

ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
ІМ. П.Л. ШУПИКА
УКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ
ВСЕУКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ ІНФЕКЦІОНІСТІВ
УКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ ПО ВИВЧЕННЮ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕЧІНКИ
АСОЦІАЦІЯ ПЕДІАТРІВ–ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІВ ТА НУТРИЦІОЛОГІВ УКРАЇНИ
ВСЕУКРАЇНСЬКА ГРОМАДСЬКА ОРГАНІЗАЦІЯ «ЗУПИНИМО ГЕПАТИТ»
МІЖНАРОДНИЙ БЛАГОДІЙНИЙ ФОНД «АЛЬЯНС ГРОМАДСЬКОГО ЗДОРОВ'Я»
ФУНДАЦІЯ АНТИСНІД США В УКРАЇНІ

**ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ В У ДІТЕЙ
АДАПТОВАНА КЛІНІЧНА НАСТАНОВА,
ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ**

Склад

мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Крамарьов Сергій Олександрович	завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитячі інфекційні хвороби»;
Ліщишина Олена Михайлівна	директор Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.мед.н., ст.н.с.;
Бацюра Ганна Володимирівна	доцент кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, к.мед.н.;
Березенко Валентина Сергіївна	завідувач відділення дитячої гепатології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної академії медичних наук України», учений секретар інституту, д.мед.н.;
Гетьман Лариса Іванівна	заступник директора з питань організації медичної допомоги ВІЛ-інфікованим, Державної установи «Український центр контролю за соціально небезпечними хворобами Міністерства охорони здоров'я України»;
Голуб Оксана Борисівна	директор Комунального закладу Київської обласної ради «Київський обласний центр профілактики і боротьби зі СНІДом»;
Демчишина Ірина Вікторівна	завідувач лабораторією вірусології та СНІД, референс-лабораторії МОЗ з діагностики грипу та ГРВІ Центральної Санітарно-епідеміологічної станції МОЗ України;
Денисова Маргарита Федорівна	завідувач відділення захворювань органів травлення у дітей Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної академії медичних наук України, д.мед.н., професор»;
Диба Марина Борисівна	старший науковий співробітник відділення дитячої гепатології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної академії медичних наук України, к.мед.н.;
Євтушенко Віталій В'ячеславович	доцент кафедри дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, к.мед.н.;
Єгорова Тетяна Андріївна	головний позаштатний спеціаліст за напрямом «Інфекційні захворювання» Департаменту охорони здоров'я виконавчого органу Київської міської ради, к.мед.н.;
Матюха Лариса Федорівна	завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Загальна практика-сімейна медицина»;

Мостовенко Раїса Василівна	завідувач інфекційно-боксованого діагностичного відділення Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України, к.мед.н.;
Незгода Ірина Іванівна	завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету, д.мед.н., професор;
Патратій Марина Володимирівна	доцент кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету, к.мед.н., доцент, головний позаштатний спеціаліст Департаменту охорони здоров'я Чернівецької обласної державної адміністрації за фахом «Гастроентерологія»;
Самогальська Олена Євгенівна	завідувач кафедри клінічної фармації Державного вищого навчального закладу «Тернопільський державний медичного університету імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України», д.мед.н., професор;
Сергеєва Тетяна Анатоліївна	завідувач лабораторії епідеміології парентеральних вірусних гепатитів та ВІЛ-інфекції, заступник директора з наукової роботи Державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського Національної академії медичних наук України», д.мед.н.;
Федорченко Сергій Валерійович	завідувач відділу ВІЛ-інфекції та вірусних гепатитів Державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського», д.мед.н., ст.н.с.;
Чернишова Людмила Іванівна	завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, д.мед.н., професор;
Шадрін Олег Геннадійович	завідувач відділення проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної академії медичних наук України», д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча гастроентерологія»;
Швець Світлана Вікторівна	асистент кафедри терапії, кардіології та сімейної медицини факультету післядипломної освіти Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», к.мед.н.;
Шевченко Тетяна Миколаївна	завідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики Дніпропетровського національного університету імені Олеся Гончара, д.мед.н, професор;
Шостакович-Корецька Людмила Романівна	завідувач кафедри інфекційних хвороб Дніпропетровської медичної академії, д.мед.н., професор.
Щербиніна Марина Борисівна	професор кафедри клінічної лабораторної діагностики Дніпропетровського національного університету імені Олеся Гончара, д.мед.н, професор;

Ященко Юрій Борисович завідувач наукового відділу організації медичної допомоги Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, професор кафедри неонатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Педіатрія».

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Горох Євгеній Леонідович начальник відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.т.н.;

Мельник Євгенія Олександрівна начальник відділу доказової медицини Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»;

Мігель Олександр Володимирович завідувач сектору економічної оцінки медичних технологій Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»;

Шилкіна Олена Олександрівна начальник відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України».

Державний експертний центр МОЗ України є членом

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



ADAPTE (Франція)
(Міжнародний проект з адаптації клінічних настанов)

Рецензенти

Мороз Лариса Василівна завідувач кафедри інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, д.мед.н., професор;

Дудник Вероніка Михайлівна завідувач кафедри педіатрії №2 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, д.мед.н., професор.

Перегляд адаптованої клінічної настанови заплановано на 2019 рік

ЗМІСТ

Список скорочень	6
Передмова робочої групи з адаптації клінічної настанови «ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ В У ДІТЕЙ»	7
Вступ	8
Контекст.....	8
Епідеміологія та профілактика	8
Природний перебіг ВГВ.....	10
Методи	17
Кінцеві точки лікування та визначення відповідної реакції.....	18
Кого і коли лікувати	24
Ефективність доступних методів лікування	26
Прогностичні фактори відповіді	27
Стратегія лікування	33
Неефективність лікування і протівірусна стійкість	39
Особливі групи пацієнтів	40
Діти з ослабленим імунітетом	40
Трансплантація органів	40
Коінфікування ВІЛ, ВГС або ВГД.....	41
Гострий гепатит В.....	42
Вагітні жінки	42
Побутові контакти	42
Висновки.....	44
Конфлікт інтересів.....	44
Посилання.....	45

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

EMA	Європейське Медичне Агентство
FDA	Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (США)
HBcAg	Ядерний антиген вірусу гепатиту В
HBeAg	Е антиген вірусу гепатиту В
HBsAg	Поверхневий антиген вірусу гепатиту В
АДВ	Адефовір
АКН	Адаптована клінічна настанова
АЛТ	Аланінамінотрансфераза
анти-HBeAg	Антитіла (імуноглобуліни) до HBeAg
анти-HBsAg	Антитіла (імуноглобуліни) до HBsAg
анти-HBcAg	Антитіла (імуноглобуліни) до HBcAg
АФП	α -фетопротейну
ВВ	Вірусологічна відповідь
ВГС	Вірусний гепатит С
ВГD	Вірусний гепатит D
ВГВ	Вірусний гепатит В
ВД	Відкрите дослідження
ВІЛ	Вірус імунодефіциту людини
ВМН	Верхня межа норми
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ГВ	Гістологічна відповідь
ГЦК	Гепатоцелюлярна карцинома
ДНК	Дезоксирибонуклеїнова кислота
ЕТВ	Ентекавір
ІГТВ	Імуноглобулін проти гепатиту В
ІФН	Інтерферон
ЛАМ	Ламівудин
МО	Міжнародна одиниця
НА	Нуклеоз(т)идні аналоги
Пег-ІФН	Пегільований інтерферон
ПЛР	Полімеразна ланцюгова реакція
ПС	подвійне сліпе
РКД	Рандомізовані контрольовані дослідження
СК	Сероконверсія
США	Сполучені Штати Америки
ТД	Тенофовіру дизопроксил
ХГВ	Хронічний вірусний гепатит В
ЧПС	Частково подвійне сліпе

ПЕРЕДМОВА РОБОЧОЇ ГРУПИ З АДАПТАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ «ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ В У ДІТЕЙ»

Проблема гострих вірусних гепатитів, вірусного гепатиту В (ВГВ) зокрема, є однією з найактуальніших серед інфекційної патології дитячого віку. За ступенем негативного впливу на здоров'я населення та масштабами захворюваності вірусні гепатити в Україні займають домінуюче місце в структурі інфекційної патології разом із грипом та гострими інфекційними захворюваннями верхніх дихальних шляхів. У 2013 році в Україні (система МОЗ) було зареєстровано 20 346 пацієнта з ХГВ (в тому числі з вперше встановленим в житті діагнозом 3 245), в 2014 році було зареєстровано 19 459 і 3 084 пацієнта відповідно. У 2013 році було зареєстровано 1 701 пацієнта з гострим вірусним гепатитом В, в 2014 році ця цифра склала 1 324 (показники за 2014 рік надані та розраховані на населення без урахування тимчасово окупованих територій АР Крим та м. Севастополя. До даних включені відомості підконтрольних Україні територій Донецької та Луганської областей). Згідно з даними Державного закладу «Центр медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України» поширеність ХГВ серед дитячого населення України в 2014–2015 роках складала 0,8–2,0 на 100 000 дитячого населення віком до 17-ти років, а захворюваність на гострий ВГВ – 0,7–1,0 на 100 000 дитячого населення віком до 17-ти років.

За основу адаптованої клінічної настанови (АКН), заснованої на доказах, «Вірусний гепатит В у дітей» було обрано сучасний європейський документ «**Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines**» ([http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(13\)00346-2/fulltext](http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(13)00346-2/fulltext)). Також було включено фрагменти з настанови ВООЗ «Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection, WHO 2015» та з настанови NICE «Hepatitis B (chronic) Diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people and adults, NICE 2013», в яких наведена найкраща практика надання медичної допомоги пацієнтам дитячого віку із вірусним гепатитом В. Ці настанови доступні в Реєстрі медико-технологічних документів (<http://www.dec.gov.ua/mtd/normdoc.html>).

Лікарі загальної практики-сімейні лікарі в більшості випадків є лікарями першого контакту для дітей з ВГВ. Нерозуміння сучасної концепції діагностики та лікування вірусних гепатитів у дітей може призводити до помилкових підходів у веденні пацієнтів з даною патологією. Ця АКН буде відігравати значну роль в навчанні лікарів загальної практики-сімейних лікарів сучасним позиціям та робочій термінології, що призведе до ранньої діагностики та обґрунтованого ведення дітей з ВГВ в закладах, що надають первинну медичну допомогу. Всі прогалини доказової медицини, означені в АКН, зададуть вектори діяльності для наших науковців.

Запропонована АКН не повинна розцінюватися як сталий стандарт медичного лікування, а скоріше визначає мінімально необхідний набір діагностично-лікувальних заходів. Шаблонне дотримання положень АКН не гарантує успішного лікування в конкретному випадку; її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи діагностики та лікування або виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікуючий лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення діагностики та лікування в конкретному закладі охорони здоров'я.

Дана клінічна настанова носить рекомендаційний характер.

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

Група розробників «Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines»: Etienne M. Sokal¹, Massimiliano Paganelli¹, Stefan Wirth², Piotr Socha³, Pietro Vajro⁴, Florence Lacaille⁵, Deirdre Kelly⁶, Giorgina Mieli-Vergani⁷.

¹Дитяча гастроентерологія і гепатологія, Institut de Recherche Expérimental et Clinique, Université Catholique de Louvain and Cliniques Universitaires Saint Luc, Brussels, Belgium; ²Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, HELIOS Klinikum Wuppertal, Witten-Herdecke University, Німеччина; ³Відділення гастроентерології, гепатології та харчових розладів, Дитячий меморіальний інститут охорони здоров'я, Варшава, Польща; ⁴Кафедра педіатрії, Медичний факультет, Університет Салерно, Салерно, Італія; ⁵Відділення гепатогастроентерології та харчування, Hôpital Necker-Enfants-Malades, Париж, Франція; ⁶Університет Бірмінгема, Дитяча лікарня Бірмінгема, Бірмінгем, Великобританія; ⁷Дитячий центр печінки, Факультет медицини Кінгс коледж Лондон в лікарні Кінгс коледж, Лондон, Велика Британія

ВСТУП

Більше 360 мільйонів чоловік по всьому світу (6% усього населення) хронічно інфіковані вірусом гепатиту В (ВГВ). Хоча захворюваність на ВГВ різко скоротилася завдяки впровадженню універсальних програм імунізації в ряді країн і скринінгу донорів крові, значне число дітей як і раніше захворює щороку, часто у них розвивається хронічна форма інфекції, що вимагає вжиття відповідних заходів [1]. Незважаючи на досить сприятливий перебіг хронічного гепатиту В (ХГВ) в дитинстві та підлітковому віці, у 3–5% і 0,01–0,03% хронічних носіїв розвивається цироз печінки або гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК) відповідно, до настання повноліття [2, 3]. Ризик ГЦК зростає до 9–24%, якщо враховувати все життя, з частотою цирозу 2–3% на рік [4, 5]. Загальна вакцинація для усунення інфекції ВГВ та її ускладнень залишається глобальною метою. Лікування ХГВ у дітей утруднено постійною затримкою в ліцензуванні нових ліків для використання в педіатрії. Безпечні та ефективні противірусні методи лікування доступні дорослим, але лише деякі з них дозволені для використання у дітей, необхідний ретельний їх вибір для лікування та визначення відповідного моменту для лікування заради оптимізації реакції та зменшення ризику противірусної резистентності. Хоча кілька керівних принципів з лікування дорослих пацієнтів з ХГВ вже були опубліковані основними міжнародними товариствами, клінічний підхід до інфікованих дітей і надалі розвивається в основному на основі консенсусу думок експертів [6–9].

Європейська асоціація з досліджень печінки. Опубліковано Elsevier B.V. Відкритий доступ: [CC BY-NC-ND license](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

КОНТЕКСТ

Епідеміологія та профілактика

З введенням рекомендованих ВООЗ глобальних програм імунізації ВГВ в 1991 році, поширеність інфекції ВГВ знизилася по всьому світу [5, 10–12]. Хоча серед дітей, народжених в Західній Європі і Північній Америці, HBsAg-позитивний результат зустрічається рідко, педіатри зіштовхуються зі збільшенням числа дітей, усиновлених з країн з високим рівнем його поширеності, 2–5% з яких досі інфіковані ВГВ і часто є носіями генотипів ВГВ, які роблять їх уразливими для більш небезпечних ускладнень [1, 13–15].

У країнах, де здійснювалися скринінг донорів і аналізи крові, поточний ризик інфікування ВГВ після переливання крові оцінюється в 1 на 500 000 [16, 17]. Тим не менше, оскільки внутрішньолікарняна передача ВГВ все ще є критичною, необхідно регулярно

перевіряти вакцинальний статус дітей; необхідно ретельно дотримуватися всіх профілактичних заходів [18].

Інфікування (передача) від матері до дитини становить більше 50% хронічних інфекцій у високоендемичних районах. Після експозиції, ризик хронізації вище для новонароджених (90%), немовлят і дітей віком до 5 років (25–30%), ніж у підлітків і дорослих (<5%) [19, 20].

Вакцинація є найбільш ефективним заходом для профілактики передачі вірусу гепатиту В. У високоендемичних районах, вона також є найбільш економічно ефективним медичним втручанням, що передбачає краще співвідношення вигод і витрат, у той час, як в країнах з низькою ендемічністю, його рентабельність не з'ясована [21–24]. Рекомбінантна вакцина індукує серозахисну реакцію (анти-НВsAg ≥ 10 млн. МО/мл) у 95% суб'єктів, щеплених трьома дозами [25, 26]. Перша доза моновалентної вакцини повинна бути введена внутрішньом'язово протягом 24-х годин після народження, потім потрібно ввести ще 2 або 3 дози (одновалентних або комбінованих) з мінімальним інтервалом в 4 тижні (A1) [26]. Недоношені немовлята вагою <2 000 г повинні отримати 3 дози після щеплення при народженні (B1) [26, 147]. Поствакцинальне тестування захисної концентрації антитіл до НВsAg рекомендується тільки в групах високого ризику (дітей позитивних жінок, а також ВІЛ-інфікованих або інших суб'єктів з ослабленим імунітетом), і повинно бути виконано через 1–2 місяці після закінчення графіка щеплення (A1) [26]. Ревакцинація ще трьома дозами викликає захисну реакцію у більшості осіб, які не виявили відповідь на першу [27, 28]. Суб'єкти з ослабленим імунітетом повинні перевірятися раз на рік і ревакцинуватися при рівні антитіл <10 млн. МО/мл (C1) [148]. Хоча було з'ясовано, що рівні антитіл зменшуються з часом, у щеплених пацієнтів з невиявленими антитілами спостерігається довгостроковий захист, і в даний час немає чітких даних для рекомендації введення бустерної дози особам, які мають здоровий імунітет. [149, 150]. Тестування на целіацію, ВІЛ або інші причини імунодефіциту може бути бажаним для пацієнтів, які не реагують на вакцину (C2) [29, 30, 151].

Безуспішність вакцини і передача гепатиту від матері до дитини відбуваються у 17% немовлят, народжених у антиген-Е (HBeAg) -позитивних матерів [25]. Високе вірусне навантаження, пов'язане з HBeAg-позитивністю, очевидно, – найважливіший фактор для інфікування після щеплення [25, 31]. Окрім того, коли мати інфікована генотипом С ВГВ, внутрішньоутробна інфекція може відбутися до того, як може бути проведено щеплення, на додаток до низької реактивності на вакцинацію [31, 32]. Коли мати є хронічним носієм, щеплення при народженні недостатньо, щоб уникнути вертикальної передачі, і рекомендується одночасне внутрішньом'язове введення 0,5 мл імуноглобуліну проти гепатиту В (ІГТВ), щоб надати негайний пасивний імунітет новонародженому [26, 33]. Введення як вакцини, так і імуноглобуліну новонародженим у HBeAg-позитивних матерів протягом 12–24 годин після народження дозволяє домогтися ступеня захисту 90% (98% у HBeAg-негативних матерів), порівняно з однією тільки вакциною [25, 26, 34]. Поєднання вакцини і імуноглобуліну рекомендується новонародженим у HBeAg-позитивних матерів (A1). Хоча не було виявлено явної переваги у новонароджених від HBeAg-негативних матерів, зменшення захворюваності фульмінантним гепатитом виправдовує введення ІГТВ всім дітям, народженим від НВsAg-позитивних матерів [25], незалежно від HBeAg-статусу (C2). Високий рівень інфікування після щеплення (17%) і хронічної інфекції (54%) був зареєстрований у новонароджених від HBeAg-позитивних матерів, незважаючи на супутню активну і пасивну імунізацію при народженні [25]. Оскільки рівень захворюваності після щеплення безпосередньо пов'язаний з вірусним навантаженням матері (а також генотипом гепатиту С, високим титром НВsAg, вагінальними пологами, низькою реакцією на вакцину і «вислизуючий» мутантний варіант вірусу) [25, 31, 152], для профілактики вертикальної передачі (B1, див. нижче) в даний час рекомендується лікування нуклеоз(т)идними аналогами (НА) високовіремічних жінок протягом останнього триместру вагітності [8].

Відомо, що грудне вигодовування не відіграє суттєвої ролі в передачі ВГВ від інфікованих матерів дітям, які отримали активну і пасивну імунопрофілактику [153, 154]. При відсутності тріщин або кровотечі сосків, рекомендується годування грудьми імунованих дітей (**B2**). На відміну від інтерферону (ІФН), який не виділяється з грудним молоком, ламівудин (ЛІАМ) і тенофовір (ТД) виділяються (хоча немає даних досліджень ТД на людях), але доза, адсорбована немовлятами, незначна порівняно зі стандартними пероральними дозами [155, 156]. Тим не менш, систематичні дослідження наслідків всмоктування з материнського молока при грудному вигодовуванні нуклеоз(т)идних аналогів (НА) не проводилися. Хоча є дані, що свідчать, що грудне вигодовування під час прийому ЛІАМ та ТД безпечно [156], в даний час це не рекомендується, і слід зважувати ризики потенційних довгострокових ефектів на дитину і зупинки протівірусної терапії. Вплив ентекавіру (ЕТВ) на вагітних жінок ще не було вивчено, але було з'ясовано, що він виділяється з грудним молоком у щурів і потенційно канцерогенний як у мишей, так і у щурів після плацентарної передачі. Даних про телбівудин поки немає.

Коментар робочої групи: особливості щеплення дітей в Україні наведені в Календарі профілактичних щеплень в Україні.

Природний перебіг ВГВ

ХГВ, визначений як позитивний результат на HBeAg протягом 6 місяців або довше, протікає легко в дитинстві [1]. Більшість інфікованих дітей не мають симптомів, з нормальним ростом і фізичними показниками [35]. Переважна більшість перинатальних інфікованих суб'єктів є HBeAg-позитивними, з високим рівнем ДНК ВГВ і нормальних аланінамінотрансфераз (імунотолерантної фази) в сироватці крові. Пропонується трансплацентарна передача материнських HBeAg для виявлення HBe/HBeAg-специфічної толерантності Т-клітин в період внутрішньоутробного розвитку [157–160]. Такий механізм може пояснити різний рівень хронізації неонатальної та дорослої інфекції, а також більш високий рівень хронізації у дітей, народжених у HBeAg-позитивних матерів, у яких високий рівень вірусної реплікації призводить до великої кількості HBeAg, що підтримує толерантність до ВГВ [56]. Ця імунотолерантна фаза, яка триває 10–30 років, як правило, відрізняється високою вірусною реплікацією і незначним ушкодженням печінки. Тим не менш, у 1,7–4,5% дітей і підлітків, інфікованих при народженні, в біопсії виявляють цироз печінки [35, 36].

З часом, рівні ДНК ВГВ коливаються, а АЛТ зростає, відображаючи гістологічний висновок про некрозапалення паренхіми печінки. Ця фаза активного гепатиту призводить до сероконверсії анти-HBeAg у 60–95% хворих в довгостроковій перспективі [36, 37]. Рівень АЛТ зростає перед виведенням HBeAg і може залишатися підвищеним (зі стрибками у 20% суб'єктів) протягом 6–12 місяців після сероконверсії [11, 35, 38, 39]. Більшість HBeAg-позитивних, HBeAg-негативних, і анти-HBeAg-позитивних пацієнтів (тобто тих, хто піддається HBeAg сероконверсії) визначаються як неактивні носії, рівень вірусної реплікації відсутній або низький (ДНК ВГВ <2 000 МО/мл) і, як правило, малоактивна гістологія печінки, з нормальним рівнем АЛТ. За час довготермінового спостереження (24–29 років), у неактивних носіїв без ознак цирозу печінки при сероконверсії не проявляється прогресування захворювання, в той час як у 1–5% HBeAg-позитивних дітей розвивається цироз печінки [2, 35, 36].

Хоча захворюваність ГЦК в районах з високою поширеністю ВГВ була значно знижена за допомогою глобальних програм імунізації, у 0,01% – 0,03% дітей з ХГВ розвивається ГЦК протягом дитячого віку (32 на 100 000 людино-років) [14, 36, 40, 41]. Діти, у яких розвивається ГЦК, найчастіше чоловічої статі (70%), з цирозом печінки (80%), а також піддавалися ранній сероконверсії (передбачається, що некрозапалення при сероконверсії в анти-HBeAg може бути достатньо серйозним, щоб призвести до цирозу печінки і ГЦК) [14, 36, 40]. У дорослих пацієнтів, довгостроковий ризик як ГЦК, так і цирозу печінки безпосередньо залежить від сироваткової концентрації ДНК вірусу і HBeAg-

позитивності [42–44]. Даних від педіатричних досліджень немає через рідкість ГЦК у дітей [36, 40]. Роль генотипу вірусу в ризику розвитку вплив ГЦК ще належить уточнити в педіатричній популяції (80% ГЦК у хворих на цироз дітей з генотипом В, у той час як у дорослих, генотипи С і F вважаються більш небезпечними) [14, 45–48]. Окрім того, ризик розвитку ГЦК вищий у людей з сімейним анамнезом ГЦК [4]. Сероконверсія в анти-НВеАг знижує ризик розвитку ГЦК, але у 0,2% НВеАг-негативних дорослих і 1,6% безсимптомних носіїв НВsАг все одно розвивається ГЦК [49].

Одна підгрупа анти-НВеАг-позитивних суб'єктів має активну вірусну реплікацію з аномальними рівнями АЛТ і гістологічно активним гепатитом В (НВеАг-негативний хронічний гепатит). НВеАг-негативний гепатит вражає близько 10% педіатричних хворих, які показують більш сильне прогресування хвороби і мають більш високу захворюваність ГЦК, ніж НВеАг-негативні пацієнти в стадії стійкої ремісії [49].

Від 7% до 25% неактивних носіїв втрачають НВsАг і стають анти-НВsАг-позитивними протягом 20-річного періоду спостереження [50]. На жаль, спонтанна сероконверсія в анти-НВsАг в дитинстві зустрічається рідко (0,6–1%/рік) [35, 36, 38]. Вона означає розрив інфекції ВГВ і призводить до покращення гістологічної картини печінки. Серокліренс НВsАг, якщо відбувається до розвитку цирозу або ГЦК і за відсутності супутніх інфекцій, має відмінний довгостроковий прогноз [51]. Тим не менш, ковалентно замкнута кільцева ДНК (кзк ДНК) зберігається на невизначений час у гепатоцитах, і при імуносупресії завжди можлива вірусна реплікація низького рівня або реактивація. Окрім того, геном ВГВ може інтегруватися в геном господаря, збільшуючи ризик розвитку ГЦК навіть після серокліренса НВsАг [52, 53].

Внаслідок транскрипційної активності кзк ДНК, рівні НВsАг зменшуються з віком і прогресуванням хвороби, будучи вищими на етапі імунотолерантності, нижчими після сероконверсії в анти-НВеАг, і досягають найнижчого рівня у неактивних носіїв [161].

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

3. ПЕРЕДУМОВИ

3.1. Епідеміологія і тягар

Гепатит В викликається вірусом гепатиту В (ДНК-вірус в оболонці), який інфікує печінку і викликає некроз гепатоцитів і запалення. Інфекція вірусного гепатиту В може бути гострою або хронічною і може варіюватися від безсимптомної інфекції або легкої хвороби до тяжкого або на рідкість фульмінантного гепатиту (1). Гострий гепатит В, як правило, є хворобою, яка перебігає із закінченням в певний строк, який відзначається гострим запаленням і гепатоцелюлярним некрозом з летальністю 0,5–1% (1). Хронічний гепатит В (ХГВ)¹ включає спектр хвороб і визначається як хронічна інфекція вірусу гепатиту В [характеризується наявністю поверхневого антигену гепатиту В (НbsАг) в крові або сироватці впродовж понад шість місяців] з або без пов'язаної активної вірусної реплікації і ознак гепатоцелюлярного ураження і запалення (1). Вік є ключовим фактором у визначенні ризику хронічної інфекції (Рисунок 3.1). Взагалі хронічна хвороба характерна після гострого інфікування у новонароджених (90% новонароджених народжуються у НВеАг-позитивних матерів) і у маленьких дітей віком до 5 років (20–60%), але зустрічається рідко (<5%), коли інфекція набута в дорослому віці (2, 3). У всьому світі більшість людей з ХГВ були інфіковані при народженні або в ранньому дитинстві.

Спектр хвороб і природної хронічної інфекції вірусу гепатиту В різноманітний. У деяких людей ХГВ є неактивним і не призводить до значного ураження печінки. У інших він може призвести до прогресуючого фіброзу печінки, що призводить до цирозу печінки термінальної стадії і значно підвищеного ризику гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК),

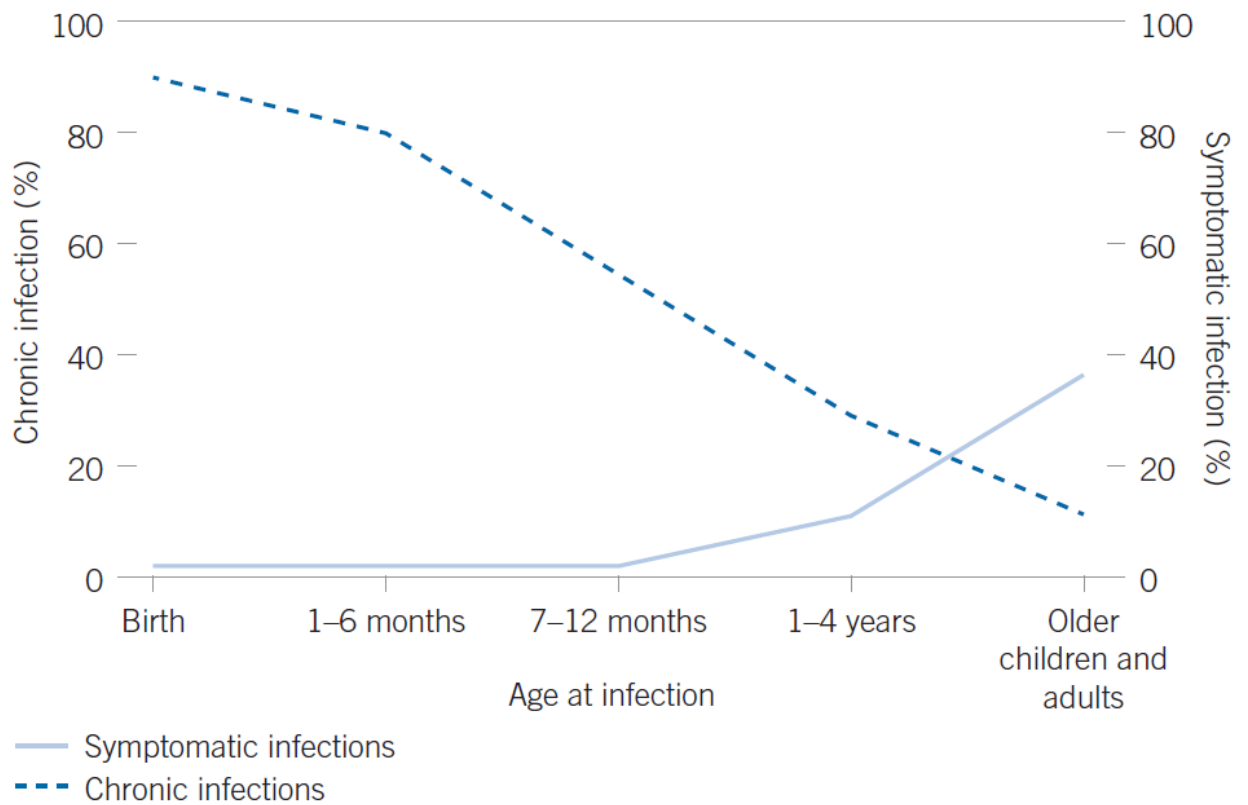
¹ Термін хронічний гепатит В (ХГВ) був використаний в настанові для позначення інфекції хронічної інфекції гепатиту В.

незалежно від наявності цирозу, зазвичай через багато років після первинного інфікування (4). Поздовжні дослідження нелікованих осіб з ХГВ показали 8–20% кумулятивного ризику розвитку цирозу впродовж п'яти років (2–6). У осіб з цирозом існує приблизно 20% щорічний ризик печінкової декомпенсації (7) і щорічна частота ГЦК, пов'язана з гепатитом, висока – в межах від <1% до 5% (7). Неліковані пацієнти з декомпенсованим цирозом мають поганий прогноз з 15–40% виживаністю на п'ятому році хвороби (5, 7, 8). Деякі особи та вірусні фактори, особливо коінфекції ВІЛ, вірусного гепатиту С або D, разом з іншими супутніми факторами, такими як вживання алкоголю, може збільшити швидкість прогресування хвороби і ризик розвитку ГЦК (2, 3, 5, 6).

Вважається, що в усьому світі 2 мільярди людей мають ознаки інфекції ВГВ в минулому або сьогодні і 240 млн є постійним носіями поверхневого антигену (HBsAg) вірусу гепатиту В (9). Вікові HBsAg серотипи помітно варіюються залежно від географічної області з високою поширеністю (>5%) на півдні від Сахари, Східній Азії, деяких частинах Балканського регіону, островах Тихого океану і басейну Амазонки Південної Америки. Поширеність нижче 2% спостерігається в таких регіонах, як Центральна Латинська Америка, Північна Америка та Західна Європа (Рисунок 3.2) (9). В цілому, майже половина світового населення живе в районах з високою ендемічністю. Оновлені оцінки ВООЗ поширеності ХВГ будуть доступні в 2015 році. Інфекція вірусу гепатиту В може представляти як HBeAg-позитивна або HBeAg-негативна хвороба. Поширеність HBeAg-негативної хвороби росте впродовж останнього десятиліття в результаті старіння населення з інфекцією вірусного гепатиту В і складає більшість випадків в деяких регіонах, в тому числі в Європі (10).

За оцінками, у світі близько 650 тисяч осіб помирають щороку від ускладнення хронічного гепатиту (11). В цілому, на ВГВ припадає близько 45% випадків ГЦК і 30% цирозу з набагато більш високою часткою в КНСД (11, 12). ГЦК є серед трьох основних причин смерті чоловіків, особливо в Південно-Східній Азії (13). В Азії і в більшості інших регіонів захворюваність на ГЦК і цироз печінки є низькою у віці до 35–40 років, але потім підвищується (12). Проте, в Африці (13), сільській місцевості західної Аляски і Амазонки захворюваність на ГЦК є також високою у інфікованих дітей та молодих дорослих чоловіків (12, 13). ВГВ також викликає значний економічний тягар з точки зору втрачених років життя від хвороби печінки в умовах високого рівня доходів, а також в КНСД і складає 5–10% трансплантацій печінки (4, 5).

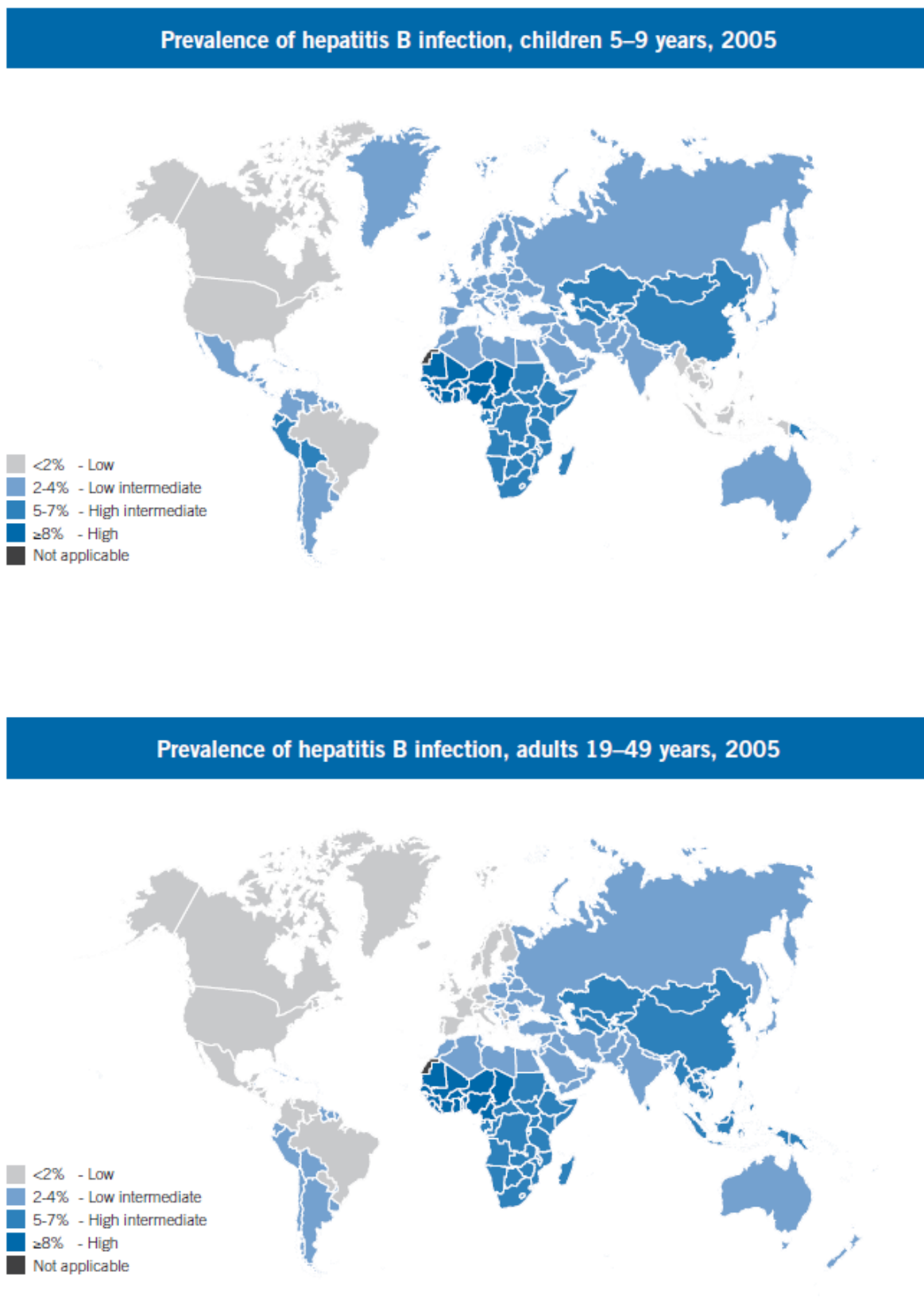
Багато країн у світі проводять щеплення проти гепатиту В, починаючи з народження або в ранньому дитинстві (15). Хоча ця стратегія була ефективною в зниженні захворюваності і поширеності ВГВ у більшості ендемічних регіонів за останні кілька десятиліть (9, 12), це не має великого впливу на показники термінальної стадії хвороби печінки або ГЦК впродовж 20–40 років після загальної імунізації немовлят.

Рисунок 3.1 Розвиток інфекції гепатиту В

3.2. Вірусологія

Вірус гепатиту В є одним з найменших вірусів, які інфікують людей, і належить до сім'ї гепаднавірусів. Це гепатотропний вірус і ураження печінки відбувається через іммуноопосередковане знищення інфікованих клітин печінки. Вірус гепатиту В також визнається онкогенним вірусом з найбільш високим ризиком розвитку ГЦК. Геном кодує HBsAg, HBcAg, вірусну полімеразу і білок HBx (16). Вірус циркулює в сироватці крові як 42-нм двохарова частинка з компонентом HBsAg зовнішньої оболонки і внутрішнім компонентом нуклеокапсиду гепатиту В основного антигену (HBcAg). ДНК ВГВ може бути виявлено в сироватці і використовується для спостереження за реплікацією вірусу. HBeAg, на відміну від HBsAg і HBcAg не з твердих частинок, а виявляється в сироватці у вигляді розчинного білка.

Рисунок 3.2 Географія поширення інфекції гепатиту В в світі



У всьому світі, принаймні, дев'ять генотипів вірусу гепатиту В (від А до І) були ідентифіковані на підставі більше, ніж 8% різниці в їх геномних послідовностях (16–18). Більш високі показники ГЦК були знайдені у осіб, інфікованих генотипами С і F (порівняно з генотипами В або D) і у інфікованих певними підтипами генотипу А, виявленими в південній Африці, хоча в Африці на південь від Сахари може грати роль вплив афлатоксину.

Противірусна терапія ефективна, і вакцина проти ВГВ захищає від усіх генотипів ВГВ. Кількість мутацій, що виникають природним чином в прекіркової області (перед'ядерні мутанти), які перешкоджають синтезу HBeAg, були виявлені у HBeAg-негативних осіб з ХГВ (19). Генотип ВГВ впливає на поширеність перед'ядерних мутацій, але функціональна роль цієї мутації при хворобі печінки неясна.

3.3. Шляхи передачі

Вірус гепатиту В поширюється переважно черезшкірним або слизовим контактом з інфікованою кров'ю та різними рідинами організму, у тому числі слиною, менструальними, вагінальними виділеннями і спермою, які є засобами передачі людьми (20). Статевий шлях передачі вірусу гепатиту В може зустрічатися особливо у нещеплених гомосексуалістів і гетеросексуалів або у осіб, які є працівниками секс-індустрії. Інфікування в дорослому віці призводить до розвитку ХГВ менше, ніж в 5% випадків. Передача вірусу може також відбуватися в результаті випадкового попадання незначної кількості крові або рідини під час медичних, хірургічних та стоматологічних процедур або від бритв суб'єктів, інфікованих через кров; використання недостатньо стерилізованих шприців та голок; внутрішньовенне і черезшкірне вживання наркотиків; татування; пірсинг і голковколювання.

Перинатальна передача: є основним шляхом передачі вірусу гепатиту В в багатьох частинах світу і є важливим чинником у підтримці резервуару інфекції в деяких регіонах, зокрема в Китаї та Південно-Східній Азії. У відсутності профілактики велика кількість матерів з вірусом, особливо HBeAg-серопозитивних, передають інфекцію своїм немовлятам на момент народження або незабаром після народження (21). Ризик перинатальної інфекції також збільшується, якщо мати має гострий гепатит в другому або третьому триместрі вагітності або протягом двох місяців з моменту пологів. Хоча вірус гепатиту В може інфікувати плід внутрішньоматково, але це буває рідко і, як правило, пов'язується з допологовою кровотечею і розривом плаценти. Ризик розвитку хронічної інфекції після перинатальної інфекції – 90% (до 6 місяців), але знижується до 20–60% у віці від 6 місяців до 5 років (21, 22) (Рис 3.1).

Горизонтальна передача, у тому числі побутова, внутрішньосімейна і особливо від дитини до дитини теж важлива. Принаймні 50% інфекцій у дітей не можуть вважатися такими, що передані від матері до дитини, і у багатьох ендемічних регіонах до введення щеплення новонароджених поширеність досягла свого піку у дітей 7–14 років (23).

3.4. Природна історія хронічного гепатиту В

Природна історія ХГВ є динамічною і складною; прогресує нелінійно через кілька відомих етапів (Таблиця 3.1). Терміни «імунотолерантна», «імуноактивна», «імуноконтрольована» і «уникання імунної відповіді» зазвичай використовується для опису цих різних фаз, але все більш і більш визнається що ці описи не повністю підтверджуються імунологічними даними (24). Фази мають різну тривалість, не обов'язково послідовні і не завжди безпосередньо пов'язані з критеріями і показаннями до противірусного лікування.

Таблиця 3 Фази хронічного гепатиту В

Фаза	Серологічний статус HBeAg	Тип	Показання до лікування
1. Імунотолерантна	HBeAg-позитивний	<ul style="list-style-type: none"> • Етап, який спостерігається у багатьох HBeAg-позитивних дітей і молодих дорослих, особливо серед тих, хто інфікований при народженні. • Високі рівні реплікації вірусу гепатиту В (ДНК ВГВ рівні >200 000 МО/мл). • Стійкий нормальний рівень АЛТ. • Мінімальна тяжкість хвороби, підтвержене гістологічно 	Лікування, як правило, не показано, але моніторинг потрібен

2. Імуноактивна (HBeAg-позитивний ² хронічний гепатит)	HBeAg-позитивний; може розвиватися анти-HBe	<ul style="list-style-type: none"> • Аномальні або періодично аномальні рівні АЛТ. • Високі рівні реплікації вірусу гепатиту В або рівні, що коливаються (рівні ДНК ВГВ >2 000 МО/мл). • Гістологічно некрозапальна активність. • Сероконверсія щодо HBeAg (поява анти-HBe) можлива з нормалізацією АЛТ, яка призводить до фази «імунного контролю» 	Лікування може бути показане
3. Неактивний ХГВ «імунного контролю» (Раніше називався неактивним носієм)	HBeAg-негативний, анти-HBe позитивний	<ul style="list-style-type: none"> • Стійкий нормальний рівень АЛТ. • Низький або такий, що не визначається тест-системами рівень ДНК ВГВ (ДНК ВГВ <2 000 МО/мл). • Ризик цирозу і ГЦК знижений. • Може розвинути HBeAg-негативна хвороба 	Лікування загалом не показане, але необхідний моніторинг щодо реактивації і ГЦК
4. «Уникнення імунної відповіді» (HBeAg-негативний ХГВ)	HBeAg-негативний з або без HBeAg- позитивності	<ul style="list-style-type: none"> • HBeAg-негативний і анти-HBe-позитивний. • Аномальний рівень АЛТ (стійко або проміжно аномальний). • Реплікації вірусу гепатиту В від помірних до високих рівнів (ДНК ВГВ >20 000 МО/мл). • Старші люди, особливо з ризиком прогресування хвороби (фіброз/цироз) 	Лікування може бути показане
5.»Реактивація» або «гострий – хронічний гепатит»	HBeAg-позитивний або негативний	<ul style="list-style-type: none"> • Може виникнути спонтанно або бути наслідком імуносупресії від хіміо- або імуносупресивної терапії, ВІЛ інфекції або трансплантації, розвитку протівірусної резистентності або відміни протівірусної терапії. • Аномальні рівні АЛТ. • Від помірно до високих рівнів реплікації вірусу гепатиту В • Сероконверсія до HBeAg-позитивності може виникнути, якщо HBeAg негативний. • Високий ризик декомпенсації при наявності цирозу 	Лікування показане
АЛТ – аланінамінотрансфераза, анти-HBe – антитіла до HBeAg, HBeAg – антиген e вірусу гепатиту В, ГЦК – гепатоцелюлярна карцинома			

Фази хронічного гепатиту В (3–7)

1. *Імунотолерантна* фаза виникає найчастіше у HBsAg-позитивних дітей і молодих людей, інфікованих у перинатальному або ранньому періоді дитинства. Вона, як правило, зберігається в молодому віці і може тривати 10–30 років після перинатальної інфекції. Як правило, виявляється сироватковий HBeAg, рівні ДНК ВГВ високі (зазвичай більше 200 000 МО/мл) і рівні аланінамінотрансферази (АЛТ) можуть бути нормальними або мінімально підвищеними. Існує мінімальне запалення печінки, немає або повільне прогресування фіброзу і низька спонтанна втрата HBeAg.
2. Далі йде HBeAg-позитивна імуноактивна фаза активного запального захворювання. Рівень АЛТ може бути аномальним або коливатися і супроводжується зниженням

² Не всі особи, після сероконверсії HBeAg входять в неактивну фазу. До 20% може прогресувати безпосередньо з HBeAg імунної активності до анти-HBe імунної фази евакуації

- рівнів ДНК ВГВ. Можуть бути симптоми гепатиту, але є більш тяжкий гістологічно підтверджений гепатит і фіброз. Ця фаза може тривати від декількох тижнів до декількох років і може призвести до успішної сероконверсії від HBeAg-позитивного стану до появи анти-HBe. Показники сероконверсії вище у тих, у кого підвищений рівень сироваткової амінотрансферази і у інфікованих генотипами D, A, F (в Азії) і B.
3. Нереплікативна або неактивна фаза – фаза імунного контролю (раніше називалася неактивна фаза носія) – слідує за успішною сероконверсією (від HBeAg-позитивного стану до появи анти-HBe), яка буває приблизно у 10–15% HBeAg-позитивних осіб на рік. Після того, як HBeAg зникає, хвороба може полегшитися з мінімальним прогресуванням фіброзу і поверненням сироваткових рівнів АЛТ до нормальних з низькими або такими, що не визначаються тест-системами рівнями ДНК ВГВ (<2 000 МО/мл). Сероконверсія щодо HBeAg в молодому віці до настання серйозної хвороби печінки дає хороший прогноз, по суті, зменшення ризику цирозу і раку печінки. Проте, у деяких осіб може з'явитися активна вірусна реплікація.
 4. На додаток до HBeAg-позитивного хронічного гепатиту активний HBeAg-негативний («мутант, уникаючий з-під імунної відповіді») хронічний гепатит зустрічається приблизно у 5–15% HBeAg-негативних, анти-HBe-позитивних осіб в неактивному стані носія (8, 25, 26). HBeAg не визначається (і виявляється анти-HBeAg) у цих людей, тому що мутації в передядерній або базальній ядерній промоторній області вірусного генома в результаті призводять до варіантів ВГВ, які не експресують HBeAg. Це представляє собою більш пізню фазу хвороби, як правило, у літніх людей, і має різний перебіг з аномальними або перемінними рівнями АЛТ і ДНК ВГВ, некрозаапальними змінами і більш швидким прогресуванням цирозу (річний показник 8–20%).
 5. Реактивація ВГВ може відбуватися спонтанно або може бути викликана хіміотерапією раку та іншими імуносупресивними методами терапії, і може призвести до фатального гострого – хронічного гепатиту і тому використовується превентивна терапія аналогами нуклеозидів (АН). *Прихована інфекція вірусу гепатиту В* (визначається яка стійка ДНК ВГВ в печінці у осіб, у яких HBsAg не виявляється в крові) може також бути реактивована в результаті тривалої хіміо- або імуносупресивної терапії. Особи з прихованою інфекцією можуть також представляти важливе джерело нових інфекцій при переливанні крові в ВГВ-ендемічних КНСД, де HBsAg використовується в якості єдиного маркера інфекції в популяції донорів. Особи, у яких зникає HBsAg і, які є негативними щодо ДНК ВГВ, але анти-HBe позитивні, можуть реактивуватися якщо будуть отримувати потужні імунодепресанти.

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

МЕТОДИ

Ці керівні принципи були розроблені групою експертів, обраних Європейським товариством дитячої гастроентерології, гепатології та харчування (ESPGHAN). Рекомендації були засновані на даних з існуючих документів, опублікованих до червня 2012 року, і, коли дані не були доступні, на особистому досвіді експертів. Дані були оцінені авторами і класифіковані як високої (А), помірної (Б), або низької (С) якості відповідно до системи оцінки, розробки та вивчення рекомендацій (GRADE) [54–56]. Сила рекомендацій (1: сильна; 2: слабка) відображає ступінь, у якому ми можемо бути впевнені, що бажані наслідки втручання переважають небажані ефекти, і ґрунтується на балансі між бажаними і небажаними ефектами, якості даних, мінливості цінностей і вподобань та вартості втручання (Таблиця 1).

КІНЦЕВІ ТОЧКИ ЛІКУВАННЯ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ВІДПОВІДНОЇ РЕАКЦІЇ

Метою анти-ВГВ терапії, як у дітей, так і у дорослих, є покращення довгострокової виживаності та якості життя, зниження ризику прогресування хвороби печінки, цирозу печінки і ГЦК.

Для всіх пацієнтів, оптимальною кінцевою точкою лікування є стійкий кліренс HBsAg, оскільки це зупиняє прогресування хвороби і знижує ризик ГЦК, однак це відбувається у меншості пацієнтів (A1) [51, 57].

Якщо серокліренс HBsAg не досягнутий, стійке пригнічення вірусної реплікації за відсутності терапії (невиявлювані рівні ДНК ВГВ при використанні чутливої полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі), пов'язаної зі стійкою анти-HBeAg сероконверсією у початково HBeAg-позитивних пацієнтів, є хорошою кінцевою точкою, пов'язаною з покращенням прогнозу, у тому числі зниженням ризику ГЦК (A1) [44]. За відсутності вірусного пригнічення поза терапією, виявлюваний рівень ДНК ВГВ при довгостроковій противірусній терапії (вірусологічна відповідь, що має місце на фоні підтримуючої терапії) є наступною кращою кінцевою точкою (A1). Зниження рівня віремії призводить до зниження запалення печінки і подальшої нормалізації рівня АЛТ, зниження ризику прогресування хвороби [2, 35, 36, 42, 43].

Відповідь на лікування може бути оцінена на біохімічних, серологічних, вірусологічних і гістологічних рівнях. У небагатьох доступних дослідженнях у дітей, для оцінки відповіді були використані кілька кінцевих точок. Для консенсусу щодо визначення реакції потрібно порівняти різні клінічні дослідження. Поточні визначення EASL (англ. The European Association for the Study of the Liver) і AASLD (англ. American Association for the Study of Liver Diseases) можуть бути адаптовані до педіатричних клінічних досліджень [6, 8]:

- Біохімічна відповідь: нормалізація рівня АЛТ, що відображає зниження індексу гістологічної активності. Однак, рівень АЛТ, є складним для оцінки параметром, оскільки він може значно коливатися протягом довгого часу і може залишатися підвищеним до 6–12 місяців після сероконверсії. Тому необхідно проводити моніторинг рівнів АЛТ кожні 3 місяці впродовж першого року після лікування (C1) і кожні 6 місяців впродовж другого року після лікування (C2).
- Серологічна відповідь на HBeAg визначається як втрата HBeAg і сероконверсії до анти-HBeAg (тільки у HBeAg-позитивних пацієнтів); серологічна відповідь на HBsAg визначається як втрата HBsAg і синтез анти-HBsAg (дієво для всіх хворих на хронічний гепатит В).
- Вірусологічна відповідь (ВВ): виявлювані рівні ДНК ВГВ (визначається чутливим ПЛР) через 3–6 місяців лікування пацієнтів на НА-терапії, або ДНК ВГВ <2 000 МО/мл через 6 місяців і в кінці лікування у пацієнтів на ІФН-лікуванні.
- Повна відповідь: вірусологічну відповідь поза терапією пов'язують з втратою HBsAg, стійкою в довгостроковий період часу.
- Стійка вірусологічна відповідь (СВВ): вірусологічна відповідь, що зберігається принаймні протягом 12 місяців після припинення лікування.
- Підтримуюча вірусологічна відповідь: невизначуваний рівень ДНК HBV при довгостроковій противірусній терапії.
- Часткова вірусологічна відповідь: зниження ДНК ВГВ більш ніж на 1 log₁₀ МО/мл, але виявлюваний рівень ДНК ВГВ після, щонайменше, 6-ти місяців лікування НА.
- Первинна відсутність відповіді: зменшення менш ніж на 1 log₁₀ МО/мл концентрації ДНК ВГВ від вихідного рівня через 3 місяці терапії.
- Вірусологічний прорив: підвищення рівня ДНК ВГВ більш ніж на 1 log₁₀ МО/мл під час терапії, як правило, викликано поганим дотриманням лікування або появою стійких до лікарських засобів мутацій ВГВ.

- Гістологічна оцінка некрозапальної активності не використовується як критерій для оцінки відповіді на лікування в педіатричних дослідженнях.

Таблиця 1. Класифікація даних і рекомендацій відповідно до системи GRADE [54].

РІВЕНЬ РЕКОМЕНДАЦІЇ			
	<i>Значення для клініцистів</i>	<i>Значення для пацієнтів</i>	<i>Значення</i>
Сильна рекомендація	Більшість пацієнтів повинні отримувати рекомендацію	Більшість інформованих пацієнтів будуть обирати рекомендацію	1
Слабка рекомендація	Різні варіанти будуть доречні для різних пацієнтів	Вибір пацієнтів буде змінюватись в залежності від їх цінностей та вподобань	2
РІВЕНЬ ДОКАЗОВОСТІ			
	<i>Визначення</i>	<i>Тип даних</i>	<i>Значення</i>
Висока якість	Ми твердо впевнені, що істинний ефект буде близьким до прогнозованого	Рандомізовані контрольовані дослідження (РКД)	A
Помірна якість	Ми частково впевнені в оціненому ефекті: істинний ефект, імовірно, буде близьким до прогнозованого, але існує можливість, що він буде істотно відрізнятись	Рандомізовані контрольовані дослідження з ризиком систематичної помилки, високої якості обсерваційні дослідження	B
Низька якість	Наша впевненість в прогнозі ефекту обмежена: істинний ефект може істотно відрізнятись від прогнозованого	Обсерваційні дослідження, опис випадків, думки експертів	C

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

Таблиця 2.1 Категорії якості доказів GRADE (4-10)

Рівень доказів	Обґрунтування
Високий	Подальше дослідження навряд чи дуже змінить нашу впевненість у оцінці ефекту.
Помірний	Подальші дослідження, ймовірно, матимуть неабиякий вплив на нашу впевненість у ефекті.
Низький	Подальші дослідження, швидше за все, оцінять ефект і швидше за все, щоб змінити оцінку.
Дуже низький	Будь оцінка ефекту дуже невизначеним.

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

4.3.5 Оцінка якості доказів за результатами

Докази щодо результатів з включених РКД та відповідних обсерваційних досліджень оцінювались і представлялись з використанням інструменту «Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation» (GRADE), розробленого міжнародною робочою групою GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org/>). Програмне забезпечення (GRADEpro), розроблене робочою групою GRADE, було використане для оцінки якості доказів для кожного результату з урахуванням факторів якості окремих досліджень та результатів

метааналізу. Результати були представлені в профілях GRADE («таблиці GRADE»), які складаються з двох суміжних секцій: таблиця «Клінічні/економічні характеристики дослідження» включає детальну інформацію про оцінку якості, а таблиця «Резюме клінічних/економічних доказів» включає зведені дані й абсолютні виміри ефекту втручання і резюме якості доказів для цього результату. У цій таблиці стовпчики втручання і контролю показують зведені показники і виміри дисперсії (наприклад, середнє і стандартне відхилення або середній діапазон) для тривалих результатів і частоти подій (n/N: сума пацієнтів з досліджень з подіями, поділена на суму тих, хто завершив лікування) для бінарних результатів. Відхилення в повідомленнях або публікаціях були враховані при оцінці якості і включені в таблицю клінічних характеристик дослідження (графік понад 4 досліджень).

Докази для кожного результату були розглянуті окремо для елементів якості, перерахованих і визначених в таблиці 1, і класифіковані з використанням рівнів якості, перерахованих в таблиці 2, Основні критерії, що розглядаються в класифікації цих елементів, обговорюються нижче (див. клас доказів). Примітки були використані для опису причин класифікувати елемент якості як такий, що має серйозні або дуже серйозні проблеми. Класи кожного компонента були поєднані, щоб отримати загальну оцінку для кожного результату.

Таблиця 1: Опис елементів якості в GRADE для інтервенційних досліджень

Елемент якості	Опис
Ризик систематичної помилки (Обмеження дослідження)	Обмеження в дизайні та імплементації дослідження можуть зсунути ефект лікування. Високий ризик відхилення більшості доказів знижує впевненість при оцінці ефекту
Невідповідність	Невідповідність – це неоднорідність результатів, яку неможливо пояснити
Опосередкованість	Опосередкованість відноситься до відмінностей в популяції дослідження, втручанні, компараторі і результатах між наявними доказами і питанням огляду або зробленою рекомендацією, наприклад, що оцінка ефекту змінюється
Відсутність кучності даних розподілу (ВКДР)	Результати не будуть кучними, коли дослідження включають відносно мало пацієнтів і кілька подій. Це є причиною широких ДІ навколо значення ефекту. Результати не будуть кучними, якщо ДІ включає в себе клінічно важливе порогове значення
Систематична помилка через публікацію	Систематична помилка через публікацію – це систематична недооцінка або завищена оцінка корисних чи шкідливих ефектів за рахунок вибіркової публікації досліджень

Таблиця 2: Елементи рівнів якості в GRADE

Рівень	Опис
Немає	Немає серйозних проблем з доказами
Серйозний	Питання досить серйозні, щоб знизити підсумкові докази на один рівень
Дуже серйозний	Питання досить серйозні, щоб знизити підсумкові докази на два рівня

Таблиця 3: Загальна якість доказів результатів у GRADE

Рівень	Опис
Високий	Подальші дослідження дуже малоімовірно змінять нашу впевненість в оцінці ефекту
Помірний	Подальші дослідження, імовірно, зроблять значний вплив на нашу впевненість в оцінці ефекту і можуть змінити оцінку
Низький	Подальші дослідження, швидше за все, мають важливий вплив на нашу впевненість в оцінці ефекту та, імовірно, змінять оцінку
Дуже низький	Будь-яка оцінка ефекту дуже невизначена

4.3.6 Класифікація якості клінічних доказів

Після об'єднання результатів була розглянута загальна якість доказів з кожного результату. Наступна процедура була прийнята при використанні GRADE:

7. На основі дизайну дослідження був прийнятий рейтинг якості: РКД відповідають ВИСОКІЙ якості, обсерваційні – НИЗЬКІЙ і неконтрольована серія випадків – НИЗЬКІЙ якості.

8. Рейтинг був знижений щодо зазначених критеріїв: ризик відхилення (обмеження дослідження), неузгодженість, опосередкованість, ВКДР і помилки публікації. Ці критерії докладно описані нижче. Рейтинги доказів з обсерваційних досліджень (які раніше не були знижені) були підвищені, якщо існували: велика величина ефекту, градієнт доза-відповідь і якщо правдоподібне поєднання зменшить продемонстрований ефект або покаже помилковий ефект, коли результати не показали ніякого ефекту. Вважалося, що кожен розглянутий елемент якості, який мав «серйозний» або «дуже серйозний» ризик відхилення, був оцінений 1 або 2, відповідно.

9. Позначки зниження/підвищення потім сумувалися і загальний рейтинг оцінки якості переглядався. Наприклад, всі РКД починалися як ВИСОКА якість і загальна якість стала СЕРЕДНЬОЮ, НИЗЬКОЮ або ДУЖЕ НИЗЬКОЮ, якщо 1, 2 або 3 пункти були відняті відповідно.

10. Причини, використовувані для зниження, були вказані у примітках.

Деталі критеріїв, які використовуються для кожного з основних елементів якості, обговорюються в наступних розділах.

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

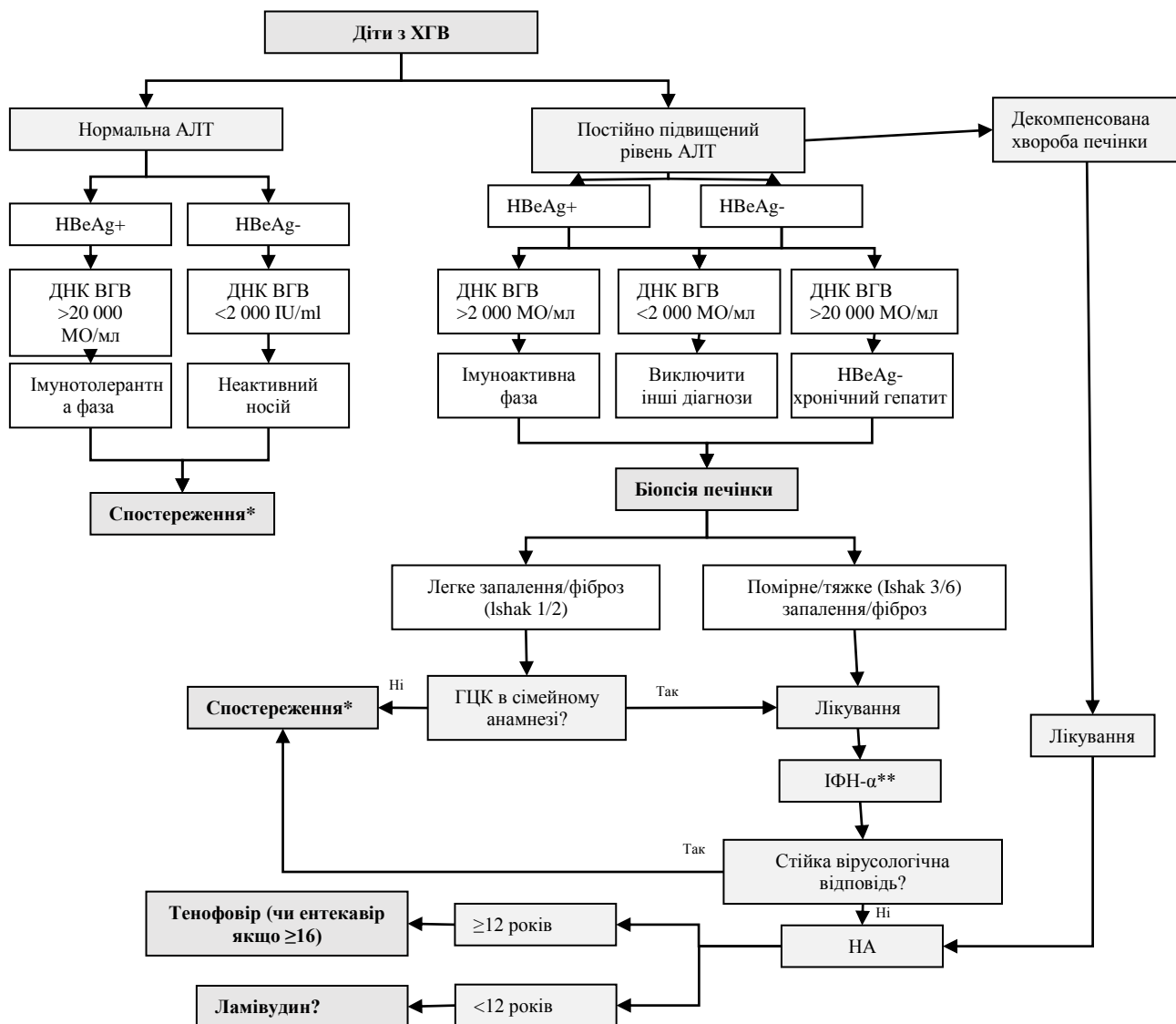
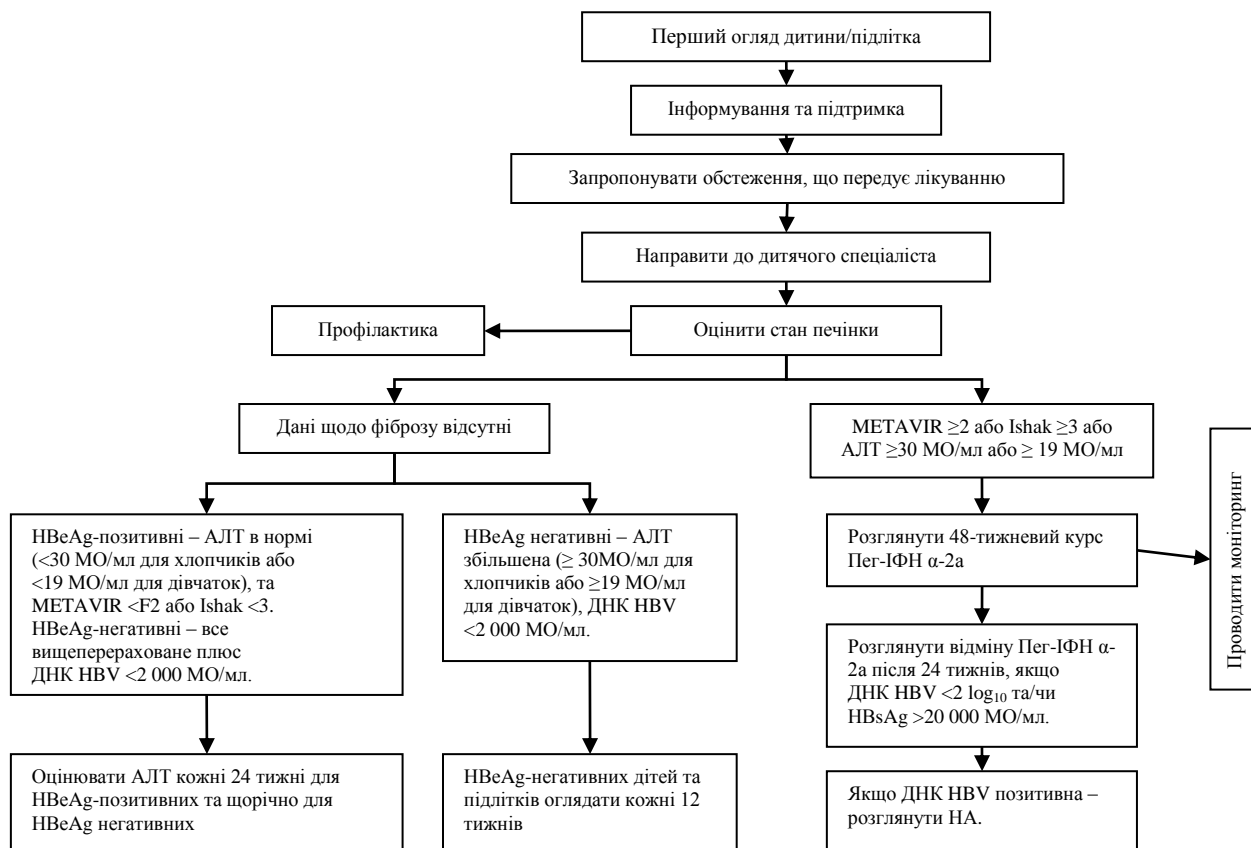


Рис.1. Алгоритм лікування для педіатричних пацієнтів з ХГВ (модифікація [1]).

*Рекомендація валідна до моменту появи результатів досліджень, які на даний час тривають, щодо лікування імунотолерантних дітей. **Цілковімовірно, що Пег-ІФН замінить ІФН-а, як препарат першої лінії при ХГВ, як тільки будуть доступні результати поточних клінічних досліджень.

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

Ведення дітей та підлітків з ХГВ



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

КОГО І КОЛИ ЛІКУВАТИ

При прийнятті рішення щодо лікування необхідно враховувати легкий перебіг хвороби в дитячому віці, ризик прогресування захворювання в більш пізньому віці, розвиток тяжких ускладнень у деяких дітей з невиявленою хворобою, ефективність поточних противірусних препаратів, їх побічні ефекти, і обмежене число препаратів, дозволених до застосування в цій віковій групі. Алгоритм лікування зображений на рис. 1.

Необхідність лікування має бути перевірена при кожному наступному візиті, щоб почати лікування противірусними препаратами при перших ознаках ушкодження печінки (C2). Діти з ХГВ повинні проходити медичний огляд і вимірювання рівня сироваткової АЛТ і HBeAg/ анти-HBeAg кожні 6 місяців (C1). У HBeAg-позитивних пацієнтів з постійно підвищеним рівнем АЛТ, їх рівні повинні контролюватися кожні 3 місяці протягом не менше одного року (B1). У HBeAg-негативних пацієнтів, АЛТ і рівні ДНК ВГВ слід вимірювати кожні 4 місяці протягом першого року, щоб виключити HBeAg-негативний гепатит. Після підтвердження статусу неактивного носія (нормальна АЛТ і ДНК ВГВ <2 000 МО/мл), пацієнти повинні контролюватися кожні 6 місяців (B1). Загальний аналіз крові і функціональні проби печінки слід проводити щорічно (C1). Спостереження за ГЦК за допомогою УЗД печінки повинно проводитися кожні 6–12 місяців, залежно від стадії фіброзу [190]. Незважаючи на широке використання α -фетопротеїну (АФП), за останніми даними, недостатньо чутливий і специфічний для ефективного спостереження [191, 192]. Термін подальшого спостереження виправданий навіть для неактивних носіїв через ризик розвитку цирозу, ГЦК і реактивації ВГВ-інфекції, з серореверсією в HBeAg-позитивний статус або прогресуванням в HBeAg-негативний гепатит (C1) [49, 58].

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

Верхня межа норми (ВМН) для рівнів АЛТ в педіатричному віці ще не встановлена, рекомендується розглядати противірусну терапію, якщо рівень АЛТ більш ніж в 1,5 рази більше лабораторної ВМН або більше 60 МО/л (значення використовується як критерій включення в трьох найбільших дослідженнях у дітей [59–61]), залежно від того, яке із значень нижче (C2) [9]. Пацієнти з більш низьким рівнем трансаміназ мають менше шансів для досягнення серологічної реакції [59, 60]. Більш низький пороговий рівень у великих педіатричних когорт може бути використаний у подальших дослідженнях, щоб уникнути недооцінки ушкодження печінки, але такий підхід може призвести до зниження загального рівня серологічної відповіді і збільшення потреби в тривалій терапії хворих зі вірусологічною відповіддю, що має місце на фоні підтримуючої терапії, під дією противірусних препаратів [62].

Слід розглядати противірусні препарати для дітей з підвищеними рівнями АЛТ протягом принаймні 6 місяців (12 місяців, у HBeAg-негативних пацієнтів), щоб уникнути лікування пацієнтів, у яких відбувається спонтанна сероконверсія (C1).

При високому рівні АЛТ, важлива оцінка рівня ДНК ВГВ в сироватці крові, оскільки високі показники ДНК ВГВ вимагатимуть противірусного лікування, в той час як низькі рівні слід досліджувати додатково щоб виключити інші причини захворювання печінки. Однак, граничний показник ДНК ВГВ ще не був визначений для дітей. Оскільки швидкість реплікації ВГВ у молодих пацієнтів вища, ніж у дорослих, деякі автори використовують показник 20 000 МО/мл [7, 63]. Тим не менш, низькі значення були пов'язані з прогресуючою хворобою печінки у дорослих, і всі керівні принципи для лікування дорослих

пацієнтів використовують 2 000 МО/мл як більш надійний граничний показник [6, 8]. Судячи з усього, цей показник підходить також і для дітей (С1).

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

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

Протівірусне лікування з НА повинно бути розпочато у ВГВ-інфікованих дітей, які перенесли трансплантацію печінки, або у реципієнтів трансплантатів від анти-НВсAg-позитивних донорів для запобігання або лікування рецидивуючої інфекції ВГВ (С1). Профілактична анти-ВГВ терапія також повинна бути почата у НВсAg-позитивних пацієнтів, які отримуватимуть імуносупресію або цитотоксичне лікування, оскільки вона знижує ризик захворюваності та летальності, пов'язаної з реактивацією ВГВ (В1) [65]. Діти з цирозом печінки; гломерулонефритом, пов'язаним з ВГВ; або коінфекцією ВГД, ВГС та ВІЛ, мають підвищений ризик швидкого прогресування хвороби печінки. Лікування може принести користь таким пацієнтам, навіть якщо рівні АЛТ, ДНК ВГВ, і гістологія печінки не відповідають критеріям, перерахованим вище (С2).

Якщо за допомогою протівірусного лікування вдалося досягти повного контролю над кількістю вірусів (тобто, анти-НВсAg-сероконверсія), оптимальним буде лікування дітей, стійких до ВГВ, щоб домогтися продукції нейтралізуючих антитіл до настання ускладнень. Було з'ясовано, що діти, у яких спостерігається нормальний або помірно підвищений рівень АЛТ і високе вірусне навантаження, не реагують на ізольоване лікування інтерфероном [59, 60, 66–68] і не є хорошими кандидатами для поточної терапії НА через ризик розвитку протівірусної резистентності [69]. Пілотне відкрите дослідження в невеликій когорті дітей, які добре переносять лікування, показало багатообіцяючі результати з комбінованим протоколом, при якому 8 тижнів лікування ЛАМ для зниження вірусного навантаження супроводжувалися 44 тижнями комбінації ЛАМ і ІФН-лікування [70]. На основі цього дослідження, два контрольовані дослідження у дітей, що добре переносять лікування, в даний час проводяться у Великій Британії (ЛАМ /Пег-ІФН- α) і в США (ЕТВ/Пег-ІФН- α) [71, 72]. До того, як результати цих досліджень стануть доступними, діти в імунологічній стадії не повинні піддаватися лікуванню, але повинні контролюватися, і лікуватися тільки якщо підвищення рівня АЛТ показує імунну активацію (А1).

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

Діти і молоді люди із хворобою печінки на фоні ХГВ

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

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

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

За цих причин рекомендації щодо проведення біопсії для дітей і молодих людей передбачають розглядати біопсію печінки з метою оцінки стану печінки у тих, хто має рівні ДНК ВГВ >2000 МО/мл і підвищений рівень АЛТ. Цілком імовірно, що групу, якій буде запропонована біопсія, будуть складати пацієнти, які мають ці показники при первинному огляді, але рекомендації все ще дозволяють проведення біопсії печінки для інших молодих людей з цими показниками на розсуд лікаря. Відповідні рекомендації по лікуванню зазначають, що лікування може бути розпочато на основі або даних фіброзу за результатами біопсії (зазвичай для нових пацієнтів), або більш просто на підставі підвищеного рівня АЛТ при наявності віремії за результатами двох обстежень, в якості міри прогресування хвороби (як правило, в існуючих пацієнтів). Рекомендації щодо лікування, таким чином, охоплюють більш ніж один тип пацієнтів. Звичайна практика буде застосовуватись для дуже маленьких дітей, яким біопсія печінки виконується під загальною анестезією.

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

ЕФЕКТИВНІСТЬ ДОСТУПНИХ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ

Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (США) (FDA) схвалило п'ять ліків для лікування дітей з ХГВ: ІФН- α , ЛАМ, адефовір (АДВ), ЕТВ і, нещодавно, ТД. ІФН- α може бути використаний у дітей старших 12 місяців, ЛАМ – починаючи з 3-річного віку, АДВ і ТД – у дітей віком від 12 років і старше, а ЕТВ – починаючи з 16-річного віку. Кожен з цих методів лікування має свої переваги і недоліки (таблиця 2). Відсоток відповіді і побічні ефекти зведені на рис. 2 і в таблиці 3. Поки що жоден з цих препаратів не був схвалений Європейським Медичним Агентством (ЕМА) для лікування дітей.

Коментар робочої групи: З 28.01.2013 FDA схвалило телбівудін для лікування ВГВ у осіб старше 16 років. З 20.03.2014 FDA рекомендує ентекавір для лікування ВГВ у дітей з 2-річного віку, з вагою понад 10 кг.

На час створення цієї Адаптованої клінічної настанови в світі доступними для лікування ХГВ у дітей є 6 препаратів: ІФН- α – з 12-місячного віку, ламівудин – з 3-х років, адефовір та тенофовір – з 12-ти років, телбівудин – з 16 років, ентекавір – з 2-х років. Закінчується клінічне дослідження з застосування Пег-ІФН- α у дітей з 3-х років.

В Україні станом на 10 березня 2016 року ентекавір (АТС-код: J05AF08) та адефовіру діпівоксил (АТС-код: J05AF08) не зареєстровані; зареєстровані препарати ламівудину (АТС-код: J05AF05) не рекомендовані для лікування дітей з ВГВ; зареєстровані препарати тенофовіру дизопроксилу (АТС-код: J05AF07) не показані для лікування дітей з

ВГВ; зареєстровані препарати телбівудину (АТС-код: J05AF11) не рекомендовані для лікування дітей з ВГВ.

Застосування ламівудину, препарату з низьким бар'єром резистентності, для лікування ХГВ у дітей, не рекомендовано ВООЗ. Лікування ламівудином в вигляді монотерапії у дітей може вплинути на подальші варіанти лікування і мати невідомі несприятливі ефекти. В показаннях для застосування цього препарату виключені діти з ХГВ. Рішення про призначення терапії повинно прийматись з дотриманням відповідних професійних настанов з повною відповідальністю за прийняте рішення. Інформована згода батьків (опікунів) має бути отримана і задокументована.

ПРОГНОСТИЧНІ ФАКТОРИ ВІДПОВІДІ

Кілька основних прогностичних факторів відповіді під час лікування були визначені для дітей, які отримували ІФН- α і ЛАМ, в той час як даних про педіатричне застосування інших НА немає.

У НВеАg-позитивних пацієнтів змовірність реакції на ІФН- α пов'язана з низьким рівнем ДНК ВГВ і підвищеним рівнем АЛТ (більш ніж у два рази більше ВМН) до початку лікування, молодшим віком і жіночою статтю (**A1**) [59, 91–93]. Підвищені рівні АЛТ на початку дослідження пов'язані з більш високим довгостроковим рівнем сероконверсії після лікування (**B2**) [74]. Рання відповідь на ІФН- α найчастіше призводить швидше до втрати НВеАg, ніж до пізньої відповіді або її відсутності (**C2**) [73]. Було виявлено, що дорослі з вірусом генотипів А і В краще реагують на лікування ІФН- α , ніж пацієнти з вірусом генотипів D і С [15, 94–96]. У ході педіатричних досліджень до теперішнього часу не досліджувався вплив генотипу на відповідь на противірусну терапію, і визначення генотипу до лікування в даний час не рекомендується (**C2**), при призначенні дітям лікування і для прогнозування відповіді було виявлено. Зниження сироваткових рівнів НВеАg після перших 3 місяців лікування пророкує стійку вірусологічну відповідь і втрату НВеАg у дорослих, які отримували Пег-ІФН, але дані про дітей, які отримували ІФН- α , відсутні [97–99].

Імовірність реакції на ЛАМ більша у дітей з високим рівнем АЛТ (принаймні, в два рази вище ВМН) і високим гістологічним індексом активності на початку дослідження (**A1**) [60, 75]. У дорослих пацієнтів, ті ж самі параметри, а також низький рівень ДНК ВГВ ($<2 \times 10^8$ МО/мл), прогнозують відповідь на всі НА (**A1**) [85, 90, 100, 101]. Істотної різниці у відповідях на НА серед різних генотипів не виявлено (**A1**) [102, 103]. У дорослих, ВВ на 24 тижень лікування ЛАМ або телбівудином (48 тижень лікування з АДВ) пов'язана з підвищеними шансами НВеАg сероконверсії, підтримуючою вірусологічною відповіддю і зменшенням випадків резистентності (**B1**) [90, 104–106]. Зниження рівня НВеАg в сироватці в процесі лікування НА прогнозує сероконверсію в НВеАg або втрату НВеАg (**C2**) [107–109].

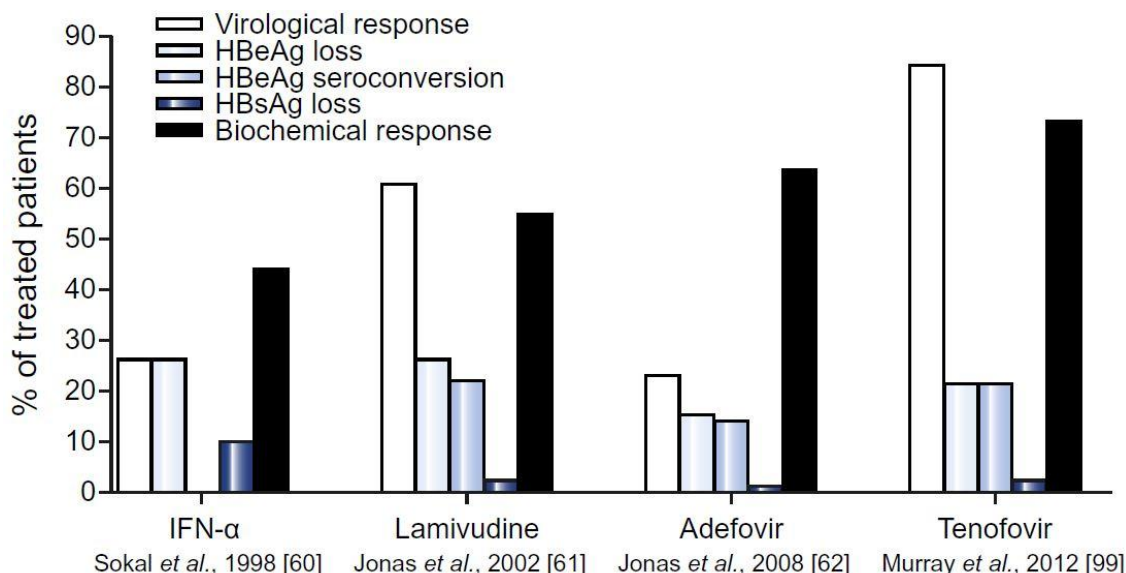


Рис.2. Відповідь на лікування в даний час дозволеними для дітей протівірусними препаратами: рівні вірусологічної (білі стовпчики), серологічної (зниження HBeAg: блакитні смужки; сероконверсія HBeAg: сині смуги, втрата HBsAg: темно-сині смуги) і біохімічної (чорні смуги) відповідей у педіатричних клінічних дослідженнях. ЕТВ поки не був включений, тому дослідження за участю дітей не проводилися.

Таблиця 2. Доступні методи лікування ХГВ у дітей.

Лікування	Дозвіл	Доза	Тривалість	Переваги	Недоліки
ІФН-α	≥12 міс.	5-10 млн. одиниць/м ² підшкірно три рази на тиждень	6 міс.	<ul style="list-style-type: none"> • Немає стійкості • Дозволено для маленьких дітей • Коротке лікування 	<ul style="list-style-type: none"> • Побічні ефекти • Парентеральне введення • Не застосовується при декомпенсованому цирозі або після трансплантації
ЛАМ	≥3 років	3 мг/кг перорально один раз на день (максимум 100 мг/день)	≥1 року	<ul style="list-style-type: none"> • Мало побічних ефектів • Пероральне введення • Можна використовувати в 3-му триместрі вагітності 	<ul style="list-style-type: none"> • Високий рівень стійкості (збільшується з часом)
АДВ	≥12 років	10 мг щодня	≥1 рік (+ 6 міс. після сероконверсії)	<ul style="list-style-type: none"> • Частково ефективний у пацієнтів зі стійкістю до ЛАМ • Пероральне введення 	<ul style="list-style-type: none"> • Не дозволений для дітей молодших 12 років • Високий рівень стійкості (збільшується з часом)
ЕТВ	≥16 років + фаза III (2–17 років)	0,5 мг всередину один раз на день (1 мг/день у пацієнтів зі стійкістю до ЛАМ)	≥1 рік (+ 6 міс. після сероконверсії)	<ul style="list-style-type: none"> • Низький рівень стійкості • Пероральне введення 	<ul style="list-style-type: none"> • Не дозволений дітям молодшим 16 років

Лікування	Дозвіл	Доза	Тривалість	Переваги	Недоліки
ТД	≥12 років	300 мг щодня	≥1 року	<ul style="list-style-type: none"> • Високий рівень відповіді • Стійкості не виявлено • Мало побічних ефектів • Пероральне введення • Можна використовувати в 3-му триместрі вагітності 	<ul style="list-style-type: none"> • Не дозволений для дітей молодших 12 років • Зниження мінеральної щільності у дітей
Пег-ІФН-α	фаза III (2–18 років)	180 мкг/тиждень	6 міс.	<ul style="list-style-type: none"> • Немає стійкості • Щотижневий прийом • Коротке лікування 	<ul style="list-style-type: none"> • Побічні ефекти • Парентеральне введення • Не застосовується при декомпенсованому цирозі або після трансплантацій
Телбівудин	Фаза I (2–18 років)	600 мг всередину щоденно	≥1 року	<ul style="list-style-type: none"> • Мало побічних ефектів • Пероральне введення • Можна використовувати в 3-му триместрі вагітності 	<ul style="list-style-type: none"> • Високий рівень стійкості

Таблиця 3. Ефективність та безпека лікування хронічного гепатиту В [82,83,86,188]. (Див. посилання нижче для отримання додаткової інформації.)

Лікування	Дослідження	Діти/Дорослі	Тип	Пацієнти лік./контр.) Тривалість (№ -	ВВ лік./контроль (значення Р) %	Серологічна відповідь			Стойкість %	ГВ лік./Контроль (значення Р) %	Більш часті побічні ефекти (% лік./контр.)
						% втрати сероконверсія/	НВе/ НВе	Значення Р			
						Лікування	Конт- роль				
ІФН-α	Sokal [60] 1998	Д	ВД РКД (порівняно з ЧПС)	НВеAg+; АЛТ>1,5×(70/74) -24 тиждень	26/11 (0,029)	72/-/10	-/-/1	-/-/0,03	-		Грипоподібні симптоми (100/0), поведінкові порушення (40/4), нудота/блювання (40/8), діарея (46/16), нейтропенія (19/5), алопеція (17/0)
	Wong [112] 1993	Дор	Метааналіз	НВеAg+ (498/339)	37/17 (-)	33/-/8	12/-/2	0,0001/-/0,001	-		Грипоподібні симптоми, лейкопенія і тромбоцитопенія, депресія, алопеція. Зниження дози на 20%, припинення на 5%
Пег-ІФН-α	Lau [103] 2005	Дор	ЧПС РКД (порівняно з ЛАМ)	НВеAg +; АЛТ>1×(271/272) -48 тижд.	25/40 (-)	30/27/3	22/20/0	-	-	149/51 (-)	Гіпертермія (49/4), втома (40/14), головний біль (28/10), міалгія (26/3), алопеція (20/2), анорексія (15/2), свербіж (10/2), біль у суглобах (9/3), депресія (5/1), підвищення АЛТ, нейтропенія, тромбоцитопенія
	Janssen [104] 2005	Дор	ПС РКД (порівняно з Пег-ІФН+ЛАМ)	НВеAg+; АЛТ>2×(118/114) -52 тижд.	10/33 (<0,0001)	29/22/5	44/25/7	0,01/0,52/0,54	-	122/33 (-)	Грипоподібні симптоми (62/74), втома (43/42), головний біль (40/45), міалгія (30/32), алопеція (19/27), анорексія (16/16), артралгія (16/15), депресія (21/22), нейтропенія (21/26), тромбоцитопенія (13/11)
ЛАМ	Jonas [61] 2002	Д	ВД РКД (порівняно з ЧПС)	НВеAg+; АЛТ>1,3×(191/95) -52 тижд.	23/13 (0,04)	26/22/2	15/13/0	0,03/0,06/-	19		Несприятливі ефекти однакові у дітей, які отримували і не отримували лікування
	Sokal [81] 2006	Д	Розширене ВД	НВеAg+; АЛТ>1,3×, ЛАМ 52 тижд.	28/-	-/25/2	-	-	64		ЛОР інфекції (37), головний біль (19), болі в животі (14), нудота/ блювання (13), дискомфорт у животі (4/7), висипання (6/8), діарея (6/6)
	Dienstag [210] 1999	Дор	ВД РКД (порівняно з ЧПС)	НВеAg+; АЛТ>1,3×(66/71) -52 тижд.	44/16 (<0,001)	32/17/2	11/6/0	0,003/0,04/-	32		Нездужання/втома (19/20), нудота/блювання (9/15), головний біль (9/8), дискомфорт у животі (4/7), висипання (6/8), діарея (6/6)
Адефовір дипівоксил	Jonas [62] 2008	Д	ВД РКД (порівняно з ЧПС)	НВеAg+; АЛТ>1,5×(115/58) -48 тижд.	11/2 (-)	17/16/-	5/5/-	-/0,051/-	0		Невелике зростання креатинінази (22/26), невелике зростання креатиніну (16/11), важке печінкове загострення (3/0)

Лікування	Дослідження	Діти/Дорослі	Тип	Пацієнти лік./контр.) Тривалість (№ -	ВВ лік./контроль % (значення P)	Серологічна відповідь НВе/ НВе			Стойкість %	ГВ лік./Контроль % (значення P)	Більш часті побічні ефекти (% лік./контр.)
						втрата сероконверсія/ втрата HBs	Лікування	Конт- роль			
	Jonas 2012 [89]	Д	Розширене ВД	НВеAg+; АДВ 52 тижд. (108) -240 тижд.	35/-	-	-	-	0,9		Тяжке печінкове загострення (3), розлади настрою (2), затримка росту
	Marcellin 2003 [120]	Дор	ВД РКД (порівняно з ЧПС)	НВеAg+; АЛТ>1,2× (172/170) -48 тижд.	21/0 (<0,001)	24/12/-	11/6/-	<0,001/0,049/-	0		Грипоподібні симптоми (16/19), головний біль (25/22), болі в животі (18/19), нудота (10/14), діарея (13/8), збільшення АЛТ >10× (10/19)
	Marcellin 2008 [90]	Дор	Розширене ВД	НВеAg+; АДВ 2 роки (171) -240 тижд.	39/-	58/48/2	-	-	20		Астенія (18), головний біль (14), болі в животі (11), анорексія (6), нудота (6), діарея (6), зростання АЛТ (18), зростання креатиніну (8)
ЕТВ	Chang 2006 [91]	Дор	ПС РКД (порівняно з ЛАМ)	НВеAg+; АЛТ>1,3× (354/355)- 48 тиж.	67/36 (<0.001)	22/21/2	20/18/1	0,45/0,33/0,52	0	К72/62 (0,0009) 17/-	Збільшення АЛТ (10/17), загострення після лікування (2/12)
	Chang 2010 [197]	Дор	Розширене ВД	НВеAg+, АЛТ >1.3× (94)- 240 тижд.	94/-	31/-/5	-	-	0,7	-	Інфекції верхніх дихальних шляхів (31), головний біль (21), діарея (16), біль в животі (10), різкий пійом АЛТ (0.7), збільшення АЛТ (1), абсцес печінки (1)
	Chang 2010 [198]	Дор	Розширене ВД	НВеAg+/-; АЛТ >1.3× (57)- 6 р.	100/-	55/33/0	-	-	1,2	К96/- 158/-	-
Тенофовіру дизопроксилу фумарат	Murray 2012 [99]	Д	ПС РКД (порівняно плацебо)	НВеAg+/-; АЛТ >2× (51/50)- 72 тижд.	89/0 (<0.001)	21/-/2	15/-/0	ст.нез./-/ ст.нез.	0	-	Головний біль (4/15), інфекції верхніх дихальних шляхів (10/13), акне (19/4), Біль в животі (6/13), підвищення АЛТ (6/22), >4% зменшення мінеральної щільності кісток (6/4)
	Marcellin 2008 [97]	Дор	ПС РКД (порівняно АДФ)	НВеAg+; АЛТ >2×, 12-18 р., (176/90)-48 тижд.	76/13 (<0.001)	-/21/3	-/18/0	-/0,36/0,02	0	К 78/71 (ст.нез.)	Головний біль (13/14), назофарингіт (10/11), нудота (9/3), втомлюваність (8/7), діарея (7/5), різкий пійом АЛТ (1/2), збільшення АЛТ (3/1), збільшення рівня креатиніну (0/1)

Лікування	Дослідження	Діти/Дорослі	Тип	Пацієнти лік./контр.) Тривалість	(№ лік./контроль (значення Р))	ВВ %	Серологічна відповідь			Стойкість %	ГВ лік./Контроль (значення Р)	% Більш часті побічні ефекти (лік./контр.)
							% втрати сероконверсія/ втрата HBe	НВе/ НВе	Значення Р			
							Лікування	Конт- роль	Значення Р			
	Marcellin 2013 [196]	Дор	Розширене ВД	HBeAg+; ТД 48 тижд., (266)- 240 тижд.	65/- ^b	49/40/10	-	-	-	198/-	Serious adverse events (2%: збільшення АЛТ, остеопороз, остеопенія, легкий ступінь ниркової недостатності, гострий панкреатит, збільшення рівня лактатдегідрогенази), збільшення креатініну (1)	
	Gordon 2013 [195]	Дор	Розширене ВД	HBeAg+/-; ТД 48 тижд., (489)- 240 тижд.	98/- ^a	55/45/10	-	-	0	-		
Телбівудин	Liaw 2009 [108]	Дор	ПС РКД (порівняно з ЛАМ)	HBeAg+, АЛТ >1,3× (458/463)- 104 тижд.	56/39 (<0,001)	35/30/1	29/25/1	0,06/0,1/0,99	25	-	Збільшення креатинкінази (13/4), збільшення АЛТ (6/12), гострий пійом АЛТ (2/5), інфекції верхніх дихальних шляхів (18/16), втомлюваність (13/12), головний біль (12/13), діарея (7/6)	
	Wurstorn 2010 [126]	Дор	Розширене ВД	HBeAg+; АЛТ >1,3 (205)-3 р.	-	71/57/6	-	-	-	-		

Таблиця 3 відображає дослідження HBeAg-позитивного хронічного гепатиту, оскільки у дітей та підлітків він зустрічається набагато частіше, ніж HBeAg-негативний. Д – дитяче дослідження; Дор – дослідження дорослих; ВВ – вірусологічна відповідь; СК – сероконверсія; ПС – подвійне сліпе, ЧПС – частково подвійне сліпе; ВД – відкрите дослідження; РКД – рандомізоване контрольоване дослідження; ГВ – гістологічна відповідь [зниження на 2 або більше пункти за некрозапальною шкалою Knodell (K), без погіршення в частині фіброзу, або за шкалою фіброзу Ishak (I) в кінці протоколу дослідження, порівняно з вихідним], ст.нез. – статистично незначуще.

^a Аналіз в процесі лікування.

^b Аналіз загальної вибірки.

СТРАТЕГІЯ ЛІКУВАННЯ

В даний час, кінцева тривалість ІФН-терапії залишається стратегією вибору для лікування НВеAg-позитивних дітей з підвищеним рівнем АЛТ (**A1**), оскільки у таких пацієнтів сероконверсія в анти-НВеAg є основною метою. ІФН- α є єдиним доступним лікуванням, здатним досягти стійкої ВВ поза терапією. Цілком імовірно, що, як тільки будуть доступні результати досліджень з використанням Пег-ІФН у дітей [89], цей препарат стане рекомендованим. Хоча побічні ефекти можуть бути серйозними і явна користь у довгостроковій перспективі ще не підтверджена, використання ІФН- α не пов'язане з появою генотипічної стійкості. Рекомендована схема: 5–10 мільйонів одиниць на квадратний метр (m^2), три рази на тиждень протягом 6 місяців (**A1**). При використанні Пег-ІФН, дослідження у дорослих показують високий рівень сероконверсії НВеAg на 48-тижневих графіках лікування [166] (**A1**). ІФН- α протипоказаний дітям з декомпенсованим цирозом, цитопенією, аутоімунними хворобами, серцевою або нирковою недостатністю, і трансплантатами (**B1**) [68]. Можливу перевагу початкового лікування кортикостероїдами не було доведено (**C2**) [110–112]. Відповідь на лікування була вищою при комбінації ІФН- α і ЛАМ, ніж при монотерапії ІФН- α , як у дорослих, так і у дітей, але покращення поза лікуванням не відзначено [76–80, 87, 88, 167]. Таким чином, ця комбінація в даний час не рекомендується (**C2**). Окрім того, у дорослих при поєднанні ІФН- α і тельбівудину лікування було пов'язане з поліневропатією (**A1**) [168]. ІФН- α є єдиним дозволеним препаратом для лікування дітей молодше 3-х років, які, однак, рідко вимагають терапії (**A1**). У цій віковій групі повинен бути прийнятий до уваги ризик ІФН-асоційованої нейротоксичності (хоча в основному незначної і скороминущої) [59, 113]. У разі відсутності відповіді, має минути, принаймні, 6–12 місяців, перш ніж розглядати інші методи лікування, а ВВ може бути досягнута протягом 6 місяців після закінчення ІФН-лікування (**B1**).

НА раніше були препаратами другої лінії через високий ризик виникнення резистентних мутантних штамів. Тим не менш, недавнє твердження FDA, що НА з вищим генотиповим бар'єром опору відкрили шлях для використання таких препаратів як терапії першої лінії для підлітків. У пацієнтів старших 12 років, ТД (або ЕТВ для пацієнтів >16 років) є кращим вибором, оскільки швидкість реакції висока і опір найменший (**A1**). Рекомендована доза для ТД – 300 мг один раз на день, а ЕТВ – 0,5 мг один раз на день (для пацієнтів, які не проходили лікування нуклеозидами) (**A1**). Хоча це ще не схвалено для лікування ХГВ у пацієнтів <12 років, використання ТД може бути безпечним у дітей молодшого віку, оскільки він вже широко використовується (і дозволений FDA) для пацієнтів старших 2-х років з ВІЛ інфекцією. Фаза 3 клінічних досліджень на 2–11-річних пацієнтах з ХГВ в даний час знаходиться в стадії реалізації [189]. Після затвердження ТД для підлітків, АДВ більше не рекомендується через високий ризик стійкості і низьку швидкість відповіді (**B1**) [61, 81].

Кінцева тривалість лікування ТД або ЕТВ можлива, якщо сероконверсія в анти-НВеAg досягається при лікуванні (**C2**). Тривалість лікування з НА не була встановлена, але вона має бути продовжена протягом, принаймні, 12-ти місяців після досягнення невиявлюваного рівня ДНК ВГВ і НВеAg-сероконверсії (**B1**) [8, 169]. Оскільки було показано, що істотна частка дорослих пацієнтів не досягає стійкої серологічної і вірусологічної відповіді, лікування до кліренсу НВеAg може бути більш безпечним вибором для пацієнтів з гістологічними ознаками вираженого фіброзу (**C2**) [170]. Необхідно проводити контроль стану пацієнтів після припинення лікування через імовірність наступних загострень (**B1**).

Пацієнти, які не піддаються сероконверсії при лікуванні, а також, дуже рідко діти з НВеAg-негативним ХГВ і пацієнти з цирозом печінки потребують тривалого лікування з НА (**B1**). Препарати першого вибору: ТД або ЕТВ, якщо це дозволено в даному віці (**A1**). Дані про довгострокову ефективність та безпеку свідчать про можливість застосування такої стратегії у дорослих, але дані по підлітках ще не доступні [173–176]. Під час тривалого

лікування з НА, рівні ДНК ВГВ необхідно перевіряти кожні 3 місяці, а зниження ДНК ВГВ до невиявленого рівня має першорядне значення для запобігання стійкості (**B1**).

Хоча настанови для дорослих пацієнтів не рекомендують використовувати монотерапію ЛАМ [6, 8], ризик появи резистентних штамів повинен бути зважений з урахуванням того, що ЛАМ є єдиним НА, в даний час схваленим для дітей молодшого віку. Його використання повинно бути обмежено нечисленними пацієнтами молодшого віку, які не відповідають на ІФН- α і вимагають негайного лікування, а також особливими групами населення (див. нижче) (**C1**). Рекомендована доза для лікування ЛАМ становить 3 мг/кг/день (максимум 100 мг/день), перорально один раз на день (**A1**) [114]. Тривалість оптимального лікування визначити важче. Лікування має бути продовжено доти, поки ВВ не буде досягнута, і, можливо, протягом 12 місяців після сероконверсії (**B1**) [75, 169]. Оскільки тривале лікування призводить до більш високого рівня стійкості, рекомендується припинити прийом ЛАМ через 6 місяців, якщо не досягнуто повне пригнічення вірусної реплікації або якщо виникають стійкі мутації (**B1**). Оскільки після лікування можливі подальші загострення (різке підвищення) АЛТ, діти повинні бути ретельно обстежені і лікування ЛАМ (у пацієнтів, у яких не розвинулася стійкість) або альтернативна терапія (ТД, якщо це можливо для даного віку) повинна бути почата в рідкісних випадках з тяжким і затяжним підвищенням АЛТ (**A1**) [115]. У дітей з цирозом печінки, які потребують продовження протівірусного лікування, рекомендується перехід на ТД (якщо >12 років), у монотерапії або в поєднанні з ЕТВ (якщо >16 років) або підтримка ЛАМ (якщо <12 років), незважаючи на неповну ВВ (**C2**) [171, 172]. Комбінована терапія ІФН- α і ЛАМ є перспективною, але необхідно більше даних про застосування її до дітей (**C2**). Комбінована терапія з АДВ і ЛАМ була досліджена тільки у дітей, які не реагують на монотерапію АДВ і її ефективність не порівнювалася з монотерапією [81].

Хоча даних від педіатричних досліджень немає, нинішні рекомендації для дорослих припускають, що для НВеАg-негативних пацієнтів, у яких стабільно підвищені показники АЛТ (за принаймні трьома вимірюваннями протягом 12 місяців) і високий рівень ДНК ВГВ, має бути розглянутий той же алгоритм лікування, що застосовується до НВеАg-позитивних дітей (**C1**) [6, 8]. Тим не менш, увага повинна бути приділена більш високій частоті рецидивів і більш тривалому терміну необхідного лікування [116–118].

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

Для дітей з ХГВ, які не лікувались ІФН, лікування ІФН α -2b впродовж 24 тижнів мало переваги з точки зору скорочення відсотку дітей з позитивним рівнем ДНК ВГВ і втратою НВеАg порівняно з дітьми, які не отримували лікування (Sokal 1998). Аналогічним чином, комбінація ІФН α + ЛАМ зменшувала відсоток дітей з позитивним рівнем ДНК ВГВ і покращувала темпи сероконверсії порівняно з лікуванням ІФН в популяції нелікованих пацієнтів (Dikici, 2004).

Окрім того, дані про використання нуклеоз(т)идів серед дітей з ХГВ, які раніше лікувались, свідчать, що і АДФ і ЛАМ мали переваги в скороченні відсотку дітей з позитивним рівнем ДНК ВГВ покращуючи рівень втрати і сероконверсії НВеАg, і досягнення нормалізації АЛТ порівняно з плацебо (Jonas 2002, Jonas 2008). Однак, як і очікувалося, у більшості дітей розвивалась резистентність після лікування ЛАМ (Jonas 2002) порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо.

Попередження розвитку резистентності через імовірну велику тривалість лікування має першорядне значення. Резистентність до ЛАМ надає перехресну резистентність ЕМТ, ТБВ і ЕТВ. Циркуляційні рівні резистентності вірусу гепатиту В також може привести до зростання передачі резистентного вірусу.

Робоча група вважає, що питання безпеки повинні бути уважно розглянуті, беручи до уваги імовірно довгий строк лікування нуклеоз(т)идами. Беручи до уваги проблеми з нирками, кістками в дорослій популяції, виникає необхідність продовжувати спостереження і необхідність додаткових доказів від довгострокових досліджень у дітей.

Робоча група відзначила, що оцінка фіброзу є чутливою ділянкою серед дітей. Педіатри обережні у використанні медикаментозного лікування, де довгострокова безпека є невизначеною. Делегований експерт повідомив робочій групі, що на даний час препарати нуклеозидів використовувалися рідко і в дуже невеликій чисельності популяції дітей. Робоча група погодилися, що, за відсутності доведеного ефективного лікування, діти і молоді особи повинні пройти противірусне лікування тільки в клінічних дослідженнях, за винятком використання у виняткових ситуаціях або за клінічної необхідності. Робоча група вважає за доцільне розглянути противірусні препарати у дітей, але із включенням висновків у рекомендації, що кожен із противірусних препаратів не мають дозволу на продаж у Великій Британії для застосування у дітей і про те, що лікар, який призначає даний препарат, має дотримуватися відповідної професійної настанови, беручи повну відповідальність за таке рішення.

Робоча група не рекомендує ЛАМ і АДФ в якості монотерапії для дітей з ХГВ через випадки зростаючої резистентності, це може вплинути на подальші варіанти лікування і невідомі несприятливі ефекти.

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

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

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

53. Розгляньте 48-тижневий курс Пег-ІФН α -2а в якості терапії першої лінії лікування для дітей і молодих осіб з ХГВ і компенсованою хворобою печінки.³⁴

54. Розгляньте аналоги нуклеозидів або нуклеотидів в якості терапії другої лінії лікування для дітей і молодих осіб з позитивною ДНК ВГВ після терапії першої лінії з Пег-ІФН α -2а.⁵

5.2.7 Моніторинг

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

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

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

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

³ На момент публікації (червень 2013 року) Пег-інтерферон α -2а не мав ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей при цих показаннях. Лікарі повинні дотримуватися відповідних професійних настанов з повною відповідальністю за прийняте рішення. Має бути отримана і задокументована Інформована згода. Див «General Medical Council's Good practice in prescribing medicines» (Хороша практика з призначення ліків Генеральної медичної ради) – настанова для лікарів для отримання додаткової інформації.

⁴ Уникайте використання Пег-ІФН α -2а при вагітності, якщо тільки потенційна користь не переважає ризик. Жінки дітородного віку повинні використовувати ефективні контрацептивні засоби впродовж цього лікування.

⁵ На момент публікації (червень 2013) Пег-ІФН α -2а, ЕТВ і ТНФ не мали ліцензії у Великій Британії для використання у дітей при цих показаннях. Лікарі повинні слідувати відповідним професійним настановам з повною відповідальністю за прийняте рішення. Має бути отримана і задокументована Інформована згода. Див «General Medical Council's Good practice in prescribing medicines» (Хороша практика з призначення ліків Генеральної медичної ради) – настанова для лікарів для отримання додаткової інформації.

5.2.7.2 Моніторинг пацієнтів, які отримують противірусне лікування

Діти, молодь і дорослі, які приймають Пег-інтерферон α -2a

80. Здійснюйте моніторинг техніки ін'єкцій і побічних ефектів щотижня впродовж першого місяця лікування Пег-ІФН α -2a.⁶

81. Перед початком лікування Пег-інтерфероном α -2a і через 2, 4, 12, 24, 36 і 48 тижнів після початку лікування для виявлення побічних ефектів моніторте наступне: загальний аналіз крові, функції печінки (у тому числі білірубину, альбуміну і АЛТ), функції нирок (у тому числі сечовини і рівня електролітів), функції щитовидної залози (у дітей масу тіла і зріст).⁷

82. Здійснюйте моніторинг рівня ДНК ВГВ, кількісного рівня HBeAg і наявності HBeAg перед початком лікування Пег-інтерфероном α -2a і через 12, 24 і 48 тижнів після початку лікування, щоб визначити відповідь на лікування.⁸

Припинення лікування Пег-інтерфероном α -2a

Діти та молодь

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

Діти, молодь і дорослі з компенсованою хворобою печінки, які приймають ЕТВ або ЛАМ

85. Перед початком лікування ЕТВ або ЛАМ, через 4 тижні після початку лікування, а потім кожні 3 місяці з метою виявлення побічних ефектів моніторуйте результати загального аналізу крові, функції печінки (у тому числі білірубину, альбуміну і АЛТ) і функції нирок (у тому числі сечовини і рівня електролітів) у людей з компенсованою хворобою печінки.⁹

86. З метою визначення відповіді на лікування та ступеня прихильності лікуванню перед початком лікування ЕТВ або ламівудином та через 12, 24 і 48 тижнів від початку лікування, а потім кожні 6 місяців здійснюйте моніторинг ДНК ВГВ, кількісного рівня HBeAg і наявності HBeAg.¹⁰

⁶ На момент публікації (червень 2013 року) Пег-ІФН α -2a і ЕТВ не мали ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей при цих показаннях, а ТНФ не мав ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей віком до 12 років при цих показаннях. Лікарі повинні дотримуватися відповідних професійних настанов з повною відповідальністю за прийняте рішення. Інформована згода має бути отримана і задокументована. Див «General Medical Council's Good practice in prescribing medicines» – (Хороша практика з призначення ліків Генеральної медичної ради) – настанова для лікарів для отримання додаткової інформації.

⁷ На момент публікації (червень 2013 року) Пег-ІФН α -2a і ЕТВ не мали ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей при цих показаннях, а ТНФ не мав ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей віком до 12 років при цих показаннях. Лікарі повинні дотримуватися відповідних професійних настанов з повною відповідальністю за прийняте рішення. Інформована згода має бути отримана і задокументована. Див «General Medical Council's Good practice in prescribing medicines»

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

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

¹⁰ На момент публікації (червень 2013 року) Пег-ІФН α -2a і ЕТВ не мали ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей при цих показаннях, а ТНФ не мав ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей віком до 12 років при цих показаннях. Лікарі повинні дотримуватися відповідних професійних настанов з повною відповідальністю за прийняте рішення. Інформована згода має бути отримана і задокументована. Див «General Medical Council's Good practice in prescribing medicines»

87. Здійснюйте моніторинг ДНК ВГВ кожні 12 тижнів у пацієнтів з HBeAg-негативним ВГВ, які приймали ЛАМ впродовж 5 років або довше.¹¹

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

88. З метою виявлення побічних ефектів, перед початком лікування ТНФ, через 4 тижні після початку лікування а потім кожні 3 місяці здійснюйте моніторинг результатів загального аналізу крові, функцій печінки (у тому числі білірубину, альбуміну і АЛТ), функцій нирок (у тому числі сечовини і рівня електролітів і білка/креатиніну в сечі), рівня фосфатів у людей з компенсованою хворобою печінки.¹²

89. Здійснюйте моніторинг ДНК ВГВ, кількісного рівня HBsAg і наявності HBeAg перед початком лікування ТНФ, через 12, 24 і 48 тижнів після початку лікування, а потім кожні 6 місяців, щоб визначити відповідь на лікування та ступінь прихильності лікуванню.¹³

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

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

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

Діти, молодь та дорослі з декомпенсованою хворобою печінки, які приймають ЕТВ або ЛАМ

94. З метою оцінки відповіді на лікування і побічних ефектів у пацієнтів з декомпенсованою хворобою печінки перед початком лікування ЕТВ або ЛАМ і далі щотижня моніторуйте результати загального аналізу крові, функцій печінки (у тому числі білірубину, альбуміну і АЛТ), функцій нирок (у тому числі сечовини і рівня електролітів та білка/креатиніну в сечі), порушення згортання крові, рівня ДНК ВГВ і наявності HBeAg. Коли пацієнт більше не декомпенсований, дотримуйтеся рекомендацій «Діти, молодь і дорослі з компенсованою хворобою печінки, що отримують ентекавір або ламівудин».¹⁴

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

95. Здійснюйте моніторинг загального аналізу крові, функції печінки (у тому числі білірубину, альбуміну і АЛТ), функції нирок (у тому числі сечовини, рівня електролітів та білка/креатиніну в сечі), фосфатів, порушення згортання крові, рівня ДНК ВГВ і наявності

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

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

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

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

HBeAg у пацієнтів з декомпенсованою хворобою печінки перед початком лікування ТНФ і щотижня після початку лікування для оцінки відповіді на лікування і побічних ефектів. Коли пацієнт більше не декомпенсований, дотримуйтесь рекомендацій «Діти, молодь і дорослі з компенсованою хворобою печінки, що приймають ТНФ».¹⁵

5.3 Основні рекомендації досліджень

Припинення протівірусного лікування при HBeAg-негативному ВГВ

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

АЛТ у дітей та молоді

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

Безпека довгострокового застосування ТНФ при ХГВ

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

Профілактичне лікування у пацієнтів, які отримують імуносупресивне лікування

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

Повну інформацію щодо рекомендацій з досліджень можна знайти в додатку К.

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

Таблиця 6.1.b

Рекомендовані препарати для лікування ХГВ та їх дози у дітей (див. Таблиця 9.1)

Препарат	Доза	
Тенофовір (у дітей 12 років і старше з вагою принаймні 35 кг)	300 мг один раз в день	
Ентекавір (у дітей 2-х років або старше з вагою принаймні 10 кг. Оральний розчин давати дітям з вагою до 30 кг)	Рекомендована доза один раз на день орального розчину (мл)	
	Вага (кг)	Особи, які не отримували лікування ¹⁶
	10 до 11	3
	>11 до 14	4
	>14 до 17	5
	>17 до 20	6
>20 до 23	7	

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

¹⁶ Діти з вагою понад 30 кг повинні отримувати 10 мл (0,5 мг) орального розчину або одну таблетку 0,5 мг один раз на день.

	>23 до 26	8
	>26 до 30	9
	>30	10

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

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

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

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

НЕЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ І ПРОТИВІРУСНА СТІЙКІСТЬ

Часткова відповідь на НА або відсутність первинної відповіді часто виникають через появу генотипічно стійких штамів або недотримання пацієнтами лікування. У пацієнтів, які не реагують на лікування, виправданий аналіз генотипу ВГВ, щоб диференціювати резистентних пацієнтів і пацієнтів, які не дотримуються лікування (С1). Недотримання може бути серйозною проблемою у підлітків, особливо якщо для вірусологічної відповіді, що має місце на фоні підтримуючої терапії, потрібне тривале лікування.

У пацієнтів, які реагують на лікування, вірусологічний прорив (за яким може слідувати біохімічний), як правило вторинний стосовно генотипової стійкості. Імовірність вірусологічного прориву залежить від внутрішнього бар'єру до опору конкретного НА (ЛАМ > тельбівудін > АДВ > ЕТВ > ТД). Всі діти, які отримують НА, повинні спостерігатися на предмет вірусологічного прориву шляхом вимірювання рівнів ДНК ВГВ кожні 3 місяці (С1). В ідеалі, визначення вірусологічного прориву і подальша адаптація лікування повинні бути виконані якомога раніше, перш, ніж виростуть рівні АЛТ [6, 69]. Через низьке число ефективних препаратів, дозволених для застосування, коли опір до НА розвивається у дітей, рішення про коригування терапії ґрунтується на біопсії печінки і віці пацієнта. Якщо має місце легкий гепатит, то пацієнта слід перевести або на ЕТВ (для АДВ-резистентних, >16 років і які не отримували раніше ЛАМ) або ТД (для >12 років, ЛАМ-резистентних або АДВ-резистентних пацієнтів, які раніше отримували ЛАМ) (С2). Для дітей молодшого віку, яким в даний час не дозволені інші НА, окрім ЛАМ, можливий перехід на ІФН- α (Пег-ІФН, коли це буде затверджено) (С2). Лікування ЛАМ слід припинити і дитину слід спостерігати на предмет подальших загострень (С2). У разі помірного гепатиту/фіброзу, якщо пацієнт старший 12-ти років, він повинен бути переведений на ТД; пацієнти молодші 12-ти років переводяться на ІФН- α (С2). Якщо за результатами біопсії печінки знайдений тяжкий гепатит, перехід на ТД є єдиним доступним вибором (як монотерапія або в комбінації з ЕТВ, якщо дитина >16 років і має високе вірусне навантаження) (С2) [171, 172]. Як ТД, так і ЕТВ ефективні у пацієнтів, стійких до ЛАМ [69], але спостерігається збільшення швидкості стійкості до ЕТВ (8% після 2 років лікування) і потрібно підвищення дози (1 мг щодня) (В1) [84, 119]. Тому прийом ЛАМ слід припинити при переході на ЕТВ, щоб зменшити ризик виникнення резистентних мутацій (С2) [6]. ТД може бути використаний на ЛАМ-резистентних мутантних штамів, оскільки його активність знижується такими мутаціями (В1) [69, 81].

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

Оскільки поява резистентних мутантних штамів стає серйозною проблемою громадської охорони здоров'я, дитячим лікарям не слід починати лікування дітей, яким не принесуть користь дозволені методи лікування, і розглянути можливість почекати ліцензування більш ефективних препаратів (**C1**).

ОСОБЛИВІ ГРУПИ ПАЦІЄНТІВ

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

Діти з ослабленим імунітетом

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

Трансплантація органів

Якщо реципієнт був успішно імунізований до операції, ризик інфікування ВГВ після трансплантації солідних органів (окрім печінки) від HBsAg-негативних, анти-HBcAg-позитивних донорів (після перенесеної інфекції ВГВ) є низьким, незважаючи на імуносупресію [121]. Ризик інфікування вищий після трансплантації печінки від анти-HBcAg-позитивних донорів, частота повторного інфікування гепатитом – 10% серед успішно вакцинованих реципієнтів, а рецидивів у HBsAg-позитивних реципієнтів – 69% [122–124]. Наявність анти-HBsAg сама по собі не гарантує захисту від нового інфікування ВГВ, у той час як досягнення високого анти-HBsAg титру (>200 млн. МО/мл) захищає від нього [125]. Таким чином, імунізація (з досягненням адекватних анти-HBsAg титрів) і профілактика ЛАМ, ТД або ЕТВ (залежно від віку пацієнта) протягом певного періоду часу, а також імуноглобулін проти ВГВ рекомендуються при пересадці печінки анти-HBcAg-позитивному реципієнту, що не хворіє на ВГВ (**C1**) [126]. У кожному разі, через тривалу очікувану тривалість життя після трансплантації, HBcAg-позитивні трансплантати печінки повинні бути відбраковані при пересадці у педіатричних хворих (**C2**).

Коінфікування ВІЛ, ВГС або ВГД

ВІЛ-інфекція повинна бути виключена у дітей в країнах з високим рівнем його поширеності, а також у підлітків, які вживають ін'єкційні наркотики. У ВГВ/ВІЛ інфікованих пацієнтів підвищений ризик прогресування хвороби [127]. Окрім того, вони знаходяться в групі підвищеного ризику розвитку стійкості проти ЛАМ при використанні його як монотерапії [128]. Через ризик стимулювання стійкості ВІЛ, ЕТВ слід використовувати тільки у пацієнтів, які отримують ефективну антиретровірусну терапію [129] (A1). У ВГВ/ВІЛ-коінфікованих дорослих пацієнтів, рекомендується поєднання ТД (схвалений для ВІЛ-інфікованих дітей ≥ 2 років) і емтрицитабіну або ЛАМ (A1). Монотерапію ТД не слід застосовувати у пацієнтів з коінфекцією через ризик стійкості ВІЛ (A1). Поки не будуть доступні більш надійні педіатричні дані, такі рекомендації можуть бути екстрапольовані на інфікованих дітей (C2) [130, 131]. Показання для терапії такі ж, як у ВІЛ-негативних пацієнтів. Згідно з педіатричними рекомендаціями Міністерства охорони здоров'я та соціальних послуг США, лікування ВІЛ не вимагається, якщо число лімфоцитів CD4 > 500 клітин/мм³ у дітей ≥ 5 років (≥ 750 , якщо віком від 3 до < 5 років і ≥ 1000 , якщо віком від 1 до < 3 років) [182]. У цих випадках, можна починати лікування ВГВ до початку анти-ВІЛ терапії із застосуванням препаратів, неактивних проти ВІЛ (наприклад, ІФН- α або Пег-ІФН) (C2).

Коінфекція ВГВ/ВГС зустрічається рідко, існує мало даних. ІФН- α (в дозах, рекомендованих для лікування ВГВ) і рибавірин можуть бути хорошими варіантами (C2). ВГВ/ВГД коінфіковані діти мають більш серйозну хворобу печінки, ніж ті, у яких виявлений тільки ВГВ. ІФН- α також є препаратом вибору у цих пацієнтів, хоча єдине доступне педіатричне дослідження показало короточасний ефект без будь-якої терапевтичної користі в довгостроковій перспективі (24 місяці) порівняно з середньостроковим (12 місяців) лікуванням (C2) [132, 133].

Таблиця 4. Невирішені питання в лікуванні педіатричного ХГВ.

	Найкраще виявлення дітей з підвищеним ризиком прогресування хвороби та/або розвитку ГЦК дозволить почати раннє лікування без збільшення ризику стійкості до противірусних препаратів.
	Відповідь на лікування імунотолерантних пацієнтів вимагає більш уважного розгляду. Проводяться великі клінічні дослідження, щоб з'ясувати, чи реагує ця популяція в даний час на доступні або нові противірусні методи лікування.
	Окрім того, повинні бути проведені клінічні дослідження, щоб з'ясувати роль віку в реакції на лікування (і перевірити, чи дійсно молоді пацієнти реагують краще, ніж пацієнти старшого віку).
	Необхідно уточнити зв'язок між генотипом ВГВ і відповіддю на терапію в педіатрії.
	Необхідно прискорити дозвіл для використання у дітей нових лікарських засобів, які вже є стандартом лікування у дорослих. Серед таких препаратів, Пег-ІФН- α є досить перспективним, і його ліцензування для дітей, імовірно, змінить лікування педіатричного ХГВ.
	Повинні бути краще визначені показання для лікування дітей НА.
	Оптимальна тривалість лікування НА досі обговорюється, як для дорослих, так і для дітей. Правильний баланс між перевагами вірусного пригнічення і ризиком стійкості до противірусних препаратів потребує подальшого дослідження у педіатричних хворих.
	Дітей, як і раніше, в основному лікують монотерапією. Можливі переваги комбінованої терапії повинні бути перевірені за допомогою великих клінічних досліджень.

Лікування при неотриманні відповіді, протівірусної стійкості і особливих груп населення, як і раніше, значною мірою засноване на думці експертів, з даними, екстрапольованими з досліджень у дорослих. У зв'язку з невеликою кількістю пацієнтів з цими умовами, необхідне проведення багатоцентрових педіатричних досліджень для оцінки різних стратегій лікування.
--

Гострий гепатит В

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

Вагітні жінки

Жоден протівірусний засіб не був схвалений FDA для використання під час вагітності. ЛАМ і ЕТВ при вагітності класифікуються як клас С згідно FDA, в той час як і ТД і тельбівудін – клас В. Хоча втручання у вторинний органогенез, по відношенню до активності препарату на реплікацію мітохондріальної ДНК не може бути виключений, дані з реєстру вагітних на антиретровірусній терапії не показали збільшення частоти вроджених дефектів при використанні ЛАМ (3,1% при використанні в першому триместрі і 2,7% в другому або третьому триместрі) або ТД (2,4% і 2%, відповідно) порівняно із системою популяційного спостереження вроджених дефектів Центрів по контролю та профілактиці хвороб (CDC, США) (2,72% від загальної поширеності) [134]. Пег-ІФН протипоказаний під час вагітності (A1). Діти матерів, які приймали ЛАМ, мають на 13–23% нижчий рівень внутрішньоутробної інфекції і частоту передачі від матері до дитини нижчу на 1–2% [135, 136]. Лікування телбівудіном протягом третього триместру вагітності виявилось ефективним в зниженні материнського вірусного навантаження та запобіганні перинатальної передачі (0% проти 8% у контрольній) [137]. Дослідження ТД в даний час недоступні. Тим не менш, для зниження ризику передачі ВІЛ від матері до дитини, в даний час рекомендується лікування високовіремічних (ДНК ВГВ в сироватці $>10^6$ МО/мл) HBsAg-позитивних жінок протягом останнього триместру вагітності ТД через його високий генетичний бар'єр стійкості, а також можливості продовження терапії після пологів, якщо це необхідно (B1) [8]. Хоча дослідження вагітних підлітків не проводились, можуть застосовуватися ті ж рекомендації щодо лікування в третьому триместрі вагітності (C1).

Побутові контакти

Крайня стійкість ВГВ дозволяє йому виживати протягом більш ніж тижня на сухих поверхнях, що є причиною значного ризику горизонтальної внутрішньосімейної передачі. Отже, необхідне консультування носіїв ВГВ і щеплення інфікованих членів сім'ї [33, 138]. Хоча, як повідомляється, 8–24% побутових контактів ВГВ-інфікованих суб'єктів (діти і дорослі) – HBsAg-позитивні [139–143], охоплення щепленнями в цій групі високого ризику й надалі низьке (15–25%), навіть в розвинених країнах [141, 144–146] Всі побутові контакти ВГВ-інфікованої дитини повинні бути обстежені на наявність HBsAg, поствакцинальних анти-HBsAg, поствакцинальних анти-HBeAg для того, щоб запропонувати щеплення тим, у

кого відсутній захисний титр антитіл і діагностувати пацієнтів з раніше невідомою інфекцією (С1).

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

10.2. Профілактика передачі ВГВ від матері до дитини за допомогою антиретровірусної терапії

Дивіться також главу 5 і главу 11.

Противірусне лікування

- У вагітних жінок з моноінфекцією ВГВ показання для лікування такі ж, як у інших дорослих¹⁷; рекомендується тенофовір¹⁸. Ніяких рекомендацій не було зроблено щодо рутинного застосування противірусної терапії для запобігання передачі ВГВ від матері до дитини.

Існуючі рекомендації у ВІЛ-інфікованих вагітних жінок і матерів-годувальниць²

- У ВІЛ-інфікованих вагітних жінок і у жінок, які годують груддю (у тому числі вагітних жінок в першому триместрі вагітності та жінок дітородного віку) рекомендується фіксована доза один раз на день тенофовіру +ламівудину (або емтрицитабіну) +ефавіренз(ц)у в якості першої лінії АРТ. Ця рекомендація стосується і довічного лікування і АРТ для попередження трансмісії від матері до дитини, а потім припинити. *(Сильна рекомендація, якість доказів від низької до помірної).*

² Консолідована настанова щодо застосування антиретровірусних препаратів для лікування і профілактики ВІЛ-інфекції: рекомендації з позицій суспільної охорони здоров'я. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2013. Ця настанова буде оновлена в 2015 році.

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

5.2.6.8 Вагітні жінки та матері-годувальниці

62. Обговоріть з вагітними жінками переваги та ризики противірусного лікування для них і їхньої дитини.

63. Для зменшення ризику передачі ВГВ дитині, запропонуйте ТНФ для вагітних жінок, у яких рівень ДНК ВГВ $\geq 10^7$ МО/мл у третьому триместрі.¹⁹

64. Моніторуйте кількісний рівень ДНК ВГВ через 2 місяці від початку прийому ТНФ і АЛТ один раз на місяць після народження для виявлення післяпологового загострення ВГВ у жінок.

65. Припиніть прийом ТНФ в період 4–12 тижнів після народження, крім випадків, коли мати відповідає критеріям для довгострокового лікування (див. рекомендації 22, 23, 27–29).

66. Запропонуйте активну і пасивну імунізацію проти гепатиту В у дітей і дотримуйтесь наведених нижче настанов:

- Антенатальний скринінг гепатиту В і програма імунізації новонароджених: настанова з кращої практики.

- Імунізація проти інфекційних хвороб (Зелена книга).

- Гепатит В і С: шляхи сприяння і пропонування обстеження людям з підвищеним ризиком інфекції. Настанова NICE 43 (2012).

¹⁷ Дивіться також главу.

¹⁸ Дивіться також главу 6.

¹⁹ На момент публікації (червень 2013) ТНФ не мав ліцензії у Великій Британії для застосування у дітей за цими показаннями. Лікарі повинні дотримуватися відповідних професійних настанов з повною відповідальністю за прийняте рішення. Має бути отримана і задокументована Інформована згода. Див «General Medical Council's Good practice in prescribing medicines» (Хороша практика з призначення ліків Генеральної медичної ради) – настанова для лікарів для отримання додаткової інформації.

- Зниження відмінностей у показниках імунізації. Настанова NICE 21 (2009).

67. Повідомте жінок про те, що немає ризику передачі ВГВ їх немовлятам при грудному вигодовуванні, якщо дотримуватись настанови щодо щеплення від гепатиту В; що вони можуть продовжувати противірусне лікування під час грудного вигодовування.

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

ВИСНОВКИ

ХГВ є легкою хворобою у більшості дітей і підлітків. Тим не менш, менша частина пацієнтів схильна до ризику швидкого прогресування хвороби і раннього розвитку ускладнень, а у чверті інфікованих розвиваються серйозні ускладнення в дорослому житті. Лікування пацієнтів з підвищеним рівнем АЛТ в цілому задовільне, але необхідно вирішити декілька невирішених проблем (таблиця 4). ІФН- α і надалі є методом вибору для більшості дітей. Хоча в спеціалізованих центрах в даний час використовується Пег-ІФН, цей препарат не може бути рекомендований до тих пір, поки результати проведених досліджень не стануть доступними. Ліцензування високоефективних НА для дітей старшого віку і підлітків відкрило нові можливості лікування. Тим не менше, ризик виникнення лікарської резистентності штамів є проблемою громадської охорони здоров'я і однією з основних довгострокових проблем для молодих пацієнтів. Отже, перед початком лікування дитини НА, ризики лікування повинні бути ретельно зважені проти можливих переваг, і лікування повинно бути запропоновано тільки тим пацієнтам, які потребують лікування і, швидше за все, відреагують на нього. В очікуванні результатів проведених досліджень, імунотолерантні пацієнти не повинні приймати лікування, але їх слід регулярно контролювати, щоб визначити ранні ознаки ушкодження печінки. Оскільки лікування особливих груп пацієнтів є проблематичним і не ґрунтується на фактичних даних, рекомендується їх направлення у вузькоспеціалізовані центри.

КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори заявили, що їм нічого не відомо про фінансування або конфлікт інтересів по відношенню до цього рукопису.

ПОСИЛАННЯ

1. Paganelli M, Stephenne X, Sokal EM. Chronic hepatitis B in children and adolescents. *J Hepatol* 2012;57:885–896.
2. Chang M, Hsu H, Hsu H, Ni Y, Chen J, Chen D. The significance of spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in childhood: with special emphasis on the clearance of hepatitis B e antigen before 3 years of age. *Hepatology* 1995;22:1387–1392.
3. Chang MH. Prevention of hepatocellular carcinoma by universal vaccination against hepatitis B virus: the effect and problems. *Clin Cancer Res* 2005;11:7953–7957.
4. Yu MW, Chang HC, Liaw YF, Lin SM, Lee SD, Liu CJ, et al. Familial risk of hepatocellular carcinoma among chronic hepatitis B carriers and their relatives. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1159–1164.
5. Luo Z, Li L, Ruan B. Impact of the implementation of a vaccination strategy on hepatitis B virus infections in China over a 20-year period. *Int J Infect Dis* 2012;16:e82–e88.
6. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50:661–662.
7. Shah U, Kelly D, Chang M-H, Fujisawa T, Heller S, González-Peralta RP, et al. Management of chronic hepatitis B in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:399–404.
8. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167–185.
9. 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;52:2192–2205.
10. Liang X, Bi S, Yang W, Wang L, Cui G, Cui F, et al. Epidemiological serosurvey of hepatitis B in China—declining HBV prevalence due to hepatitis B vaccination. *Vaccine* 2009;27:6550–6557.
11. Ni Y-H, Huang LM, Chang M-H, Yen CJ, Lu CY, You S-L, et al. Two decades of universal hepatitis B vaccination in Taiwan: impact and implication for future strategies. *Gastroenterology* 2007;132:1287–1293.
12. Zhang L, Xu A, Yan B, Song L, Li M, Xiao Z, et al. A significant reduction in hepatitis B virus infection among the children of Shandong Province, China: the effect of 15 years of universal infant hepatitis B vaccination. *Int J Infect Dis* 2010;14:e483–e488.
13. Liu HF, Sokal E, Goubau P. Wide variety of genotypes and geographic origins of hepatitis B virus in Belgian children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:274–277.
14. Ni Y-H, Chang M-H, Wang K-J, Hsu H-Y, Chen H-L, Kao J-H, et al. Clinical relevance of hepatitis B virus genotype in children with chronic infection and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:1733–1738.
15. Lin C-L, Kao J-H. The clinical implications of hepatitis B virus genotype: recent advances. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:123–130.
16. Zou S, Stramer SL, Notari EP, Kuhns MC, Krysztof D, Musavi F, et al. Current incidence and residual risk of hepatitis B infection among blood donors in the United States. *Transfusion* 2009;49:1609–1620.
17. Perkins HA, Busch MP. Transfusion-associated infections: 50 years of relentless challenges and remarkable progress. *Transfusion* 2010;50:2080–2099.

18. Dumpis U, Kovalova A, Jansons J, Upane L, Sominskaya I, Michailova M, et al. An outbreak of HBV and HCV infection in a paediatric oncology ward: epidemiological investigations and prevention of further spread. *J Med Virol* 2003;69:331–338.
19. 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;151:599–603.
20. Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Sjogren MH, Roumeliotou-Karayannis A, Gerin JL, Purcell RH. Natural history of acute hepatitis B surface antigenpositive hepatitis in Greek adults. *Gastroenterology* 1987;92:1844–1850.
21. Beutels P, Edmunds WJ, Antocanzas F, De Wit GA, Evans D, Feilden R, et al. Economic evaluation of vaccination programmes: a consensus statement focusing on viral hepatitis. *Pharmacoeconomics* 2002;20:1–7.
22. Kim S-Y, Salomon JA, Goldie SJ. Economic evaluation of hepatitis B vaccination in low-income countries: using cost-effectiveness affordability curves. *Bull World Health Organ* 2007;85:833–842.
23. Hung H-F, Chen TH-H. Probabilistic cost-effectiveness analysis of the longterm effect of universal hepatitis B vaccination: an experience from Taiwan with high hepatitis B virus infection and hepatitis B e antigen positive prevalence. *Vaccine* 2009;27:6770–6776.
24. Siddiqui MR, Gay N, Edmunds WJ, Ramsay M. Economic evaluation of infant and adolescent hepatitis B vaccination in the UK. *Vaccine* 2011;29:466–475.
25. Chen H-L, Lin L-H, Hu F-C, Lee J-T, Lin W-T, Yang Y-J, et al. Effects of maternal screening and universal immunization to prevent mother-to-infant transmission of HBV. *Gastroenterology* 2012;142:e2.
26. World Health Organization. Hepatitis B vaccines – WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2009;89:405–420.
27. Cheng KF, Chang MH, Lee CY, Huang LM, Hsu HY, Lee PI, et al. Response to supplementary vaccination with recombinant or plasma hepatitis B vaccine in healthy non-responding children. *Vaccine* 1994;12:899–902.
28. Jafarzadeh A, Zarei S, Shokri F. Low dose revaccination induces robust protective anti-HBs antibody response in the majority of healthy nonresponder neonates. *Vaccine* 2008;26:269–276.
29. Leonardi S, Spina M, Spicuzza L, Rotolo N, La Rosa M. Hepatitis B vaccination failure in celiac disease: is there a need to reassess current immunization strategies? *Vaccine* 2009;27:6030–6033.
30. Vajro P, Paoletta G, Nobili V. Children unresponsive to hepatitis B virus vaccination also need celiac disease testing. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:e131.
31. Wang Z, Zhang J, Yang H, Li X, Wen S, Guo Y, et al. Quantitative analysis of HBV DNA level and HBeAg titer in hepatitis B surface antigen positive mothers and their babies: HBeAg passage through the placenta and the rate of decay in babies. *J Med Virol* 2003;71:360–366.
32. McMahon BJ, Bruden DL, Petersen KM, Bulkow LR, Parkinson AJ, Nainan O, et al. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccination: results of a 15-year follow-up. *Ann Intern Med* 2005;142:333–341.
33. Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, Brink EW, Goldstein ST, Wang SA, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States – recommendations of the Advisory Committee on

- Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR Recomm Rep* 2005;54:1–23.
34. Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gluud C. Hepatitis B immunisation for newborn infants of hepatitis B surface antigen-positive mothers. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2:CD004790.
 35. Iorio R, Giannattasio A, Cirillo F, D Alessandro L, Vegnente A. Long-term outcome in children with chronic hepatitis B: a 24-year observation period. *Clin Infect Dis* 2007;45:943–949.
 36. Bortolotti F, Guido M, Bartolacci S, Cadrobbi P, Crivellaro C, Noventa F, et al. Chronic hepatitis B in children after e antigen seroclearance: final report of a 29-year longitudinal study. *Hepatology* 2006;43:556–562.
 37. Tseng Y-R, Wu J-F, Ni Y-H, Chen H-L, Chen C-C, Wen W-H, et al. Long-term effect of maternal HBeAg on delayed HBeAg seroconversion in offspring with chronic hepatitis B infection. *Liver Int* 2011;31:1373–1380.
 38. Marx G, Martin SR, Chicoine J-F, Alvarez F. Long-term follow-up of chronic hepatitis B virus infection in children of different ethnic origins. *J Infect Dis* 2002;186:295–301.
 39. Wu J-F, Su Y-R, Chen C-H, Chen H-L, Ni Y-H, Hsu H-Y, et al. Predictive effect of serial serum alanine aminotransferase levels on spontaneous HBeAg seroconversion in chronic genotype B and C HBV-infected children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:97–100.
 40. Wen W-H, Chang M-H, Hsu H-Y, Ni Y-H, Chen H-L. The development of hepatocellular carcinoma among prospectively followed children with chronic hepatitis B virus infection. *J Pediatr* 2004;144:397–399.
 41. Chang MH, You SL, Chen CJ, Liu CJ, Lee CM, Lin SM, et al. Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: a 20-year follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1348–1355.
 42. Iloeje UH, Yang H-I, Su J, Jen C-L, You S-L, Chen C-J. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006;130:678–686.
 43. Chen C-J, Yang H-I, Su J, Jen C-L, You S-L, Lu S-N, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295:65–73.
 44. Yang H-I, Lu S-N, Liaw Y-F, You S-L, Sun C-A, Wang L-Y, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002;347:168–174.
 45. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2000;118:554–559.
 46. S3nchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, Bruguera M, Rod3s J. Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients. *Gastroenterology* 2002;123:1848–1856.
 47. Yu MW, Yeh SH, Chen PJ, Liaw YF, Lin CL, Liu CJ, et al. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:265–272.
 48. Livingston SE, Simonetti JP, McMahon BJ, Bulkow LR, Hurlburt KJ, Homan CE, et al. Hepatitis B virus genotypes in Alaska Native people with hepatocellular carcinoma: preponderance of genotype F. *J Infect Dis* 2007;195:5–11.

49. Hsu Y-S, Chien R-N, Yeh C-T, Sheen I-S, Chiou H-Y, Chu C-M, et al. Longterm outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002;35:1522–1527.
50. Chu C-M, Liaw Y-F. HBsAg seroclearance in asymptomatic carriers of high endemic areas: appreciably high rates during a long-term follow-up. *Hepatology* 2007;45:1187–1192.
51. Arase Y, Ikeda K, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, et al. Long-term outcome after hepatitis B surface antigen seroclearance in patients with chronic hepatitis B. *Am J Med* 2006;119:71.e9–71.e16.
52. Chang M-H, Chen P-J, Chen J-Y, Lai M-Y, Hsu H-C, Lian D-C, et al. Hepatitis B virus integration in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma in childhood. *Hepatology* 1991;13:316–320.
53. Giacchino R, Navone C, Facco F, Giambartolomei G, Pontisso P, Callea F. HBV-DNA-related hepatocellular carcinoma occurring in childhood. Report of three cases. *Dig Dis Sci* 1991;36:1143–1146.
54. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011;64:401–406.
55. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008;336:1049–1051.
56. 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;64:407–415.
57. Simonetti J, Bulkow L, McMahan BJ, Homan C, Snowball M, Negus S, et al. Clearance of hepatitis B surface antigen and risk of hepatocellular carcinoma in a cohort chronically infected with hepatitis B virus. *Hepatology* 2010;51:1531–1537.
58. Fattovich G, Olivari N, Pasino M, D’Onofrio M, Martone E, Donato F. Longterm outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients: mortality after 25 years. *Gut* 2008;57:84–90.
59. Sokal EM, Conjeevaram HS, Roberts EA, Alvarez F, Bern EM, Goyens P, et al. Interferon alfa therapy for chronic hepatitis B in children: a multinational randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1998;114:988–995.
60. Jonas MM, Kelly 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;346:1706–1713.
61. 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;47:1863–1871.
62. Schwimmer JB, Dunn W, Norman GJ, Pardee PE, Middleton MS, Kerkar N, et al. SAFETY study: alanine aminotransferase cutoff values are set too high for reliable detection of pediatric chronic liver disease. *Gastroenterology* 2010;138:1357–1364.
63. Hsu EK, Murray KF. Hepatitis B and C in children. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008;5:311–320.
64. Hom X, Little NR, Gardner SD, Jonas MM. Predictors of virologic response to lamivudine treatment in children with chronic hepatitis B infection. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:441–445.
65. Katz LH, Fraser A, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Tur-Kaspa R. Lamivudine prevents reactivation of hepatitis B and reduces mortality in immunosuppressed patients: systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat* 2008;15:89–102.

66. Lai CL, Lok AS, Lin HJ, Wu PC, Yeoh EK, Yeung CY. Placebo-controlled trial of recombinant alpha 2-interferon in Chinese HBsAg-carrier children. *Lancet* 1987;2:877–880.
67. Lai CL, Lin HJ, Lau JN, Flok AS, Wu PC, Chung HT, et al. Effect of recombinant alpha 2 interferon with or without prednisone in Chinese HBsAg carrier children. *Q J Med* 1991;78:155–163.
68. Jara P, Bortolotti F. Interferon-alpha treatment of chronic hepatitis B in childhood: a consensus advice based on experience in European children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:163–170.
69. Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues. *Gastroenterology* 2009;137:1593–1608.
70. D'Antiga L, Aw M, Atkins M, Moorat A, Vergani D, Mieli-Vergani G. Combined lamivudine/interferon-alpha treatment in "immunotolerant" children perinatally infected with hepatitis B: a pilot study. *J Pediatr* 2006;148:228–233.
71. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). Entecavir/pegylated interferon in immune tolerant children with chronic hepatitis B virus (HBV) infection. In: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000, [cited 2012 Nov 30]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01368497>, NLM Identifier: NCT01368497.
72. Roche. Lamivudine/pegylated interferon in immune tolerant children with chronic hepatitis B virus infection. Single center clinical trial at the Paediatric Liver Centre, King's College Hospital, London, United Kingdom. Study identifier: NV2536.
73. Bortolotti F, Jara P, Barbera C, Gregorio GV, Vegnente A, Zancan L, et al. Long term effect of alpha interferon in children with chronic hepatitis B. *Gut* 2000;46:715–718.
74. Vo Thi Diem H, Bourgois A, Bontems P, Goyens P, Buts J-P, Nackers F, et al. Chronic hepatitis B infection: long term comparison of children receiving interferon alpha and untreated controls. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:141–145.
75. Sokal EM, Kelly DA, Mizerski J, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB, et al. Long-term lamivudine therapy for children with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2006;43:225–232.
76. Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J, Farrell G, Sherman M, Willems B, et al. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomised trial. *Gut* 2000;46:562–568.
77. Sarin SK, Kumar M, Kumar R, Kazim SN, Guptan RC, Sakhuja P, et al. Higher efficacy of sequential therapy with interferon-alpha and lamivudine combination compared to lamivudine monotherapy in HBeAg positive chronic hepatitis B patients. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2463–2471.
78. Dikici B, Bosnak M, Bosnak V, Dagli A, Ece A, Yagci RV, et al. Combination therapy for children with chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:1087–1091.
79. Yilmaz A, Akcam M, Gelen T, Artan R. Lamivudine and high-dose interferon alpha 2a combination treatment in naive HBeAg-positive immunoactive chronic hepatitis B in children: an East Mediterranean center's experience. *Eur J Pediatr* 2006;166:195–199.
80. Akman SA, Okcu SC, Halicioglu O, Sutcuoglu S, Anil M, Kizilgunesler A, et al. Therapeutic efficacy of sequential and simultaneous treatments with interferon-alpha and lamivudine in children with chronic hepatitis B. *Pediatr Int* 2007;49:848–852.

81. 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;31:578–582.
82. Marcellin P, Chang T-T, Lim SGL, 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: 750–758.
83. Chang T-T, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao Y-C, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1001–1010.
84. Sherman M, Yurdaydin C, Simsek H, Silva M, Liaw Y-F, Rustgi VK, et al. Entecavir therapy for lamivudine-refractory chronic hepatitis B: improved virologic, biochemical, and serology outcomes through 96 weeks. *Hepatology* 2008;48:99–108.
85. 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;359:2442–2455.
86. Murray KF, Szenborn L, Wysocki J, Rossi S, Corsa AC, Dinh P, et al. Randomized, placebo-controlled trial of tenofovir disoproxil fumarate in adolescents with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2012;56:2018–2026.
87. Lau GKK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2682–2695.
88. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005;365:123–129.
89. Hoffmann-La Roche. A study of pegasys (peginterferon Alfa-2a) versus untreated control in children with HBeAg positive chronic hepatitis B. In: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000, [cited 2012 Nov 30]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01519960>, NLM Identifier: NCT01519960.
90. Liaw YF, Gane E, Leung N, Zeuzem S, Wang Y, Lai CL, et al. 2-Year globe trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2009;136:486–495.
91. Kobak GE, MacKenzie T, Sokol RJ, Narkewicz MR. Interferon treatment for chronic hepatitis B: enhanced response in children 5 years old or younger. *J Pediatr* 2004;145:340–345.
92. Perrillo RP, Schiff ER, Davis GL, Bodenheimer HC, Lindsay K, Payne J, et al. A randomized, controlled trial of interferon alfa-2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B. The Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1990;323:295–301.
93. Wong D, Cheung A, O'Rourke K, Naylor C, Detsky A, Heathcote J. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993;119:312–323.
94. Wai CT, Chu C-J, Hussain M, Lok ASF. HBV genotype B is associated with better response to interferon therapy in HBeAg(+) chronic hepatitis than genotype C. *Hepatology* 2002;36:1425–1430.
95. Erhardt A. Response to interferon alfa is hepatitis B virus genotype dependent: genotype A is more sensitive to interferon than genotype D. *Gut* 2005;54:1009–1013.

96. Flink HJ, van Zonneveld M, Hansen BE, de Man RA, Schalm SW, Janssen HLA, et al. Treatment with peg-interferon alpha-2b for HBeAg-positive chronic hepatitis B: HBsAg loss is associated with HBV genotype. *Am J Gastroenterol* 2006;101:297–303.
97. Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, Lau GKK, Farci P, Yurdaydin C, et al. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:1141–1150.
98. Moucari R, Mackiewicz V, Lada O, Ripault M-P, Castelnau C, Martinot-Peignoux M, et al. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients. *Hepatology* 2009;49:1151–1157.
99. Moucari R, Martinot-Peignoux M, Mackiewicz V, Boyer N, Ripault MP, Castelnau C, et al. Influence of genotype on hepatitis B surface antigen kinetics in hepatitis B e antigen-negative patients treated with pegylated interferon-alpha2a. *Antivir Ther* 2009;14:1183–1188.
100. Perrillo R. Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002;36:186–194.
101. Marcellin P, Chang T-T, Lim S-G, 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;348:808–816.
102. Wiegand J, Hasenclever D, Tillmann HL. Should treatment of hepatitis B depend on hepatitis B virus genotypes? A hypothesis generated from an explorative analysis of published evidence. *Antivir Ther* 2008;13:211–220.
103. Raimondi S, Maisonneuve P, Bruno S, Mondelli MU. Is response to antiviral treatment influenced by hepatitis B virus genotype? *J Hepatol* 2010;52:441–449.
104. Yuen M. Factors associated with hepatitis B virus DNA breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy. *Hepatology* 2001;34:785–791.
105. Zeuzem S, Gane E, Liaw YF, Lim SG, DiBisceglie A, Buti M, et al. Baseline characteristics and early on-treatment response predict the outcomes of 2 years of telbivudine treatment of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;51:11–20.
106. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang T-T, Kitis G, Rizzetto M, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology* 2006;131:1743–1751.
107. Wursthorn K, Jung M, Riva A, Goodman ZD, Lopez P, Bao W, et al. Kinetics of hepatitis B surface antigen decline during 3 years of telbivudine treatment in hepatitis B e antigen-positive patients. *Hepatology* 2010;52:1611–1620.
108. Lee JM, Ahn SH, Kim HS, Park H, Chang HY, Kim DY, et al. Quantitative hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen titers in prediction of treatment response to entecavir. *Hepatology* 2011;53:1486–1493.
109. Chan HL-Y, Thompson A, Martinot-Peignoux M, Piratvisuth T, Cornberg M, Brunetto MR, et al. Hepatitis B surface antigen quantification: why and how to use it in 2011 – a core group report. *J Hepatol* 2011;55:1121–1131.
110. Boxall EH, Sira J, Ballard AL, Davies P, Kelly DA. Long-term follow-up of hepatitis B carrier children treated with interferon and prednisolone. *J Med Virol* 2006;78:888–895.
111. Gregorio GV, Jara P, Hierro L, Diaz C, Vega La, et al. Lymphoblastoid interferon alfa with or without steroid pretreatment in children with chronic hepatitis B: a multicenter controlled trial. *Hepatology* 1996;23:700–707.

112. Vajro P, Tedesco M, Fontanella A, De Vincenzo A, Vecchione R, Ammendola R, et al. Prolonged and high dose recombinant interferon alpha-2b alone or after prednisone priming accelerates termination of active viral replication in children with chronic hepatitis B infection. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:223–231.
113. Dubois J, Hershon L, Carmant L, Břlanger S, Leclerc JM, David M. Toxicity profile of interferon alfa-2b in children: a prospective evaluation. *J Pediatr* 1999;135:782–785.
114. Sokal EM, Roberts EA, Mieli-Vergani G, McPhillips P, Johnson M, Barber J, et al. A dose ranging study of the pharmacokinetics, safety, and preliminary efficacy of lamivudine in children and adolescents with chronic hepatitis B. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:590–597.
115. Jonas MM, Little NR, Gardner SD. International Pediatric Lamivudine Investigator Group. Long-term lamivudine treatment of children with chronic hepatitis B: durability of therapeutic responses and safety. *J Viral Hepat* 2008;15:20–27.
116. Papatheodoridis GV, Manesis EK, Hadziyannis SJ. The long-term outcome of interferon-alpha treated and untreated patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2001;34:306–313.
117. Santantonio T, Mazzola 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;32:300–306.
118. Hadziyannis SJ, Sevastianos 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;143:629–636.
119. Chang T-T, Gish RG, Hadziyannis SJ, Cianciara 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;129:1198–1209.
120. Shapira R, Mor E, Bar-Nathan N, Sokal EM, Tur-Kaspa R, Dinari G, et al. Efficacy of lamivudine for the treatment of hepatitis B virus infection after liver transplantation in children. *Transplantation* 2001;72:333–336.
121. Natov SN, Pereira BJG. Transmission of viral hepatitis by kidney transplantation: donor evaluation and transplant policies (Part 1: hepatitis B virus). *Transpl Infect Dis* 2002;4:117–123.
122. Dickson RC, Everhart JE, Lake JR, Wei Y, Seaberg EC, Wiesner RH, et al. Transmission of hepatitis B by transplantation of livers from donors positive for antibody to hepatitis B core antigen. The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database. *Gastroenterology* 1997;113:1668–1674.
123. Wachs ME, Amend WJ, Ascher NL, Bretan PN, Emond J, Lake JR, et al. The risk of transmission of hepatitis B from HBsAg(–), HBcAb(+), HBIGM(–) organ donors. *Transplantation* 1995;59:230–234.
124. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Burroughs AK. Liver grafts from antihepatitis B core positive donors: a systematic review. *J Hepatol* 2010;52:272–279.
125. Su W-J, Ho M-C, Ni Y-H, Chen H-L, Hu R-H, Wu Y-M, et al. High-titer antibody to hepatitis B surface antigen before liver transplantation can prevent de novo hepatitis B infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:203–208.
126. Perrillo R. Hepatitis B. Virus prevention strategies for antibody to hepatitis B core antigen-positive liver donation: a survey of North American, European, and Asian-Pacific transplant programs. *Liver Transpl* 2009;15:223–232.

127. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky RJ, 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;360:1921–1926.
128. 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: 1302–1306.
129. McMahon MA, Jilek BL, Brennan TP, Shen L, Zhou Y, Wind-Rotolo M, et al. The HBV drug entecavir – effects on HIV-1 replication and resistance. *N Engl J Med* 2007;356:2614–2621.
130. Soriano V, Puoti M, Bonacini M, Brook G, Cargnel A, Rockstroh J, et al. Care of patients with chronic hepatitis B and HIV co-infection: recommendations from an HIV-HBV International Panel. *AIDS* 2005; 19:221–240.
131. Mofenson LM, Brady MT, Danner SP, Dominguez KL, Hazra R, Handelsman E, et al. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections among HIV-exposed and HIV-infected children: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. *MMWR Recomm Rep* 2009;58:1–166.
132. 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;3:123–128.
133. Rizzetto M. Hepatitis D: thirty years after. *J Hepatol* 2009;50:1043–1050.
134. Brown Jr RS, Verna EC, Pereira MR, Tilson HH, Aguilar C, Leu C-S, et al. Hepatitis B virus and human immunodeficiency virus drugs in pregnancy: findings from the Antiretroviral Pregnancy Registry. *J Hepatol* 2012;57: 953–959.
135. 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;16:94–103.
136. Shi Z, Yang Y, Ma L, Li X, Schreiber A. Lamivudine in late pregnancy to interrupt in utero transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116:147–159.
137. Han G-R, Cao M-K, Zhao W, Jiang H-X, Wang C-M, Bai S-F, 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;55:1215–1221.
138. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, Wang SA, Finelli L, Wasley A, et al. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep* 2008;57:1–20.
139. Sokal EM, Van Collie O, Buts JP. Horizontal transmission of hepatitis B from children to adoptive parents. *Arch Dis Child* 1995;72:191.
140. Martin A, Moyes C, Lucas C, Milne A. Hepatitis B infection in households of HBsAg positive New Zealand children. *N Z Med J* 1996;109:463–465.
141. Staff M, Angel P. Vaccination among household contacts of chronic hepatitis B carriers by general practitioners. *Aust Fam Physician* 2002;31:491–493.
142. Chakravarty R, Chowdhury A, Chaudhuri S, Santra A, Neogi M, Rajendran K, et al. Hepatitis B infection in Eastern Indian families: need for screening of adult siblings and mothers of adult index cases. *Public Health* 2005;119:647–654.

143. Kumar GT, Kazim SN, Kumar M, Hissar S, Chauhan R, Basir SF, et al. Hepatitis B virus genotypes and hepatitis B surface antigen mutations in family contacts of hepatitis B virus infected patients with occult hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:588–598.
144. Richardson G, Evans MR, Westmoreland D. Hepatitis B immunisation of household contacts: retrospective study of vaccine coverage. *J Epidemiol Community Health* 2001;55:934–935.
145. Weinberg MS, Gunn RA, Mast EE, Gresham L, Ginsberg M. Preventing transmission of hepatitis B virus from people with chronic infection. *Am J Prev Med* 2001;20:272–276.
146. Scognamiglio P, Girardi E, Fusco M, Piselli P, Russo Spena S, Maione C, et al. Lack of implementation of hepatitis B virus (HBV) vaccination policy in household contacts of HBV carriers in Italy. *BMC Infect Dis* 2009;9:86.
147. Losonsky GA, Wasserman SS, Stephens I, Mahoney F, Armstrong P, Gumpfer K, et al. Hepatitis B vaccination of premature infants: a reassessment of current recommendations for delayed immunization. *Pediatrics* 1999;103:E14.
148. European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet* 2000;355:561–565.
149. Lu CY, Ni YH, Chiang BL, Chen PJ, Chang MH, Chang LY, et al. Humoral and cellular immune responses to a hepatitis B vaccine booster 15–18 years after neonatal immunization. *J Infect Dis* 2008;197:1419–1426.
150. van der Sande MA, Waight P, Mendy M, Rayco-Solon P, Hutt P, Fulford T, et al. Long-term protection against carriage of hepatitis B virus after infant vaccination. *J Infect Dis* 2006;193:1528–1535.
151. Whitaker JA, Roupheal NG, Edupuganti S, Lai L, Mulligan MJ. Strategies to increase responsiveness to hepatitis B vaccination in adults with HIV-1. *Lancet Infect Dis* 2012;12:966–976.
152. Yang J, Zeng XM, Men YL, Zhao LS. Elective caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to child transmission of hepatitis B virus – a systematic review. *Viol J* 2008;5:100.
153. Shi Z, Yang Y, Wang H, Ma L, Schreiber A, Li X, et al. Breastfeeding of newborns by mothers carrying hepatitis B virus: a meta-analysis and systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011;165:837–846.
154. World Health Organization. Hepatitis B and breastfeeding. World Health Organization. *J Int Assoc Physicians AIDS Care* 1998;4:20–21.
155. Moodley J, Moodley D, Pillay K, Coovadia H, Saba J, van Leeuwen R, et al. Pharmacokinetics and antiretroviral activity of lamivudine alone or when coadministered with zidovudine in human immunodeficiency virus type 1- infected pregnant women and their offspring. *J Infect Dis* 1998;178: 1327–1333.
156. Giles M, Visvanathan K, Sasadeusz J. Antiviral therapy for hepatitis B infection during pregnancy and breastfeeding. *Antivir Ther* 2011;16: 621–628.
157. Wen WH, Chen HL, Ni YH, Hsu HY, Kao JH, Hu FC. Secular trend of the viral genotype distribution in children with chronic hepatitis B virus infection after universal infant immunization. *Hepatology* 2011;53:429–436.
158. Milich DR, Jones JE, Hughes JL, Price J, Raney AK, McLachlan A. Is a function of the secreted hepatitis B e antigen to induce immunologic tolerance in utero? *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87:6599–6603.

159. Chen MT, Billaud JN, Söllberg M, Guidotti LG, Chisari FV, Jones J, et al. A function of the hepatitis B virus precore protein is to regulate the immune response to the core antigen. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101: 14913–14918.
160. Milich D, Liang TJ. Exploring the biological basis of hepatitis B e antigen in hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2003;38:1075–1086.
161. Jang JW, Yoo SH, Kwon JH, You CR, Lee S, Lee JH, et al. Serum hepatitis B surface antigen levels in the natural history of chronic hepatitis B infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1337–1346.
162. Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, de Lidinghen V, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2009;29:242–247.
163. Castera L. Transient elastography and other noninvasive tests to assess hepatic fibrosis in patients with viral hepatitis. *J Viral Hepat* 2009;16: 300–314.
164. Cardoso AC, Carvalho-Filho RJ, Stern C, Dipumpo A, Giuily 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;32:612–621.
165. Poynard T, Munteanu M, Deckmyn O, Ngo Y, Drane F, Castille JM. Validation of liver fibrosis biomarker (FibroTest) for assessing liver fibrosis progression: proof of concept and first application in a large population. *J Hepatol* 2012;57:541–548.
166. Liaw YF, Jia JD, Chan HL, Han KH, Tanwandee T, Chuang WL, et al. Shorter durations and lower doses of peginterferon alfa-2a are associated with inferior hepatitis B e antigen seroconversion rates in hepatitis B virus genotypes B or C. *Hepatology* 2011;54:1591–1599.
167. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004;351:1206–1217.
168. Fleischer RD, Lok AS. Myopathy and neuropathy associated with nucleos(t)ide analog therapy for hepatitis B. *J Hepatol* 2009;51:787–791.
169. 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;51:415–421.
170. 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: 491–498.
171. Petersen J, Ratziu V, Buti M, Janssen HL, Brown A, Lampertico P, et al. Entecavir plus tenofovir combination as rescue therapy in pre-treated chronic hepatitis B patients: an international multicenter cohort study. *J Hepatol* 2012;56:520–526.
172. Liaw YF, Sheen IS, Lee CM, Akarca US, Papatheodoridis GV, Suet-Hing Wong F, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. *Hepatology* 2011;53:62–72.
173. Gordon SC, Krastev Z, Horban A, Petersen J, Sperl J, Dinh P, et al. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate at 240 weeks in patients with chronic hepatitis b with high baseline viral load (P9 log₁₀ copies/mL). *Hepatology* 2013. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.26277>, [Epub ahead of print].
174. 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;381:468–475.

175. Chang TT, Lai CL, Kew Yoon S, 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;51:422–430.
176. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han KH, 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;52:886–893.
177. Marzano A, Angelucci E, Andreone P, Brunetto M, Bruno R, Burra P, et al. Prophylaxis and treatment of hepatitis B in immunocompromised patients. *Dig Liver Dis* 2007;39:397–408.
178. Loomba R, Rowley A, Wesley R, Liang TJ, Hoofnagle JH, Pucino F, et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med* 2008;148: 519–528.
179. Hsu C, Hsiung CA, Su IJ, Hwang WS, Wang MC, Lin SF, et al. A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized trial. *Hepatology* 2008;47:844–853.
180. Evens AM, Jovanovic BD, Su YC, Raisch DW, Ganger D, Belknap SM, et al. Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports. *Ann Oncol* 2011;22:1170–1180.
181. Vigant M, Vener C, Lampertico P, Annaloro C, Pichoud C, Zoulim F, et al. Risk of hepatitis B surface antigen seroreversion after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:125–131.
182. HHS Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. Department of Health and Human Services. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines>, section accessed February 21st 2013.
183. Shiraki K, Yoshihara N, Sakurai M, Eto T, Kawana T. Acute hepatitis B in infants born to carrier mother with the antibody to hepatitis B e antigen. *J Pediatr* 1980;97:768–770.
184. Bortolotti F, Cadrobbi P, Bertaggia A, Rude L, Alberti A, Realdi G. A 7 year survey of acute hepatitis type B. *Arch Dis Child* 1983;58:993–996.
185. Squires Jr RH, Shneider BL, Bucuvalas J, Alonso E, Sokol RJ, Narkewicz MR, et al. Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *J Pediatr* 2006;148:652–658.
186. Sundaram SS, Alonso EM, Narkewicz MR, Zhang S, Squires RH. Pediatric Acute Liver Failure Study Group. Characterization and outcomes of young infants with acute liver failure. *J Pediatr* 2011;159:813–818.
187. 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: 256–263.
188. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perrillo RP, Hann HL, Goodman Z, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999;341:1256–1263.
189. Gilead Sciences. Evaluating the efficacy, safety and tolerability of tenofovir DF in pediatric patients with chronic hepatitis B infection. In: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000, [cited 2013 May 5]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01651403>, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01651403.

190. Bruix J, Sherman M. American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53:1020–1022.
191. Singal A, Volk ML, Waljee A, Salgia R, Higgins P, Rogers MA, et al. Metaanalysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:37–47.
192. Lok AS, Sterling RK, Everhart JE, Wright EC, Hoefs JC, Di Bisceglie AM, et al. HALT-C Trial Group. Des-gamma-carboxy prothrombin and alpha-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2010;138:493–502.

Посилання на першоджерала настанови ВООЗ «**Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection, WHO 2015**» представлені в Адаптованій клінічній настанові «Вірусний гепатит В. Позиція ВООЗ». Посилання на першоджерела настанови NICE «**Hepatitis B (chronic) Diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people and adults, NICE 2013**» представлені в Адаптованій клінічній настанові «Вірусний гепатит В (хронічний)» Ці настанови доступні в Реєстрі медико-технологічних документів за адресою <http://www.dec.gov.ua/mtd/vybirtemy.html>.