance after emergence of YMDD motif mutation during lamivudine therapy. *Hepatology*. 1999;30(2):567–72.
15. Yeh CT, Chien RN, Chu CM, Liaw YF. Clearance of the original hepatitis B virus YMDD-motif mutants with emergence of distinct lamivudine-resistant mutants during prolonged lamivudine therapy. *Hepatology*. 2000;31(6):1318–26.
16. Huang ZB, Zhao SS, Huang Y, Dai XH, Zhou RR, Yi PP, et al. Comparison of the efficacy of lamivudine plus adefovir versus entecavir in the treatment of lamivudine-resistant chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ther*. 2013;35(12):1997–2006.
17. Lim Y-S, Lee J-Y, Lee D, Shim JH, Lee HC, Lee YS, et al. Entecavir plus adefovir in lamivudine-resistant chronic hepatitis B patients who fail lamivudine plus adefovir. *Hepatol Int*. 2012;6(1):134.
18. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, Silva M, Liaw YF, Gianciara J, et al. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2006;130(7):2039–49.
19. Heo J, Park JY, Lee HJ, Tak WY, Um SH, Kim do Y, et al. A 96-week randomized trial of switching to entecavir in chronic hepatitis B patients with a partial virological response to lamivudine. *Antiviral Ther*. 2012;17:1563–70.
20. Sherman M, Yurdaydin C, Simsek H, Silva M, Liaw YF, Rustgi VK, et al. Entecavir therapy for lamivudine-refractory chronic hepatitis B: improved virologic, biochemical, and serology outcomes through 96 weeks. *Hepatology*. 2008;48(1):99–108.
21. Lim Y-S, Lee J-Y, Lee D, Shim JH, Lee HC, Lee YS, et al. Randomized trial of entecavir plus adefovir in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B who show suboptimal response to lamivudine plus adefovir. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(6):2941–7.
22. Huang ZB, Zhao SS, Huang Y, Dai XH, Zhou RR, Yi PP, et al. Comparison of the efficacy of lamivudine plus adefovir versus entecavir in the treatment of lamivudine-resistant chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ther*. 2013;35(12):1997–2006.
23. Yim HJ, Seo YS, Yoon EL, Kim CW, Lee CD, Park SH, et al. Adding adefovir vs. switching to entecavir for lamivudine-resistant chronic hepatitis B (ACE study): a 2-year follow-up randomized controlled trial. *Liver Int*. 2013;33(2):244–54.
24. Aizawa M, Tsubota A, Fujise K, Sato K, Baba M, Takamatsu M, et al. Overlap/switch to adefovir monotherapy for lamivudine-resistant patients who responded to combination therapy: a pilot controlled study. *Intern Med*. 2010;49(12):1067–72.
25. Akyildiz M, Gunsar F, Ersoz G, Karasu Z, Ilter T, Batur Y, et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine for three months in patients with lamivudine resistant compensated chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci*. 2007;52(12):3444–7.
26. Chang TT, Gish RG, Hadziyannis SJ, Gianciara J, Rizzetto M, Schiff ER, et al. A dose-ranging study of the efficacy and tolerability of entecavir in lamivudine-refractory chronic hepatitis B patients. *Gastroenterology*. 2005;129(4):1198–209.
27. Hann HW, Dunn SR, Ahn M, Park SY. Question of ALT flare during switch to adefovir from lamivudine: a single center open-label, randomized, safety study. *J Med Virol*. 2010;82(9):1489–93.
28. Lim Y-S, Lee J-Y, Lee D, Shim JH, Lee HC, Lee YS, et al. Randomized trial of entecavir plus adefovir in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B who show suboptimal response to lamivudine plus adefovir. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(6):2941–7.
29. Perrillo R, Hann HW, Mutimer D, Willems B, Leung N, Lee WM, et al. Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus. *Gastroenterology*. 2004;126(1):81–90.
30. Peters MG, Hann HH, Martin P, Heathcote EJ, Buggisch P, Rubin R, et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2004;126(1):91–101.
31. Rapti I, Dimou E, Mitsoula P, Hadziyannis SJ. Adding-on versus switching-to adefovir therapy in lamivudine-resistant HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007;45(2):307–13.
32. Vassiliadis TG, Giouleme O, Koumerkeridis G, Koumaras H, Tziomalos K, Patsiaoura K, et al. Adefovir plus lamivudine are more effective than adefovir alone in lamivudine-resistant HBeAg-chronic hepatitis B patients: a 4-year study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(1):54–60.
33. Hepatitis B (chronic): diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people and adults [CG165]. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2013.
34. Thibault V, Aubron-Olivier C, Agut H, Katlama C. Primary infection with a lamivudine-resistant hepatitis B virus. *AIDS*. 2002;16(1):131–3.
35. Lim LG, Aung MO, Seet BL, Tan C, Dan YY, Lee YM, et al. Alanine aminotransferase is an inadequate surrogate marker for detecting lamivudine resistance. *World J Gastroenterol*. 2010;16(37):4691–6.

ГЛАВА 8

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. Byun KS, Kwon OS, Kim JH, Yim HJ, Chang YJ, Kim JY, et al. Factors related to post-treatment relapse in chronic hepatitis B patients who lost HBeAg after lamivudine therapy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20(12):1838–42.
3. Chien RN, Yeh CT, Tsai SL, Chu CM, Liaw YF. Determinants for sustained HBeAg response to lamivudine therapy. *Hepatology*. 2003;38(5):1267–73.
4. Dienstag JL, Gianciara J, Karayalcin S, Kowdley KV, Willems B, Plisek S, et al. Durability of serologic response after lamivudine treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2003;37(4):748–55.
5. Fung J, Lai CL, Tanaka Y, Mizokami M, Yuen J, Wong DK, et al. The duration of lamivudine therapy for chronic hepatitis B: cessation vs. continuation of treatment after HBeAg seroconversion. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(8):1940–6.
6. Fung SK, Wong F, Hussain M, Lok AS. Sustained response after a 2-year course of lamivudine treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*. 2004;11(5):432–8.

7. Jin YJ, Kim KM, Yoo DJ, Shim JH, Lee HC, Chung YH, et al. Clinical course of chronic hepatitis B patients who were off-treated after lamivudine treatment: analysis of 138 consecutive patients. *Virology*. 2012;9:239.
8. Kim JH, Lee SJ, Joo MK, Kim CH, Choi JH, Jung YK, et al. Durability of antiviral response in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients who maintained virologic response for one year after lamivudine discontinuation. *Dig Dis Sci*. 2009;54(7):1572–7.
9. Kwon JH, Jang JW, Choi JY, Park CH, Yoo SH, Bae SH, et al. Should lamivudine monotherapy be stopped or continued in patients infected with hepatitis B with favorable responses after more than 5 years of treatment? *J Med Virol*. 2013;85(11):34–42.
10. Lee CM, Ong GY, Lu SN, Wang JH, Liao CA, Tung HD, et al. Durability of lamivudine-induced HBeAg seroconversion for chronic hepatitis B patients with acute exacerbation. *J Hepatol*. 2002;37(5):669–74.
11. Lee HW, Lee HJ, Hwang JS, Sohn JH, Jang JY, Han KJ, et al. Lamivudine maintenance beyond one year after HBeAg seroconversion is a major factor for sustained virologic response in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010;51(2):415–21.
12. Liang Y, Jiang J, Su M, Liu Z, Guo W, Huang X, et al. Predictors of relapse in chronic hepatitis B after discontinuation of anti-viral therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(3):344–52.
13. Paik YH, Kim JK, Kim dY, Park JY, Ahn SH, Han KH, et al. Clinical efficacy of a 24-months course of lamivudine therapy in patients with HBeAg negative chronic hepatitis B: a long-term prospective study. *J Korean Med Sci*. 2010;25(6):882–7.
14. Ryu SH, Chung YH, Choi MH, Kim JA, Shin JW, Jang MK, et al. Long-term additional lamivudine therapy enhances durability of lamivudine-induced HBeAg loss: a prospective study. *J Hepatol*. 2003;39(4):614–19.
15. Santantonio T, Mazzaola M, Iacovazzi T, Miglietta A, Guastadisegni A, Pastore G. Long-term follow-up of patients with anti-HBe/HBV DNA-positive chronic hepatitis B treated for 12 months with lamivudine. *J Hepatol*. 2000;32(2):300–6.
16. Song BC, Suh DJ, Lee HC, Chung YH, Lee YS. Hepatitis B e antigen seroconversion after lamivudine therapy is not durable in patients with chronic hepatitis B in Korea. *Hepatology*. 2000;32(4 Pt 1):803–6.
17. Wang L, Liu F, Liu YD, Li XY, Wang JB, Zhang ZH, et al. Stringent cessation criterion results in better durability of lamivudine treatment: a prospective clinical study in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B patients. *J Viral Hepat*. 2010;17(4):298–304.
18. Yoon SK, Jang JW, Kim CW, Bae SH, Choi JY, Choi SW, et al. Long-term results of lamivudine monotherapy in Korean patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: response and relapse rates, and factors related to durability of HBeAg seroconversion. *Intervirology*. 2005;48(6):341–9.
19. Liu F, Wang L, Li XY, Liu YD, Wang JB, Zhang ZH, et al. Poor durability of lamivudine effectiveness despite stringent cessation criteria: a prospective clinical study in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(3):456–60.
20. Jung HW, Choi MS, Kim KH, Park SH, Yeon KK, Lee JH, et al. Virologic response to adefovir dipivoxil monotherapy is not durable in HBeAg-positive, lamivudine-resistant chronic hepatitis B patients. *Korean J Hepatol*. 2009;15(1):52–8.
21. Jung YK, Yeon JE, Lee KG, Jung ES, Kim JH, Kim JH, et al. Virologic response is not durable after adefovir discontinuation in lamivudine-resistant chronic hepatitis B patients. *Korean J Hepatol*. 2011;17(4):261–7.
22. Hadziyannis SJ, Sevastianov V, Rapti I, Vassilopoulos D, Hadziyannis E. Sustained responses and loss of HBSAg in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B who stop long-term treatment with adefovir. *Gastroenterology*. 2012;143(3):629–36.
23. 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(6):1888–96.
24. Shouval D, Lai CL, Chang TT, Cheinquer H, Martin P, Carosi G, et al. Relapse of hepatitis B in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients who discontinued successful entecavir treatment: the case for continuous antiviral therapy. *J Hepatol*. 2009;50(2):289–95.
25. Kim YJ, Kim K, Hwang SH, Kim SS, Lee D, Cheong JY, et al. Durability after discontinuation of nucleos(t)ide therapy in chronic HBeAg negative hepatitis patients. *Clin Mol Hepatol*. 2013;19(3):300–4.
26. Reijnders JG, Perquin MJ, Zhang N, Hansen BE, Janssen HL. Nucleos(t)ide analogues only induce temporary hepatitis B e antigen seroconversion in most patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2010;139(2):491–8.
27. Song MJ, Song DS, Kim HY, Yoo SH, Bae SH, Choi JY, et al. Durability of viral response after off-treatment in HBeAg positive chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol*. 2012;18(43):6277–83.
28. Chung KT, Ha NB, Trinh HN, Garcia RT, Nguyen HA, Nguyen KK, et al. High frequency of recurrent viremia after hepatitis B e antigen seroconversion and consolidation therapy. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(10):865–70.
29. Fung SK, Andreone P, Han SH, Rajender Reddy K, Regev A, Keeffe EB, et al. Adefovir-resistant hepatitis B can be associated with viral rebound and hepatic decompensation. *J Hepatol*. 2005;43(6):937–43.
30. Fontana RJ, Hann HW, Perrillo RP, Vierling JM, Wright T, Rakela J, et al. Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy. *Gastroenterology*. 2002;123(3):719–27.
31. Chien RN, Lin CH, Liaw YF. The effect of lamivudine therapy in hepatic decompensation during acute exacerbation of chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2003;38(3):322–7.
32. Lim SG, Wai CT, Rajnalkova A, Kajiji T, Guan R. Fatal hepatitis B reactivation following discontinuation of nucleoside analogues for chronic hepatitis B. *Gut*. 2002;51(4):597–9.

ГЛАВА 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):1458–65.

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):483–90.
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):883–90.
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):131–8.
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):6290–301.
8. Ye XG, Su QM. Effects of entecavir and lamivudine for hepatitis B decompensated cirrhosis: meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(39):6665–78.
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):1563–70.
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):656–64.
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):600–5.
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):871–7.
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):113–20.
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):701–6.
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 DJ, 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):1859–67.
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):1057–70.
19. Мониторинг эффективности АРТ и выявление причин неудачи лечения (раздел 7.3). В: Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции. Рекомендации с позиции общественного здравоохранения, июнь 2013 г. (обновленный перевод, апрель 2014 г.). Женева, Швейцария: Всемирная организация здравоохранения; 2014 (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/248298/Consolidated-Guidelines-Rus/, по состоянию на 30 августа 2016 г.).

ГЛАВА 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):242–9.
3. Rodriguez-Novoa S, Alvarez E, Labraga P, Soriano V. Renal toxicity associated with tenofovir use. *Expert Opin Drug Saf*. 2010;9(4):545–59.
4. Sax PE, Gallant JE, Klotman PE. Renal safety of tenofovir disoproxil fumarate. *AIDS Read*. 2007;17(2):90–2, 9–104, C3.
5. Mateo L, Holgado S, Marinosa 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):825–31.
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):554–61.
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):650–7.
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):867–75.
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):1519–27.
12. Pushpakom SP, Liptrott NJ, Rodriguez-Novoa S, Labraga P, Soriano V, Albalater M, et al. Genetic variants of ABCB10, a novel tenofovir transporter, are associated with kidney tubular dysfunction. *J Infect Dis*. 2011;204(1):145–53.
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):169–74.
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):1757–60.

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(5):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):132–43.
18. Lampertico P, Soffredini R, Viganò M, Yurdaydin C, Ildilman 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):468–75.
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 compensated 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):1934–41.
23. Stohr W, Reid A, Walker S, Ssali F, Munderi P, Mumbale I, et al. Glomerular dysfunction and associated risk factors over 4–5 years following antiretroviral therapy initiation in Africa. *Antiviral Ther.* 2011;16:1011–20.
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):709–16.
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):886–93.
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):1503–14.
27. WongGL, 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):933–44.
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):791–9.
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):1264–71.
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):1028–34.
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):S119–22.
34. Murray KF, Szenborn L, Wysłocki J, Rossi S, Corsi AC, Dinh P, et al. Randomized, placebo-controlled trial of tenofovir disoproxil fumarate in adolescents with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2012;56(6):2018–26.
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):65–9.
36. Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции. Рекомендации с позиции общественного здравоохранения, июнь 2013 г. (обновленный перевод, апрель 2014 г.). Женева, Швейцария: Всемирная организация здравоохранения; 2014 (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/248298/Consolidated-Guidelines-Rus/, по состоянию на 30 августа 2016 г.).

ГЛАВА 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):2095–128.
2. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2004;130(7):417–22.
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):204–9.
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 Tsai Chih [Chinese Medical Journal].* 1999;79(12):887–9.
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 Tsai Chih [Chinese Journal of Oncology].* 1996;18(6):442–4.
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):357–60.
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 SJ, 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):538–44.
9. Kim DY, HK, 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):432–8.
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–9A.
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:iii–135.
14. 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 of 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):842–6.
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):261–9.
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;55:826–35.
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):317–25.
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):1747–54.
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):1240–8.
21. Chen CJ, Yang HI. Natural history of chronic hepatitis B REVEALED. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(4):628–38.
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):1636–45.
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):434–41.
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):6515–22.
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):1859–67.
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):1610–14.
29. Ribes J, Cleries R, Rubio A, Hernandez JM, Mazzara R, Madoz P, et al. Cofactors associated with liver disease mortality in an HBeAg-positive Mediterranean cohort: 20 years of follow-up. *Int J Cancer*. 2006;119(3):687–94.
30. Seo SJ, 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):124–30.
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):2319–27.
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):427–31.
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):568–74.
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):80–8.
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):1660–5.
37. Sherman M. Does hepatitis B treatment reduce the incidence of hepatocellular carcinoma? *Hepatology*. 2013;58(1):18–20.

ГЛАВА 10

1. WHO. Hepatitis B vaccines. *Wkly Epidemiol Rec*. 2009;84:405–20 (документ доступен на русском языке на сайте ВОЗ: http://www.who.int/immunization/Hepatitis_B_revised_Russian_Nov_09.pdf?ua=1, по состоянию на 30 августа 2016 г.).
2. Dumolard L. Implementation of newborn hepatitis B vaccination - worldwide, 2006. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep*. 2008;57:1249–52.
3. Levin CE, Nelson CM, Widjaya A, Moniaga V, Anwar C. The costs of home delivery of a birth dose of hepatitis B vaccine in a prefilled syringe in Indonesia. *Bull World Health Organ*. 2005;83(6):456–61.

4. Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции. Рекомендации с позиции общественного здравоохранения, июнь 2013 г. (обновленный перевод, апрель 2014 г.). Женева, Швейцария: Всемирная организация здравоохранения; 2014 (http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0006/248298/Consolidated-Guidelines-Rus/, по состоянию на 30 августа 2016 г.).
5. Goldstein ST, Zhou F, Hadler SC, Bell BP, Mast EE, Margolis HS. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *Int J Epidemiol.* 2005;34(6):1329–39.
6. Margolis HS, Coleman PJ, Brown RE, Mast EE, Sheingold SH, Arevalo JA. Prevention of hepatitis B virus transmission by immunization. An economic analysis of current recommendations. *J Am Med Assoc.* 1995;274(15):1201–8.
7. Beasley RP, Hwang LY, Lee GC, Lan CC, Roan CH, Huang FY, et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet.* 1983;2(8359):1099–102.
8. Chen DS. Toward the elimination and eradication of hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25(1):19–25.
9. Chen DS. Hepatitis B vaccination: the key towards elimination and eradication of hepatitis B. *J Hepatol.* 2009;50(4):805–16.
10. del Canho R, Grosheide PM, Mazel J, Heijtkink RA, Hop WC, Gerards LJ, et al. Ten-year neonatal hepatitis B vaccination program, The Netherlands, 1982–1992: protective efficacy and long-term immunogenicity. *Vaccine.* 1997;15(15):1624–30.
11. Xu DZ, Yan YP, Choi BC, Xu JQ, Men K, Zhang JX, et al. Risk factors and mechanism of transplacental transmission of hepatitis B virus: a case–control study. *J Med Virol.* 2002;67(1):20–6.
12. Li XM, Yang YB, Hou HY, Shi ZJ, Shen HM, Teng BQ, et al. Interruption of HBV intrauterine transmission: a clinical study. *World J Gastroenterol.* 2003;9(7):1501–3.
13. van Zonneveld M, van Nunen AB, Niesters HG. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat.* 2003;10(4):294–7.
14. Burk RD, Hwang LY, Ho GY, Shafiriz DA, Beasley RP. Outcome of perinatal hepatitis B virus exposure is dependent on maternal virus load. *J Infect Dis.* 1994;170(6):1418–23.
15. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekaewicz C, Berrebi A, Benifla JL, Burgard M, et al. Lamivudine–zidovudine combination for prevention of maternal–infant transmission of HIV-1. *JAMA.* 2001;285(16):2083–93.
16. Xu WM, Cui YT, Wang L, Yang H, Liang ZQ, Li XM, et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Viral Hepat.* 2009;16(2):94–103.
17. Yang S, Liu M, Wang L. [Effect of high viral hepatitis B virus DNA loads on vertical transmission of hepatitis B virus in late-pregnant women]. *Zhonghua fu chan ke za zhi.* 2008;43:329–31. 18. Zhang YF. The clinical observation of effect of lamivudine on interrupting mother to infant transmission of chronic HBV on 50 mothers. *J Prat Obstet Gynecol.* 2010;26:367–8.
19. Shi ZJ, Li XM, Yang YB, Ma L, editors. Clinical research on the interruption of mother to child transmission of HBV—a randomized, double-blind, placebo-control study. Unite for Site 6th Annual Global Health Conference, New Haven (CT): Yale University; 2009.
20. Guo YZ, Li SX, Ge SL, Wang JH. Effect of lamivudine treatment combined with active–passive immunization on interrupting mother to infant transmission of HBV. *Clin Focus.* 2008;23:1730–1.
21. Xiang GJ, Sun JW, Jiang SQ, Hu XB, Qu AL. Evaluation of therapeutic effect in HBV vertical transmission by lamivudine treatment combined with active–passive immunization for pregnant women. *Chinese Prac Med.* 2007;2:14–16.
22. Feng HF, Zhang SF. Effect on interruption of hepatitis B virus vertical transmission by lamivudine. *J Appl Clin Pediatr.* 2007;22:1019–20.
23. Li WF, Jiang R, Wei Z, Li Y. Clinical effect and safety of lamivudine in interruption of chronic HBV maternal to infant transmission. *Chin Hepatol.* 2006;11:106–7.
24. Han ZH, Chen YH, Li LW, Sun XW, Sun YG, Zhao H, et al. Effect and safety of preventing HBV vertical transmission by lamivudine treatment. *Chinese J Intern Med.* 2005;44:378.
25. Shi MF, Li XM, He J, Yang YB, Hou HY, Zhuang YL, et al. Study of lamivudine in interruption of HBV intrauterine infection. *Clin Med Chin.* 2005;21:77–8.
26. Chen R, Liu SR, Zhang SY, Tao CJ, Chen R, Liu SR, et al. [Efficacy of telbivudine in blocking the vertical transmission and the safety observation of discontinuing treatment time after delivery on mother infected with HBV]. [Chinese]. *Chung Hua Kan Tsang Ping Tsai Chih.* 2012;20(9):703–4.
27. Han GR, Cao MK, Zhao W, Jiang HX, Wang CM, Bai SF, et al. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2011;55(6):1215–21.
28. Han GR, Jiang HX, Wang GJ, Yue X, Wang CM, Kan NY, et al. [Efficacy and safety of telbivudine in pregnant women to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus]. [Chinese]. *Chung Hua Kan Tsang Ping Tsai Chih.* 2012;20(3):201–5.
29. Han G-RZ. A study of the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *Hepatol Intern.* 2010;4 (Suppl. 1):58.
30. Jiang HX, Han GR, Wang CM, Ji Y. [Maternal–fetal outcomes of lamivudine treatment administered during late pregnancy to highly viremic mothers with HBeAg+ chronic hepatitis B]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2012;20(12):888–91.
31. Liu YW. Early application of telbivudine to block pregnant mother with high viral load of chronic HBV to child transmission. *Hepatology.* 2013;58 (Suppl. 1):664A.
32. Pan CZ. Real world data on the efficacy and safety of telbivudine (LDT) or lamivudine (LAM) use in late pregnancy for the prevention of perinatal transmission (VT) of hepatitis B virus (HBV) to the infants. *Hepatology.* 2012;56 (Suppl. 1):345A.
33. Tan PKC. Lamivudine in pregnancy: impact on hepatitis B flares and HBeAg seroconversion post partum. *Hepatology.* 2012;56 (Suppl. 1):335A.
34. Wu QS. Effective prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection using telbivudine in high viral load patients: a retrospective study. *Hepatology.* 2013;58 (Suppl. 1):660A–1A.
35. Xiaowen S, Meiming P, Shun T, Quanxin W, Guohong D, Yingzi T, et al. Efficacy and safety of telbivudine in HBeAg positive pregnant woman to prevent vertical transmission: a prospective and open-labeled study. *Hepatology.* 2011;54:1017A.
36. Yi WL. The efficacy of lamivudine use in the second vs. third trimester of pregnancy in preventing vertical transmission of HBV in highly viremic mothers. *Hepatology.* 2013;58 (Suppl. 1):614A.
37. Yu M, Jiang Q, Ji Y, Jiang H, Wu K, Ju L, et al. The efficacy and safety of antiviral therapy with lamivudine to stop the vertical transmission of hepatitis B virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31(9):2211–18.

38. Yuen LA. Short duration of lamivudine for prevention of HBV transmission in pregnancy: lack of potency and selection of resistance mutations. *Hepatology*. 2013;58 (Suppl. 1):699A.
39. Zhang LJ, Wang L. [Blocking intrauterine infection by telbivudine in pregnant chronic hepatitis B patients]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi [Chinese Journal of Hepatology]*. 2009;17:561–3.
40. Zhou YJ, Zheng JL, Pan HJ, Jiang S. [Efficacy and safety of telbivudine in pregnant chronic hepatitis B patients]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi [Chinese Journal of Hepatology]*. 2011;19:861–2.
41. Greenup AJ, 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(3):502–7.
42. Pan CQ, Han GR, Jiang HX, Zhao W, Cao MK, Wang CM, et al. Telbivudine prevents vertical transmission from HBeAg-positive women with chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(5):520–6.
43. Chen XQ, Yao ZC, Wu LP, Chen MC, Zhang YP, Wu Y. Clinical study on telbivudine in preventing mother-to-infant HBV transmission during the late pregnancy. *J Clin Hepatol*. 2011;27:1282–4.
44. Yao ZC, Chen MC, Liao YP, Wu Y, Li LY, Feng J. The efficacy and safety of telbivudine in blocking intrauterine hepatitis B viral transmission. *J Clin Hepatol*. 2011;4:259–61.
45. Cao MK, Han GR, Jiang HX, Sun M, Wang CM. Effect of telbivudine treatment on placenta HBV infection pregnant women with HBeAg+ HBV DNA high titer. *Jiangsu Med J*. 2011;37:419–21.
46. Zhang YF, Hu YH. [Efficacy and safety of telbivudine in preventing mother-to-infant HBV transmission]. *ADRJ*. 2010;12:157–9.
47. Nayeri UA, Werner EF, Han CS, Pettker CM, Funai EF, Thung SF, et al. Antenatal lamivudine to reduce perinatal hepatitis B transmission: a cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(3):231–7.
48. Tsai PJS. Cost effectiveness of antiviral therapies in the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus (HBV) in highly viremic women. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210 (1 Suppl):S229–S230.
49. Hung HF, Chen HH. Cost-effectiveness analysis of prophylactic Lamivudine use in preventing vertical transmission of hepatitis B virus infection. *Pharmacoeconomics*. 2011;29(12):1063–73.
50. Unal ER, Lazenby GB, Lintzenich AE, Simpson KN, Newman R, Goetzl L. Cost-effectiveness of maternal treatment to prevent perinatal hepatitis B virus transmission. *Obstet Gynecol*. 2011;118(3):655–62.
51. Xu WM, Cui YT, Wang L, Yang H, Liang Z-Q, Li M, et al. Efficacy and safety of lamivudine in late pregnancy for the prevention of mother-child transmission of hepatitis B: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Hepatology*. 2004;40 (4 Suppl 1):272A–273A.
52. Yu M, Jiang Q, Ji Y, Jiang H, Wu K, Ju L. A study of antiviral therapy with lamivudine beginning in the second or last trimester of pregnancy in preventing vertical transmission of hepatitis B virus. *J Hepatol*. 2011;54:5304–5305.
53. Han L, Zhang HW, Xie JX, Zhang Q, Wang HY, Cao GW. A meta-analysis of lamivudine for interruption of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *World J Gastroenterol*. 2011;17(38):4321–33.
54. Liu MH, Sheng YJ, Liu JY, Hu HD, Zhang QF, Ren H. Efficacy of telbivudine on interruption of hepatitis B virus vertical transmission: a meta-analysis. *Ann Saudi Med*. 2013;33(2):169–76.
55. Zhang H, Pan CQ, Pang Q, Tian R, Yan M, Liu X. Telbivudine or lamivudine use in late pregnancy safely reduces perinatal transmission of hepatitis B virus in real-life practice. *Hepatology*. 2014;60(2):468–76.
56. Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции. Рекомендации с позиции общественного здравоохранения, июнь 2013 г. (обновленный перевод, апрель 2014 г). Женева, Швейцария; Всемирная организация здравоохранения; 2014 (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/248298/Consolidated-Guidelines-Rus/, по состоянию на 30 августа 2016 г.).
57. Brown RS, Jr, Verna EC, Pereira MR, Tilson HH, Aguilar C, Leu CS, et al. Hepatitis B virus and human immunodeficiency virus drugs in pregnancy: findings from the Antiretroviral Pregnancy Registry. *J Hepatol*. 2012;57(5):953–9.
58. Siberry G, Williams PL, Mendez H, Seage GR 3rd, Jacobson DL, Hazra R, et al.; Pediatric HIV/AIDS Cohort Study (PHACS). Safety of tenofovir use during pregnancy: early growth outcomes in HIV-exposed uninfected infants. *AIDS*. 2012;26(9):1151–9.
59. Vignano A, Mora S, Giacomet V, Stucchi S, Manfredini V, Gabiano C, et al. In utero exposure to tenofovir disoproxil fumarate does not impair growth and bone health in HIV-uninfected children born to HIV-infected mothers. *Antivir Ther*. 2011;16(8):1259–66.
60. Hill JB, Sheffield JS, Kim MJ, Alexander JM, Sercely B, Wendel GD. Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. *Obstet Gynecol*. 2002;99(6):1049–52.
61. Hill JB, Sheffield JS, Zeeman GG, Wendel GD, Jr. Hepatotoxicity with antiretroviral treatment of pregnant women. *Obstet Gynecol*. 2001;98(5 Pt 2):909–11.
62. Johnson MA, Moore KH, Yuen GJ, Bye A, Pakes GE. Clinical pharmacokinetics of lamivudine. *Clin Pharmacokinet*. 1999;36(1):41–66.
63. Yang YB, Li XM, Shi ZJ, Ma L. Pregnant woman with fulminant hepatic failure caused by hepatitis B virus infection: a case report. *World J Gastroenterol*. 2004;10(15):2305–6.
64. Rawal BK, Parida S, Watkins RP, Ghosh P, Smith H. Symptomatic reactivation of hepatitis B in pregnancy. *Lancet*. 1991;337(8737):364.
65. WHO guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Geneva: World Health Organization; 2014.
66. The Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST): manual for use in primary care. Geneva: World Health Organization.
67. Руководство ВОЗ по гигиене рук в здравоохранении: Резюме. Женева, Швейцария: Всемирная организация здравоохранения; 2013 (www.who.int/iris/bitstream/.../21/WHO_IER_PSP_2009.07_rus.pdf, по состоянию на 30 августа 2016 г.).
68. Стандартные меры предосторожности в здравоохранении. Памятка. Женева, Швейцария: Всемирная организация здравоохранения; 2007 (www.who.int/csr/resources/publications/standardprecautions/ru/, по состоянию на 30 августа 2016 г.).
69. Комплект методических материалов по безопасности инъекций и сопутствующим процедурам. Женева, Швейцария: Всемирная организация здравоохранения; 2011 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44298/4/9789244599259_rus.pdf, по состоянию на 30 августа 2016 г.).

70. ВОЗ, УНП ООН, ЮНЭЙДС. Техническое руководство ВОЗ, УНП ООН и ЮНЭЙДС для стран по разработке целей в рамках концепции обеспечения всеобщего доступа к профилактике, лечению и уходу в связи с ВИЧ-инфекцией среди потребителей инфекционных наркотиков. Обновление 2012 года. Женева, Швейцария: Всемирная организация здравоохранения; 2013 (www.who.int/hiv/pub/idu/targets_universal_access/ru, по состоянию на 30 августа 2016 г.).
71. Guidance on prevention of viral hepatitis B and C among people who inject drugs. Geneva: World Health Organization; 2012.
72. Профилактика и лечение ВИЧ-инфекции и инфекций, передаваемых половым путем, среди мужчин, практикующих секс с мужчинами, и трансгендерных лиц. Рекомендации с позиций общественного здравоохранения. Пересмотренное издание 2011 г. Женева, Швейцария: Всемирная организация здравоохранения; 2012 (www.who.int/hiv/pub/guidelines/msm_guidelines2011/ru/, по состоянию на 30 августа 2016 г.).
73. Prevention and treatment of HIV and other sexually transmitted infections for sex workers in low- and middle-income countries: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2012.

ГЛАВА 11

1. Hoffmann CJ, Thio CL. Clinical implications of HIV and hepatitis B co-infection in Asia and Africa. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(6):402–9.
2. Easterbrook P, Sands A, Harnanci H. Challenges and priorities in the management of HIV/HBV and HIV/HCV coinfection in resource-limited settings. *Semin Liver Dis.* 2012;32(2):147–57.
3. Colin JF, Cazals-Hatem D, Loriot MA, Martinot-Peignoux M, Pham BN, Auferin A, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. *Hepatology.* 1999;29(4):1306–10.
4. Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, Antunes F, Ledergerber B, Katlama C, et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS.* 2005;19(6):593–601.
5. Puoti M, Spinetti A, Ghezzi A, Donato F, Zaltron S, Putzolu V, et al. Mortality for liver disease in patients with HIV infection: a cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2000;24(3):211–17.
6. Hawkins C, Christian B, Ye J, Nagu T, Aris E, Chalamilla G, et al. Prevalence of hepatitis B co-infection and response to antiretroviral therapy among HIV-infected patients in Tanzania. *AIDS.* 2013;27(6):919–27.
7. Wandeler G, Gsponer T, Bihl F, Bernasconi E, Cavassini M, Kovari H, et al. Hepatitis B virus infection is associated with impaired immunological recovery during antiretroviral therapy in the Swiss HIV cohort study. *J Infect Dis.* 2013;208(9):1454–8.
8. Zollner B, Petersen J, Puchhammer-Stockl E, Kletzmayr J, Sterneck M, Fischer L, et al. Viral features of lamivudine resistant hepatitis B genotypes A and D. *Hepatology.* 2004;39(1):42–50.
9. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, Di Martino V, Caumes E, Bricaire F, et al. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Hepatology.* 1999;30(5):1302–6.
10. Nunez M. Clinical syndromes and consequences of antiretroviral-related hepatotoxicity. *Hepatology.* 2010;52(3):1143–55.
11. Labarga P, Soriano V, Vispo ME, Pinilla J, Martin-Carbonero L, Castellares C, et al. Hepatotoxicity of antiretroviral drugs is reduced after successful treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *J Infect Dis.* 2007;196(5):670–6.
12. DeSimone JA, Pomerantz RJ, Babinchak TJ. Inflammatory reactions in HIV-1-infected persons after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med.* 2000;133(6):447–54.
13. Shelburne SA, 3rd, Hamill RJ, Rodriguez-Barradas MC, Greenberg SB, Atmar RL, Musher DW, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome: emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. *Medicine.* 2002;81(3):213–27.
14. Lacombe K, Rockstroh J. HIV and viral hepatitis coinfections: advances and challenges. *Gut.* 2012;61:47–58.
15. Ni JD, Xiong YZ, Wang XJ, Xiu LC. Does increased hepatitis B vaccination dose lead to a better immune response in HIV-infected patients than standard dose vaccination: a meta-analysis? *Int J STD AIDS.* 2013;24(2):117–22.
16. Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции. Рекомендации с позиции общественного здравоохранения, июнь 2013 г. (обновленный перевод, апрель 2014 г.). Женева, Швейцария; Всемирная организация здравоохранения; 2014 (http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0006/248298/Consolidated-Guidelines-Rus/, по состоянию на 30 августа 2016 г.).
17. deVries-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):1934–41.
18. Plaza Z, Aguilera A, Mena A, Vispo E, Sierra-Enguita R, Tome S, et al. Influence of HIV infection on response to tenofovir in patients with chronic hepatitis B. *AIDS.* 2013;27(14):2219–24.
19. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet.* 2011;378(9785):73–85.
20. Yurdaydin C, Idilman R, Bozkaya H, Bozdaji AM. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. *J Viral Hepat.* 2010;17(11):749–56.
21. Caredda F, Antinori S, Pasticchia C, Coppin P, Palla M, Ponzetto A, et al. Incidence of hepatitis delta virus infection in acute HBsAg-negative hepatitis. *J Infect Dis.* 1989;159(5):977–9.
22. Smedile A, Farci P, Verme G, Caredda F, Cargnel A, Caporaso N, et al. Influence of delta infection on severity of hepatitis B. *Lancet.* 1982;2(8305):945–7.
23. Farci P, Smedile A, Lavarini Z, Piantino P, Crivelli O, Caporaso N, et al. Delta hepatitis in inapparent carriers of hepatitis B surface antigen. A disease simulating acute hepatitis B progressive to chronicity. *Gastroenterology.* 1983;85(3):669–73.
24. Bortolotti F, Di Marco V, Vajro P, Crivellaro C, Zancan L, Nebbia G, et al. Long-term evolution of chronic delta hepatitis in children. *J Pediatr.* 1993;122(5 Pt 1):736–8.
25. Farci P, Barbera C, Navone C, Bortolotti F, Vajro P, Caporaso N, et al. Infection with the delta agent in children. *Gut.* 1985;26(1):4–7.
26. Le Gal F, Gordien E, Affolabi D, Hanslik T, Alloui C, Deny P, et al. Quantification of hepatitis delta virus RNA in serum by consensus real-time PCR indicates different patterns of virological response to interferon therapy in chronically infected patients. *J Clin Microbiol.* 2005;43(5):2363–9.
27. Richmann DD, Hayden FG, Eds. *Clinical virology: Hepatitis delta virus.* Washington DC: ASM Press; 2002:1227–40.

28. Yamashiro T, Nagayama K, Enomoto N, Watanabe H, Miyagi T, Nakasone H, et al. Quantitation of the level of hepatitis delta virus RNA in serum, by real-time polymerase chain reaction and its possible correlation with the clinical stage of liver disease. *J Infect Dis.* 2004;189(7):1151–7.
29. Farci P. Treatment of chronic hepatitis D: new advances, old challenges. *Hepatology.* 2006;44(3):536–9.
30. Niro GA, Rosina F, Rizzetto M. Treatment of hepatitis D. *J Viral Hepat.* 2005;12(1):2–9.
31. Di Marco V, Giacchino R, Timitilli A, Bortolotti F, Crivellaro C, Calzia R, et al. Long-term interferon-alpha treatment of children with chronic hepatitis delta: a multicentre study. *J Viral Hepat.* 1996;3(3):123–8.
32. Dalekos GN, Galanakis E, Zervou E, Tzoufi M, Lapatsanis PD, Tsianos EV. Interferon-alpha treatment of children with chronic hepatitis D virus infection: the Greek experience. *Hepatogastroenterology.* 2000;47(34):1072–6.
33. Abbas Z, Khan MA, Salih M, Jafri W. Interferon alpha for chronic hepatitis D. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(12):CD006002.
34. Lau DT, Doo E, Park Y, Kleiner DE, Schmid P, Kuhns MC, et al. Lamivudine for chronic delta hepatitis. *Hepatology.* 1999;30(2):546–9.
35. Pontisso P, Ruvoletto MG, Fattovich G, Chemello L, Gallorini A, Ruol A, et al. Clinical and virological profiles in patients with multiple hepatitis virus infections. *Gastroenterology.* 1993;105(5):1529–33.
36. Liu CJ, Liou JM, Chen DS, Chen PJ. Natural course and treatment of dual hepatitis B virus and hepatitis C virus infections. *J Formos Med Assoc Taiwan.* 2005;104(11):783–91.
37. Chu CJ, Lee SD. Hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection: epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23(4):512–20.
38. Potthoff A, Wedemeyer H, Boecher WO, Berg T, Zeuzem S, Arnold J, et al. The HEP-NET B/C co-infection trial: a prospective multicenter study to investigate the efficacy of pegylated interferon-alpha 2b and ribavirin in patients with HBV/HCV co-infection. *J Hepatol.* 2008;49(5):688–94.
39. Liu CJ, Chen PJ, Lai MY, Kao JH, Jeng YM, Chen DS. Ribavirin and interferon is effective for hepatitis C virus clearance in hepatitis B and C dually infected patients. *Hepatology.* 2003;37(3):568–76.
40. Zhou J, Dore GJ, Zhang F, Lim PL, Chen YM; TREAT Asia HIV Observational Database. Hepatitis B and C virus coinfection in The TREAT Asia HIV Observational Database. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22(9):1510–18.
41. Saitta C, Pontisso P, Brunetto MR, Fargion S, Gaeta GB, Niro GA, et al. Virological profiles in hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfecting patients under interferon plus ribavirin therapy. *Antiviral Ther.* 2006;11(7):931–4.
42. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Geneva: World Health Organization; 2014.
43. Getahun H, Gunneberg C, Sculier D, Verster A, Raviglione M. Tuberculosis and HIV in people who inject drugs: evidence for action for tuberculosis, HIV, prison and harm reduction services. *Curr Opin HIV AIDS.* 2012;7(4):345–53.
44. Getahun H, Baddeley A, Raviglione M. Managing tuberculosis in people who use and inject illicit drugs. *Bull World Health Organ.* 2013;91(2):154–6.
45. Blal CA, Passos SRL, Horn C, Georg I, Bonacini-Almeida MG, Rolla VC, et al. High prevalence of hepatitis B virus infection among tuberculosis patients with and without HIV in Rio de Janeiro, Brazil. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005;24:41–3.
46. Patel PA, Voigt MD. Prevalence and interaction of hepatitis B and latent tuberculosis in Vietnamese immigrants to the United States. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(5):1198–203.
47. Sirinak C, Kittikraisak W, Pinjeesekikul D, Charusuntornsri P, Luanloed P, Srisuwanvilai L, et al. Viral hepatitis and HIV-associated tuberculosis: risk factors and TB treatment outcomes in Thailand. *BMC Public Health.* 2008;8:245.
48. Padmapriyadarsini C, Chandrabose J, Victor L, Hanna LE, Arunkumar N, Swaminathan S. Hepatitis B or hepatitis C co-infection in individuals infected with human immunodeficiency virus and effect of anti-tuberculosis drugs on liver function. *J Postgrad Med.* 2006;52:92–6.
49. Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Sjogren MH, Roumeliotou-Karayannis A, Gerin JL, Purcell RH. Natural history of acute hepatitis B surface antigen-positive hepatitis in Greek adults. *Gastroenterology.* 1987;92(6):1844–50.
50. Tillmann HL, Hadem J, Leifeld L, Zachou K, Canbay A, Eisenbach C, et al. Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. *J Viral Hepat.* 2006;13(4):256–63.
51. Neumann H, Malfertheiner P, Csepregi A. Tenofovir disoproxil fumarate in severe acute hepatitis B. *Z Gastroenterol.* 2008;46:A74.
52. Tillmann HL, Zachou K, Dalekos GN. Management of severe acute to fulminant hepatitis B: to treat or not to treat or when to treat? *Liver Int.* 2012;32(4):544–53.
53. Jonas MM, Block JM, Haber BA, Karpen SJ, London WT, Murray KF, et al. Treatment of children with chronic hepatitis B virus infection in the United States: patient selection and therapeutic options. *Hepatology.* 2010;52(6):2192–205.
54. Jonas MM, Little NR, Gardner SD, International Pediatric Lamivudine Investigator G. Long-term lamivudine treatment of children with chronic hepatitis B: durability of therapeutic responses and safety. *J Viral Hepat.* 2008;15(1):20–7.
55. Jonas MM, Kelly D, Pollack H, Mizerski J, Sorbel J, Frederick D, et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of adefovir dipivoxil in children and adolescents (age 2 to <18 years) with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2008;47(6):1863–71.
56. Sokal EM, Kelly D, Wirth S, Mizerski J, Dhawan A, Frederick D. The pharmacokinetics and safety of adefovir dipivoxil in children and adolescents with chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Pharmacol.* 2008;48(4):512–17.
57. WHO. Hepatitis B vaccines. *Wkly Epidemiol Rec.* 2009;84:405–20 (документ доступен на русском языке на сайте ВОЗ: http://www.who.int/immunization/Hepatitis_B_revised_Russian_Nov_09.pdf?ua=1, по состоянию на 30 августа 2016 г.).
58. Graham S, Guy RJ, Cowie B, Wand HC, Donovan B, Akre SP, et al. Chronic hepatitis B prevalence among Aboriginal and Torres Strait Islander Australians since universal vaccination: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2013;13:403.
59. Batham A. Systematic review and meta-analysis of prevalence of hepatitis B in India. *Indian Pediatr.* 2007;44:663–74.
60. Scott JD. Chronic liver disease in aboriginal North Americans. *World J Gastroenterol.* 2008;14(29):4607–15.
61. McMahon BJ. Viral hepatitis in the Arctic. *Int J Circumpolar Health.* 2004;63(suppl 2):41–8.

ГЛАВА 12

1. Monitoring the building blocks of health systems: a handbook of indicators and their measurement strategies. Geneva: World Health Organization; 2010.
2. A framework for national health policies, strategies and plans. Geneva: World Health Organization; 2010.

Global Hepatitis Programme

Всемирная организация здравоохранения

Европейское региональное бюро

UN City, Marmorvej 51

DK-2100 Copenhagen Ø, Denmark

Тел.: +45 45 33 70 00

Факс: +45 45 33 70 01

Эл. адрес: contact@euro.who.int

Веб-сайт: www.euro.who.int

ISBN 9789289051958



9 789289 051958 >