

НАСТАНОВИ ЩОДО ПРОФІЛАКТИКИ, ДОГЛЯДУ ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ В

БЕРЕЗЕНЬ, 2015 р.

Настанови з профілактики, догляду та лікування хворих на хронічний гепатит В

Цей документ є перекладом «Настанов з профілактики, догляду та лікування хворих на хронічний гепатит В» (2015 р.), розроблених Всесвітньою організацією охорони здоров'я.

Цей переклад не є офіційним перекладом Всесвітньої організації охорони здоров'я.

Всесвітня організація охорони здоров'я не несе відповідальності за зміст і точність цього перекладу.

Оригінальне видання англійською мовою є автентичним виданням.

ЗМІСТ

ПОДЯКА.....	7
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ	10
ГЛОСАРІЙ	13
КОРОТКИЙ ОГЛЯД.....	18
Короткий огляд рекомендацій для осіб з хронічним гепатитом В	21
Алгоритм рекомендацій ВООЗ щодо ведення хворих з хронічним гепатитом В ^а	27
Структура настанов з урахуванням всіх етапів безперервного надання послуг з догляду та лікування	29
1. ВСТУП.....	30
1.1. Цілі та завдання	30
1.2. Відповідні матеріали та рекомендації ВООЗ	30
1.3. Цільова аудиторія.....	31
1.4. Керівні принципи	31
2. МЕТОДОЛОГІЯ ТА ПРОЦЕС РОЗРОБКИ НАСТАНОВ	33
2.1. Процес розробки настанов ВООЗ.....	33
2.2. Розподіл обов'язків	36
2.3. Контроль конфлікту інтересів.....	36
2.4. Розповсюдження та моніторинг впровадження настанов.....	37
3. Передумови.....	38
3.1. Епідеміологія та поширеність.....	38
3.2. Вірусологія.....	40
3.3. Шляхи передачі	41
3.4. Природний анамнез хронічного гепатиту В.....	42
3.5. Діагностика та визначення стадії захворювання	45
3.6. Скринінг	47
3.7. Профілактика шляхом вакцинації	47
3.8. Протівірусна терапія	48
3.9. Особливі популяції.....	50
4. РЕКОМЕНДАЦІЇ: НЕІНВАЗИВНЕ ВИЗНАЧЕННЯ СТАДІЇ ЗАХВОРЮВАННЯ ПЕЧІНКИ НА ЕТАПІ ВЗЯТТЯ ПІД НАГЛЯД ТА ПІД ЧАС ПОДАЛЬШОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ.....	53
4.1. Передумови	53
4.2. Короткий огляд доказової бази.....	56
4.3. Обґрунтування рекомендацій	59
5. РЕКОМЕНДАЦІЇ: ОСОБИ З ХРОНІЧНИМ ГЕПАТИТОМ В, ЩО ПОТРЕБУЮТЬ ТА НЕ ПОТРЕБУЮТЬ ПОСЛУГ З ЛІКУВАННЯ	64
5.1. Передумови	67
5.2. Короткий огляд доказової бази.....	68
5.3. Обґрунтування рекомендацій	72
6. РЕКОМЕНДАЦІЇ: ПРОТИВІРУСНА ТЕРАПІЯ ПЕРШОГО РЯДУ ПРИ ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ В	77

6.1. Передумови.....	78
6.2. Короткий огляд доказової бази.....	79
6.3. Обґрунтування рекомендацій	82
7. РЕКОМЕНДАЦІЇ: ПРОТИВІРУСНА ТЕРАПІЯ ДРУГОГО РЯДУ ПРИ НЕЕФЕКТИВНОСТІ ПОПЕРЕДНЬОГО ЛІКУВАННЯ	89
7.1. Передумови.....	89
7.2. Короткий огляд доказової бази.....	90
7.3. Обґрунтування рекомендацій	92
8. РЕКОМЕНДАЦІЇ: КОЛИ ПРИПИНЯТИ ЛІКУВАННЯ	95
8.1. Передумови.....	96
8.2. Короткий огляд доказової бази.....	96
8.3. Обґрунтування рекомендацій	97
9. РЕКОМЕНДАЦІЇ: МОНІТОРИНГ	101
9.1. Моніторинг прогресування захворювання та відповіді на лікування в осіб з хронічним гепатитом В до, впродовж та після лікування.....	101
9.1.1. Передумови.....	102
9.1.2. Короткий огляд доказової бази.....	103
9.1.3. Обґрунтування рекомендацій	104
9.2. Моніторинг токсичності тенофовіру та ентекавіру.....	107
9.2.1. Передумови.....	109
9.2.2. Короткий огляд доказової бази.....	110
9.2.3. Обґрунтування рекомендацій	112
9.3. Моніторинг гепатоцелюлярної карциноми	114
9.3.1. Передумови.....	114
9.3.2. Короткий огляд доказової бази.....	115
9.3.3. Обґрунтування рекомендацій	118
10. РЕКОМЕНДАЦІЇ НАЯВНИХ НАСТАНОВ ВООЗ: ПРОФІЛАКТИКА.....	121
10.1. Вакцинація немовлят і новонароджених від гепатиту В	121
10.2. Профілактика передачі вірусу гепатиту В від матері до дитини за допомогою противірусної терапії.....	123
10.2.1. Передумови.....	123
10.2.2. Короткий огляд доказової бази.....	125
10.2.3. Обґрунтування рекомендацій	126
10.3. Профілактика щодо передачі гепатиту В та заходи щодо сповільнення прогресування захворювання в осіб з хронічним гепатитом В.....	128
10.4. Профілактика щодо передачі гепатиту В та С у медичних закладах (67–69).....	129
10.5. Профілактика щодо передачі гепатитів В та С статевим шляхом серед людей, які вживають наркотики ін'єкційно (66, 70, 71)	131
11. МІРКУВАННЯ ЩОДО ВЕДЕННЯ ПЕВНИХ ГРУП НАСЕЛЕННЯ.....	133
11.1. Коінфекції	133
11.1.1. Коінфекція ВГВ/ВІЛ.....	133
11.1.2. Коінфекція ВГВ/ВГД.....	137

11.1.3. Коінфекція ВГВ/ВГС	138
11.1.4. ВГВ/ТБ	138
11.2. Декомпенсований цироз та розвинуте захворювання печінки.....	139
11.3. Позапечінкові прояви	140
11.4. Гострий гепатит В	140
11.5. Діти та підлітки	140
11.6. Вагітні жінки.....	141
11.7. Люди, які вживають наркотики ін'єкційним шляхом	142
11.8. Пацієнти на діалізі та після трансплантації нирок	142
11.9. Медичні працівники.....	142
11.10. Корінне населення.....	143
12. МІРКУВАННЯ ЩОДО ВПРОВАДЖЕННЯ НАЦІОНАЛЬНИХ ПРОГРАМ.....	144
12.1. Вступ.....	144
12.2. Основні принципи.....	144
12.3. Основні міркування щодо підтримки планування й прийняття рішень	144
ЛІТЕРАТУРА	151

Веб-додатки

Додаток 1. Питання PICO (населення, втручання, порівняння, результати).

Додаток 2. Звіти за результатами систематичних оглядів та короткий огляд доказової бази.

Додаток 3. Резюме заявлених інтересів.

Усі додатки доступні за посиланням: <http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-b-guidelines/en/>.

ПОДЯКА

До розробки цих настанов було залучено багато фахівців різних галузей та спеціальностей. ВООЗ висловлює подяку за витрачений час та надану підтримку.

Група з розробки настанов

Керівниками Групи з розробки настанов були Olufunmilayo Lesi (Університет у Лагосі/Навчальна клініка Університету у Лагосі, Нігерія) та Brian McMahon (Консорціум здоров'я корінних племен Аляски, США). Методистом Групи із розробки настанов була Nandi Siegfried (Південноафриканський Кокранівський центр, Рада з медичних досліджень Південної Африки).

Наступні експерти входили до Групи з розробки настанов: Priya Abraham (Християнський медичний коледж і лікарня, Індія), Avelin F. Aghokeng (Лабораторія вірусології CREMER/IMPM/IRD, Камерун), Isabelle Andrieux-Meyer («Лікарі без кордонів», Швейцарія), Joan Block (Фонд гепатиту В, США), Milagros Davalos Moscol (Лікарня Едгардо Ребальяті, Перу), Manal Hamdy El-Sayed (Університет Айн-Шамса, Єгипет), Charles Gore (Всесвітній альянс з гепатитів, Швейцарія), Kwang Hyub Han (Університет Йонсей, Південна Корея), Jidong Jia (Столичний медичний університет, Китай), Ahmed Khatib (Міністерство охорони здоров'я, Танзанія), Giten Khwairakram (TREAT Asia/amfAR, Таїланд), Karine Lacombe (лікарня Hôpital Saint-Antoine, Сорбонський університет, Франція), Nancy Leung (Asiahep Hong Kong Ltd, Гонконг), Anna Lok (Мічиганський університет та Американська асоціація з вивчення захворювань печінки, США), Ponsiano Osama (Коледж медичних наук Університету Макерере, Уганда), Huma Qureshi (Пакистанська рада медичних досліджень, Пакистан), Lewis Roberts (Клініка Мейо, США), Edna Strauss (Університет Сан-Паулу, Бразилія), Ali Sulaiman (Медичний факультет Індонезійського університету, Індонезія), Mark Thursz (Медичний факультет Імперського коледжу, Великобританія), Cihan Yurdaydin (Медична школа Університету Анкари, Туреччина).

Група зовнішніх експертів-рецензентів

ВООЗ висловлює подяку наступним експертам за перегляд остаточного варіанту документу та їх внесок у розроблення настанов.

Adele Benzaken (Міністерство охорони здоров'я, Бразилія), Nikoloz Chkhartishvili (Центр досліджень інфекційних захворювань, СНІДу та клінічної імунології, Грузія), Serge Eholie (лікарня Trichville, Кот-д'Івуар), Shaffiq Essajee (Clinton Health Access Initiative, США), Silvia Franceschi (Міжнародне агентство з дослідження раку, Франція), Nina Grundmann (Міжнародна федерація фармацевтичних виробників та асоціацій, Швейцарія), Margaret Hellard (Інститут Бернет, Австралія), Karen Kuuregyan (Міністерство охорони здоров'я, Росія), Seng Gee Lim (Національний університет Сінгапуру, Сінгапур), David Muljono (Інститут молекулярної біології Ейкман, Індонезія), Samuel So (Стенфордський університет, США),

George Siberry (Національний інститут охорони здоров'я, США), Mark Sonderup (Університет Кейптауна та лікарня Groote Schuur, Південна Африка), Vincent Soriano (Університетська лікарня та Автономний університет IdiPAZ-La Paz, Іспанія), Mihai Voiculescu (BalkanHer, Румунія), Gilles Wandeler (Бернський університет, Швейцарія).

Співавтори систематичних оглядів

ВООЗ висловлює подяку наступним дослідникам за проведення систематичних оглядів, розроблення доказових профілів і таблиць GRADE: Ivan Solà, David Rigau Comas (Латиноамериканський Кокранівський центр, Іспанія); Victoria Wakefield, Charlotta Karner (Британський медичний журнал (BMJ) – група з оцінки технологій, Лондон, Великобританія); Emmanouil Tsochatzis (Королівський загальнодоступний Центр з вивчення проблем печінки Шейли Шерлок, Інститут печінки та органів травлення Лондонського університетського коледжу, Лондонський університетський коледж та Королівська загальнодоступна клінічна лікарня, Великобританія).

ВООЗ висловлює подяку за внесок Grammati Sarri та Jill Parnham (Національний центр клінічних настанов, Королівський коледж лікарів, Великобританія) у проведення технічних презентацій та метааналізів для Групи з розробки настанов.

Загальна координація

Philippa Easterbrook (Глобальна програма з гепатиту) координувала розроблення даних настанов.

Керівний комітет

Наступні співробітники ВООЗ входили до Керівного комітету з розробки настанов: Philippa Easterbrook, Stefan Wiktor, Tatsuya Yamashita (Глобальна програма з гепатиту, підрозділ ВІЛ); Marco Vitoria, Nathan Shaffer, Jessica Markby, Annette Verster (підрозділ ВІЛ); Anita Sands, Ana Padilla (основні лікарські засоби та продукти для здоров'я); Neelam Dhingra-Kumar (безпека крові); Ana Maria Hena Restrepo (щеплення, вакцини та біологічні препарати); Benedetta Allegranzi, Selma Khamassi (безпека ін'єкцій); Ying-Ru Lo (ВІЛ та ПСІШ, регіональне бюро ВООЗ Західної частини Тихого океану).

Ці настанови писали Geoffrey Dusheiko (Інститут здоров'я печінки та органів травлення Лондонського університетського коледжу, Королівська загальнодоступна клінічна лікарня, Великобританія) та Philippa Easterbrook (Глобальна програма з гепатиту, ВООЗ). Свій внесок також зробили Emmanouil Tsochatzis (Королівський загальнодоступний Центр з вивчення проблем печінки Шейли Шерлок та Інститут печінки та органів травлення Лондонського університетського коледжу, Лондонський університетський коледж та Королівська загальнодоступна клінічна лікарня, Великобританія), Huma Qureshi (Пакистанська медична дослідницька рада) та Karine Lacombe (лікарня Hôpital Saint-Antoine, Сорбонський університет, Франція). Учасники Групи з розробки настанов, експерти-рецензенти та співробітники Секретаріату ВООЗ розглянули проекти документу та надали коментарі. Bandana Malhotra відредагувала документ.

ВООЗ висловлює подяку наступним консультантам та інтернам за їхній вагомий внесок і підтримку, надану Керівному комітету та Групі з розробки настанов: Ioannis Hodges-Mameletzis, Sarah Hess та Zainab Hussain. ВООЗ також вдячна іншим співробітникам ВООЗ за проведення експертного оцінювання настанов: Karen Hennessey (розширена програма з імунізації); Selma Khamassi (безпека ін'єкцій); Jessica Markby, Vincent Habiyambere, Francoise Renaud, Oyuntungalag Namjilsuren (підрозділ ВІЛ); Annabel Baddeley, Haileyesus Getahun (підрозділ туберкульозу); Anita Sands (основні лікарські засоби та продукти для здоров'я); Vason Pinyowiwat (Регіональне бюро ВООЗ у Південно-Східній Азії); Masaya Kato, Amitabh Suthar (Регіональне бюро ВООЗ у В'єтнамі), Nick Walsh (Регіональне бюро ВООЗ для Західної частини Тихого океану).

Фінансування

Фінансування для розробки даних настанов надали Центри з контролю та профілактики захворювань США.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

Скорочення загальних термінів

APRI	індекс відношення АСТ до тромбоцитів
ARFI	ультразвукова методика акустичної імпульсно-хвильової еластографії
ASSIST BOOЗ	скринінг-тест BOOЗ на алкоголь, паління й вживання наркотиків (Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test)
CrCl	кліренс креатиніну
DART	дослідження «Розвиток антиретровірусної терапії в Африці» (Development of AntiRetroviral Therapy in Africa)
FDA	Управління з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США (Food and Drug Administration)
FIB-4	індекс «FIB-4» для визначення фіброзу печінки
GRADE	Система градації рекомендацій, експертиз, розвитку та оцінювання (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)
HBcAg	ядерний антиген гепатиту В
HBeAg	е-антиген гепатиту В
HBIG	специфічний імуноглобулін проти гепатиту В
HBsAg	поверхневий антиген гепатиту В
IFN	інтерферон
IgG	імуноглобулін G
IgM	імуноглобулін M
NICE	Національний інститут охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги (National Institute of Health and Care Excellence)
PICO	населення, втручання, порівняння, результати (Population, Intervention, Comparison, Outcomes)
SAGE	Стратегічна консультативна група експертів (BOOЗ) (Strategic Advisory Group of Experts)
UNAIDS	Об'єднана програма Організації Об'єднаних Націй із ВІЛ/СНІДу (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS)
UNODC	Управління Організації Об'єднаних Націй з наркотиків та злочинності (United Nations Office on Drugs and Crime)
АЛТ	аланінамінотрансфераза

анти-НВс	антитіла до ядерного антигену гепатиту В
анти-НВе	антитіла до е-антигену гепатиту В
анти-НВs	антитіла до поверхневого антигену гепатиту В
АРВ-препарат	антиретровірусний препарат
АРТ	антиретровірусна терапія
АСТ	аспартатамінотрансфераза
АФП	альфа-фетопротейн
БАПД	безперервний амбулаторний перитонеальний діаліз
BGD	вірус гепатиту D
BGV	вірус гепатиту В
BGC	вірус гепатиту С
ВІЛ	вірус імунодефіциту людини
ВМН	верхня межа норми
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВР	відносний ризик
гГТ	гамма-глутамінтранспептидаза
ГЦК	гепатоцелюлярна карцинома
ДІ	довірчий інтервал
ІМТ	індекс маси тіла
ІІ	інгібітор протеази
КДП	кашлюк–дифтерія–правець (щеплення)
кзкДНК	ковалентно замкнена кільцева ДНК
кіРНК	коротка інтерферуюча РНК
КНСД	країни з низьким та середнім рівнем доходів
КР	коефіцієнт ризику
ЛВНІ	люди, що вживають наркотики ін'єкційно
ЛФ	лужна фосфатаза
МДНЗ	модифікація дієти при захворюваннях нирок
ММА	мережевий метааналіз
МНВ	міжнародне нормалізоване співвідношення
МЩКТ	мінеральна щільність кісткової тканини
НА	нуклеоз(т)идні аналоги

НІТ	неінвазивний тест
ПЕГ-ІFN	пегільований інтерферон
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
ПНР	прогностичність негативного результату
ППР	прогностичність позитивного результату
ПУГП	профілактика ушкоджень гострими предметами
РКД	рандомізоване контрольоване дослідження
РНК	рибонуклеїнова кислота
рШКФ	розрахункова швидкість клубочкової фільтрації
СНІД	синдром набутого імунodefіциту
ТБ	туберкульоз
УЗД	ультразвукове дослідження
ХГВ	хронічний гепатит В
ЧСЧ	чоловіки, що мають сексуальні стосунки з чоловіками
ШКФ	швидкість клубочкової фільтрації

Скорочення назв протівірусних лікарських засобів

ЗТС	ламівудин
ADV	адефовір
EFV	ефавіренц
ETV	ентекавір
FTC	емтрицитабін
TAF	тенофовіру алафенамід фумарат
TBV	телбівудин
TDF	тенофовіру дизопроксил фумарат

ГЛОСАРІЙ

Розвиток інфекції вірусу гепатиту В (ВГВ)

Гостра інфекція ВГВ	Нові випадки інфікування гепатитом В, які можуть супроводжуватися жовтяницею або клінічними проявами. Встановлення діагнозу ґрунтується на виявленні поверхневого антигену гепатиту В (HBsAg) та антитіл IgM до ядерного антигену гепатиту В (анти-HBc). Одужання супроводжується кліренсом HBsAg із сероконверсією (поява антитіл до поверхневого антигену гепатиту В – анти-HBs), зазвичай протягом 3 міс
Хронічна інфекція ВГВ	Визначається як персистенція HBsAg протягом шести або більше місяців після гострої інфекції ВГВ. У цих настановах термін «хронічний гепатит В (ХГВ)» використовується для позначення хронічної інфекції ВГВ
Імунотолерантна фаза	Високореплікативна фаза інфікування, що спостерігається на ранній стадії ХГВ в осіб, інфікованих при народженні або в ранньому дитинстві
Імуноактивна фаза	Фаза захворювання е-антиген-позитивного (HBeAg) гепатиту В, що характеризується коливаннями показників амінотрансфераз та високою концентрацією ДНК ВГВ. Можливим є виникнення сероконверсії е-антигену гепатиту В (поява анти-HBe)
Неактивна фаза (або фаза імунного контролю)	Низькореплікативна фаза ХГВ, що характеризується відсутністю HBeAg, наявністю анти-HBe, концентрацією аланінамінотрансферази (АЛТ) у межах норми та концентрацією ДНК ВГВ < 2000 МО/мл
Сероконверсія HBeAg	Втрата HBeAg і сероконверсія (поява анти-HBe)
HBeAg-негативний ХГВ (фаза «вислизання» з-під імунної відповіді)	Відсутність HBeAg, але наявність анти-HBe із змінними рівнями реплікації ВГВ та ушкодженням печінки
Сероконверсія HBsAg	Втрата HBsAg і поява анти-HBs
Реверсія HBeAg	Поява HBeAg у людини, яка раніше була HBeAg-негативною; зазвичай асоціюється з підвищеною реплікацією ВГВ

Цироз печінки	Прогресуюча стадія захворювання печінки, що характеризується обширним фіброзом печінки, нодулярною гіперплазією печінки, зміною структури печінки та порушенням кровообігу в печінці
Декомпенсований цироз	Наявність клінічних проявів ускладнення цирозу печінки, включаючи жовтяницю, асцит, спонтанний бактеріальний перитоніт, варикозне розширення вен стравоходу та кровотечі, печінкову енцефалопатію, сепсис і ниркову недостатність
Гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК)	Первинний рак печінки, що виникає в гепатоцитах

Серологічні маркери ВГВ

Поверхневий антиген гепатиту В (HBsAg)	Білок оболонки ВГВ і надлишкові частки оболонки, які виявляються в крові при гострій і хронічній інфекції гепатиту В
Ядерний антиген гепатиту В (HBcAg)	Ядерний білок ВГВ вкритий HBsAg, тому вільний білок не виявляється у сироватці крові
е-антиген гепатиту В (HBeAg)	Вірусний білок, що виявляється під час високореплікативної фази гепатиту В. HBeAg зазвичай є маркером активної реплікації вірусу дикого типу, але необов'язково свідчить про наявність реплікації
Антитіла до поверхневого антигену гепатиту В (анти-HBs)	Антитіла до HBsAg. Розвивається як відповідь на вакцинацію проти ВГВ та під час одужання після гострої інфекції гепатиту В, вказуючи на наявність інфекції у минулому та формування імунітету
Антитіла до е-антигену гепатиту В (анти-HBe)	Антитіла до HBeAg. Виявляється в осіб із нижчими рівнями реплікації ВГВ та у випадках HBeAg-негативного захворювання (тобто ВГВ, при якому не утворюється HBeAg)
Антитіла до ядерного антигену гепатиту В (анти-HBc)	Антитіла до ядерного (капсидного) білка гепатиту В. Анти-HBc не є нейтралізуючими антитілами та виявляються у випадках як гострої, так і хронічної інфекції
Імуноглобулін М (IgM) анти-HBc	Підклас анти-HBc. Виявляється при гострому гепатиті В, але може бути виявлений за допомогою чутливих/високочутливих методів досліджень в активній фазі хронічного ВГВ

**Імуноглобулін G (IgG)
анти-НВс**

Підклас анти-НВс, що виявляється у випадку інфікування в минулому або за наявності поточної інфекції

**Прихована інфекція
ВГВ**

Особи, в яких відбувся кліренс поверхневого антигену гепатиту В, тобто вони стали НВsAg-негативними, але ДНК ВГВ продовжує зберігатися, хоча й на дуже низьких рівнях (постійний рівень <200 МО/мл); більшість з них також є анти-НВс-позитивними

**Неефективність
лікування**

Може бути первинною або вторинною.

В умовах доступності тестування на ДНК ВГВ.

Первинна неефективність противірусної терапії може бути визначена як неспроможність противірусного препарату знизити рівень ДНК ВГВ на $\geq 1 \times \log_{10}$ МО/мл протягом трьох місяців після початку лікування. Вторинну неефективність противірусної терапії можна визначити як рецидивне підвищення рівнів ДНК ВГВ на $\geq 1 \times \log_{10}$ МО/мл від рівня максимального зниження в осіб з ефективністю противірусної терапії на початку лікування (зниження ДНК ВГВ на $\geq 1 \times \log_{10}$ МО/мл у сироватці крові).

В умовах недоступності тестування на

ДНК ВГВ. Неефективність лікування та резистентність до лікарських засобів можна підозрювати на основі таких ознак: прийом противірусних препаратів із низьким бар'єром резистентності, що супроводжується документально підтвердженою або підозрюваною відсутністю належної прихильності до лікування; за даними лабораторних показників, а саме – підвищення рівня аміотрансферази у сироватці крові та/або наявності ознак прогресуючого захворювання печінки.

Примітка. Підвищення рівня АЛТ здебільшого спостерігають пізно та цей показник є відносно поганим прогностичним маркером резистентності. Підтвердження неефективності противірусного препарату можна отримати шляхом секвенування ДНК-полімерази ВГВ та виявлення специфічних генетичних маркерів резистентності до противірусного препарату

Дослідження для моніторингу та оцінювання інфекції ВГВ

Аланінамінотрансфераза (АЛТ) та аспартатаміно-трансфераза (АСТ) Внутрішньоклітинні ферменти, які вивільняються після пошкодження або загибелі клітин, вказуючи на ушкодження клітин, зокрема печінки

ДНК ВГВ

Геноми вірусу ВГВ, які можуть бути виявлені та кількісно визначені у сироватці крові. ДНК ВГВ корелює з рівнями циркулюючих вірусних частинок. ДНК ВГВ вимірюють у МО/мл або копіях/мл: 1 МО/мл~5,3 копій/мл. Таким чином, значення, наведені у копіях/мл, можна перевести у МО/мл шляхом ділення на 5 (тобто 10 000 копій/мл=2000 МО/мл; 100 000 копій/мл=20 000 МО/мл; 1 000 000 копій/мл=200 000 МО/мл). Усі значення ДНК ВГВ у рекомендаціях даних настанов наведено у МО/мл. Невизначальним рівнем вірусного навантаження вважається рівень ДНК ВГВ, нижчий за рівень чутливості тест-системи. Для полімеразної ланцюгової реакції ця концентрація зазвичай становить менше 15 МО/мл

Альфа-фетопротейн (АФП)

Білок клітини «хазяїна». Високий рівень може визначатися в осіб з ГЦК.

Постійний рівень АЛТ в межах або поза межами норми

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

Діагностика фіброзу печінки неінвазивними методами

Індекс відношення АСТ до тромбоцитів (APRI)

APRI – це простий індекс для діагностики фіброзу печінки на основі формули із врахуванням концентрацій АСТ і тромбоцитів:
$$APRI = (AST/VMH) \times 100 / \text{кількість тромбоцитів (10}^9/\text{л)}.$$
Онлайн-калькулятор наведено за посиланням:
<http://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/apri>

Індекс «FIB-4» для визначення фіброзу печінки (FIB-4)

FIB-4 – це індекс для визначення фіброзу печінки на основі розрахунків за показниками концентрацій АСТ, АЛТ, тромбоцитів і віку:

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

Онлайн-калькулятор наведено за посиланням:

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

FibroTest (FibroSure)

Комерційний тест на основі біомаркерів, в якому використовують показники шести маркерів крові для визначення фіброзу печінки

Транзиторна еластографія (FibroScan)

Методика визначення ригідності печінки (як сурогату фіброзу), що базується на проходженні поперечної хвилі через печінку

Проведення діагностичних досліджень

Прогностичність позитивного результату (ППР)

Ймовірність того, що при отриманні позитивного результату дослідження в особи дійсно є наявною визначена інфекція/захворювання.

На прогностичність впливає поширеність захворювання у популяції

Прогностичність негативного результату (ПНР)

Ймовірність того, що при отриманні негативного результату дослідження в особи дійсно немає визначеної інфекції/захворювання

Чутливість тесту

Здатність тесту до правильної ідентифікації наявності інфекції або захворювання (тобто істинно позитивні/істинно позитивні + хибнонегативні результати)

Специфічність тесту

Здатність тесту до правильної ідентифікації відсутності інфекції або захворювання (тобто істинно негативні/істинно негативні + хибнопозитивні результати)

Істинно негативний результат

Результат тестування особи негативний, вона дійсно не має інфекції або захворювання

Істинно позитивний результат

Результат тестування особи позитивний, вона дійсно має інфекцію або захворювання

Хибнонегативний результат

Результат тестування особи негативний, але вона має інфекцію або захворювання Така помилкова класифікація зазвичай пов'язана з неточністю дослідження або методу

Хибнопозитивний результат

Результат тестування особи позитивний, але вона не має інфекції або захворювання. Така помилкова класифікація зазвичай пов'язана з неточністю дослідження або методу

КОРОТКИЙ ОГЛЯД

Інфекцію гепатиту В спричинює вірус гепатиту В (ВГВ) – вкритий оболонкою ДНК-вмісний вірус, який інфікує печінку і призводить до некрозу та запалення гепатоцитів. Інфекція ВГВ може бути гострою або хронічною, а супутнє захворювання може мати перебіг від безсимптомного до симптоматичного та прогресуючого захворювання. Хронічний гепатит В (ХГВ) визначається як персистенція поверхневого антигену гепатиту В (HBsAg) протягом шести або більше місяців; він є значною проблемою для громадського здоров'я. За підрахунками, в усьому світі приблизно 240 млн осіб з ХГВ, переважно у країнах з низьким та середнім рівнем доходів (КНСД). Основними ускладненнями ХГВ є цироз печінки та гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК). Ці ускладнення розвиваються у 20–30% хворих з ХГВ, а щорічно через ХГВ помирають 650 тис. осіб. Більшість людей не знають про наявність в них інфекції ВГВ, тому часто звертаються по медичну допомогу на пізніх стадіях захворювання. Програми загальної вакцинації від гепатиту В, які спрямовані на охоплення немовлят, із введенням першої дози при народженні, є дуже ефективними щодо зниження рівня захворюваності та поширеності гепатиту В у багатьох ендемічних країнах. Проте ці програми не матимуть впливу на рівень смертності, пов'язаний з ВГВ, поки не минуть декілька десятиків років після їх впровадження.

Противірусні препарати, активні проти ВГВ, є доступними, й було доведено, що вони пригнічують реплікацію ВГВ, запобігають розвитку цирозу печінки та знижують показник смертності від ГЦК та захворювань печінки. Проте доступні на сьогодні способи лікування не можуть викорінити вірус у більшості осіб, які отримували лікування, що потенційно може вимагати довічної терапії. Крім того, ці препарати не завжди доступні або застосовуються у КНСД, тому не відбувається своєчасне втручання для запобігання розвитку серйозних захворювань печінки.

Це перші настанови Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) щодо профілактики, ведення та лікування осіб, які живуть з інфекцією ХГВ; вони доповнюють подібні нещодавно опубліковані рекомендації ВООЗ щодо профілактики, ведення та лікування інфекції, спричиненої вірусом гепатиту С (ВГС). На відміну від декількох міжнародних настанов щодо ведення інфекції ХГВ, нещодавно виданих у США, Європі, Азіатсько-Тихоокеанському регіоні та Великобританії, основною аудиторією даних настанов ВООЗ є керівники національних програм в усьому світі, але особливо у КНСД. Метою даних настанов є надання допомоги у плануванні розробки та розширення програм з профілактики, ведення та лікування гепатиту В. Даний документ також призначений для медичних працівників, які ведуть осіб із ХГВ.

Дані настанови структуровано згідно з процесом безперервного надання допомоги хворим на ХГВ¹, від початкового визначення стадії захворювання та відповідності критеріям лікування до початку противірусної

¹ Визначається як персистенція HBsAg протягом шести або більше місяців. У цих настановах термін «ХГВ» використовується для позначення хронічної інфекції ВГВ.

терапії першого ряду та моніторингу прогресування захворювання, токсичності і ГЦК, а також переходу до препаратів другого ряду для осіб з неефективністю лікування. Рекомендації, наведені у цих настановах, стосуються всіх вікових груп та популяцій дорослих.

У рекомендаціях даних настанов, наведених у розділах 5–10, запропоновано використання простих неінвазивних діагностичних досліджень для визначення стадії захворювання печінки та встановлення відповідності критеріям лікування, визначення пріоритетів лікування для осіб з розвинутими стадіями захворювання печінки та найвищим ризиком смертності, а також рекомендовано пріоритетне застосування нуклеоз(т)идних аналогів з високим бар'єром до медикаментозної резистентності (тенофовіру та ентекавіру; ентекавіру у дітей віком 2–11 років) як препаратів першого та другого ряду. Даними настановами також рекомендовано проведення довічної терапії в осіб із цирозом печінки з регулярним моніторингом прогресування захворювання, токсичності препаратів і раннім виявленням ГЦК. У додатковому розділі висвітлено питання щодо ведення осіб з конкретних популяцій, включаючи пацієнтів із коінфекцією ВГВ/ВІЛ, ВГС та вірусом гепатиту D (ВГD), дітей і підлітків, а також вагітних жінок.

Рекомендації щодо лікування хворих із коінфекцією ВГВ/ВІЛ ґрунтуються на Зведених настановах ВООЗ щодо застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції. Застосування інтерферону (IFN) або пегільованого інтерферону (ПЕГ-IFN) у противірусній терапії у цих настановах не розглядається, оскільки їх використання є менш реалістичним у КНСД через високу вартість та значні побічні реакції, що вимагають проведення ретельного моніторингу.

Наявні рекомендації щодо профілактики передачі ВГВ з відповідних настанов ВООЗ наведено у розділі 10. Вони включають профілактику перинатальної та свіжої інфекції ВГВ у дитинстві через вакцинацію від гепатиту В, турову вакцинацію та інші стратегії профілактики в основних групах ризику, включаючи людей, що вживають наркотики ін'єкційно (ЛВНІ), чоловіків, що мають сексуальні стосунки із чоловіками (ЧСЧ), і секс-працівників, а також профілактику передачі ВГВ у медичних закладах. Наведено перелік заходів зі зменшення обсягу споживання алкоголю для зниження рівня прогресування захворювання печінки у хворих на ХГВ.

Деякі ключові теми не було включено до цих настанов, проте планується їх розгляд у майбутніх настановах, а також у зведених настановах щодо лікування осіб з хронічною інфекцією гепатитів В і С, запланованої до публікації у 2016 р. Зокрема, це алгоритми тестування на ВГВ і ВГС, стратегії щодо визначення популяцій для охоплення послугами скринінгу, оновлені рекомендації щодо лікування ВГС, діагностика та лікування гострих гепатитів В і С, а також лікування захворювань печінки на пізніх стадіях. Планується перегляд та видання оновлених рекомендацій щодо вакцинації від ВГВ Стратегічною консультативною групою експертів ВООЗ з питань імунізації (SAGE) у 2015 р. У майбутньому також планується

розроблення оперативних настанов щодо стратегій підвищення рівня утримання на лікуванні та прихильності до противірусної терапії, а також надання послуг з лікування гепатитів, включаючи можливість інтеграції послуг до закладів охорони здоров'я матері та дитини, тубдиспансерів та служб з лікування ВІЛ і наркотичної залежності.

Розробку даних настанов проводили відповідно до процедур, визначених Комітетом з перегляду настанов ВООЗ. Клінічні рекомендації, наведені у цих настановах, було сформульовано за участі регіональних представників на засіданні Групи з розробки настанов, що відбулося у червні 2014 р., із застосуванням Системи градації рекомендацій, експертиз, розвитку та оцінювання (GRADE) щодо доказової бази та визначення рекомендацій. Це включало оцінювання якості доказових даних, врахування загального балансу переваг та ризиків (на рівні особи та популяції), цінностей та вподобань пацієнта/медичного працівника, використання ресурсів, економічної ефективності та доцільності.

Як й інші настанови ВООЗ щодо застосування антиретровірусної терапії (АРТ), ці настанови ґрунтуються на підході з позицій громадського здоров'я до застосування противірусних препаратів для лікування ХГВ, в межах якого розглядається реалістичність та ефективність в умовах обмежених ресурсів, включаючи обмежений доступ до спеціалізованих досліджень, а саме – визначення вірусного навантаження ДНК ВГВ або біопсії печінки для визначення стадії захворювання печінки. Також було визначено основні прогалини у наукових дослідженнях для визначення напрямків майбутніх досліджень. Більшість доказових даних отримано з досліджень серед дорослих в Азії, Північній Америці та Західній Європі, проте відзначено недостатню кількість даних з країн Африки на південь від Сахари, а також даних щодо лікування дітей.

Наведені рекомендації допоможуть врятувати життя, покращити клінічні результати ведення осіб з ХГВ, знизити рівень захворюваності та передачі ХГВ, а також стигматизації через це захворювання. У даних настановах сформульовано практичні рекомендації для розробників державної політики та її виконавців у КНСД. Розділ 12 охоплює аспекти впровадження національних програм у сфері охорони здоров'я із врахуванням основних рекомендацій. Вони стосуються ухвалення необхідних рішень і планування розробки програм лікування гепатиту в контексті епідеміології ВГВ, спроможності систем охорони здоров'я, лабораторних служб та систем постачання лікарських засобів й інших медичних матеріалів, наявних фінансових ресурсів, а також етичних міркувань та дотримання прав людини. Впровадження програм довічного догляду та лікування осіб з ХГВ у КНСД є складним завданням через певні обмеження доступу до діагностики, противірусної терапії та брак відповідної інфраструктури, особливо у країнах Африки на південь від Сахари.

Короткий огляд рекомендацій для осіб з хронічним гепатитом В²

РОЗДІЛ 4. РЕКОМЕНДАЦІЇ: НЕІНВАЗИВНЕ ВИЗНАЧЕННЯ СТАДІЇ ЗАХВОРЮВАННЯ ПЕЧІНКИ НА ЕТАПІ ВЗЯТТЯ ПІД НАГЛЯД ТА ПІД ЧАС ПОДАЛЬШОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ	
	Індекс відношення аспартатамінотрансферази (АСТ) до тромбоцитів (APRI) є рекомендованим неінвазивним тестом (НІТ) для визначення наявності цирозу печінки (>2 бали за шкалою APRI у дорослих) в умовах обмежених ресурсів. Транзиторна еластографія (наприклад, FibroScan) або FibroTest можуть бути рекомендованими НІТ за умови їх наявності та доступної вартості (<i>умовна рекомендація, низька якість доказових даних</i>).
РОЗДІЛ 5. РЕКОМЕНДАЦІЇ: ОСОБИ З ХРОНІЧНИМ ГЕПАТИТОМ В, ЩО ПОТРЕБУЮТЬ ТА НЕ ПОТРЕБУЮТЬ ПОСЛУГ З ЛІКУВАННЯ	
Кого треба лікувати	Пріоритетним є надання послуг з лікування всім дорослим, підліткам і дітям з ХГВ та клінічними ознаками компенсованого чи декомпенсованого цирозу печінки (або >2 бали за шкалою APRI у дорослих) незалежно від рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), серологічного статусу е-антигену гепатиту В (HBeAg) або показників ДНК ВГВ (<i>наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних</i>). Рекомендованим є надання послуг з лікування дорослим із ХГВ віком старше 30 років (зокрема) без клінічних ознак цирозу печінки (або ≤2 бали за шкалою APRI у дорослих), але рівень АЛТ в яких постійно виходить за межі норми та наявні ознаки активної реплікації ВГВ (ДНК ВГВ>20 000 МО/мл), незалежно від серологічного статусу HBeAg (<i>наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних</i>). ✓ Якщо тестування на ДНК ВГВ недоступне: лікування можна розглядати за наявності показників АЛТ поза межами норми незалежно від серологічного статусу HBeAg (<i>умовна рекомендація, низька якість доказових даних</i>).
Наявні рекомендації щодо осіб з коінфекцією ВГВ/ВІЛ³	У пацієнтів з коінфекцією ВГВ/ВІЛ АРТ слід починати в осіб з ознаками хронічного захворювання печінки важкого ступеня, незалежно від кількості клітин CD4, а також в усіх осіб із кількістю клітин CD4≤500 клітин/мм ³ незалежно від стадії захворювання печінки (<i>наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних</i>).

² Визначається як персистенція поверхневого антигену гепатиту В (HBsAg) протягом шести або більше місяців. Усі рекомендації, наведені в цих настановах, стосуються осіб з інфекцією ХГВ.

³ Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva, World Health Organization. 2013.

Кого не лікувати, але спостерігати	Проведення протівірусної терапії не рекомендовано та може бути відкладено в осіб без клінічних ознак цирозу печінки (або ≤ 2 бали за шкалою APRI у дорослих), з постійним рівнем показників АЛТ у межах норми та низьким рівнем реплікації ДНК ВГВ (ДНК ВГВ < 2000 МО/мл) незалежно від серологічного статусу HBeAg або віку (<i>наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних</i>). ✓ Якщо тестування на ДНК ВГВ недоступне: лікування можна відкласти в HBeAg-позитивних осіб віком 30 років або молодше з постійним рівнем АЛТ у нормі (<i>умовна рекомендація, низька якість доказових даних</i>). Необхідно продовжувати моніторинг усіх осіб з ХГВ, але особливо тих, хто в даний час не відповідає наведеним вище критеріям початку лікування, щоб визначити необхідність проведення протівірусної терапії у майбутньому для попередження прогресуючого захворювання печінки. До них відносять: • осіб без цирозу печінки віком 30 років або молодше з рівнем ДНК ВГВ > 20 000 МО/мл, але постійним рівнем АЛТ у нормі; • HBeAg-негативних осіб без цирозу печінки віком 30 років чи молодше з рівнями ДНК ВГВ, що коливаються між 2000 та 20 000 МО/мл, або періодичними показниками АЛТ за межами норми. ✓ Якщо тестування на ДНК ВГВ недоступне: особи віком 30 років або молодше без цирозу печінки з постійним рівнем АЛТ у нормі незалежно від серологічного статусу HBeAg.
РОЗДІЛ 6. РЕКОМЕНДАЦІЇ: ПРОТІВІРУСНА ТЕРАПІЯ ПЕРШОГО РЯДУ ПРИ ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ В	
	В усіх дорослих, підлітків та дітей віком від 12 років, яким показана протівірусна терапія, рекомендовано застосування нуклеоз(т)идних аналогів (НА), що мають високий бар'єр до медикаментозної резистентності (тенофовір або ентекавір). Ентекавір рекомендований до застосування у дітей віком 2–11 років (<i>наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних</i>). НА із низьким бар'єром до резистентності (ламівудин, адефовір або телбівудин) можуть призводити до медикаментозної резистентності, тому їх застосування не рекомендовано (<i>наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних</i>).

Наявні рекомендації щодо осіб з коінфекцією ВГВ/ВІЛ⁴	У дорослих, підлітків та дітей віком від 3 років з коінфекцією ВГВ/ВІЛ кращим варіантом для початку АРТ вважається застосування комбінованого препарату з фіксованим дозуванням тенофовір+ламівудин (або емтрицитабін)+ефавіренц <i>(наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних)</i> .
РОЗДІЛ 7. РЕКОМЕНДАЦІЇ: ПРОТИВІРУСНА ТЕРАПІЯ ДРУГОГО РЯДУ ПРИ НЕЕФЕКТИВНОСТІ ПОПЕРЕДНЬОГО ЛІКУВАННЯ	
	В осіб із підтвердженою або підозрюваною резистентністю до противірусних препаратів (тобто, попереднє застосування в анамнезі або первинна неефективність) – ламівудину, ентекавіру, адефовіру або телбівудину – рекомендовано перехід на тенофовір <i>(наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних)</i> .
РОЗДІЛ 8. РЕКОМЕНДАЦІЇ: КОЛИ ПРИПИНЯТИ ЛІКУВАННЯ	
Довічна терапія НА	Усі особи з клінічними проявами цирозу печінки (або >2 бали за шкалою APRI у дорослих) потребують довічного лікування із застосуванням НА; вони не повинні припиняти противірусну терапію через ризик реактивації вірусу, що може призвести до значного загострення хронічного захворювання печінки <i>(наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних)</i> .
Припинення лікування	Припинення терапії НА може розглядатися виключно, якщо: • особа не має клінічних ознак цирозу печінки (або ≤ 2 бали за шкалою APRI у дорослих); • існує можливість проведення ретельного моніторингу щодо реактивації вірусу протягом тривалого часу; • наявними є дані про втрату HBeAg та сероконверсію в антитілах до е-антигену гепатиту В (анти-HBe) (в осіб, що спочатку були HBeAg-позитивними) після завершення принаймні одного додаткового року терапії; • рівень АЛТ постійно знаходиться у межах норми, а рівень ДНК ВГВ є постійно нижчим за межі виявлення (якщо доступне тестування на ДНК ВГВ). ✓ <i>Якщо тестування на ДНК ВГВ недоступне:</i> припинення терапії НА можна розглядати в осіб зі стійкою втратою HBsAg, після завершення

⁴ Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva, World Health Organization. 2013.

	принаймні одного додаткового року терапії, незалежно від попереднього HBeAg-статусу (умовна рекомендація, низька якість доказових даних).
Відновлення лікування	Після припинення терапії НА може виникнути рецидив. Відновлення лікування рекомендовано за наявності послідовних ознак реактивації вірусу (статус HBsAg або HBeAg стає позитивним, підвищується рівень АЛТ або знову стає визначальним рівень ДНК ВГВ) (якщо доступне тестування на ДНК ВГВ) (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних).
РОЗДІЛ 9. РЕКОМЕНДАЦІЇ:МОНІТОРИНГ	
9.1. Моніторинг прогресування захворювання та відповіді на лікування в осіб з хронічним гепатитом В до, впродовж та після лікування	
	Моніторинг рекомендовано проводити принаймні щорічно: • визначення рівнів АЛТ (та АСТ для APRI), HBsAg, HBeAg та ДНК ВГВ (якщо доступне тестування на ДНК ВГВ); • проведення неінвазивних діагностичних досліджень (за шкалою APRI або FibroScan) для оцінювання наявності цирозу печінки в осіб, що не мали цирозу при взятті під нагляд; • якщо особа проходить лікування, слід регулярно при кожному візиті контролювати рівень прихильності. (Наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних)
Посилений моніторинг	В осіб, які ще не відповідають критеріям призначення протівірусної терапії. Посилений моніторинг прогресування захворювання може бути показаний особам, в яких періодично відзначають показники АЛТ за межами норми або рівень ДНК ВГВ, що коливається між 2000 та 20 000 МО/мл (якщо доступне тестування на ДНК ВГВ), а також особам з коінфекцією ВІЛ (умовна рекомендація, низька якість доказових даних). В осіб, які проходять лікування, або після припинення лікування. Посилений моніторинг впродовж лікування (принаймні кожні 3 міс протягом першого року) показаний особам з більш розвиненою стадією захворювання (компенсований або декомпенсований цироз печінки); протягом першого року лікування для оцінювання відповіді та прихильності до лікування; при підозрі щодо відсутності

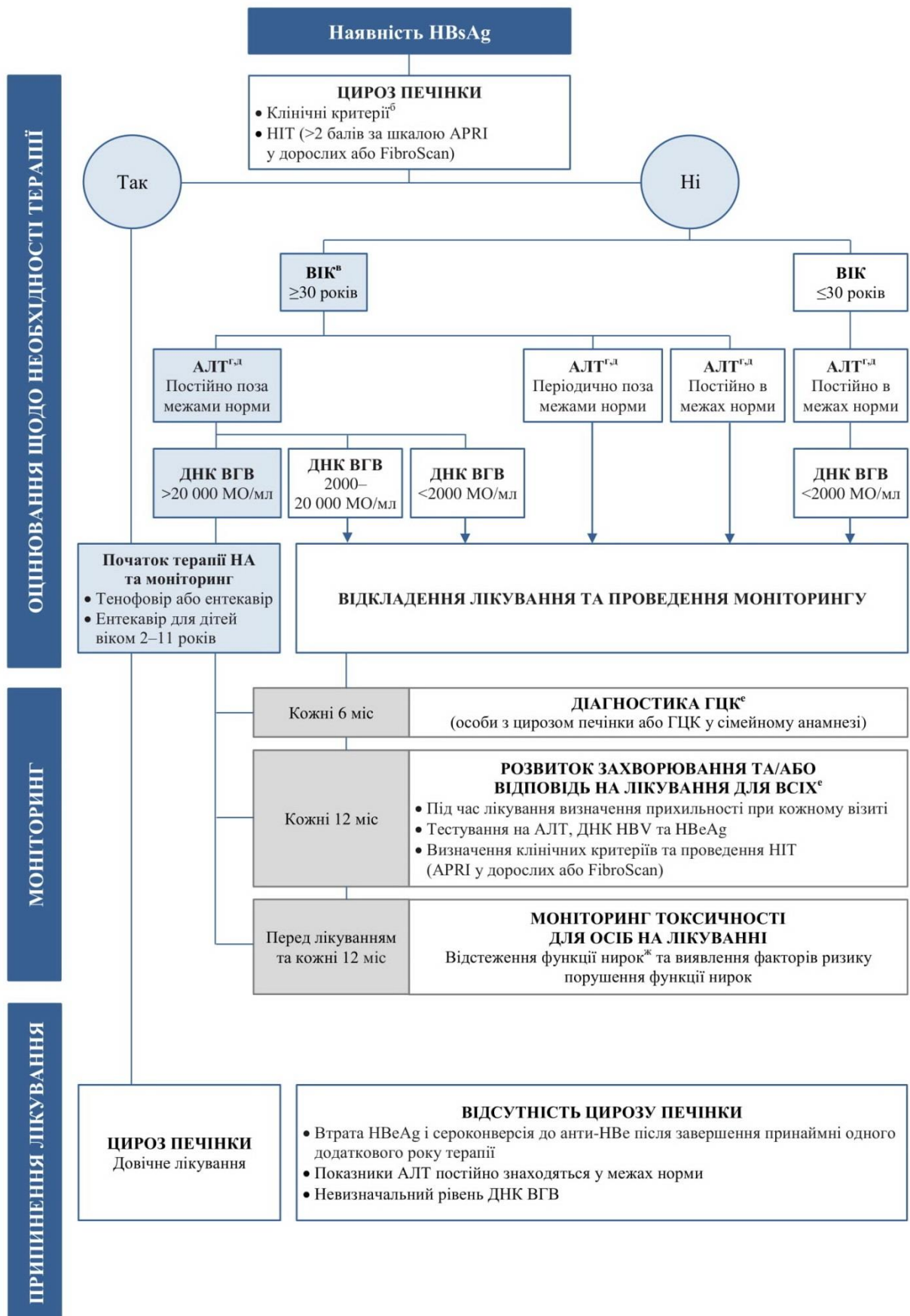
	прихильності до лікування; особам з коінфекцією ВІЛ; після припинення терапії (<i>умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних</i>).
9.2. Моніторинг токсичності тенофовіру та ентекавіру	
	Перед початком протівірусної терапії в усіх осіб слід визначити вихідний рівень функції нирок та провести оцінювання ризику виникнення порушень функції нирок. В осіб, що отримують довгострокову терапію із застосуванням тенофовіру або ентекавіру, слід проводити щорічний моніторинг функції нирок, а також ретельне спостереження за функцією зростання у дітей (<i>умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних</i>).
9.3. Моніторинг гепатоцелюлярної карциноми	
	Регулярне спостереження щодо ГЦК за допомогою УЗД черевної порожнини та аналізу на альфа-фетопротейн (АФП) кожні півроку рекомендовано: • в осіб із цирозом печінки незалежно від віку або інших факторів ризику (<i>наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних</i>); • в осіб із сімейними анамнезом ГЦК (<i>наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних</i>); • в осіб віком старше 40 років (можна застосовувати нижчий віковий поріг відповідно до регіонального рівня захворюваності на ГЦК) без клінічних ознак цирозу печінки (або ≤ 2 бали за шкалою APRI) та з рівнем ДНК ВГВ >2000 МО/мл (якщо доступне тестування на ДНК ВГВ) (<i>умовна рекомендація, низька якість доказових даних</i>).
РОЗДІЛ 10. РЕКОМЕНДАЦІЇ НАЯВНИХ НАСТАНОВ ВООЗ: ПРОФІЛАКТИКА	
10.1. Вакцинація немовлят і новонароджених від гепатиту В	
Наявні рекомендації для немовлят і новонароджених⁵	Усі діти повинні отримати першу дозу вакцини від гепатиту В якомога швидше після народження, бажано протягом 24 год, з подальшим введенням ще двох або трьох доз.
10.2. Профілактика передачі вірусу гепатиту В від матері до дитини за допомогою протівірусної терапії	
Протівірусна терапія	Для вагітних жінок з моноінфекцією ВГВ показання до лікування є подібними до таких в інших дорослих, а рекомендованим препаратом є тенофовір. Рекомендації щодо планового застосування протівірусної терапії для запобігання передачі ВГВ від матері до дитини відсутні.

⁵ WHO. Hepatitis B vaccines. *Wkly Epidemiol Rec*, 2009, 84: 405–420.

Нааявні рекомендації для ВІЛ-інфікованих вагітних жінок та жінок, що годують грудьми⁶	У ВІЛ-інфікованих вагітних жінок та жінок, що годують грудьми (включаючи вагітних жінок у першому триместрі вагітності та жінок репродуктивного віку), рекомендовано проведення терапії із застосуванням комбінації з фіксованим дозуванням тенофовір+ламівудин (або емтрицитабін)+ефавіренц як АРТ першого ряду. Ця рекомендація стосується як випадків надання довічної терапії, так і випадків проведення АРТ для ППМД з подальшим її припиненням (<i>наполеглива рекомендація, якість доказових даних від низької до помірної</i>).
---	--

⁶ Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva, World Health Organization. 2013.

Алгоритм рекомендацій ВООЗ щодо ведення хворих з хронічним гепатитом В^a



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

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

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

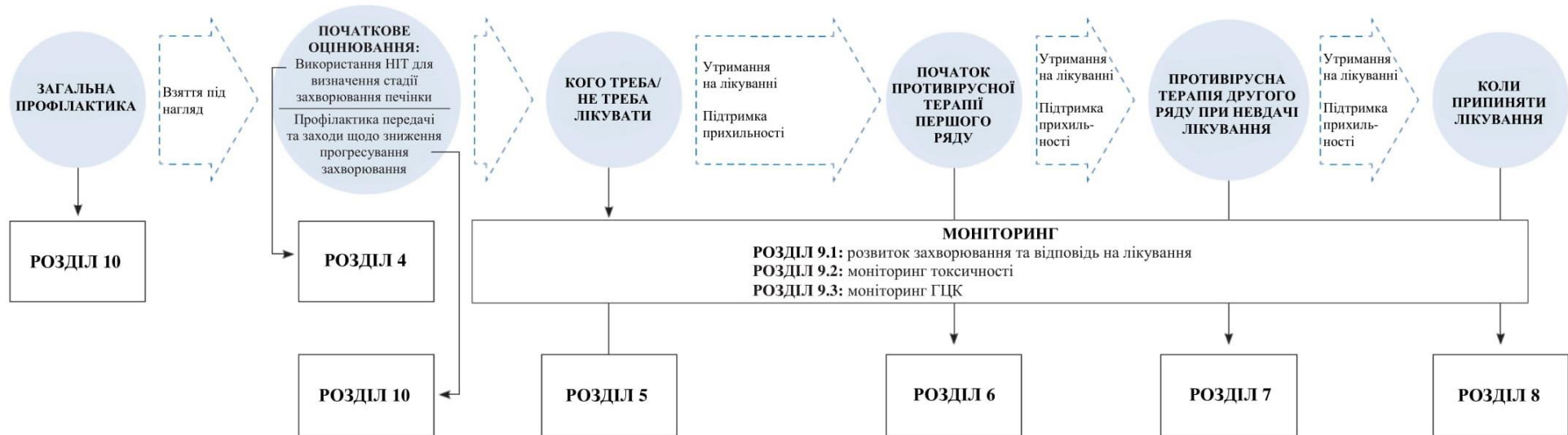
^cРівень АЛТ в осіб із ХГВ коливається та потребує тривалого моніторингу для визначення тенденції цих коливань. Вищі межі норми (ВМН) показника АЛТ визначено на рівні нижче 30 ОД/л для чоловіків та 19 ОД/л для жінок, проте слід враховувати діапазони норми місцевих лабораторій. Постійний рівень в межах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

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

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

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

Структура настанов з урахуванням всіх етапів безперервного надання послуг з догляду та лікування



1. ВСТУП

1.1. Цілі та завдання

Дані настанови щодо лікування хронічної інфекції гепатитів В і С було розроблено національними та міжнародними медичними організаціями, але рекомендації здебільшого стосуються лікування осіб, які живуть у країнах з високим рівнем доходів. У 2014 р. ВООЗ було опубліковано перші науково обґрунтовані рекомендації щодо лікування осіб з ВГС у КНСД (1). Дані настанови є першими рекомендаціями ВООЗ щодо профілактики, догляду та лікування осіб з ХГВ, що визначається як персистенція HBsAg протягом шести місяців або більше. Наведені рекомендації є основою для розробки або розширення програм лікування гепатиту В у КНСД, але вони також є актуальними для деяких країн із високим рівнем доходів (2). Більшість рекомендацій стосуються лікування, проте також наявні рекомендації щодо всіх етапів безперервного надання послуг щодо оцінювання, моніторингу та загального догляду. За необхідності ці рекомендації будуть переглядатися та оновлюватися.

Деякі ключові теми не було включено до цих настанов, але їх розгляд планується у майбутніх настановах, а також у Зведених настановах щодо лікування осіб з хронічними гепатитами В і С, публікацію якої заплановано у 2016 р. Крім включення поточних рекомендацій щодо лікування, в них буде наведено алгоритми тестування на гепатити В і С та стратегії щодо того, в кого треба проводити скринінг, методи лікування прогресуючих захворювань печінки, діагностики та лікування гострих гепатитів В і С. Застосування IFN або пегільованого інтерферону ПЕГ-IFN⁷ у противірусній терапії не розглядається у цих настановах. Хоча терапія із застосуванням IFN має деякі переваги, зокрема визначену тривалість лікування і, можливо, більш високий показник втрати HBsAg, використання IFN в умовах обмежених ресурсів є менш реалістичним, оскільки він потребує введення ін'єкційним шляхом, має вищу вартість, незручний у застосуванні, має гіршу переносимість та вимагає проведення ретельного моніторингу. IFN також не можна застосовувати у дітей віком до одного року та у вагітних жінок.

1.2. Відповідні матеріали та рекомендації ВООЗ

Дані настанови з лікування ХГВ доповнюють наявні рекомендації ВООЗ щодо первинної профілактики гепатиту В шляхом проведення вакцинації та підвищення рівня безпеки крові та ін'єкцій, а також проведення освітньої роботи серед ЛВНІ та інших уразливих груп, зокрема людей, що живуть з вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ). Наявні рекомендації ВООЗ включають: профілактику перинатальної та ранньої дитячої інфекції ВГВ шляхом проведення вакцинації від гепатиту В у ранньому віці (3), лікування хворих з коінфекцією ВГВ/ВІЛ згідно з рекомендаціями Зведених настанов щодо АРТ (4), профілактичні заходи, зокрема турове щеплення серед основних груп ризику (5), включаючи ЛВНІ, ЧСЧ та секс-працівників (6–8), а також профілактику інфекції ВГВ у медичних закладах (9–11). В останніх

⁷ У даних настановах IFN і ПЕГ-IFN означають IFN альфа або ПЕГ-IFN альфа.

настановах ВООЗ з лікування ВГВ також рекомендовано впровадження заходів зі зменшення обсягу вживання алкоголю для зниження прогресування захворювання печінки. На початку 2015 р. будуть опубліковані нові рекомендації ВООЗ щодо застосування службами з імунізації шприців з автоматичним блокуванням та ін'єкційних пристроїв із механізмами безпеки, включаючи шприци із запобіганням повторному використанню та пристрої з попередженням ушкоджень гострими предметами (ПУГП) для терапевтичних ін'єкцій.

1.3. Цільова аудиторія

Дані настанови орієнтовані, насамперед, на осіб, що приймають стратегічні рішення у міністерствах охорони здоров'я КНСД, та будуть корисні при розробці національних планів і політик з профілактики та лікування гепатиту В, а також настанов з лікування для конкретних країн. Крім того, передбачається, що неурядові організації та медичні працівники, які надають послуги з лікування та скринінгу гепатиту В, використовуватимуть ці настанови для визначення необхідних складових таких послуг. Дані настанови також будуть корисним ресурсом для лікарів, що надають послуги з лікування хворим на ХГВ.

1.4. Керівні принципи

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

Підхід з позицій громадського здоров'я

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

Дотримання прав людини та рівність доступу до медичних послуг

Доступ до медичних послуг є базовим правом людини й однаково поширюється на чоловіків, жінок та дітей незалежно від статі, расової приналежності, сексуальної орієнтації, соціально-економічного статусу або специфіки поведінки, включаючи вживання наркотиків. Дотримання прав людини та забезпечення рівного доступу до послуг з профілактики, лікування, догляду та підтримки пацієнтів із ВГВ є тими основними

принципами, що покладено в основу даних настанов. Особи з інфекцією ВГВ також можуть належати до уразливих груп населення через свій низький соціально-економічний статус, відсутність належного доступу до відповідної медичної допомоги або через їх приналежність до маргіналізованих або стигматизованих груп населення, наприклад, ЛВНІ, ЧСЧ, мігранти, корінне населення або ув'язнені. Загалом програми лікування ВГВ повинні забезпечувати доступність лікування для осіб із прогресуючою стадією захворювання, які потребують цього найбільше, а також для вагітних жінок, дітей та вразливих груп населення, надаючи послуги з лікування в таких умовах, які мінімізують стигматизацію та дискримінацію. Обов'язковим є отримання поінформованої згоди – особливо для проведення тестування на ВГВ, але також і для початку противірусної терапії. Необхідно максимально дотримуватись забезпечення конфіденційності.

Деякі країни можуть стикатися з серйозними проблемами, оскільки вони прагнуть ввести дані рекомендації щодо ведення та лікування осіб з ХГВ в умовах обмежених ресурсів та у складі систем охорони здоров'я. Основні труднощі можуть бути пов'язані із необхідністю надання пріоритету у забезпеченні доступу до лікування особам з прогресуючими стадіями захворювання. Кожна країна повинна розробити свій власний підхід таким чином, щоб не підірвати реалізацію інших програм з догляду та лікування через перерозподіл коштів, такі як програми з АРТ для ВІЛ-інфікованих осіб, а розширений доступ до послуг зробити справедливим та рівним.

Надання послуг

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

Впровадження рекомендацій з урахуванням місцевого контексту

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

2. МЕТОДОЛОГІЯ ТА ПРОЦЕС РОЗРОБКИ НАСТАНОВ

2.1. Процес розробки настанов ВООЗ

Дані настанови ВООЗ було розроблено згідно з рекомендаціями щодо стандартних настанов, наведених у Посібнику ВООЗ щодо розробки настанов 2012 р. (1), з використанням підходу GRADE (2–11) (таблиці 2.1 і 2.2). Було сформовано Групу з розробки настанов за участі різних груп зацікавлених сторін, включаючи членів організацій, які представляють осіб, що живуть із хронічним гепатитом, груп адвокації, дослідників, лікарів та керівників програм. При виборі учасників Групи також було враховано географічне представництво та гендерний баланс. Спочатку було визначено обсяг та проведено планування для формулювання питань, що стосуються всього ланцюга безперервного надання послуг з догляду та лікування осіб з гепатитом В та є найактуальнішими для КНСД, а також для визначення важливих для пацієнтів результатів. Ці питання були структуровані у форматі запитань PICO (Population, Intervention, Comparison, Outcomes – населення, втручання, порівняння, результати) з подальшим визначенням важливих для пацієнтів результатів по кожному запиту (див. запитання PICO у веб-додатку 1). Результати було класифіковано за їхньою важливістю для популяції пацієнтів (3).

Було замовлено проведення систематичних оглядів та метааналізів основних джерел літератури для визначення важливих для пацієнта результатів. Критерії включення та виключення літературних джерел з оглядів (наприклад, дизайн дослідження, розмір вибірки, тривалість спостереження) ґрунтувалися на наявності необхідної для відповіді на запитання дослідження доказової бази. Стратегії пошуку та зведення доказових даних наведено у веб-додатку 2.

Якість доказових даних визначали як більш або менш вагому на основі наступних критеріїв: 1) ризик виникнення систематичної похибки (з використанням Кокранівського методу оцінювання ризику упередженості), включаючи упередженість публікацій; 2) незатребуваність або неоднорідність; 3) опосередкованість (дані стосуються не тієї популяції, що розглядається); 4) неточність. І навпаки, якість доказових даних визначали як більш вагому, якщо вона відповідала одному з наступних трьох критеріїв: 1) високий рівень впливу; 2) ефективність дозування; 3) вагомі фактори, що потенційно можуть впливати на результати дослідження (тобто, коли суб'єктивні фактори можуть впливати на очевидний результат втручання). Якість наявних доказових даних було класифіковано як високу, помірну, низьку або дуже низьку (таблиця 2.1). Визначення якості доказових даних для кожного результату вносили до програми GRADE (GRADEpro 3.6) (див. веб-додаток 2).

Вставка 2.1. Оцінювання якості доказових даних та сили рекомендацій за допомогою системи GRADE

Система GRADE відокремлює оцінювання якості доказових даних від визначення сили рекомендації.

Якість доказових даних визначається як рівень впевненості у тому, що отримане оцінювання впливу є адекватним і може бути основою конкретних рекомендацій. Система GRADE класифікує якість доказових даних як високу, помірну, низьку та дуже низьку (4–10). Дані рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) спочатку визначають як доказову базу високої якості, але їхній рейтинг може бути знижено з деяких причин, включаючи ризик виникнення систематичної похибки, непослідовність результатів різних досліджень, опосередкованість доказової бази, неточність та упередженість публікацій. Дані обсерваційних досліджень спочатку визначають як доказові дані низької якості, але їх рейтинг може бути підвищено, якщо вплив ефекту лікування є дуже значним, дані великої кількості досліджень свідчать про такий самий ефект, доказові дані вказують на ефективність дозування або якщо всі об'єктивні упередження мали тенденцію до недооцінювання ефекту (10). Чим вища якість доказової бази, тим вірогідніше є винесення наполегливої рекомендації.

Сила рекомендації відображає ступінь упевненості Групи з розробки настанов у тому, що бажані наслідки дотримання рекомендації переважатимуть потенційні небажані ефекти. На силу впливають наступні фактори: якість доказової бази, баланс переваг та ризиків, цінностей та вподобань, використання ресурсів та реалістичність втручання (таблиця 2.2).

Система GRADE класифікує силу рекомендації за двома категоріями: «наполеглива» та «умовна» (11). Наполегливою є така рекомендація, щодо якої Група з розробки настанов впевнена, що бажані ефекти дотримання цієї рекомендації переважатимуть небажані наслідки. Умовною є така рекомендація, стосовно якої Група з розробки настанов зробила висновок, що бажані ефекти дотримання цієї рекомендації, можливо, переважатимуть небажані наслідки, але Група не впевнена щодо оптимального співвідношення переваг та ризиків. Надання умовної рекомендації передбачає те, що хоча за більшості умов ця рекомендація буде прийнятною, існує можливість недотримання цієї рекомендації або дотримання лише за певних умов.

Причини надання рекомендації статусу умовної включають брак доказових даних високої якості, неточність оцінювання результатів, невизначеність щодо сприйняття людьми цих результатів, незначні переваги та переваги, що можуть бути не варті витрат (включаючи витрати на впровадження рекомендації).

**Таблиця 2.1. Категорії якості доказових даних
за системою GRADE (4–10)**

Якість доказових даних	Обґрунтування
Висока	Результати подальших досліджень навряд чи змінять впевненість щодо оцінювання ефекту
Помірна	Результати подальших досліджень можуть змінити впевненість щодо оцінювання ефекту
Низька	Дуже ймовірно, що результати подальших досліджень призведуть до переоцінювання ефекту
Дуже низька	Будь-яке оцінювання ефекту є невизначеним

**Таблиця 2.2. Основні сфери, що розглядаються
при визначенні сили рекомендацій**

Сфера	Обґрунтування
Переваги та ризики	Бажаний вплив (переваги) необхідно оцінювати, зіставляючи з небажаними наслідками (ризиками). Чим більше переваги переважають над ризиками, тим більшою є ймовірність винесення наполегливої рекомендації
Цінності та вподобання (прийнятність)	Якщо існує ймовірність загального прийняття або надання високої оцінки цій рекомендації, ймовірним є винесення наполегливої рекомендації. Якщо є вагомі підстави передбачати, що рекомендований курс дій не буде прийнято, вірогіднішим буде ухвалення умовної рекомендації
Витрати та фінансові наслідки (використання ресурсів)	Нижчі витрати (фінансування, інфраструктура, обладнання або кадрові ресурси) або наявність більшої економічної ефективності, швидше за все, призведуть до ухвалення наполегливої рекомендації
Реалістичність	Якщо існує можливість впровадження втручання за умов, необхідних для отримання його найбільшого впливу, вірогіднішим є затвердження наполегливої рекомендації

На засіданні Групи з розробки настанов у червні 2014 р. для кожного з запитань РІСО (див. веб-додаток 1) було представлено результати систематичних оглядів та профілі доказових даних (див. веб-додаток 2). Було проведено їх обговорення для забезпечення розуміння та узгодженості критеріїв оцінювання. Доступність лікарських засобів і витрати на проведення діагностики та препарати було враховано на основі наявних доказових даних і презентацій запрошених доповідачів-експертів. Потім було сформульовано рекомендації на основі загальної якості доказової бази, а також інших міркувань, включаючи баланс між перевагами та ризиками, цінностями та вподобаннями, потребою в ресурсах (таблиця 2.2). Проте при

складанні цих настанов не проводили офіційного опитування серед пацієнтів або медичних працівників щодо прийнятності запропонованих заходів. Їх оцінювали шляхом обговорення членами Групи з розробки настанов. Силу рекомендацій було визначено наполегливу (Група була впевнена, що переваги втручання переважатимуть ризики) або умовну (Група вважала, що переваги втручання, ймовірно, переважатимуть ризики). Потім усі члени Групи визначили рекомендації та узгодили їх формулювання. Далі було проведено оцінювання потреб для впровадження, а також визначено сфери та теми, які потребують подальших досліджень.

Остаточні рекомендації було погоджено під час телеконференції у липні 2014 р. Після розгляду всіх зауважень і запитань членів Групи з розробки настанов було підготовлено проект документу та поширено його серед членів Групи з розробки настанов. Запропоновані зміни було внесено до другої версії, яку знов було поширено серед членів Групи з розробки настанов, а також членів Керівної групи ВООЗ та серед зовнішніх експертів. Цей документ також було переглянуто з урахуванням запропонованих зауважень, але зміни до рекомендацій або сфери їх застосування не розглядалися.

2.2. Розподіл обов'язків

Групою з розробки настанов було надано допомогу при формулюванні запитань PICO (див. веб-додаток 1), проаналізовано профілі доказової бази (див. веб-додаток 2), сформульовано та погоджено рекомендації, а також переглянуто всі версії документу настанов. Рецензенти переглянули проект документу настанов, надали коментарі та запропонували редакторські правки.

Методист із розробки настанов забезпечив належне використання структури GRADE у процесі розробки настанов. Це включало перегляд запитань PICO, забезпечення всебічності та якості систематичних оглядів, а також підготовку профілів доказової бази і таблиць ухвалення рішень. Методист також надав Групі з розробки настанов інструкції щодо формулювання та сили рекомендацій.

2.3. Контроль конфлікту інтересів

Відповідно до політики ВООЗ, усі члени Групи з розробки настанов та рецензенти повинні були заповнити і подати форму ВООЗ із заяви інтересів (включаючи участь у консультативних та дорадчих органах, підтримку досліджень і фінансові інвестиції) та, за можливості, надати також резюме наукових інтересів і діяльності. Після цього Секретаріатом ВООЗ було проведено перегляд та оцінювання заяв, поданих кожним учасником, а на засіданні Групи з розробки настанов у червні 2014 р. було представлено короткий огляд цих заяв на розгляд Групі (див. веб-додаток 3). Секретаріатом ВООЗ було відстежено наявність значного та переважного фінансування однією компанією, чий препарат розглядався для використання при лікуванні ВГВ (наприклад, тенофовір Gilead Sciences). Проте не було виявлено

жодного випадку ексклюзивного членства у консультативній комісії, отримання плати за консалтингові послуги або фінансової підтримки через гранти на дослідження від однієї фармацевтичної компанії. Один учасник отримав грант на дослідження від Gilead, але це був проект зі скринінгового дослідження на рівні громад, не пов'язаний із лікуванням. Тому Секретаріатом було прийнято рішення не забороняти активну участь жодного учасника у формулюванні рекомендацій під час зустрічі. Щодо Групи рецензентів, Секретаріат ВООЗ переконався у прозорості декларацій фінансових інтересів, і жодного консультанта не було виключено з процесу рецензування.

2.4. Розповсюдження та моніторинг впровадження настанов

Ці настанови будуть представлені у березні 2015 р. на щорічній зустрічі Азіатсько-Тихоокеанської асоціації з вивчення захворювань печінки за участі близько 5 тис. фахівців, залучених до ведення пацієнтів із гепатитами. Дані настанови також будуть доступні на веб-сайті ВООЗ із посиланнями на інші відповідні веб-сайти та перекладені офіційними мовами ООН. Співробітники Секретаріату працюватимуть із контактними особами з проблем гепатиту у регіональних відділеннях ВООЗ, щоб забезпечити поширення настанов у країнах діяльності ВООЗ та міністерствах охорони здоров'я, серед основних центрів міжнародного, регіонального та національного співробітництва (наприклад, громадянського суспільства, фондів, донорів), а також впровадження до національних програм. Планується розроблення додаткових заходів на підтримку впровадження настанов на рівні країн.

Рівень впровадження цих настанов оцінюватиметься за кількістю країн, які включають їх до національних настанов з лікування, шляхом проведення опитування раз на два роки, яке є основою Глобального стратегічного звіту ВООЗ з питань профілактики та контролю вірусних гепатитів. У майбутньому вплив рекомендацій цих настанов визначатиметься шляхом проведення моніторингу кількості осіб, які отримують лікування ХГВ, проте на сьогодні не існує системи моніторингу для збирання інформації на національному рівні.

3. ПЕРЕДУМОВИ

3.1. Епідеміологія та поширеність

Інфекцію гепатиту В спричинює ВГВ – вкритий оболонкою ДНК-вмісний вірус, який уражує печінку та призводить до некрозу і запалення гепатоцитів. Інфекція ВГВ може бути гострою або хронічною, варіюватися від безсимптомного перебігу або легкої форми захворювання до важкого або, рідко, фульмінантного гепатиту (1). Гострий гепатит В зазвичай є захворюванням, що минає без лікування та характеризується гострим процесом запалення та некрозом гепатоцитів із рівнем летальності 0,5–1% (1). ХГВ⁸ охоплює весь спектр захворювання та визначається як персистуюча інфекція ВГВ (наявність визначального рівня HBsAg в крові або сироватці крові протягом понад 6 міс) з активною реплікацією вірусу та проявами ушкодження й запалення гепатоцитів (1). Вік є основним фактором для визначення ризику виникнення хронічної інфекції (рисунок 3.1). Хронічний перебіг поширений після гострої інфекції у новонароджених (90% немовлят, народжених матерями, в яких виявлено HBeAg) та у дітей віком до 5 років (20–60%), проте зустрічається рідко (<5%), якщо інфікування відбувається у дорослому віці (2, 3). В усьому світі більшість осіб з ХГВ були інфіковані при народженні або в ранньому дитинстві.

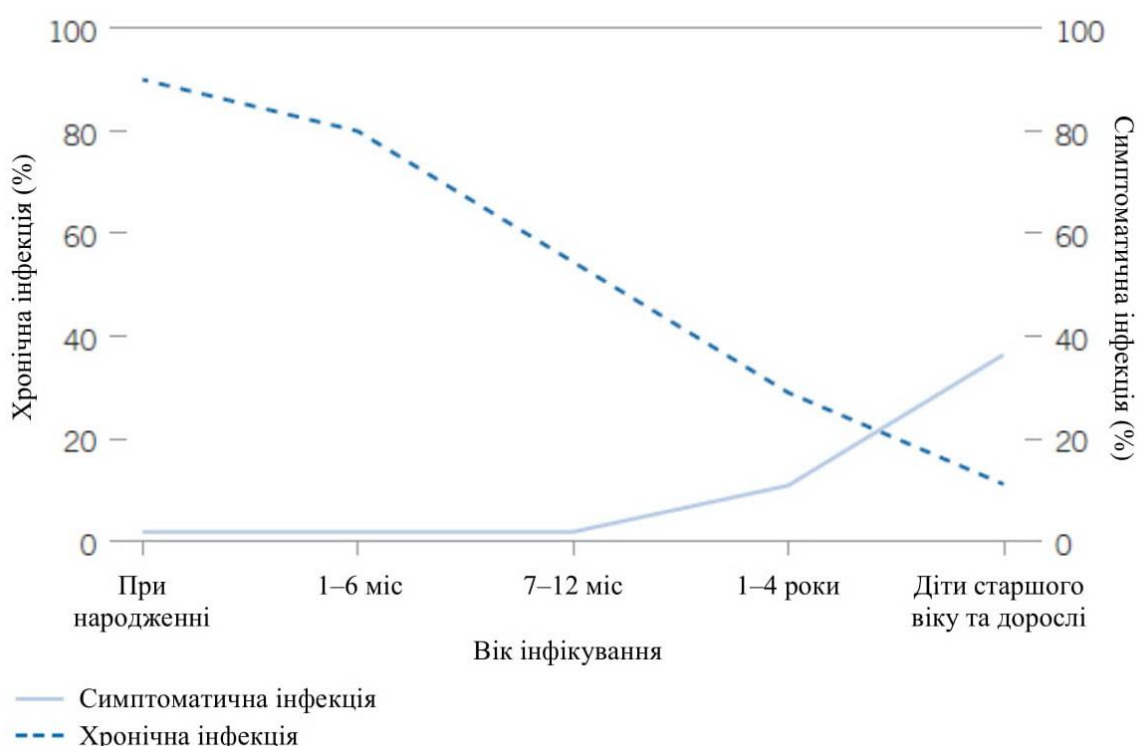


Рисунок 3.1. Результат інфікування вірусом гепатиту В за віком інфікування

Спектр захворювання та природний анамнез ХГВ різноманітні. У деяких людей ХГВ неактивний і не призводить до значного ураження печінки, проте в інших осіб він може спричинити виникнення прогресуючого фіброзу печінки, що призведе до цирозу печінки (захворювання печінки

⁸ У цих настановах термін «ХГВ» використовується для позначення хронічної інфекції ВГВ.

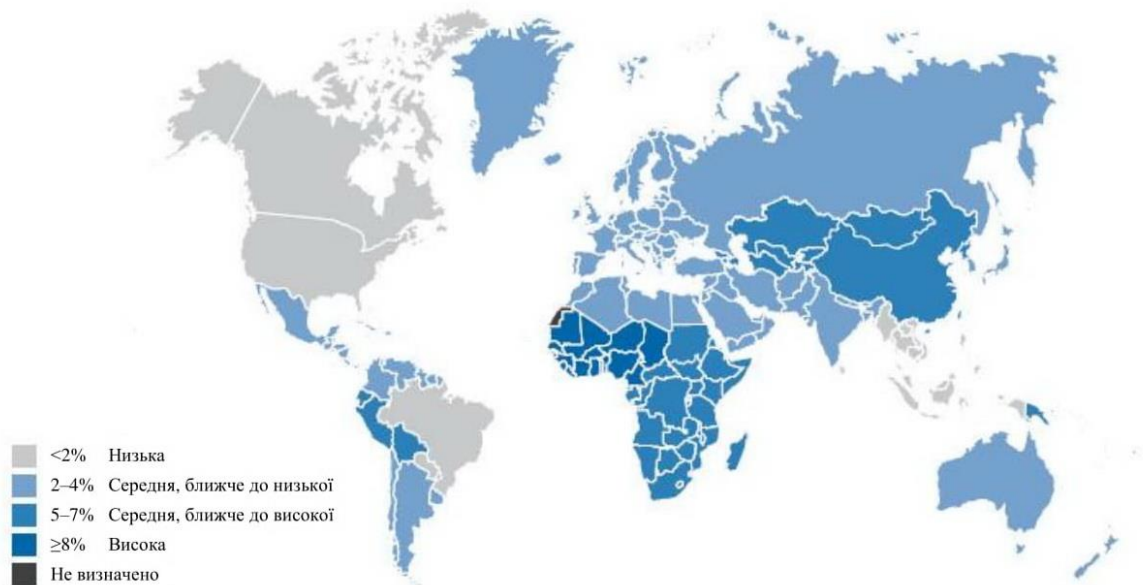
кінцевої стадії), та помітно підвищеного ризику розвитку ГЦК незалежно від наявності цирозу печінки – зазвичай через багато років після початкового інфікування (4). За даними тривалих досліджень осіб із ХГВ, що не проходили лікування, відзначено наявність кумулятивного ризику розвитку цирозу печінки у 8–20% протягом п'яти років (2–6). Приблизно у 20% осіб із цирозом печінки існує ризик виникнення декомпенсації печінки щороку (7), а показник щорічної захворюваності на ГЦК, пов'язаної з гепатитом В, є високим та коливається у межах 1–5% (7). Пацієнти з декомпенсованим цирозом, що не проходять лікування, мають поганий прогноз із п'ятирічним рівнем виживаності 15–40% (5, 7, 8). Деякі фактори, пов'язані з організмом «хазяїна» та з вірусом, особливо при коінфекції ВГВ/ВІЛ, ВГВ/ВГС та ВГВ/ВГД, разом з іншими супутніми факторами, зокрема вживанням алкоголю, можуть підвищити швидкість прогресування захворювання та ризик розвитку ГЦК (2, 3, 5, 6).

За підрахунками, в усьому світі 2 млрд людей мають або мали у минулому прояви інфекції ВГВ, а 240 млн є хронічними носіями HBsAg (9). Специфічна до віку серопревалентність HBsAg помітно відрізняється залежно від географічного регіону, причому найвищу поширеність (>5%) відзначено в Африці на південь від Сахари, Східній Азії, деяких районах балканських регіонів, на тихоокеанських островах та у південноамериканському басейні Амазонки. Поширеність нижче 2% відзначено у Центральній Латинській Америці, Північній Америці та Західній Європі (рисунк 3.2) (9). Загалом, майже половина населення світу живе в районах з високою ендемічністю. Оновлене оцінювання ВООЗ щодо поширеності ХГВ буде доступним у 2015 р. Інфекція ВГВ може бути з наявністю або відсутністю HBeAg. Внаслідок старіння популяції, інфікованої ВГВ, у деяких регіонах, включаючи Європу, протягом останнього десятиліття відзначено зростання поширеності HBeAg-негативного захворювання (10).

В усьому світі внаслідок виникнення ускладнень ХГВ щороку вмирає близько 650 тис. осіб (11). Загалом на ВГВ припадає близько 45% випадків ГЦК та 30% цирозу печінки, і цей показник є набагато вищим у КНСД (11, 12). ГЦК входить до трійки основних причин смертності серед чоловіків, особливо у Південно-Східній Азії (13). В Азії та більшості інших регіонів захворюваність на ГЦК та цироз печінки є низькою до досягнення 35–40-річного віку, але потім експоненціально зростає (12), проте в Африці (13), сільських регіонах західної Аляски й Амазонки частота ГЦК також висока серед інфікованих дітей та молодих чоловіків (12, 13). Інфікування ВГВ також створює значне економічне навантаження з огляду на роки життя, втрачені через захворювання печінки, у країнах з високим рівнем доходів так само, як і у КНСД, і призводить до 5–10% випадків трансплантації печінки (4, 5).

У більшості країн світу проводять вакцинацію від гепатиту В одразу після народження або в ранньому дитинстві (15). Хоча ця стратегія протягом останніх декількох десятиліть була ефективною щодо зниження рівня захворюваності та поширеності гепатиту В у більшості ендемічних регіонів (9, 12), вона не матиме значного впливу на показники кінцевої стадії захворювання печінки або ГЦК протягом 20–40 років після впровадження загальної імунізації немовлят.

Поширеність інфекції гепатиту В у дітей віком 5–9 років (2005 р.)



Поширеність інфекції гепатиту В у дорослих віком 19–49 років (2005 р.)

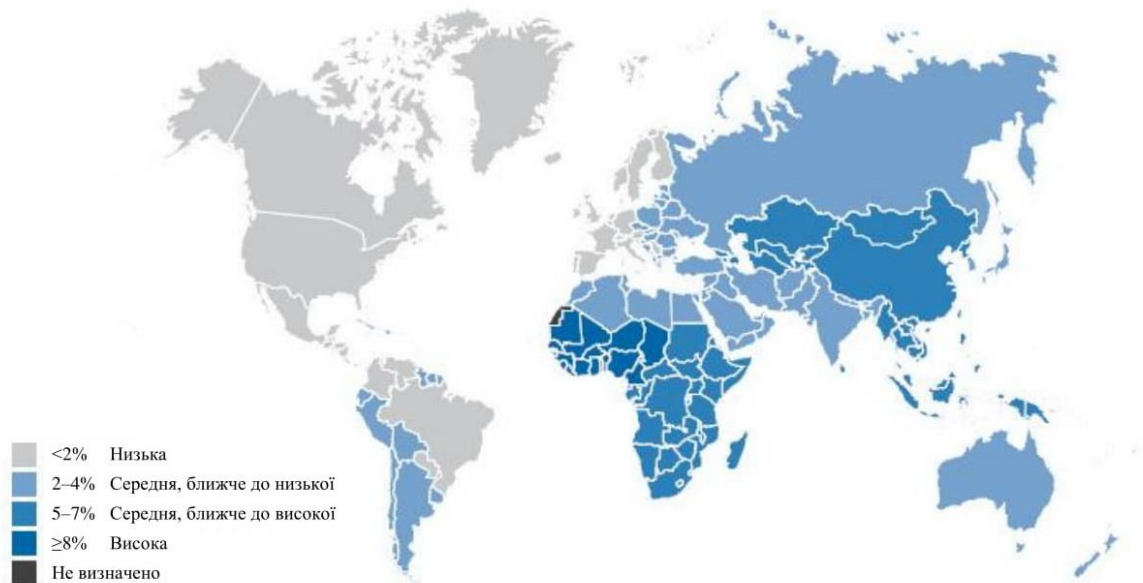


Рисунок 3.2. Географічний розподіл інфекції гепатиту В у світі (9)

3.2. Вірусологія

ВГВ є одним з найменших відомих вірусів, що спричиняють інфікування людей. Він належить до сімейства гепаднавірусів. Це гепатотропний вірус, що спричинює пошкодження печінки через імуноопосередковане знищення інфікованих клітин печінки. ВГВ також визнано онкогенним вірусом, який поглиблює ризик розвитку ГЦК. Генوم кодує

HBsAg, HBeAg, вірусну полімеразу та білок HBx (16). Вірус циркулює в сироватці крові у вигляді вірусної частки діаметром 42 нм з подвійною оболонкою, компонентом зовнішньої оболонки HBsAg та внутрішнім нуклеокапсидним компонентом ядерного антигена гепатиту В (HBeAg). ДНК ВГВ може бути виявлена у сироватці крові та використовується для моніторингу реплікації вірусу. На відміну від HBsAg та HBeAg, HBeAg не має форми часток, а швидше виявляється як розчинний білок у сироватці крові.

В усьому світі виявлено принаймні дев'ять генотипів ВГВ (від А до І), виходячи з різниці в їхніх геномних послідовностях, що становить понад 8% (16–18). Вищі показники ГЦК було виявлено в осіб з інфекцією генотипів С та F (порівняно з генотипами В або D), а також в осіб з інфекцією певних підтипів генотипу А, виявлених на півдні Африки, хоча застосування афлатоксину може впливати на цей показник в Африці на південь від Сахари. Протівірусна терапія є однаково ефективною, а щеплення від ВГВ захищає від усіх генотипів ВГВ. У HBeAg-негативних осіб із ХГВ було виявлено низку природних мутацій у прекоровій ділянці (прекорові мутації), які перешкоджають синтезу HBeAg (19). Генотип ВГВ впливає на поширеність прекорових мутацій, але функціональна роль цієї мутації при захворюванні печінки не з'ясована.

3.3. Шляхи передачі

ВГВ поширюється переважно шляхом контакту через шкіру або слизові оболонки внаслідок контакту з інфікованою кров'ю та іншими біологічними рідинами, які є середовищем для передачі вірусу, включаючи слину, менструальні виділення, вагінальну та сім'яну рідини (20). Статевий шлях передачі гепатиту В є переважним серед невакцинованих ЧСЧ, гетеросексуальних осіб із декількома статевими партнерами або секс-працівників. Інфікування у дорослому віці призводить до хронічного гепатиту менш ніж у 5% випадків. Передача вірусу також може бути наслідком випадкової інокуляції невеликої кількості крові або рідини під час медичних, хірургічних і стоматологічних процедур; користування бритвами та подібними предметами, зараженими інфікованою кров'ю; використання неналежно стерилізованих шприців і голок; введення наркотиків внутрішньовенно та черезшкірно; татуювання; пірсингу; акупунктури.

Перинатальна передача є основним шляхом передачі ВГВ у багатьох регіонах світу та важливим фактором збереження резервуару інфекції у деяких регіонах, зокрема в Китаї та Південно-Східній Азії. За відсутності профілактики велика частка віремічних матерів, особливо HBeAg-позитивних, передають інфекцію своїм дітям під час пологів або невдовзі після народження (21). Ризик перинатальної передачі також підвищується, якщо мати хворіє на гострий гепатит В у другому чи третьому триместрі вагітності або протягом двох місяців після пологів. Хоча плід може зазнати інфікування ВГВ внутрішньоутробно, це трапляється нечасто та зазвичай пов'язано з передродовою кровотечею та розривом плаценти. Ризик розвитку хронічної інфекції становить 90% після перинатального інфікування (до 6-місячного віку), але знижується до 20–60% у дітей віком від 6 міс до 5 років (21, 22) (див. рисунок 3.1).

Горизонтальний шлях передачі, зокрема побутовим шляхом, всередині сім'ї й, особливо, від дитини до дитини, також відіграє важливу роль. Принаймні 50% випадків інфікування дітей не можна пояснити передачею від матері до дитини, а в багатьох ендемічних регіонах до впровадження вакцинації у неонатальному віці поширеність сягала максимальних показників у дітей віком 7–14 років (23).

3.4. Природний анамнез хронічного гепатиту В

Природний перебіг ХГВ є динамічним, складним, з нелінійним розвитком; він має декілька фаз, які можна виділити окремо (таблиця 3.1). Терміни «імунотолерантний», «імуноактивний», «імуноконтроль» та «вислизання з-під імунної відповіді» широко використовуються для описання цих фаз, але з'являється все більше свідчень на користь, що такі описання не повністю підтверджуються імунологічними даними (24). Ці фази мають різну тривалість, не обов'язково розвиваються послідовно та не завжди безпосередньо пов'язані з критеріями відбору і показаннями для противірусної терапії.

Таблиця 3.1. Фази ХГВ

Фаза	Серологічний статус HBeAg	Перебіг	Показання до лікування
1. «Імунотолерантна»	HBeAg-позитивний	Цю фазу спостерігають у багатьох HBeAg-позитивних дітей та молоді, особливо серед інфікованих при народженні. Високий рівень реплікації ВГВ (рівень ДНК ВГВ > 200 000 МО/мл). Рівень АЛТ постійно у нормі. Мінімальне гістологічне захворювання.	Терапія загалом не показана, але необхідним є проведення моніторингу
2. «Імуноактивна» (HBeAg-позитивний ⁹ хронічний гепатит)	HBeAg-позитивний; можуть розвиватися анти-HBe	Показники АЛТ поза межами норми або періодично поза межами норми. Високий рівень реплікації ВГВ (рівень ДНК ВГВ > 2000 МО/мл) або коливання цього показника. Наявна гістологічна некротична активність процесу запалення. Можлива сероконверсія HBeAg до анти-HBe з нормалізацією показників АЛТ, що веде до стадії «імуноконтролю».	Терапія може бути показана

⁹ Не в усіх пацієнтів після сероконверсії HBeAg настає неактивна фаза. У близько 20% пацієнтів захворювання може прогресувати безпосередньо від імунної активності HBeAg до фази «вислизання з-під імунної відповіді» анти-HBe.

Фаза	Серологічний статус HBeAg	Перебіг	Показання до лікування
3. Неактивний хронічний гепатит, «імуноконтроль» (раніше називали неактивним носієм)	HBeAg-негативний, анти-HBe-позитивний	Рівень АЛТ постійно у нормі. Низький рівень ДНК ВГВ (рівень ДНК ВГВ < 2000 МО/мл) або невизначальний. Зниження ризику виникнення цирозу печінки та ГЦК. Можливим є розвиток HBeAg-негативного захворювання.	Терапія загалом не показана, але необхідним є проведення моніторингу щодо реактивації та ГЦК
4. «Вислизання з-під імунної відповіді» (HBeAg-негативний хронічний гепатит)	HBeAg-негативний, із наявністю чи відсутністю анти-HBe	HBeAg-негативний, анти-HBe позитивний статус. Рівень АЛТ поза межами норми (постійно або періодично). Помірний або високий рівень реплікації ВГВ (рівень ДНК ВГВ > 20 000 МО/мл). Люди похилого віку зазнають особливого ризику виникнення прогресуючого захворювання (фіброз/цироз печінки).	Терапія може бути показана
5. «Реактивація» або «загострення хронічного гепатиту»	HBeAg-позитивний або негативний	Може виникати спонтанно або мати прискорений перебіг внаслідок пригнічення імунної системи в результаті хіміо- або імуносупресивної терапії, ВІЛ-інфекції, трансплантації, розвитку резистентності до противірусних препаратів або відміни противірусної терапії. Показники АЛТ поза межами норми. Помірний або високий рівень реплікації ВГВ. Може відбуватися серореверсія серологічного статусу HBeAg до позитивного, якщо попередньо серологічний статус HBeAg був негативним. Високий ризик декомпенсації за наявності цирозу печінки.	Терапія показана

Фази ХГВ (3–7)

1. Імунотолерантна фаза найчастіше зустрічається у HBsAg-позитивних дітей та молоді, інфікованих у перинатальному періоді або ранньому дитинстві. Зазвичай вона зберігається до початку дорослого віку та може тривати 10–30 років після перинатального інфікування. Типовим є виявлення

HBeAg у сироватці крові, при цьому рівень ДНК ВГВ є високим (зазвичай понад 200 000 МО/мл), а показники АЛТ можуть бути у межах норми або лише мінімально підвищеними. При цьому відзначають мінімальне запалення печінки, відсутність або повільне прогресування фіброзу, а також низьку спонтанну втрату HBeAg.

2. Зазвичай далі настає HBeAg-позитивна імуноактивна фаза захворювання з активним процесом запалення. Рівень АЛТ у сироватці крові може бути поза межами норми або коливатися та супроводжуватися різним ступенем зниження показників ДНК ВГВ. Можливою є наявність симптомів гепатиту, гістологічно вираженого гепатиту та фіброзу. Ця фаза може тривати від декількох тижнів до декількох років, може призвести до успішної сероконверсії з HBeAg-позитивного до анти-HBe-статусу. Особи з підвищеним рівнем амінотрансферази у сироватці крові та інфіковані ВГВ генотипів D, A, F та B (в Азії) мають вищі показники сероконверсії.

3. Нереплікативна або неактивна фаза імуноконтролю (раніше – «фаза неактивного носія») настає в результаті успішної сероконверсії від HBeAg-позитивного до анти-HBe-статусу, що відбувається приблизно у 10–15% HBeAg-позитивних осіб на рік. Після кліренсу HBeAg захворювання може перебувати у стані ремісії з мінімальним прогресуванням фіброзу, показники АЛТ у сироватці крові повертаються до норми, а рівень реплікації ДНК ВГВ знижується (менше 2000 МО/мл) або сягає невизначального рівня. Сероконверсія HBeAg у молодому віці, до початку вираженого захворювання печінки, дає хороший прогноз з істотно зниженим ризиком розвитку цирозу та раку печінки. Проте активна реплікація вірусу може знову з'явитися у певної частки осіб.

4. Окрім HBeAg-позитивного ХГВ, HBeAg-негативний («мутації, пов'язані з вислизанням з-під імунної відповіді») активний ХГВ зустрічається приблизно у 5–15% HBeAg-негативних анти-HBe-позитивних осіб у статусі неактивного носія (8, 25, 26). HBeAg не виявляється (наявні анти-HBe) в цих осіб, оскільки мутації у прокоровій ділянці або ділянці основного корового промоутера вірусного геному (basal core promoter) призводять до типів ВГВ, які не експресують HBeAg. Це свідчить про пізню фазу захворювання, переважно у людей похилого віку, і супроводжується коливаннями показників АЛТ (постійно або періодично поза межами норми) та ДНК ВГВ у сироватці крові, некротичним запаленням та швидшим прогресуванням до цирозу печінки (щорічний показник становить 8–20%).

5. Реактивація ВГВ може відбуватися спонтанно, внаслідок проведення хіміотерапії (у випадку раку) або іншої імуносупресивної терапії, що може призвести до загострення хронічного гепатиту із ризиком летального наслідку, тому для попередження цього призначають терапію із застосуванням НА. Прихована інфекція ВГВ (визначається як персистенція ДНК ВГВ у печінці в осіб, у крові яких не виявлено HBsAg) також може бути реактивована в результаті тривалої хіміо- або імуносупресивної терапії. Особи з прихованою інфекцією ВГВ можуть також бути значним джерелом розповсюдження інфекції через переливання крові в ендемічних щодо ВГВ

КНСД, де HBsAg використовують як єдиний маркер виявлення інфекції в популяції донорів. В осіб, у яких відбувся кліренс HBsAg та які мають негативні показники ДНК ВГВ, але є анти-HBc-позитивними, можливою є реактивація захворювання, якщо вони отримують потужні імуносупресивні препарати.

3.5. Діагностика та визначення стадії захворювання

Для прийняття рішення щодо взяття пацієнта під нагляд та необхідності лікування потрібне проведення стандартного обстеження HBsAg-позитивних осіб (27, 28). Зазвичай це включає: виявлення додаткових серологічних маркерів інфекції ВГВ (HBeAg); визначення рівнів амінотрансферази для виявлення запалення печінки; кількісне визначення рівня ДНК ВГВ; встановлення стадії фіброзу печінки за допомогою НІТ, таких як APRI, транзиторна еластографія (FibroScan) або FibroTest.

Серологічні маркери ВГВ

Для попередньої інфекції ВГВ характерною є наявність антитіл (антитіл до поверхневого антигену гепатиту В (анти-HBs) та анти-HBc). При формуванні імунітету до інфекції ВГВ після вакцинації характерною є наявність лише анти-HBs. При ХГВ відзначають збереження HBsAg протягом понад 6 міс. Нещодавно було запропоновано визначення кількісного рівня HBsAg для диференціації неактивних носіїв HBsAg від осіб з активною формою захворювання (29).

HBeAg. Необхідно також встановити, чи в особи HBeAg-позитивна або HBeAg-негативна фаза інфекції (таблиця 3.1), хоча у будь-якому випадку необхідним є проведення довічного моніторингу, оскільки стан пацієнта може змінюватися з часом. В осіб із ХГВ позитивний результат на HBeAg зазвичай свідчить про наявність активної реплікації ВГВ та високого рівня інфекційності. Спонтанне покращення може виникнути після HBeAg-позитивної сероконверсії (анти-HBe) зі зниженням реплікації ВГВ та нормалізацією показників АЛТ. Це дає хороший прогноз і не потребує лікування. HBeAg також можна використовувати для моніторингу відповіді на лікування, оскільки наявність сероконверсії HBeAg (анти-HBe) у HBeAg-позитивних осіб зі стійким вірусним навантаженням ДНК ВГВ невизначального рівня можна вважати потенційною точкою припинення лікування. Проте це трапляється нечасто, навіть за умови призначення потужної терапії із застосуванням НА. Деякі HBeAg-негативні особи мають активну реплікацію ВГВ, але є анти-HBe-позитивними та не продукують HBeAg через наявність мутацій ВГВ або прекорових мутантів (pre-core mutants).

Вірусологічне оцінювання інфекції ВГВ

Концентрації ДНК ВГВ у сироватці крові, кількісно визначені за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі, корелюють із прогресуванням захворювання (27, 28, 30). Цей показник використовують для диференціації активної HBeAg-негативної інфекції від неактивного хронічного ВГВ при прийнятті рішень щодо проведення

лікування та подальшого моніторингу. Перевагу надають проведенню серійних заходів протягом декількох місяців або більше, але на сьогодні ще чітко не визначено порогові значення, нижче яких концентрація ДНК ВГВ свідчить про неактивну інфекцію, або при перевищенні яких слід розпочинати лікування (28). Показник концентрації ДНК ВГВ також використовують для проведення моніторингу відповіді на протівірусну терапію, а його підвищення може свідчити про виникнення резистентності. На сьогодні ВООЗ визначено стандарти щодо одиниць вимірювання концентрації ДНК ВГВ (31, 32): рівень ДНК ВГВ у сироватці крові слід виражати у МО/мл для забезпечення співставності; значення, наведені у копіях/мл, можна конвертувати в МО/мл шляхом ділення на 5 для визначення приблизної конверсії, що використовують у більшості діагностичних досліджень (тобто 10 000 копій/мл=2000 МО/мл; 100 000 копій/мл=20 000 МО/мл, 1 млн копій/мл=200 000 МО/мл). Для оцінювання ефективності протівірусної терапії у конкретного пацієнта слід застосовувати те саме тестування, яке використовували раніше. Доступ до тестування на ДНК ВГВ в умовах обмежених ресурсів залишається незадовільним.

Оцінювання тяжкості захворювання печінки

Повне оцінювання включає клінічну картину характеристик цирозу та ознак декомпенсації, визначення рівнів білірубину, альбуміну, АЛТ, АСТ, лужної фосфатази (ЛФ) та протромбінового часу в сироватці крові, а також проведення загального аналізу крові, зокрема із визначенням кількості тромбоцитів. Інші стандартні дослідження включають ультразвукове дослідження (УЗД) та визначення рівня АФП при періодичному спостереженні щодо ГЦК та ендоскопію для виявлення варикозного розширення вен в осіб із цирозом печінки.

Печінкові ферменти. Рівень амінотрансферази з часом може змінюватися, а окремі визначення рівнів АЛТ та АСТ не показують стадію захворювання. Зазвичай концентрації АЛТ вище, ніж концентрації АСТ, але з прогресуванням захворювання до цирозу печінки співвідношення АСТ/АЛТ може змінитися на протилежне. Дослідження щодо функції синтезу печінки та/або портальної гіпертензії включають тестування на альбумін у сироватці крові, білірубін, кількість тромбоцитів і протромбіновий час (27, 28). Прогресуюче зниження концентрації альбуміну в сироватці крові, підвищення рівня білірубину та подовження протромбінового часу є характерними ознаками розвитку декомпенсованого цирозу печінки.

Біопсія печінки. Біопсію печінки проводять для визначення ступеня некротичного запалення та фіброзу, а також для прийняття рішення щодо необхідності проведення лікування. Існує декілька загальноприйнятих методів гістологічного дослідження та визначення активності (некротичне запалення) окремо від стадії (фіброз). Проте метод біопсії має певні обмеження, пов'язані із неналежним взяттям зразків, суб'єктивністю представлення результатів, високою вартістю, ризиком виникнення кровотечі та пневмотораксу, дискомфортом для пацієнта, а також необхідністю

проведення навчання персоналу та налагодженням інфраструктури у КНСД. Результати біопсії печінки у пацієнтів з ХГВ залежать від стадії захворювання, імунної відповіді організму хазяїна та ступеня реплікації вірусу.

НІТ (див. також розділ 4). Неінвазивні методи визначення стадії захворювання печінки у дорослих з ХГВ є альтернативою біопсії печінки: використання маркерів крові та сироватки крові для виявлення фіброзу, зокрема для APRI та FIB-4, комерційних тестів, зокрема FibroTest, або транзитornoї еластографії (FibroScan), яку проводять для виключення пізньої стадії фіброзу (33–35).

3.6. Скринінг

Більшість міжнародних настанов рекомендують проводити скринінг на HBsAg в осіб з груп підвищеного ризику. Крім того, особам, які належать до груп ризику та не мають імунітету, необхідно пропонувати вакцинацію від гепатиту В. До груп ризику відносяться: люди, що мають побутові та сексуальні контакти з особами з ХГВ, ВІЛ-інфіковані особи, ЛВНІ, ЧСЧ, секс-працівники, а також корінне населення, ув'язнені й трансгендери. Донори крові та органів також повинні проходити скринінг на HBsAg й інші патогенні маркери крові відповідно до рекомендацій ВООЗ (36) для запобігання передачі ВГВ, особливо у КНСД. У США та Європі також рекомендовано проведення цільового скринінгу серед мігрантів з ендемічних країн (37, 38). На сьогодні доступним є обмежений обсяг рекомендацій щодо скринінгу на HBsAg у КНСД (39). ВООЗ розробляє Зведені настанови з гепатитів В і С, публікацію якої заплановано у 2016 р.; вона включатиме алгоритми тестування та стратегії щодо визначення осіб, які потребують проведення скринінгу щодо інфікування ВГВ і ВГС.

3.7. Профілактика шляхом вакцинації

(див. також розділи 10.1 та 10.2)

Вже більше двох десятиліть доступними є рекомбінантні вакцини від ВГВ, отримані з ДНК. Серія первинної вакцинації від гепатиту В складається з трьох доз вакцини. Вакцинація немовлят, зокрема введення вакцини від гепатиту В протягом 24 годин після народження, є ефективною для запобігання інфікуванню ВГВ, а також для зниження рівнів передачі ВГВ, якщо супроводжується подальшим введенням принаймні двох наступних доз. ВООЗ рекомендує загальну вакцинацію від гепатиту В усіх немовлят, а першу дозу треба вводити якомога швидше після народження (15). Дотримання цієї стратегії призвело до різкого зниження рівня поширеності ХГВ серед дітей молодшого віку в тих регіонах світу, де було впроваджено програми загальної вакцинації дітей. Частка вакцинованих дітей (5–10%) погано відповідає на вакцинацію та залишається сприйнятливою до інфікування ВГВ у дорослому віці.

У країнах з середньою або низькою ендемічністю суттєвий рівень поширеності захворювання може бути результатом гострої та хронічної інфекції, набутої дітьми старшого віку, підлітками та дорослими. Цільові групи для турової вакцинації, а також інших стратегій профілактики, включають підлітків молодшого віку, людей, що мають побутові або сексуальні контакти з HBsAg-позитивними особами, а також осіб з підвищеним ризиком інфікування ВГВ, наприклад, ЛВНІ, ЧСЧ та осіб з великою кількістю статевих партнерів.

3.8. Протівірусна терапія

Хоча інфікуванню ВГВ можна запобігти за допомогою вакцинації, важливим є надання лікування особам з ХГВ, що мають високий ризик прогресування захворювання, для зменшення рівня захворюваності, асоційованої з ХГВ. Протягом останніх трьох десятиріч результати лікування покращилися – спочатку завдяки використанню традиційного IFN, а потім ПЕГ-IFN, а останнім часом – НА. На сьогодні сім протівірусних препаратів (ламівудин (ЗТС), адефовір (ADV), ентекавір (ETV), телбівудин (TBV), тенофовір, емтрицитабін (FTC), IFN та ПЕГ-IFN) схвалено для лікування ХГВ у країнах з високим рівнем доходів, і, як було доведено на практиці, їх застосування стримує прогресування цирозу печінки, призводить до зниження рівня захворюваності на ГЦК та покращення показників тривалого виживаності (таблиця 3.2). Хоча всі НА впливають на ДНК-полімеразу ВГВ, їхній механізм дії відрізняється; адефовір інгібує праймінг зворотної транскрипції; ламівудин, емтрицитабін і тенофовір інгібують синтез вірусної мінус-нитчастої ДНК; ентекавір інгібує три основні стадії реплікації ВГВ. На додаток до різних механізмів дії, їхня фармакокінетика, спроможність до інгібування і профілі резистентності відрізняються (40). Хоча НА є ефективними інгібіторами реплікації ВГВ, їх застосування рідко призводить до одужання та кліренсу HBsAg. Таким чином, на сьогодні більшість пацієнтів потребують довготермінової (потенційно довічної) терапії НА.

Перевагою терапії НА над застосуванням IFN є й мала кількість побічних ефектів і пероральний прийом препарату один раз на добу. Основними перевагами IFN над НА є відсутність резистентності та досягнення більш високих показників втрати HBeAg та HBsAg. Проте до недоліків використання IFN слід віднести відсутність відповіді на лікування у понад 50% осіб, високу вартість, ін'єкційний шлях введення та поширені побічні реакції, що здебільшого є перешкодою до його застосування, особливо в умовах обмежених ресурсів. Також існує низка відносних та абсолютних протипоказань до застосування IFN, які включають наявність декомпенсованого цирозу печінки та гіперспленізму, захворювань щитоподібної залози, аутоімунних захворювань, ішемічної хвороби серця важкого ступеня, захворювання ниркового трансплантата, судом та психіатричних захворювань, ретинопатії, тромбоцитопенії, лейкопенії, вагітність та супутній прийом деяких лікарських засобів. IFN також не можна застосовувати у дітей віком до одного року та у вагітних жінок.

**Таблиця 3.2. Протівірусні препарати, активні проти інфекції ВГВ
(за рівнем активності та бар'єром щодо розвитку резистентності)**

Протівірусний засіб	Активність проти ВГВ	Бар'єр до резистентності	Активність проти ВІЛ	Вартість
Інтерферони	Помірна	Не застосовується	Помірна	Висока
Тенофовір	Висока	Високий	Висока	Низька (висока у Гонконгу та інших країнах Азії)
Ентекавір	Висока	Високий	Низька	Висока
Емтрицитабін	Помірна	Низький	Висока	Низька
Телбівудин	Висока	Низький	Не визначено	Висока
Ламівудин	Помірно висока	Низький	Висока	Низька
Адефовір	Низька	Помірний	Відсутня (при дозі 10 мг)	Висока

Декілька міжнародних організацій розробили настанови з лікування ХГВ (39–41), але оптимальну тривалість лікування все ще не визначено. Загалом терапія націлена на осіб з ХГВ, що мають запалення печінки помірного або важкого ступеня та/або фіброз з високим рівнем реплікації вірусу, а також підвищений ризик прогресування захворювання до цирозу печінки та ГЦК. Переваги такого лікування в осіб із запаленням легкого ступеня або фіброзом менш переконливі. За умови пригнічення реплікації ВГВ відбувається супутнє зниження хронічного запалення печінки, що зменшує ризик виникнення цирозу печінки та ГЦК, але зазвичай необхідним є проведення довічного лікування. При позапечінкових проявах гепатиту В, таких як гломерулонефрит або вузликовий поліартеріїт, також можливим є отримання відповіді на таке лікування.

Нові стратегії лікування. Тенофовіру алафенамід фумарат (ТАФ) – це неактивна форма тенофовіру для перорального прийому з біологічною доступністю, що забезпечує посилену доставку вихідного нуклеотиду та його активного метаболіту (тенофовіру дифосфату) до лімфоїдних клітин і гепатоцитів, що уможливорює зниження дози тенофовіру та мінімізує токсичність (42, 43). Дію ТАФ оцінювали в ході нещодавно проведених клінічних випробувань (деякі з них ще тривають) (44). Також проводиться розроблення та тестування нових медичних препаратів, які зможуть «вилікувати» ВГВ шляхом усунення всіх реплікативних форм, включаючи ковалентно замкнену кільцеву ДНК (кзкДНК). Стратегії протівірусного лікування з широким спектром дії включають медичні препарати, які можуть безпосередньо впливати на інфіковані клітини, а також нові імуні-

терапевтичні стратегії, що підвищують ВГВ-специфічну адаптивну імунну відповідь або активують вроджений внутрішньопечінковий імунітет. Нові молекули, що досліджуються, включають інгібітори входу, короткі інтерферуючі РНК (кіРНК) та інгібітори капсиду (45).

Зведені настанови з ведення та лікування гепатитів, що планується до публікації у 2016 р., включатиме рекомендації щодо ведення захворювання печінки на пізній стадії та у стадії декомпенсації у КНСД.

3.9. Особливі популяції

Коінфекція ВІЛ, ВГВ, ВГС та туберкульозу (ТБ)

(див. також розділ 11.1)

ВГВ, ВІЛ, ВГС та ВГД мають подібні шляхи передачі. Загалом, супутнє або послідовно набуте інфікування цими вірусами зазвичай призводить до прогресуючих захворювань печінки важчого ступеня, а також до більшої поширеності цирозу печінки, ГЦК та смертності.

Коінфекція ВГВ/ВІЛ

(див. також розділ 11.1.1)

За даними досліджень, коінфекція ВІЛ має значний вплив майже на всі аспекти природного перебігу інфекції ВГВ. Зокрема, після гострої інфекції ВГВ відзначено вищі показники прогресування до ХГВ, вищий рівень реплікації та швидші темпи реактивації ВГВ, нижчий рівень спонтанного кліренсу, вищі показники прихованої інфекції ВГВ (тобто наявність ДНК ВГВ за відсутності HBsAg), швидше прогресування до цирозу печінки та ГЦК, вищі показники смертності через захворювання печінки, а також зниження відповіді на лікування порівняно з людьми без коінфекції ВІЛ (46–50). Згідно з дослідженнями, захворювання печінки розглядали як провідну причину смертності серед ВІЛ-інфікованих осіб з коінфекцією ВГВ або ВГС, оскільки рівень смертності від інших захворювань, пов'язаних з ВІЛ, знизився після початку АРТ (51–54). Хоча під час проведення попередніх досліджень не було виявлено достовірних даних щодо значного впливу ВГВ на прогресування ВІЛ-інфекції (55, 56), за даними останніх тривалих когортних досліджень, коінфекція з ВГВ також може призвести до посиленого прогресування СНІД-асоційованих захворювань та підвищення рівня загальної смертності (57, 58).

За підрахунками, з 34 млн ВІЛ-інфікованих в усьому світі осіб від 5 до 15% коінфіковані ХГВ (59–62), а рівень поширення коінфекції є найвищим у КНСД, особливо у Південно-Східній Азії та Африці на південь від Сахари. У країнах з високим рівнем поширеності ВГВ (>5%), як в Африці та Азії, інфікування зазвичай відбувається перинатально або у ранньому дитинстві та здебільшого передуює ВІЛ-інфекції. За цих умов поширеність ХГВ у ВІЛ-інфікованих осіб близька до показників у загальній популяції. І навпаки, у країнах, де поширеність ВГВ є низькою (<2%), як у Європі, США та Австралії, інфікування ВГВ відбувається у дорослому віці, здебільшого статевим шляхом, через вживання наркотиків ін'єкційним шляхом або внаслідок внутрішньолікарняного інфікування.

Коінфекція ВГВ/ВГD

(див. також розділ 11.1.2)

ВГD – це «дефектний» РНК-вмісний вірус, який для інфікування потребує наявності ВГВ (63, 64). Шляхи передачі ВГD такі самі, як і у ВГВ, але вертикальна передача зустрічається рідко. За підрахунками, в усьому світі 5% HBsAg-позитивних носіїв, або приблизно 15 млн людей, коінфіковані ВГD (63, 64). Високу поширеність ВГD відзначено у Середземноморському регіоні, на Близькому Сході (у країнах Перської затоки, Саудівській Аравії та Туреччині), у Пакистані (65–67), Центральній та Північній Азії, Японії, Тайвані, Гренландії та у певних частинах Африки (переважно, у країнах Африканського Рогу та Західній Африці), басейні Амазонки та деяких районах Тихоокеанського регіону. У Північній Америці, Північній Європі, Південній Африці та Східній Азії поширеність є низькою. Вакцинація від ВГВ запобігає виникненню гострої коінфекції ВГD, а розширення програм з імунізації від гепатиту В у дитинстві призвело до зниження рівня захворюваності на гепатит D в усьому світі. Проте, за деяких умов відзначено підвищення цього показника (68–71), пов'язане з поширеністю інфекцій серед ЛВНІ або міграцією з районів, де ВГD є ендемічним. У багатьох країнах також повідомляли про спалахи фульмінантного ВГD, що супроводжувалось високим рівнем смертності.

Гепатит важкого ступеня або фульмінантний гепатит частіше спостерігають при коінфекції ВГВ/ВГD, ніж у випадках моноінфекції ВГВ (64, 72–74). Виявлено два основних типи інфекції ВГD. У разі гострої коінфекції люди зазнають інфікування одночасно як ВГВ, так і ВГD, що призводить до гепатиту від легкого до важкого ступеня або навіть фульмінантного гепатиту. Зазвичай настає повне одужання, а хронічна інфекція зустрічається рідко (близько 2%) (73). У разі вторинного інфікування може спостерігатися вторинне інфікування ВГD особи, яка вже має ХГВ, що призводить до важкого перебігу захворювання та прискореного прогресування до цирозу печінки в усіх вікових групах (74, 75), зокрема у дітей (76, 77), із виникненням ускладнень майже на десять років раніше (78).

Коінфекція ВГВ/ВГС

(див. також розділ 11.1.3)

Наявність коінфекції ВГС зазвичай відзначають в ендемічних до ВГВ країнах Азії, Африки на південь від Сахари та Південної Америки. У деяких популяціях, особливо серед ЛВНІ, до 25% ВІЛ-інфікованих осіб можуть бути коінфіковані ВГВ (79–81). Особи з коінфекцією зазнають вищого ризику розвитку ГЦК (82) важкого перебігу та у молодшому віці (83, 84). Лікування інфекції ВГС детально розглянуто у Настановах ВООЗ 2014 р. щодо скринінгу, догляду та лікування осіб з інфекцією ВГС (85).

Коінфекція ВГВ/туберкульоз

(див. розділ 11.1.4)

Діти та підлітки

(див. також розділ 11.5)

ХГВ зазвичай є доброякісним захворюванням з безсимптомним перебігом у дітей, оскільки вони здебільшого перебувають в імунотолерантній фазі. Дітям із мінімальними гістологічними ознаками захворювання зазвичай не призначають лікування через відносно низький безпосередній ризик прогресування, низький рівень відповіді на лікування та питання довгострокової безпеки, а також ризик виникнення резистентності до лікарських засобів. Проте дітям з тяжким перебігом захворювання з некротичним запаленням або цирозом печінки може знадобитися призначення протівірусної терапії. При застосуванні звичайного IFN, ламівудину та адефовіру у дітей було проведено оцінювання щодо безпечності й ефективності та відзначено рівень відповіді на лікування, подібний до такого у дорослих (86–89). Управління з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США (FDA) затвердило тенофовір для лікування ВГВ у підлітків та дітей старше 12 років, а ентекавір – для дітей старше 2 років.

Інші популяції

(див. також розділ 11)

Вони включають вагітних жінок (див. розділ 11.6), ЛВНІ (див. розділ 11.7), пацієнтів на гемодіалізі, реципієнтів ниркових трансплантатів (див. розділ 11.8), медичних працівників (див. розділ 11.9), а також корінне населення (див. розділ 11.10).

4. РЕКОМЕНДАЦІЇ: НЕІНВАЗИВНЕ ВИЗНАЧЕННЯ СТАДІЇ ЗАХВОРЮВАННЯ ПЕЧІНКИ НА ЕТАПІ ВЗЯТТЯ ПІД НАГЛЯД ТА ПІД ЧАС ПОДАЛЬШОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Рекомендації

APRI є рекомендованим НІТ для визначення наявності цирозу печінки (>2 бали за шкалою APRI у дорослих) в умовах обмежених ресурсів. Транзиторна еластографія (наприклад, FibroScan) або FibroTest можуть бути рекомендованими НІТ за умови їх наявності та доступної вартості¹⁰ (умовна рекомендація, низька якість доказових даних).

4.1. Передумови

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

Біопсія печінки. Біопсія печінки вважається золотим стандартом при визначенні стадії захворювання печінки та ступеня фіброзу, але широко не використовується в умовах обмежених ресурсів через високу вартість, інвазивність, дискомфорт для пацієнта, ризик виникнення ускладнень, ризик неналежного взяття зразку, а також необхідність надання спеціалізованого гістологічного висновку. Було розроблено декілька систем для оцінювання результатів біопсії печінки, з яких найширше використовують систему METAVIR (таблиця 4.1), шкали оцінювання Knodell та Ishak (1).

¹⁰ Дану рекомендацію було сформульовано на основі припущення, що біопсія печінки є недоступною.

**Таблиця 4.1. Система оцінювання
результатів біопсії печінки METAVIR**

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

НІТ. На сьогодні доступні до використання декілька НІТ для діагностики фіброзу, які ґрунтуються на показниках крові/сироватки крові (APRI, FIB-4 та комерційний тест – FibroTest) або даних УЗД (транзиторна еластографія; наприклад, FibroScan) (таблиця 4.2) для оцінювання та визначення стадії фіброзу печінки, що знижує потребу в проведенні біопсії печінки в осіб із встановленою причиною захворювання. Використання точних валідованих НІТ в умовах обмежених ресурсів може сприяти оптимальному відбору осіб з ХГВ для проходження противірусної терапії.

Таблиця 4.2. Перелік НІТ для визначення стадії фіброзу печінки

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

При оцінюванні показників крові за APRI і FIB-4 враховують такі непрямі маркери фіброзу як АЛТ, АСТ та кількість тромбоцитів (рисунок 4.1). Ці тести є доступнішими у КНСД, пов'язані з меншими витратами, не вимагають спеціалізованої кваліфікації для інтерпретації результатів та можуть проводитися в амбулаторних умовах. Інші дослідження сироватки крові, такі як FibroTest, є запатентованими тестами, а їх проведення вимагає наявності лабораторій, що відповідають певним

стандартам якості, а тому є дорожчими та менш доступними. Не всі тести дозволяють визначити всі стадії фіброзу/цирозу печінки. Наприклад, APRI валідований для діагностування як вираженого фіброзу, так і цирозу печінки, тоді як FIB-4 не валідований для діагностики цирозу. Ці тести для виявлення фіброзу мають високу специфічність, але низьку чутливість до вираженого фіброзу та цирозу печінки у своїх граничних показниках, тому часто виражений фіброз та цироз печінки не виявляють.

APRI=[(АСТ (МО/л)/АСТ_ВМН (МО/л))×100]/кількість тромбоцитів (10⁹/л)

FIB-4=вік (роки)×АСТ (МО/л)/кількість тромбоцитів (10⁹/л×[АЛТ (МО/л)]^{1/2}].

Примітка. Стосовно APRI ВМН означає верхню межу норми АСТ в лабораторії, де проводили ці дослідження. Наприклад, у пацієнта з АСТ 82 МО/л (ВМН лабораторії для АСТ становить 40 МО/л) та кількістю тромбоцитів 90×10⁹/л APRI становитиме: (82/40)×100/90=2,28. Це значення становить >2 і відповідає наявності цирозу печінки. Онлайн-калькулятор для APRI доступний за посиланням: <http://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/apri>; для FIB-4: <http://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4>.

Рисунок 4.1. Розрахунки APRI та FIB-4

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



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

Рисунок 4.2. Проведення транзиторної еластографії (FibroScan)

4.2. Короткий огляд доказової бази

Завдання. Метою проведення огляду даних доказової бази (див. веб-додаток 2, Систематичний огляд 4) щодо діагностики цирозу та вираженого фіброзу печінки в осіб з ХГВ було порівняння діагностичної точності та продуктивності різних НІТ (APRI, FIB-4, FibroTest і транзиторної еластографії, наприклад, FibroScan) та біопсії печінки як визначеного стандарту. Результати свідчать про чутливість, специфічність, прогностичність позитивного (ППР) та негативного результату (ПНР) НІТ із використанням визначених порогових значень індексного тесту для виявлення цирозу (стадія F4) та вираженого фіброзу (стадія $\geq F2$) на основі системи визначення стадій METAVIR. Оскільки наявність цирозу вважали пріоритетним критерієм для початку противірусної терапії, основне оцінювання результату при проведенні огляду полягало у діагностуванні цирозу (F4).

Порогові значення НІТ для виявлення цирозу печінки та вираженого фіброзу

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

Було проведено окремі метааналізи для оцінювання діагностичної результативності низьких та високих порогових значень для різних НІТ (APRI, FIB-4, FibroTest і FibroScan) окремо для кожної стадії METAVIR (F2–F4). Було проаналізовано дані 79 досліджень (2–80): 38 – з країн Південно-Східної Азії, 2 – з країн Африки на південь від Сахари, решта – з інших країн та географічних регіонів (див. веб-додаток 2, Систематичний огляд 4). Було проведено два дослідження серед пацієнтів з коінфекцією ВГВ/ВІЛ (44, 80), одне – серед дітей (61), але не проводили жодного дослідження серед підлітків або вагітних жінок. Загалом якість доказової бази оцінювали як низьку через відсутність заздалегідь визначених порогових значень показників тестів, обраних для дослідження, та упередженість щодо вибору груп дослідження.

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

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

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

Діагностична точність і результативність НІТ

У таблиці 4.4 наведено підсумкову інформацію щодо чутливості, специфічності та ППР/ПНГ тестів на виявлення цирозу печінки (стадія F4) і вираженого фіброзу (стадія ≥F2) для APRI, FibroTest та транзиторної еластографії (FibroScan). Додаткові дані щодо всіх НІТ, включаючи FIB-4 (не використовується для діагностики F4) та FibroTest, наведено у веб-додатку 2 (Систематичний огляд 4). Щодо діагностики цирозу печінки (F4), FibroScan має чутливість (86%), аналогічну до такої FibroTest (88%), але значно кращу, ніж при низьких або високих порогових значеннях APRI (65 та 35% відповідно). FibroScan має специфічність (87%), подібну до високого порогового значення APRI (89%), але значно кращу, ніж FibroTest (73%).

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

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

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

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

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

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

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

Інші стадії фіброзу

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

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

4.3. Обґрунтування рекомендацій

Переваги та ризики

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

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

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

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

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

2. Також ймовірно, що дорослих із цирозом печінки, яких не було виявлено за допомогою показника $APRI > 2$, буде визначено як осіб, що потребують проведення протівірусної терапії за іншими критеріями відбору (такими, як показник АЛТ постійно за межами норми¹¹, а також наявність ознак постійної реплікації ВГВ – ДНК ВГВ $> 20\,000$ МО/мл) (див. також розділ 5).

¹¹ Показники рівня АЛТ в осіб з ХГВ коливаються та вимагають проведення тривалого моніторингу для визначення тенденції цих коливань. ВМН показника АЛТ визначено на рівні нижче 30 ОД/л для чоловіків та 19 ОД/л для жінок, проте слід враховувати діапазони норми місцевих лабораторій. Постійний рівень в межах або поза межами норми можна визначити як три результати досліджень на визначення рівня АЛТ вище або нижче за ВМН, отримані з невизначеними інтервалами протягом 6–12-місячного періоду або із заздалегідь визначеним інтервалом протягом 12-місячного періоду.

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

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

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

Проте було відзначено низку дуже важливих застережень щодо застосування НІТ. Загалом ППР в усіх НІТ при діагностиці цирозу печінки була низькою, особливо для $APRI$, тому існує ризик пропущення багатьох випадків цирозу, якщо спиратися лише на НІТ, тому важливим є використання НІТ паралельно з визначенням клінічних ознак цирозу печінки та використанням інших лабораторних критеріїв (показників АЛТ та ДНК ВГВ) для виявлення осіб, що потребують лікування. Також на результати НІТ можуть впливати інтеркурентні захворювання, призводячи до хибного підвищення або зниження показника оцінювання. Наприклад, значне споживання алкоголю (через підвищення рівня АСТ внаслідок наявності алкогольного гепатиту); такі захворювання, як малярія або ВІЛ (через зменшення кількості тромбоцитів); застосування препаратів і традиційних лікарських засобів рослинного походження, що також можуть спричинити помилково високі результати оцінювання при проведенні $APRI$. Загострення гепатиту чи наявність гострого гепатиту, застійна серцева недостатність або нещодавній прийом їжі також можуть призвести до підвищення показників ригідності печінки при проведенні еластографії (81). Вплив різних супутніх захворювань на точність діагностики за шкалою $APRI$ повністю не визначено; також не проводили жодного оцінювання щодо застосування НІТ, зокрема $APRI$, в осіб з країн Африки на південь від Сахари або у дітей.

Обмеження щодо застосування транзитornoї еластографії (FibroScan) включають наступне: при її проведенні використовують одне порогове значення, тому виявлені рівні чутливості та специфічності FibroScan можуть бути занадто високими за всіма стадіями фіброзу; відсутні єдині встановлені

та валідовані порогові значення для конкретних стадій фіброзу; точність результатів знижується в осіб з ожирінням, за наявності некротичного запалення помірного/важкого ступеня, правобічної серцевої недостатності, а також при прийомі їжі. Проведення цього дослідження є неможливим за наявності асцити та протипоказане у вагітних жінок. Його проведення у дітей потребує наявності спеціальних зондів, проте дані щодо застосування цього дослідження у дітей обмежені.

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

Цінності та вподобання

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

Використання ресурсів

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

На відміну від APRI, вартість придбання, запуску та обслуговування (вимагає регулярного обслуговування/перекалібрування) такого апарата транзиторної еластографії як FibroScan є високою – апарат коштує 50 тис. дол. США (або 34 тис. дол. США за портативний апарат), а щорічне технічне обслуговування становить 8,5 тис. дол. США, проте вартість витратних матеріалів для FibroScan є мінімальною, а вартість одного тесту за певних умов може бути нижче 10 дол. США. FibroScan також потребує наявності підготовленого оператора, а інтерпретація отриманих результатів передбачає розуміння показань та обмежень методу, особливо з огляду на відсутність валідованих порогових значень для конкретних стадій фіброзу, проте процес навчання є відносно простим, а варіабельність результатів тесту

в одного та декількох дослідників – низькою (81). При використанні у дітей FibroScan потребує наявності спеціально розробленого зонду, а також наявності іншого спеціального зонду для осіб з ІМТ > 30 кг/м², тому застосування транзиторної еластографії та FibroTest вважається менш реалістичним у більшості КНСД.

Прогалини у наукових дослідженнях

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

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

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

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

5. РЕКОМЕНДАЦІЇ: ОСОБИ З ХРОНІЧНИМ ГЕПАТИТОМ В, ЩО ПОТРЕБУЮТЬ ТА НЕ ПОТРЕБУЮТЬ ПОСЛУГ З ЛІКУВАННЯ

Рекомендації

Кого треба лікувати

Пріоритетним є надання послуг з лікування всім дорослим, підліткам і дітям з ХГВ^а та клінічними ознаками компенсованого чи декомпенсованого цирозу печінки^б (або >2 бали за шкалою APRI у дорослих) незалежно від рівня АЛТ, HBeAg або показників ДНК ВГВ (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).

Рекомендованим є надання послуг з лікування дорослим з ХГВ^а без клінічних ознак цирозу печінки (або ≤ 2 бали за шкалою APRI у дорослих), віком старше 30 років^в, в яких рівень АЛТ постійно виходить за межі норми^{г,д} та наявні ознаки активної реплікації ВГВ (ДНК ВГВ $> 20\,000$ МО/мл^е), незалежно від серологічного статусу HBeAg (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).

- ✓ Якщо тестування на ДНК ВГВ недоступне: лікування можна розглядати за умови наявності показників АЛТ поза межами норми^д незалежно від серологічного статусу HBeAg (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

Наявні рекомендації щодо осіб з коінфекцією ВГВ/ВІЛ¹²

У пацієнтів з коінфекцією ВГВ/ВІЛ АРТ слід починати в осіб, що мають ознаки хронічного захворювання печінки важкого ступеня^б, незалежно від кількості клітин CD4, а також в усіх осіб із кількістю клітин $CD4 \leq 500$ клітин/мм³ незалежно від стадії захворювання печінки (*наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних*).

Кого не лікувати, але продовжувати піддавати моніторингу

Проведення протівірусної терапії не рекомендовано та може бути відкладено в осіб без клінічних ознак цирозу печінки^б (або ≤ 2 бали за шкалою APRI у дорослих), з постійним рівнем показників АЛТ у межах норми^{г,д} та низьким рівнем реплікації ДНК ВГВ (ДНК ВГВ < 2000 МО/мл^е) незалежно від серологічного статусу HBeAg або віку (*наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних*).

- ✓ Якщо тестування на ДНК ВГВ недоступне: лікування можна відкласти в HBeAg-позитивних осіб віком 30 років або молодше з постійним рівнем АЛТ у нормі (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

¹² Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva, World Health Organization. 2013. Оновлення планується у 2015 р.

Необхідно продовжувати моніторинг усіх осіб з ХГВ, але особливо тих, хто в даний час не відповідає наведеним вище критеріям початку лікування, щоб визначити необхідність проведення противірусної терапії у майбутньому для попередження прогресуючого захворювання печінки. До них відносять:

- осіб без цирозу печінки віком 30 років або молодше з рівнем ДНК ВГВ >20 000 МО/мл^д, але постійним рівнем АЛТ у нормі;
 - HBeAg-негативних осіб без цирозу печінки віком 30 років чи молодше з рівнями ДНК ВГВ, що коливаються між 2000 та 20 000 МО/мл, або періодичними показниками АЛТ за межами норми^{г,д}.
- ✓ *Якщо тестування на ДНК ВГВ недоступне:* особи віком 30 років або молодше без цирозу печінки з постійним рівнем АЛТ у нормі незалежно від серологічного статусу HBeAg.

Примітка. ^аВизначається як персистенція HBsAg протягом шести або більше місяців.

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

^вПороговий вік >30 років не є абсолютним, деякі хворі на ХГВ віком молодше 30 років також можуть відповідати критеріям для початку противірусного лікування.

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

^дЯкщо тестування на ДНК ВГВ є недоступним, слід виключити інші поширені причини постійно підвищених показників АЛТ, зокрема порушення переносимості глюкози, дисліпідемію та жирову дистрофію печінки.

^еВООЗ визначено міжнародний стандарт експресії концентрацій ДНК ВГВ. Рівні ДНК ВГВ у сироватці крові для забезпечення порівнянності мають бути виражені у МО/мл; для оцінювання ефективності противірусного лікування у конкретного пацієнта слід застосовувати те саме тестування, яке використовували раніше. Усі значення ДНК ВГВ у рекомендаціях даних настанов наведено у МО/мл; значення, наведені у копіях/мл, було конвертовано у МО/мл шляхом ділення на 5 (10 000 копій/мл = 2000 МО/мл; 100 000 копій/мл = 20 000 МО/мл; 1 млн копій/мл = 200 000 МО/мл) (2).

Іноді наявність позапечінкових проявів гепатиту В, включаючи гломерулонефрит або васкуліт, може бути показанням до лікування.

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

Оцінювання стадії захворювання печінки включає збір анамнезу, фізикальне обстеження, зокрема щодо наявності гепатомегалії та спленомегалії, та визначення рівнів АЛТ, АСТ, ЛФ і загального білірубіну; проведення загального аналізу крові, включаючи визначення кількості тромбоцитів та рівня лейкоцитів. Показники АЛТ та кількості тромбоцитів дозволяють розрахувати APRI для визначення стадії захворювання печінки. Оцінювання синтетичної функції печінки слід проводити за допомогою показників альбуміну у сироватці крові та визначення протромбінового часу або за показниками міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС). У пацієнтів також слід провести опитування щодо наявності симптомів, пов'язаних із печінкою^a, хоча навіть виражене захворювання може мати безсимптомний перебіг.

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

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

Запобіжні заходи: проведення скринінгу на HBsAg і вакцинація від ВГВ членів родини та статевих партнерів, які не мають імунітету, а також застосування інших загальних заходів для зниження рівня передачі ВГВ (див. також розділ 10.3).

Консультації щодо способу життя: оцінювання рівня споживання алкоголю та надання рекомендацій щодо способу життя, включаючи зниження рівня споживання алкоголю (пакет ASSIST BOOЗ (3): скринінг-тест на визначення рівня споживання алкоголю, наркотиків та паління), дієти та рівня фізичної активності. Також треба розглянути вакцинацію від гепатиту А (див. також розділ 10.3).

Підготовка до початку лікування: пацієнтів треба проконсультувати щодо показань до лікування, включаючи наявність ймовірних переваг та ризик виникнення побічних реакцій; повідомити про необхідність довготривалого лікування із визначенням рівня їх готовності до цього, а також проведення подальшого моніторингу як впродовж лікування, так і після нього; поінформувати про важливість повної прихильності до

лікування для отримання максимального ефекту та зниження ризику виникнення резистентності до лікарських засобів, а також попередити, що раптове припинення лікування може призвести до виникнення гострої печінкової недостатності; повідомити про необхідність відповідних витрат.

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

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

^бВизначення вихідного показника функції нирок включає: визначення рівня креатиніну у сироватці крові та розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) за допомогою формул Кокрофта–Голта або модифікації дієти при захворюваннях нирок (МДЗН). Онлайн-калькулятор доступний за посиланням: <http://nephron.com/cgi-bin/CGSI.cgi>. Для дітей можна використовувати формулу Шварца або подібну формулу, доступну за посиланням: <http://nephron.com/bedsidepedsnric.cgi>.

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

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

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

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

5.1. Передумови

Природний перебіг ХГВ є динамічним і складним, динаміка захворювання нелінійна та складається з кількох фаз зі змінною тривалістю, що не обов'язково спостерігаються послідовно (див. також розділ 3.4 та таблицю 3.1). Спектр захворювання ХГВ різноманітний. У деяких людей ХГВ неактивний та не призводить до прогресуючого захворювання печінки. В інших осіб (приблизно у 10–30%) він може призводити до виникнення прогресуючого фіброзу печінки з подальшим прогресуванням захворювання до цирозу печінки кінцевої стадії, підвищуючи ризик розвитку ГЦК – зазвичай через багато років після початкового інфікування. Розуміння природного перебігу та фаз хронічної інфекції є важливим під час прийняття рішення щодо призначення противірусної терапії та виявлення осіб, в яких лікування можна відкласти.

Метою терапії є попередження несприятливих наслідків ХГВ. Рішення щодо початку противірусної терапії зазвичай ґрунтується на комбінованому оцінюванні стадії захворювання печінки (враховуючи клінічні ознаки, гістологію печінки (за можливості) і, все частіше, результати проведення НІТ із застосуванням зразків крові або УЗД) з визначенням рівнів АЛТ та ДНК ВГВ у сироватці крові. Зазвичай рішення щодо початку лікування є очевидним в осіб, які мають загрозливе для життя або виражене захворювання печінки (гостру печінкову недостатність, компенсований/декомпенсований цироз печінки та хронічну печінкову недостатність). В осіб, у яких не відзначено прогресування захворювання до стадії цирозу печінки, рішення щодо початку лікування також передбачає врахування результатів тестування на рівень АЛТ та ДНК ВГВ. Проте не в усіх пацієнтів відзначають підвищення рівнів АЛТ та ДНК ВГВ. Наприклад, протягом імунотолерантної фази захворювання спостерігатиметься високий рівень ДНК ВГВ, але низький або у межах норми рівень АЛТ, на фоні незначного запалення печінки або прогресування фіброзу. Пізніше, під час імуноактивної фази, рівень ДНК ВГВ буде низьким, але рівень АЛТ підвищиться, й існуватиме значно вищий ризик прогресування фіброзу. Важливо, щоб противірусна терапія була націлена на активні фази ХГВ, коли ризик прогресування захворювання (фіброзу) є найвищим, і, навпаки, необхідно виявляти осіб з незначним фіброзом та низьким ризиком прогресування ХГВ, оскільки вони не потребують противірусної терапії. За даними проспективних досліджень було виявлено декілька прогностичних факторів прогресування захворювання печінки, пов'язаного з ВГВ, включно з ризиком розвитку цирозу печінки і ГЦК, та ймовірність загострення ХГВ. До них слід віднести вік, стать, рівень АЛТ у сироватці крові, вірусні фактори (включаючи поточну реплікацію ВГВ, що визначають за рівнем ДНК ВГВ у сироватці крові, генотип ВГВ, варіанти прекорного й основного промоутерів (pre-core and core promoter) ВГВ), сімейний анамнез щодо ГЦК, а також такі супутні фактори, як вживання алкоголю, наявність ВІЛ-інфекції та цукрового діабету.

5.2. Короткий огляд доказової бази

Завдання. Метою проведення огляду доказової бази було: 1) визначення факторів/тестів, які найкраще сприяють виявленню пацієнтів з найвищим ризиком прогресування захворювання, а також осіб, що мають незначний ризик прогресування захворювання, серед HBsAg-позитивних осіб; 2) визначення факторів/тестів, що сприятимуть найкращому виявленню осіб, які отримають найбільшу та найменшу користь від лікування серед пацієнтів з наявністю/відсутністю доступу до тестування на ДНК ВГВ. До потенційних вихідних прогностичних факторів та стратифікації слід віднести: вік (>40 або >30 проти <40 або <30 років); цироз печінки (компенсований або декомпенсований)/фіброз (стадії 1–3 за METAVIR) проти відсутності цирозу/фіброзу; рівень АЛТ (у 2–5 разів вище за ВМН або >ВМН порівняно з показниками АЛТ у межах норми); рівень ДНК ВГВ

(будь-який позитивний результат або >2000 МО/мл чи >20 000 МО/мл порівняно з невизначальним рівнем ДНК ВГВ). Було розглянуто такі основні наслідки захворювання печінки як смертність, рівень захворюваності (фіброз, цироз печінки, кінцева стадія захворювання печінки, ГЦК) та прогресування захворювання печінки (див. веб-додаток 2, Систематичні огляди 5a та 5b).

Виявлення осіб з найвищим та найнижчим ризиком прогресування

Було розглянуто цілий комплекс доказових даних, включаючи дані систематичного огляду (див. веб-додаток 2, Систематичний огляд 5a), дані одного попереднього систематичного огляду (4) та дані 22 обсерваційних досліджень: 4 великих популяційних проспективних когортних досліджень (5–14), 11 проспективних когортних досліджень (15–25), 7 ретроспективних когортних досліджень (26–32). Більшість з цих 22 досліджень проводили в Азії (6–9, 11, 17–19, 22, 24, 32–37), 4 – в Європі (23, 26, 28, 29), 2 – у Північній Америці (5, 14), а одне – на Середньому/Близькому Сході (21). До популяцій, проаналізованих у межах цих досліджень, увійшли HBeAg-позитивні, HBeAg-негативні особи, а також ВІЛ-інфіковані особи (див. веб-додаток 2, Систематичні огляди 5a та 5b). При проведенні подальшого систематичного огляду (див. веб-додаток 2, Систематичний огляд 5b) обсерваційних досліджень (17, 18, 20–23, 35, 39–43) було визначено порогові рівні ДНК ВГВ та АЛТ, а також вік, що є прогностичним фактором реактивації гепатиту серед осіб з різними фазами ХГВ: HBeAg-позитивній (імунотолерантній та імуноактивній) або HBeAg-негативній стадії вислизання з-під імунної відповіді.

Популяційні дослідження та когорти REVEAL-HBV

Група з розробки настанов вважає, що дані чотирьох великих популяційних проспективних когортних досліджень, проведених на Тайвані, у Китаї, Кореї та на Алясці, забезпечили найвищу якість доказової бази щодо визначення прогностичних факторів (5–7, 10, 12, 14). Зокрема дані дослідження когорти REVEAL-HBV (велике популяційне обсерваційне дослідження за участі 23 820 осіб віком від 30 до 65 років з семи міських поселень на Тайвані, включених до дослідження у період з 1991 до 1992 рр.) забезпечують найповнішу доказову базу, враховуючи високоякісні дані щодо важливих для пацієнта результатів, пов'язаних з ГЦК, цирозом печінки та рівнем смертності внаслідок захворювання печінки, а також їх асоціацією зі статтю, віком, рівнями та пороговими значеннями ДНК ВГВ і АЛТ, позитивним серологічним статусом HBeAg, сімейним анамнезом та комбінаціями цих показників (8–10, 12, 13, 15).

Ризик розвитку ГЦК. За даними дослідження когорти REVEAL-HBV, відзначено суттєво підвищений ризик виникнення ГЦК, пов'язаний з наступними факторами: чоловіча стать, вік понад 40 років, вихідний рівень ДНК ВГВ понад 10 000 копій/мл (>2000 МО/мл), вихідний рівень АЛТ понад 45 ОД/л, HBeAg-позитивний статус, наявність ГЦК у сімейному анамнезі, а також комбінації цих факторів (таблиця 5.1). Послідовне та лінійне підвищення рівня поширеності ГЦК при вихідних показниках ДНК ВГВ > 10 000 копій/мл (>2000 МО/мл) також відзначено у HBeAg-негативних осіб

незалежно від наявності цирозу печінки, показників АЛТ у межах чи поза межами норми (8, 12). За даними п'яти з одинадцяти інших проспективних когортних досліджень, виявлено додаткові важливі для пацієнта результати (16, 21, 23–25), що свідчать про послідовне підвищення ризику виникнення пов'язаних з печінкою наслідків у чоловіків зі збільшенням віку та за наявності підвищених рівнів ДНК ВГВ та АЛТ.

Таблиця 5.1. Когорта REVEAL-HBV: поширеність ГЦК за 11,4 року відповідно до рівня ДНК ВГВ, HBeAg-статусу та показників АЛТ при включенні у дослідження (8)

Характеристика учасника	Рівень поширеності ГЦК (на 100 000 людино-років)	Скоригований ВР (95% ДІ)
Стать		
Жінка	178	Референтні значення
Чоловік	530	3,0 (2,0–4,5)
Вік (роки)		
30–39	111	Референтні значення
40–49	399	3,6 (2,0–6,4)
50–59	566	5,1 (2,0–8,9)
>60	901	8,3 (4,6–15,0)
Вихідний рівень ДНК ВГВ (копій/мл)^a		
<300	108	Референтні значення ^b
300–9999	111	Незначний
10 000–99 999	297	2,7 (1,3–5,6)
100 000–999 999	962	8,9 (4,6–17,5)
>1 млн	1152	10,7 (5,7–20,1)
Вихідний рівень АЛТ (ОД/л)		
<45	337	Референтні значення
>45	1342	4,1 (2,8–6,0)
Серологічний статус HBeAg		
HBeAg-негативний	264	Референтні значення
HBeAg-позитивний	1130	4,3 (3,2–5,9)

Примітка. Відносний ризик – ВР.

^a1 МО/мл=5,3 копій/мл; 2000 МО/мл=10 000 копій/мл; 20 000 МО/мл=100 000 копій/мл; 200 000 МО/мл=1 000 000 копій/мл.

^bСукупна відсоткова поширеність ГЦК за 11,4 року за рівнем ДНК ВГВ: <300 копій/мл (не виявляється) – 1,3%; 300–9999 копій/мл – 1,37%; 10 000–99 999 копій/мл – 3,57%, 100 000–999 999 копій/мл – 12,17%; >1млн копій/мл – 14,89%.

Розвиток цирозу/розвинутого фіброзу. За даними популяційних проспективних досліджень, проведених на Алясці (5, 14) та у Європі (44), рівні ДНК ВГВ, що не перевищують 20 000 МО/мл (тобто 100 000 копій/мл), в осіб із постійним рівнем АЛТ в сироватці крові у межах норми були

пов'язані з низькою ймовірністю розвитку прогресуючого фіброзу. І навпаки, рівень ДНК ВГВ >200 000 МО/мл (тобто 1 000 000 копій/мл) значною мірою був пов'язаний з більш вираженим захворюванням печінки порівняно з рівнем ДНК ВГВ <2000 МО/мл. Порогові значення 2000–20 000 та 20 000–200 000 МО/мл здебільшого не асоціювалися з тяжкою формою фіброзу (44). За даними когортного дослідження, проведеного на Тайвані (24), також відзначено, що рівень АЛТ постійно у межах норми був асоційований з позитивним довгостроковим прогнозом, і навпаки, рівні АЛТ поза межами норми, що принаймні вдвічі перевищують ВМН, були асоційовані з підвищеним ризиком розвитку цирозу печінки.

За даними систематичного огляду (див. веб-додаток 2, Систематичний огляд 5b), на різних стадіях ХГВ відзначено:

- у *НВеАг-позитивних осіб*¹³: вік понад 40 років та рівень АЛТ, який у 5 разів або більше перевищував ВМН (порівняно з перевищенням ВМН менше ніж вдвічі), були значущими незалежними предикторами майбутньої реактивації вірусу (в осіб, у яких було відзначено сероконверсію з НВеАг-позитивного до анти-НВе-статусу) (17);
- у *НВеАг-негативних неактивних носіїв*¹⁴ (18, 20–23, 25): рівні ДНК ВГВ вище порогових значень у межах 4200–20 000 МО/мл були важливим незалежним прогностичним фактором реактивації гепатиту у майбутньому, а рівень ДНК ВГВ вище 20 000 МО/мл – прогностичним фактором наявності фіброзу в НВеАг-негативних осіб у фазі «вислизання з-під імунної відповіді»¹⁵ (23, 38–40).

Проте дані щодо порогових значень АЛТ та віку були суперечливими та непослідовними.

Загалом, дані з популяційних досліджень щодо показників смертності та ГЦК оцінювали як дані у межах від помірної до високої якості, а дані щодо цирозу або фіброзу печінки – як дані низької якості (головним чином через неточності внаслідок невеликої кількості випадків та застосування лише клінічних критеріїв та/або УЗД без біопсії печінки, що призвело до високої специфічності й низької чутливості при виявленні цирозу печінки). Якість доказових даних з інших досліджень коливається від низької до помірної. Існують застереження щодо узагальнення цих доказових даних. Дані з когорт Африки на південь від Сахари або Латинської Америки відсутні, а дані дослідження REVEAL не можуть бути застосовними до осіб, що набули інфекцію ВГВ у дорослому віці, осіб віком <30 або >65 років, а також до осіб, інфікованих ВГВ інших генотипів, крім В або С. Також не проводили дослідження серед вагітних жінок, дітей або підлітків з ХГВ.

¹³ Високореплікативна фаза інфікування, що спостерігається на ранній стадії серед осіб, інфікованих при народженні або у ранньому дитинстві.

¹⁴ Низькореплікативна фаза ХГВ, що характеризується НВеАг-негативним серологічним статусом, наявністю анти-НВе, показниками АЛТ у межах норми та концентрацією ДНК ВГВ <2000 МО/мл.

¹⁵ НВеАг-негативний серологічний статус з наявністю анти-НВе, змінними рівнями реплікації ВГВ та ушкодженнями печінки.

Коінфекція ВГВ/ВІЛ

З огляду на наявність лише одного ретроспективного когортного дослідження доступними є обмежені дані щодо результатів терапії в осіб з коінфекцією ВГВ/ВІЛ (45), більшість з яких отримували АРТ. Вихідний рівень клітин CD4+ нижче 200 клітин/мм³, підвищені рівні АЛТ на початку лікування або під час подальшого спостереження та невизначальний рівень РНК ВІЛ протягом періоду спостереження асоціювали з підвищеним ризиком розвитку вираженого захворювання печінки. Отримані доказові дані вважали низької якості, головним чином через ретроспективний дизайн дослідження.

Переваги лікування для осіб з вираженим захворюванням печінки

У межах наступного систематичного огляду (див. веб-додаток 2, Систематичний огляд 5с) розглядали чотири дослідження, в яких було проведено спостереження за лікуванням осіб із вираженим захворюванням печінки (компенсованим/декомпенсованим цирозом печінки та фіброзом різного ступеня) (46–49). При безперервному лікуванні із застосуванням ламівудину було відзначено зниження на 55% поширеності печінкової декомпенсації та ризику розвитку ГЦК (46). При проведенні обсерваційного когортного дослідження у пацієнтів, що отримували ентекавір, було відзначено зниження на 50–70% ризику виникнення ГЦК, нижчий рівень смертності через причини, пов'язані з печінкою, а також внаслідок будь-яких ускладнень, порівняно з ретроспективною когортою осіб із цирозом печінки, що не отримували лікування (48). У відкритому дослідженні щодо застосування тенофовіру від моменту призначення до п'ятого року лікування було відзначено помітне збільшення частки осіб із легким некротичним запаленням та відсутністю некротичного запалення (від 8 до 80%), без фіброзу або з фіброзом легкого ступеня (від 39 до 63%) серед пацієнтів, в яких проводили біопсію на початку та через п'ять років лікування (47). Було виявлено доказові дані помірної та низької якості на користь проведення противірусної терапії в осіб із компенсованим або декомпенсованим цирозом печінки.

5.3. Обґрунтування рекомендацій

Переваги та ризики

Групою з розробки настанов було проведено оцінювання загальних переваг та ризиків призначення противірусної терапії на різних стадіях ВГВ, враховуючи баланс потенційних позитивних клінічних наслідків лікування із дотриманням тривалої прихильності до терапії НА та потенційних ризиків розвитку резистентності до лікарських засобів і виникнення ознак токсичності. Групою з розробки настанов було визначено пріоритетність термінового призначення противірусної терапії в осіб з декомпенсованим цирозом печінки, що становить загрозу життю, та компенсованим цирозом печінки, діагностику яких було проведено за клінічними ознаками або за допомогою НІТ (за APRI, використовуючи лише високе порогове значення >2 для виявлення випадків цирозу печінки у дорослих) незалежно від рівнів АЛТ або ДНК ВГВ. Надання цієї рекомендації мало декілька передумов.

1. Визначені особи зазнають набагато більшого ризику розвитку ускладнень захворювання печінки, що загрожують життю (смерть, гостра печінкова недостатність, загострення (тобто жовтяниця та/або коагулопатія при найвищих показниках АЛТ)/реактивація вірусу та ГЦК), ніж особи без цирозу печінки, тому вони потребують лікування для попередження прогресування клінічних проявів та стабілізації захворювання, навіть за умови наявності низького або невизначального рівня ДНК ВГВ.

2. За виявленими даними, протівірусна терапія може вдвічі знизити прогресування захворювання (зокрема печінкову декомпенсацію, ГЦК або ризик смертельного наслідку через причини, пов'язані з печінкою), а також може сприяти регресії фіброзу та цирозу у довгостроковій перспективі. Тому орієнтація на лікування осіб з цирозом печінки також забезпечить ефективне використання ресурсів.

3. Лікування із застосуванням НА є безпечним навіть в осіб з декомпенсованим цирозом печінки.

4. При проведенні трансплантації печінки супресія ДНК ВГВ також зменшить ризик виникнення рецидиву гепатиту В після трансплантації.

Віковий діапазон та порогові значення ДНК ВГВ і АЛТ. В осіб без цирозу печінки ($APRI \leq 2$ у дорослих) Групою з розробки настанов рекомендовано призначення лікування тим пацієнтам, що мають найвищий ризик прогресування захворювання, спираючись на виявлені рівні АЛТ постійно поза межами норми та ДНК ВГВ $>20\,000$ МО/мл, особливо в осіб віком старше 30 років незалежно від серологічного статусу HBeAg. Рекомендовані порогові значення було визначено на основі послідовних доказових даних великих популяційних когортних досліджень: особи віком старше 30 років з рівнем АЛТ постійно поза межами норми¹⁶ та ознаками продовження реплікації ВГВ (ДНК ВГВ $>20\,000$ МО/мл) мають підвищений ризик розвитку ГЦК та цирозу печінки. Проте Групою з розробки настанов відзначено певну невизначеність щодо конкретних порогових значень за віком, рівнями ДНК ВГВ та АЛТ у сироватці крові для виявлення вираженого фіброзу та/або некротичного запалення. Рівень АЛТ, який вважається патологічним або нормальним, також буде змінюватися залежно від референтних діапазонів місцевих лабораторій, але порогові значення у межах норми для визначення АЛТ у сироватці крові було знижено (<30 ОД/л для чоловіків та <19 ОД/л для жінок) на підставі даних досліджень, за якими в осіб з ХГВ та фіброзом і запаленням за результатами біопсії печінки відзначено рівні АЛТ у межах норми (1). Доказові дані щодо віку як прогностичного фактору прогресування захворювання також виявилися неоднозначними. Більшість даних, отриманих з популяцій Азії та Європи, підтверджують вищий віковий поріг >40 років, а у країнах Африки на південь від Сахари, де відзначено високий рівень поширеності ХГВ, було

¹⁶ Показники рівня АЛТ в осіб з ХГВ коливаються та вимагають проведення тривалого моніторингу для визначення тенденції цих коливань. ВМН показника АЛТ визначено на рівні нижче 30 ОД/л для чоловіків та 19 ОД/л для жінок, проте слід враховувати діапазони норми місцевих лабораторій. Постійний рівень в межах або поза межами норми можна визначити як три результати досліджень на визначення рівня АЛТ вище або нижче за ВМН, отримані з невизначеними інтервалами протягом 6–12-місячного періоду або із заздалегідь визначеним інтервалом протягом 12-місячного періоду.

виявлено ризик розвитку ГЦК у молодшому віці, тому було встановлено порогове значення >30 років. Проте вікове порогове значення 30 років не є категоричним, а деякі особи з ХГВ віком 30 років або молодше можуть відповідати критеріям для початку противірусної терапії (з рівнем АЛТ постійно поза межами норми та ДНК ВГВ >20 000 МО/мл). Іноді наявність позапечінкових проявів гепатиту В, зокрема гломерулонефриту або васкуліту, може бути показанням до лікування.

Не рекомендовано призначення терапії в осіб з початковою стадією захворювання печінки або фіброзу, а також з низьким ризиком прогресування до цирозу печінки та ГЦК, враховуючи рівень АЛТ постійно у межах норми, низький рівень реплікації ВГВ (<2000 МО/мл) та $APRI \leq 2$, оскільки потенційний ризик при проведенні тривалої противірусної терапії переважає над її користю. Важливим є проведення довгострокового моніторингу таких осіб (див. розділ 9.1).

Якщо тестування на ДНК ВГВ недоступне. Група з розробки настанов визнає, що виявлення цирозу печінки або помірного фіброзу в осіб без клінічно очевидних ознак хронічного захворювання печінки, а також пов'язаних з цим ускладнень, є складним завданням. Внаслідок дуже обмеженого доступу до тестування на ДНК ВГВ або неможливості проведення діагностики фіброзу у КНСД рішення про початок терапії ґрунтуватимуться на клінічних ознаках, показниках НІТ та рівнях АЛТ у сироватці крові. За цих умов рішення щодо лікування будуть неточними та можуть призвести або до відтермінованого початку лікування в осіб із вираженим захворюванням печінки з можливим погіршенням перебігу захворювання, або до передчасного початку лікування в інших осіб. Визнано, що НІТ, включаючи $APRI$ та транзиторну еластографію, мають низьку ППР при виявленні осіб із цирозом печінки – менше 50% пацієнтів з цирозом. Група з розробки настанов визнала, що в умовах недоступності тестування на ДНК ВГВ існує потреба у визначенні простих критеріїв, за допомогою яких можна було б приймати рішення щодо лікування в осіб без ознак цирозу печінки (на основі клінічних критеріїв або $APRI > 2$ у дорослих).

Загалом доказова база для підготовки рекомендацій за відсутності тестування на ДНК ВГВ виявилися дуже обмеженою, тому було розроблено дві умовні рекомендації, які ґрунтувалися переважно на висновках експертів. Насамперед, лікування треба розпочинати в осіб з показниками АЛТ постійно за межами норми (незалежно від серологічного статусу HBeAg), але після виключення інших поширених факторів, що впливають на рівень АЛТ, а саме – порушення переносимості глюкози, дисліпідемії та жирової дегенерації печінки. І навпаки, лікування не рекомендовано проводити у HBeAg-негативних осіб без цирозу печінки віком до 30 років з показниками АЛТ постійно за межами норми. Проте існують декілька інших категорій осіб із ХГВ, які не відповідають критеріям для початку або відкладення лікування, що також потребуватимуть проведення постійного моніторингу та спостереження. Конкретні рекомендації щодо показань до лікування дітей не було розроблено, а оцінювання за $APRI$ у дітей не проводять.

При лікуванні хворих з коінфекцією ВГВ/ВІЛ дані рекомендації узгоджено з наявною рекомендацією Зведених настанов ВООЗ щодо АРТ 2013 р. (50): надання АРТ усім пацієнтам з ознаками вираженого хронічного захворювання печінки незалежно від кількості клітин CD4, а також всім особам з кількістю клітин $CD4 < 500$ клітин/мм³ незалежно від стадії захворювання печінки.

Цінності та вподобання

Призначення протівірусної терапії в осіб з цирозом або вираженим захворюванням печінки є ефективним та загалом безпечним. Оцінювання вихідних показників та проведення постійного моніторингу щодо порушень функції нирок в осіб, які приймають протівірусні препарати (тенофовір або ентекавір), детально розглянуто у розділі 9.2.

Використання ресурсів

Надання протівірусної терапії особам з цирозом або найвищим ризиком розвитку цирозу печінки є економічно ефективним підходом до використання ресурсів. Початкове оцінювання повинно включати визначення стадії захворювання печінки з використанням таких НІТ як APRI та ступеня некротичного запалення печінки на основі показників печінкових ферментів і проведення тестування на ДНК ВГВ, а також оцінювання щодо наявності коінфекції ВГД, ВГС або ВІЛ. Можливості щодо визначення всіх цих прогностичних факторів прогресування захворювання, й особливо – рівня ДНК ВГВ, значною мірою обмежені у КНСД. Дослідження, які зазвичай доступні в умовах обмежених ресурсів, – це визначення показників АСТ та рівня тромбоцитів (для розрахунку оцінювання за APRI), проте тестування на визначення серологічного статусу HBeAg та ДНК ВГВ є менш доступними. Також визнано, що НІТ, включаючи APRI та транзиторну еластографію, мають низьку ППР для виявлення осіб з цирозом печінки та не виявляють процеси запалення з некротичними ознаками.

Загалом, щорічні витрати на лікування із застосуванням генеричного тенофовіру відносно низькі, хоча ціни у КНСД можуть значно коливатися (див. розділ 12). Тривале лікування із застосуванням тенофовіру (або ентекавіру) також потребує наявності клінічної та лабораторної інфраструктури для проведення моніторингу щодо відповіді на лікування за допомогою визначення показників АЛТ та, за можливості, ДНК ВГВ, а також спостереження щодо ознак ниркової токсичності. На сьогодні доступ до тестування на ДНК ВГВ є дуже обмеженим у більшості КНСД, що є основною перешкодою для ефективного ведення осіб з ХГВ у таких умовах (див. також розділи 9.1 та 9.2).

Прогалини у наукових дослідженнях

- Проведення тривалих когортних досліджень, особливо у країнах Африки на південь від Сахари, а також серед мало досліджених популяцій, таких як діти, молодь та вагітні жінки з ХГВ, для визначення прогностичних критеріїв та показань для початку або відтермінування лікування.

- Проведення тривалих досліджень для подальшого оцінювання різних порогових значень показника АЛТ поза межами норми у різних контекстах та популяціях, а також визначення прогностичної значущості показників АЛТ постійно у межах норми, незважаючи на високий рівень ДНК ВГВ, в осіб з ХГВ у країнах Африки на південь від Сахари та в Азії.
- Проведення порівняльних досліджень для оцінювання абсолютних та відносних переваг противірусної терапії для осіб з різним рівнем ДНК ВГВ у когортних дослідженнях із довгостроковим подальшим спостереженням.
- Довгострокове прогнозування (захворюваність та смертність) в осіб з коінфекцією ВГВ/ВІЛ та вплив АРТ при різних показниках кількості клітин CD4.

6. РЕКОМЕНДАЦІЇ: ПРОТИВІРУСНА ТЕРАПІЯ ПЕРШОГО РЯДУ ПРИ ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ В

Рекомендації

В усіх дорослих, підлітків та дітей віком від 12 років, яким показана противірусна терапія, рекомендовано застосування НА, що мають високий бар'єр до медикаментозної резистентності (тенофовір або ентекавір). Ентекавір рекомендований до застосування у дітей віком 2–11 років (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).

НА із низьким бар'єром до резистентності (ламівудин, адефовір або телбівудин) можуть призводити до медикаментозної резистентності, тому їх застосування не рекомендовано (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).

Наявні рекомендації щодо осіб із коінфекцією ВГВ/ВІЛ¹⁷

У дорослих, підлітків та дітей віком від 3 років з коінфекцією ВГВ/ВІЛ кращим варіантом для початку АРТ вважається застосування комбінованого препарату з фіксованим дозуванням тенофовір+ламівудин (або емтрицитабін)+ефавіренц (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).

Вставка 6.1. Ключові аспекти консультування та підготовки пацієнта до початку терапії

(див. також розділ 5, вставку 5.1)

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

Примітка. Генотипування на ВГВ і тест на резистентність не потрібні для проведення терапії із застосуванням НА з високим бар'єром до резистентності.

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

Примітка. ^аВизначення вихідного показника функції нирок включає: визначення рівня креатиніну у сироватці крові та рШКФ за допомогою формул Кокрофта–Голта або МДЗН. Онлайн-калькулятор доступний за посиланням: <http://nephron.com/cgi->

¹⁷ Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva, World Health Organization. 2013.

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

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

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

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

^бФактори, пов'язані з підвищеним ризиком розвитку ниркової дисфункції: декомпенсований цироз печінки, $\text{CrCl} < 50$ мл/хв, похилий вік, $\text{ІМТ} < 18,5$ кг/м² (або маса тіла < 50 кг), неконтрольована артеріальна гіпертензія, протеїнурія, неконтрольований цукровий діабет, прогресуючий гломерулонефрит, одночасне застосування нефротоксичних препаратів або бустованих ПІ у випадку ВІЛ, а також трансплантація паренхіматозних органів.

6.1. Передумови

Протягом останніх трьох десятиліть результати лікування ХГВ було покращено, спочатку завдяки появі IFN-альфа, а потім – НА (див. розділ 3.8 та таблицю 3.2) (2). На сьогодні для лікування ХГВ схвалено сім противірусних препаратів (шість НА – ламівудин, адефовір, ентекавір, телбівудин, тенофовір, емтрицитабін, а також стандартний IFN та дві форми випуску ПЕГ-IFN). Хоча всі НА впливають на полімеразу ВГВ, вони мають різний механізм дії, фармакокінетичні властивості, інгібуючу здатність і типи резистентності. Широке застосування НА із низьким генетичним бар'єром до резистентності, таких як ламівудин, призвело до високих показників резистентності в осіб, що отримували лікування при ХГВ.

Метою проведення противірусної терапії при ХГВ є зменшення вираженості (або усунення) змін, спричинених некротичним запаленням та фіброзом печінки, що призводять до прогресування захворювання печінки, цирозу, декомпенсованого цирозу печінки та печінкової недостатності, ГЦК та смертельного наслідку. Проте наявні дані клінічних досліджень щодо впливу противірусної терапії на ці клінічні наслідки все ще обмежені. Тому для оцінювання ефективності використовують непрямі індикатори результатів довготривалої терапії:

- біохімічні показники: використання нормалізації рівня АЛТ у сироватці крові як непрямого індикатора припинення процесу некротичного запалення у печінці;
- вірусологічні маркери: зниження ДНК ВГВ до невизначального рівня (за допомогою ПЛР) та втрата HBeAg або сероконверсія HBeAg до появи анти-HBe, або (рідше) втрата HBsAg і сероконверсія HBeAg до появи анти-HBs.

Хоча НА є потужними інгібіторами реплікації ДНК ВГВ, їх застосування не призводить до одужання, оскільки противірусна терапія не може ліквідувати форму кзкДНК у ядрі, що є шаблоном для транскрипції вірусної РНК. Таким чином, на сьогодні більшість пацієнтів потребують

проведення довготермінової (потенційно довічної) терапії із застосуванням НА. Хоча лікування із застосуванням IFN має деякі переваги, зокрема визначену тривалість терапії і, можливо, більш високу частоту втрати HBsAg, використання цього лікарського засобу є менш реалістичним в умовах обмежених ресурсів через необхідність введення препарату ін'єкційним шляхом, його високу вартість, незручність у застосуванні, гіршу переносимість та вимоги щодо проведення ретельного моніторингу. Таким чином, IFN не розглядається як один із методів лікування у даних настановах. Застосування IFN також неможливе у дітей віком до одного року та у вагітних жінок.

6.2. Короткий огляд доказової бази

Завдання. Метою проведення огляду доказової бази (див. веб-додаток 2, Систематичні огляди 6a, 6b, 6c та 6d) було оцінювання ефективності лікування потужними НА з високим бар'єром до резистентності (тенофовір, ентекавір) порівняно з НА, що мають нижчі бар'єри до резистентності (ламівудин, телбивудин та адефовір), серед HBeAg-позитивних та HBeAg-негативних дорослих із ХГВ, які не проходили лікування із застосуванням нуклеозидів. Основними результатами лікування була нормалізація показників АЛТ, стійкий невизначальний рівень ДНК ВГВ, сероконверсія HBeAg, втрата HBsAg, реверсія стадії фіброзу, зниження показників смертності, частоти виникнення тяжких побічних ефектів та формування резистентності до противірусних препаратів.

Застосування IFN та ПЕГ-IFN не розглядалося у межах даних настанов, оскільки вони менш ймовірно використовуватимуться в умовах обмежених ресурсів. Крім того, IFN не можна застосовувати в осіб з декомпенсованим цирозом печінки, у вагітних жінок, при захворюваннях щитоподібної залози, у пацієнтів з психічними захворюваннями, які отримують імуносупресивну терапію для лікування супутніх захворювань, а також у дітей віком до одного року.

Систематичні огляди та мережевий метааналіз (ММА)

Під час огляду доказових даних було проведено сім систематичних оглядів (див. веб-додаток 2, Систематичні огляди 6a та 6c) на основі 47 випробувань та 21 когортного дослідження, а також двох додаткових рандомізованих досліджень, в яких порівнювали: ентекавір та адефовір (3); ентекавір та ламівудин (4); ентекавір та ламівудин+адефовір (5); тенофовір та адефовір (6). Також було проведено два систематичні огляди досліджень серед пацієнтів із декомпенсованим цирозом печінки щодо порівняння застосування ентекавіру та ламівудину (7) або ентекавіру та комбінації ламівудин+адефовір (8), а також 12 досліджень щодо довгострокової ефективності та безпечності застосування ентекавіру або тенофовіру (9–19). Було проведено систематичний огляд 23 досліджень щодо застосування тенофовіру в осіб із коінфекцією ВГВ/ВІЛ (20) та опублікованих даних одного дослідження, проведеного у дітей та/або підлітків (21).

Оскільки застосування тенофовіру та ентекавіру безпосередньо не порівнювали в межах РКД, також було проведено ММА (див. веб-додаток 2, Систематичний огляд 6b) для безпосереднього порівняння, оцінювання відносної ефективності та ранжування різних схем противірусної терапії на основі ще одного систематичного огляду даних всіх РКД й інших відповідних даних (як опосередкованого, так і прямого порівняння лікування із застосуванням моно- та комбінованої терапії) (6, 22–54), що використовували при розробці Настанов з лікування хронічного гепатиту В Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги (NICE) Великобританії (45).

Порівняльні дослідження щодо застосування ентекавіру та тенофовіру (ентекавір проти адефовіру, ламівудину або комбінації ламівудин+адефовір; тенофовір проти адефовіру). За даними систематичного огляду щодо ефективності застосування ентекавіру порівняно з адефовіром (3) та ентекавіру порівняно з ламівудином (4), відзначено досягнення невизначального рівня ДНК ВГВ, покращення гістології печінки (помірна якість доказових даних) та нормалізацію рівнів АЛТ у сироватці крові (низька якість доказових даних) на 48-му та 72-му тижнях спостереження у більшій кількості осіб, що отримували ентекавір. При проведенні подальшого систематичного огляду (5) з порівняння ентекавіру та комбінації ламівудин+адефовір не відзначено відмінностей у результатах на 96-му тижні, але при застосуванні ентекавіру відзначено вищу ймовірність втрати HBeAg та сероконверсії HBeAg до появи анти-HBe (ВР 2,83; 95% ДІ: 1,27–6,33). За даними одного дослідження серед HBeAg-позитивних осіб (6), було виявлено значну ефективність тенофовіру (порівняно з адефовіром): супресія ДНК ВГВ (<400 копій/мл) (ВР 5,71; 95% ДІ: 3,35–9,73 (73,8 проти 12,8%)) та нормалізація показників АЛТ (ВР 1,25; 95% ДІ: 1,01–1,55) через 48 тижнів лікування. Протягом подальшої відкритої розширеної фази цього дослідження, а також в осіб, у яких проводили біопсію на початковому етапі та через 5 років, у 51% було відзначено регресію фіброзу, а у 76% осіб із цирозом печінки на початку дослідження цироз не виявлено.

ММА. До ММА (див. веб-додаток 2, Систематичний огляд 6с) загалом було включено 21 парне порівняльне РКД, що охопили 5073 HBeAg-позитивні особи, які раніше не проходили лікування нуклеозидами, та 16 випробувань, що включали 2604 HBeAg-негативні особи, які теж раніше не проходили лікування нуклеозидами. За даними ММА наявних РКД, в осіб, що отримували монотерапію тенофовіром, відзначено найвищий показник досягнення невизначальних рівнів ДНК ВГВ наприкінці першого року лікування. Цей результат спостерігали як у HBeAg-позитивних (94,1%; 95% ДІ: 74,7–98,9%), так і у HBeAg-негативних (97,6%; 95% ДІ: 56,7–99,9%) осіб. В осіб, що отримували ентекавір, цей показник відповідно становив 64,5% (95% ДІ: 49,1–80,5%) у HBeAg-позитивних та 91,9% (95% ДІ: 87,3–95,1%) у HBeAg-негативних осіб. Було з'ясовано, що застосування всіх інших варіантів противірусної терапії призводить до дуже низької

ймовірності отримання таких результатів. На підставі «Контрольного списку Технічного підрозділу NICE для оцінювання ММА» якість отриманих доказових даних було визначено від високої до дуже низької.

Випадки декомпенсованого захворювання печінки (див. веб-додаток 2, Систематичний огляд 6с). За даними систематичного огляду 13 досліджень з порівняння ентекавіру та ламівудину (7) та 7 досліджень з порівняння ентекавіру та комбінації ламівудин+адефовір (8), також було відзначено ефективність застосування ентекавіру у дорослих пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки, що не отримували попереднього лікування нуклеозидами. При застосуванні ентекавіру виявлено значне покращення показників оцінювання захворювання печінки в обох дослідженнях (7, 8), а також інші результати, включаючи невизначальні рівні ДНК ВГВ, сероконверсію HBeAg та резистентність до препаратів (ВР 0,10; 95% ДІ: 0,04–0,24) порівняно із застосуванням ламівудину (7), але не комбінації ламівудин+адефовір (8). Відмінностей у показниках смертності не відзначено. Якість доказової бази цих досліджень коливається від низької до помірної. Доказові дані щодо застосування тенофовіру очікуються.

Довгострокова ефективність ентекавіру та тенофовіру. Оцінювання довгострокової (через 3 та/або 5 років) ефективності при застосуванні ентекавіру та тенофовіру у дорослих пацієнтів, що не отримували попереднього лікування нуклеозидами, ґрунтувалося на семи дослідженнях щодо ентекавіру (10 15, 56, 57) та п'яти дослідженнях щодо тенофовіру (9, 16–20), які включали дані трьох досліджень віддалених результатів відкритого розширеного дослідження (6) щодо порівняння тенофовіру з адефовіром (18, 19). Через 3 та 5 років лікування із застосуванням ентекавіру або тенофовіру було відзначено низькі загальні показники смертності (відповідно, для ентекавіру – 3 та 3,8%; для тенофовіру – 0,7 та 1,4%), ГЦК (відповідно, для ентекавіру – 3,9 та 6,6%; для тенофовіру – 1,4 та 2,4%) та виникнення генотипної резистентності до ентекавіру через 5 років лікування (0,8–1,2%) (11–13, 15). Результати трьох проспективних досліджень із застосування тенофовіру були подібними, але більшість учасників цих досліджень не мали цирозу печінки. За даними вивчення віддалених результатів щодо пацієнтів, які отримували ентекавір, було виявлено зниження ризику виникнення всіх клінічних ускладнень (ГЦК, смертність, пов'язана чи не пов'язана з печінкою) порівняно з пацієнтами, що не проходили лікування, але особливо в осіб із цирозом печінки (57, 58). Якість доказових даних для всіх результатів загалом визначено як низьку.

Інші популяції

Застосування тенофовіру в осіб з коінфекцією ВІЛ. За даними систематичного огляду 23 проспективних і ретроспективних досліджень (включаючи 6 РКД) щодо застосування тенофовіру в осіб з коінфекцією ВГВ/ВІЛ, відзначено збільшення з часом частки осіб із супресією ДНК ВГВ (через 1 рік: 57,4%; 95% ДІ: 53,0–61,7%; через 3 роки: 85,6%; 95% ДІ: 79,2–90,7%), показники якої були вищими у HBeAg-негативних осіб порівняно з HBeAg-позитивними (20). Даний огляд також було доповнено наявними

оглядами, що проводили для Зведених настанов ВООЗ щодо АРТ 2013 р. (59) (див. розділ 7.2 Зведених настанов ВООЗ щодо АРТ «З якої схеми АРТ починати?»), дані яких свідчать на користь застосування комбінації тенофовір+ламівудин (або емтрицитабін)+ефавіренц один раз на добу з відзначенням кращої вірусологічної відповіді та загальних показників результатів лікування порівняно із застосуванням п'ятих інших схем з прийом препаратів один або два рази на добу.

Діти та підлітки. Обсяг доказових даних, доступних за результатами двох досліджень, менший. За даними плацебо-контрольованого РКД щодо застосування тенофовіру у підлітків, відзначено високу вірусологічну відповідь (89%) та нормалізацію показників АЛТ у сироватці крові на 72-му тижні лікування; виникнення резистентності не відзначено (21). Ще одне плацебо-контрольоване дослідження щодо застосування ентекавіру у дітей все ще триває (дослідження AI463189), але за даними, поданими у заявці на реєстрацію нового лікарського засобу до FDA, результати у групі ентекавіру перевершили результати групи плацебо за показниками зниження рівнів ДНК ВГВ до <50 МО/мл, сероконверсії HBeAg (24 проти 2%) та нормалізації рівня АЛТ у сироватці крові (67 проти 27%) станом на 48-й тиждень.

6.3. Обґрунтування рекомендацій

Баланс переваг та ризиків при використанні тенофовіру або ентекавіру

Метою противірусної терапії ХГВ є зниження рівнів захворюваності та смертності внаслідок прогресуючого захворювання печінки. Групою з розробки настанов наполегливо рекомендовано застосовування противірусних препаратів з високим бар'єром до резистентності (тенофовіру або ентекавіру) у терапії першого ряду для уникнення шкідливих наслідків резистентності до лікарських засобів (таблиця 6.1а) з декількох причин.

1. Тенофовір та ентекавір є потужними інгібіторами реплікації ВГВ, і, за даними як систематичних оглядів, так і ММА, вони є найефективнішими противірусними засобами для досягнення невизначальних рівнів ДНК ВГВ та нормалізації показників АЛТ у HBeAg-позитивних і HBeAg-негативних осіб із ХГВ, які раніше не проходили лікування нуклеоз(т)идами (та у хворих з коінфекцією ВГВ/ВІЛ) (порівняно із застосуванням ламівудину або адефовіру).

2. Також було відзначено покращення гістологічних показників при фіброзі печінки. Хоча вплив цих короткострокових результатів на показники смертності ще не було відображено у результатах клінічних досліджень, Група з розробки настанов вважає, що ефективна та довготривала супресія реплікації ДНК ВГВ може розглядатися як первинна кінцева точка та непрямий індикатор відповіді на лікування (див. розділ 8). Крім того, хоча наявність сероконверсії HBeAg (у HBeAg-позитивних осіб) відзначено у меншій кількості пацієнтів (10–15% на рік), а втрату HBsAg спостерігають нечасто навіть при застосуванні потужних інгібіторів реплікації ВГВ,

наявність тривалої супресії ДНК ВГВ може знизити темпи прогресування захворювання, хоча величина такого ефекту залишається невизначеною. Застосування НА також може покращити клінічні показники в осіб з декомпенсованим захворюванням печінки.

3. За даними тривалого (5-річного) періоду спостереження, ці препарати мають високий генетичний бар'єр до резистентності та дуже низькі показники виникнення резистентності (на відміну від високих показників виникнення резистентності при застосуванні ламівудину та інших препаратів із низьким бар'єром до резистентності). Проте резистентність до ентекавіру часто відзначають в осіб, що мають резистентність до ламівудину.

4. Основною проблемою довгострокової терапії НА є виявлення резистентних мутацій, особливо у випадку застосування ламівудину, адефовіру та телбівудину – НА, які мають низький генетичний бар'єр до резистентності. Наявність декількох мутацій знижує ефективність препарату, що призводить до перехресної резистентності та обмеження варіантів майбутнього лікування. Застосування ламівудину призводить до найвищого показника мутацій, резистентних до лікарських засобів, – 70–80%, з щорічною поширеністю приблизно 20% (44, 60, 61). Мультирезистентний гепатит В може формуватися після проведення послідовної монотерапії, тобто послідовного застосування ламівудину, адефовіру та ентекавіру. Не було підтверджених повідомлень про амінокислотні заміни ДНК-полімерази ВГВ, асоційовані з резистентністю, при застосуванні тенофовіру, а повторну появу ДНК ВГВ у крові вважали наслідком недостатньої прихильності. Тому при застосуванні тенофовіру та ентекавіру повідомляли про дуже низькі показники резистентності. Проте резистентність до ентекавіру часто відзначають в осіб із резистентністю до ламівудину, що обмежує його застосування у країнах Азії, де широко використовували ламівудин.

5. Зручність застосування (пероральний прийом один раз на добу), низький рівень виникнення побічних реакцій та мінімальні вимоги до моніторингу токсичності тенофовіру та ентекавіру є факторами, що сприяють застосуванню цих препаратів у КНСД (див. також розділ 9.2). При використанні НА із високим бар'єром до резистентності проведення тесту на резистентність до ВГВ не потрібне.

6. Застосування як тенофовіру, так і ентекавіру виявилось ефективним у дітей, хоча показання до проведення противірусного лікування матиме лише невелика кількість дітей. Тенофовір затверджено до використання у дітей віком від 12 років і старше, а ентекавір – у дітей віком старше 2 років (див. таблицю 6.1б).

7. Застосування тенофовіру також надає можливість узгодження лікування у різних популяціях, оскільки тенофовір+ламівудин (або емтрицитабін) є кращим основним нуклеозидним інгібітором зворотної транскриптази для осіб з коінфекцією ВІЛ/ВГВ; його також можна використовувати в осіб із ТБ та у вагітних жінок.

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

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

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

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

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

Препарат	Дозування	
Тенофовір (діти віком від 12 років з масою тіла не менше 35 кг)	300 мг один раз на добу	
Ентекавір (діти віком від 2 років з масою тіла не менше 10 кг; для дітей з масою тіла до 30 кг слід призначати розчин для перорального застосування)	Рекомендована доза перорального розчину один раз на добу (мл)	
	маса тіла (кг)	особи, що не проходили попереднього лікування*
	10–11	3
	>11–14	4
	>14–17	5
	>17–20	6
	>20–23	7
	>23–26	8
	>26–30	9
	>30	10

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

ВІЛ-інфіковані особи (див. також розділ 11.2). У Зведених настановах ВООЗ щодо АРТ 2013 р. (59) рекомендовано застосування спрощеної схеми лікування тенофовір+ламівудин (або емтрицитабін)+ефавіренц в усіх ВІЛ-інфікованих дорослих, включаючи вагітних жінок та дорослих з коінфекцією ТБ та ВГВ, з наступних причин.

- При застосуванні цієї схеми відзначено кращу вірусологічну відповідь порівняно з іншими схемами з прийомом один або два рази на добу.

- Відсутність підвищеного ризику розвитку вроджених вад при застосуванні ефавіренцу порівняно з іншими антиретровірусними препаратами (АРВ-препаратами), що застосовують протягом першого триместру вагітності.

- Можливість застосування схеми як комбінованого препарату з фіксованим дозуванням з прийомом один раз на добу.

- Застосування цієї схеми також надає можливість узгодження лікування у різних популяціях, оскільки тенофовір+ламівудин (або емтрицитабін) є кращим основним нуклеозидним інгібітором зворотної транскриптази для осіб з коінфекцією ВІЛ/ВГВ; його також можна використовувати в осіб із ТБ та у вагітних жінок. Ефавіренц є кращим ненуклеозидним інгібітором зворотної транскриптази при лікуванні осіб з коінфекцією ВГВ/ВІЛ, оскільки при його застосуванні відзначено менший ризик виникнення гепатотоксичності порівняно з невірапіном.

Баланс переваг та ризиків при використанні НА порівняно із застосуванням IFN

Основними перевагами НА над IFN (застосування якого не розглядається у цих настановах) є зручність дозування (пероральний прийом один раз на добу), переносимість та доступність. Недоліками НА є те, що за більшості випадків вони вимагають проведення довічної терапії, а це пов'язано з високими сукупними витратами (див. також розділ 12) та ризиком виникнення резистентності до препаратів.

Група з розробки настанов визнає можливість використання IFN за дуже специфічних обставин, наприклад, коли доступним є відстеження вірусного навантаження та проведення генотипування ДНК ВГВ, за умов наявності та доступності IFN або при коінфекції з ВГД, оскільки тоді є можливість призначення короткого курсу лікування. Проте треба враховувати декілька абсолютних та умовних протипоказань до застосування IFN, до яких відносять наявність декомпенсованого цирозу печінки та гіперспленізму, захворювань щитоподібної залози, аутоімунних захворювань, ішемічної хвороби серця, захворювань ниркового трансплантата, судом та психічних розладів, ретинопатії, тромбоцитопенії, лейкопенії, вагітність або супутній прийом деяких лікарських засобів. IFN також не можна застосовувати у дітей віком до одного року.

Цінності та вподобання

Профіль побічних реакцій, зручність (пероральний прийом один раз на добу) і мінімальні вимоги до проведення моніторингу щодо ознак токсичності тенофовіру та ентекавіру визначають їх широку прийнятність для пацієнтів і медичних працівників за більшості умов, особливо у КНСД. Потреба у проведенні тривалого (довічного) лікування у більшості осіб (див. розділ 8 та 9.2) є проблемою для забезпечення довготривалої прихильності пацієнтів та проведення постійного моніторингу медичними працівниками, особливо за відсутності явних позитивних клінічних результатів та підвищення показників виживаності. Проте при застосуванні тенофовіру відзначено пригнічення реплікації ВГВ до <15 МО/мл у більшості HBeAg-

позитивних та HBeAg-негативних осіб, зокрема в осіб з високим показниками вірусного навантаження ДНК ВГВ, що мінімізує необхідність проведення регулярного моніторингу ДНК ВГВ в умовах обмежених ресурсів.

Використання ресурсів

Загалом генеричний тенофовір є широко доступним та має низьку вартість у багатьох КНСД, особливо в межах національних програм з АРТ, хоча вартість щорічного лікування однієї людини може становити від 50 до 350 дол. США або навіть 500 дол. США у деяких регіонах Азії. Витрати на ентекавір на сьогодні є вищими, але потенційно його вартість можна знизити, оскільки він одночасно незахищений патентом та має низьке щоденне дозування (див. розділ 12). Через вищу вартість тенофовіру та ентекавіру продовжується широке застосування інших препаратів (таблиця 6.2), зокрема ламівудину, проте за таких умов виникають додаткові витрати, пов'язані з формуванням резистентності. Група з розробки настанов також висловила занепокоєння щодо більш обмеженого доступу до тенофовіру в осіб без коінфекції з ВІЛ поза межами програм АРТ в багатьох країнах. Тенофовір потенційно має стати поширенішим та економічно доступнішим для КНСД завдяки доступу до знижених цін через низку механізмів, включаючи ліцензійні угоди, укладені з Патентним пулом лікарських засобів (Medicines Patent Pool), для застосування у пацієнтів з ВІЛ (але також доступних для ВГВ).

В осіб, які отримують потужні НА з високим бар'єром до резистентності, незначною кількістю побічних реакцій та можливістю прийому однієї таблетки один раз на добу, вимоги щодо моніторингу та внеску тих, хто надає догляд, можна мінімізувати. Проте визначення вірусного навантаження ДНК ВГВ має значну вартість (від 100 до 400 дол. США), і навіть у країнах, де тестування ДНК ВГВ не є стандартним дослідженням, існує невизначеність щодо мінімальних вимог до моніторингу відповіді на лікування та ниркової токсичності.

**Таблиця 6.2. Інші лікарські засоби
для лікування ХГВ та їх дозування у дорослих**

Препарат	Дозування
Телбівудин	600 мг один раз на добу
Ламівудин	300 мг один раз на добу
Адефовір	10 мг один раз на добу
ПЕГ-IFN-2a ^б	180 мкг один раз на тиждень ^а
ПЕГ-IFN-2b ^б	0,5 або 1,0 мкг на кг маси тіла на тиждень

Примітка. ^аЗнижується до 135 мкг, якщо CrCl менше 30 мл/хв.

^бТакож існує низка відносних та абсолютних протипоказань до застосування IFN, до яких відносять наявність декомпенсованого цирозу печінки та гіперспленізму, захворювань щитоподібної залози, аутоімунних захворювань, ішемічної хвороби серця, захворювань ниркового трансплантата, судом та психічних розладів, ретинопатії, тромбоцитопенії, лейкопенії, вагітність або супутній прийом деяких лікарських засобів. IFN також не можна застосовувати у дітей віком до 1 року.

Вставка 6.2. Оцінювання до початку протівірусної терапії

Проведення ретельного оцінювання та консультування пацієнта є вирішальними факторами успішної протівірусної терапії. У вставці 5.1 розділу 5 узагальнено ключові аспекти консультування та підготовки до початку протівірусної терапії. До них відносять: оцінювання тяжкості захворювання печінки; визначення рівня реплікації вірусу; наявність супутніх захворювань; профілактичні заходи для зниження передачі ВГВ; консультування щодо способу життя; специфічне консультування та підготовка до початку терапії; оцінювання щодо факторів ризику порушення функції нирок та визначення вихідної функції нирок.

Вставка 6.3. Моніторинг прихильності до лікування

Проведення об'єктивного моніторингу прихильності до протівірусної терапії має важливе значення з огляду на ефективність довгострокового лікування ХГВ. Кожен візит до клініки – це нагода для проведення оцінювання та надання підтримки щодо прихильності до лікування, що може передбачати певну комбінацію заходів залежно від місцевого контексту.

Самостійне повідомлення. Опитування пацієнтів або їхніх доглядачів щодо того, скільки доз прийому препарату вони пропустили протягом визначеної кількості днів у минулому або з моменту їхнього останнього візиту, може допомогти у визначенні проблем, пов'язаних з прихильністю до лікування. Проте, незважаючи на широке використання цього методу, люди можуть точно не пам'ятати кількість пропущених доз або не повідомити про це. Регулярне нагадування щодо важливості запам'ятовувати та/або записувати прийняті дози протівірусних препаратів, а також створення сприятливого середовища у клініці для виявлення браку прихильності, є вкрай важливим для ефективності планового моніторингу прихильності.

Моніторинг вірусного навантаження. Хоча доступ до моніторингу вірусного навантаження ДНК ВГВ є оптимальним способом виявлення та підтвердження відсутності ефективності лікування, неефективність лікування часто обумовлена неналежною прихильністю до лікування, а також низкою інших факторів (зокрема довготривалим вичерпанням запасів препарату або порушеннями всмоктування). Моніторинг вірусного навантаження надає змогу надавачам послуг медичної допомоги здійснювати моніторинг відсутності прихильності до лікування в режимі реального часу, а тому має доповнюватися іншими заходами.

Аптечний облік повторного отримання препаратів. Облік повторного отримання препаратів в аптеках дає інформацію щодо того, коли особи, які отримують протівірусну терапію, забирали свої лікарські засоби. Якщо

пацієнти повторно отримують препарат в аптеках нерегулярно, це може свідчити про відсутність прихильності до лікування; проте у багатьох місцях надання послуг планового догляду пацієнти можуть отримувати препарати під час візиту до лікаря незалежно від рівня своєї прихильності. Отже, надавачі медичних послуг можуть переоцінити прихильність лише на підставі аптечного обліку, і тому мають поєднувати цей підхід з іншими заходами контролю прихильності.

Пацієнти, що отримують довготривалу терапію із застосуванням тенофовіру та ентекавіру, потребуватимуть проведення постійного моніторингу щодо відповіді на лікування та ризику виникнення ниркової токсичності (див. розділ 9.2).

Прогалини у наукових дослідженнях

- Оцінювання впливу протівірусної терапії на показники захворюваності на ХГВ та смертності з причин, пов'язаних та не пов'язаних з печінкою, особливо у КНСД.
- Проведення досліджень щодо лікування та економічної ефективності при застосуванні тенофовіру й ентекавіру в осіб з ХГВ, особливо в Африці на південь від Сахари, а також у дітей, що мають показання до протівірусної терапії.
- Розроблення та оцінювання терапевтичних протівірусних стратегій широкого спектру для досягнення стійкого кліренсу (виліковування) інфекції ВГВ і припинення терапії. Сюди можуть входити препарати, які безпосередньо діють на інфіковані клітини, а також нові імунотерапевтичні стратегії, що підвищують ВГВ-специфічну адаптивну імунну відповідь або активують вроджений внутрішньопечінковий імунітет.

7. РЕКОМЕНДАЦІЇ: ПРОТИВІРУСНА ТЕРАПІЯ ДРУГОГО РЯДУ ПРИ НЕЕФЕКТИВНОСТІ ПОПЕРЕДНЬОГО ЛІКУВАННЯ

Рекомендації

В осіб із підтвердженою або підозрюваною резистентністю до противірусних препаратів^{а,б,в} (тобто, попереднє застосування в анамнезі або первинна неефективність) – ламівудину, ентекавіру, адефовіру^г або телбівудину – рекомендовано перехід на тенофовір^д (*наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних*).

Примітка. ^аНеефективність лікування: може бути первинною або вторинною.

Якщо тестування на ДНК ВГВ доступне. Первинна неефективність противірусної терапії може бути визначена як неспроможність препарату знизити рівень ДНК ВГВ на $\geq 1 \times \log_{10}$ МО/мл протягом трьох місяців після початку терапії. Вторинну неефективність противірусної терапії можна визначити як рецидивне підвищення рівнів ДНК ВГВ на $\geq 1 \times \log_{10}$ МО/мл від максимально низьких показників ДНК ВГВ в осіб з ефективністю противірусної терапії на початку лікування (зниження ДНК ВГВ на $\geq 1 \times \log_{10}$ МО/мл у сироватці крові).

Якщо тестування на ДНК ВГВ недоступне. Неефективність лікування та резистентність до лікарських засобів можна підозрювати на основі таких ознак: прийом противірусних препаратів з низьким бар'єром до резистентності, що супроводжується наявністю документально підтвердженого або підозрюваного неналежного рівня прихильності; підвищення рівня амінотрансферази у сироватці крові та/або наявність ознак прогресуючого захворювання печінки. Проте підвищення рівня АЛТ зазвичай спостерігають пізно, тому цей показник є недостатнім прогностичним маркером резистентності. Підтвердження неефективності противірусного препарату можна отримати шляхом секвенування ДНК-полімерази ВГВ та виявлення специфічних генетичних маркерів резистентності до противірусного препарату.

^бПрихильність до лікування треба посилювати в усіх осіб із підтвердженою або підозрюваною резистентністю до противірусних препаратів (*див. також розділ 6, вставку 6.3*).

^вДеякі країни та надавачі медичних послуг можуть розглянути можливість переведення пацієнтів на тенофовір з поточних противірусних схем з низьким бар'єром до резистентності до того, як буде виявлено неефективність терапії, але офіційно дана рекомендація у цих настановах не висувається.

^гЗа умови наявності резистентності до адефовіру можна розглянути можливість переходу на тенофовір або ентекавір.

^дНа сьогодні повідомлень про резистентність до тенофовіру не було. У випадку первинної відсутності відповіді на лікування слід посилити прихильність до лікування та проводити моніторинг. На даний час немає жодних показань для переходу на альтернативну схему лікування.

7.1. Передумови

Основною проблемою при довгостроковій терапії НА є виявлення мутацій медикаментозної резистентності. ВГВ має високу частоту реплікації, щодня генеруються до 10^{10-12} мутацій. Вищі показники резистентності відзначають в осіб з високим вихідним рівнем ДНК ВГВ, більшою тривалістю лікування та повільнішим зниженням рівня ДНК ВГВ (1, 2). Деякі

мутації медикаментозної резистентності у полімеразі ВГВ знижують ефективність більше ніж одного НА, що призводить до виникнення перехресної резистентності до декількох речовин та обмеження майбутніх варіантів лікування. Це становить особливий ризик для осіб, які послідовно отримували монотерапію із застосуванням НА з низьким бар'єром до резистентності (ламівудин, адефовір і телбівудин) (3–8). Коли мутації медикаментозної резистентності сформовані, вони зберігаються у вірусній популяції та швидко активуються, якщо повторно застосовується той самий протівірусний препарат або препарат з перехресною резистентністю. Формування резистентності до протівірусних препаратів зазвичай призводить до підвищення рівня ДНК ВГВ або появи вірусного «рикошету» (viral rebound) після початкової відповіді на терапію, що, ймовірно, супроводжуватиметься підвищенням рівня АЛТ і, в деяких випадках, загостренням гепатиту та прогресуванням до декомпенсованого захворювання печінки (6). Загалом, лікування осіб, що раніше отримували ламівудин, адефовір або телбівудин, ґрунтується на встановленій *in vitro* та *in vivo* ефективності потужних НА (тенофовіру й ентекавіру), а також визначенні профілів перехресної резистентності серед різних НА (1, 7, 8).

З шести схвалених НА (ламівудин, адефовір, ентекавір, телбівудин, тенофовір, емтрицитабін) ламівудин має найвищі показники резистентності, ентекавір – найнижчі (за винятком застосування в осіб, що раніше отримували ламівудин та адефовір), а випадків резистентності до тенофовіру на сьогодні не зареєстровано. Широке застосування ламівудину в осіб з ХГВ та високим рівнем ДНК ВГВ у деяких країнах призвело до поширення ламівудин-резистентного гепатиту В. Резистентність до ламівудину становить найбільшу загрозу для Азіатсько-Тихоокеанського регіону, де поширеність інфекції ВГВ є високою, інфікування відбувається в основному перинатально або у ранньому дитинстві, а ламівудин та адефовір широко використовують без доступу до відповідних схем другого ряду (1, 2, 9–15).

7.2. Короткий огляд доказової бази

Завдання. Метою проведення огляду доказової бази було оцінювання найефективнішої схеми лікування для ведення випадків неефективного лікування внаслідок виникнення резистентності в осіб, які раніше отримували монотерапію із застосуванням препаратів з низьким бар'єром до резистентності (ламівудин, телбівудин або адефовір) (див. веб-додаток 2, Систематичні огляди 7, 6b та 6d). Проаналізовані втручання включали перехід на лікування із застосуванням препаратів з високим бар'єром до резистентності (тенофовір або ентекавір) порівняно з додаванням другого препарату (комбінована терапія) або продовженням використання схем із низьким бар'єром до резистентності (ламівудин, телбівудин або адефовір). Було виявлено наступні результати лікування: нормалізація рівня АЛТ, невизначальний рівень ДНК ВГВ, сероконверсія HBeAg, втрата HBsAg, реверсія стадії фіброзу, смертність та виникнення побічних реакцій тяжкого перебігу, а також резистентність до протівірусних препаратів.

Систематичний огляд та ММА

Систематичний огляд (див. веб-додаток 2, Систематичний огляд 7) ґрунтувався на даних одного наявного систематичного огляду (16), в якому було розглянуто результати п'ятих РКД та трьох нерандомізованих досліджень, проведених у Китаї та Південній Кореї, а також результати декількох рандомізованих досліджень в осіб з резистентністю до ламівудину або частковою відповіддю на лікування ламівудином (17–23). В цих дослідженнях порівнювали ефективність ентекавіру з продовженням лікування ламівудином чи комбінацією ламівудин+адефовір або із застосуванням комбінації ламівудин+адефовір порівняно із продовженням терапії за схемою ламівудин+адефовір.

При переході на ентекавір (порівняно з продовженням терапії ламівудином) виявлено значне покращення вірусологічних та біохімічних показників впродовж 96 тижнів (17–20), проте через 5 років відзначено високу частоту виникнення резистентності до ентекавіру. Якість доказових даних для цих результатів є помірною через їхню неточність. У межах систематичного огляду з порівняння ентекавіру та комбінації ламівудин+адефовір не було виявлено відмінностей за жодним з оцінюваних результатів (невизначальний рівень ДНК ВГВ, нормалізація показників АЛТ та сероконверсія HBeAg) через 48 тижнів (16). Якість доказових даних для цих результатів визначили як низьку або дуже низьку.

ММА. Оскільки тенофовір та ентекавір не порівнювали безпосередньо в межах РКД, також було проведено ММА (див. веб-додаток 2, Систематичний огляд 6b) для безпосереднього порівняння й оцінювання відносної ефективності та ранжування різних схем противірусної терапії на основі ще одного систематичного огляду всіх відповідних даних РКД (як опосередкованого, так і прямого порівняння лікування з використанням послідовної та комбінованої терапії) (18, 24–32), проведеного NICE при розробці Настанов з ХГВ у Великобританії (33). Було проведено оцінювання щодо переходу на НА з високим бар'єром до резистентності, продовження терапії або проведення додаткової терапії із застосуванням наступних препаратів: тенофовір, ентекавір, адефовір, ламівудин, телбівудин та емтрицитабін (у комбінації з тенофовіром).

До цього огляду було включено сім РКД на основі парних порівнянь за участі 919 HBeAg-позитивних осіб з резистентністю до ламівудину, результатом яких було досягнення невизначальних рівнів ДНК ВГВ (<300 копій/мл, тобто 60 МО/мл), та шість досліджень за участі 771 особи, результатом яких було досягнення сероконверсії HBeAg (33). При проведенні терапії із застосуванням тенофовіру з подальшим призначенням комбінованої терапії за схемою ентекавір+адефовір відзначено найвищу ймовірність досягнення невизначального рівня ДНК ВГВ (відповідно, 66,2 та 33,8%) і сероконверсії HBeAg (відповідно, 39,8 та 31,2%) наприкінці 1-го року лікування при застосуванні всіх видів терапії, що оцінювали. Через 1 рік лікування тенофовіром у 89% (95% ДІ: 51,8–98,2%) осіб з резистентністю до ламівудину очікується досягнення невизначальних рівнів ДНК ВГВ та

у 17,6% (95% ДІ: 1,4–74,9%) – сероконверсії HBeAg. ММА щодо HBeAg-негативних осіб з резистентністю до ламівудину не проводили. Якість прямих доказових даних (парні порівняння) було визначено у межах від помірної до дуже низької.

7.3. Обґрунтування рекомендацій

Баланс переваг та ризиків

Група з розробки настанов визнала, що в деяких країнах широке застосування ламівудину та інших НА з низьким бар'єром до резистентності як терапії першого ряду для пацієнтів з ХГВ призвело до високих показників резистентного ХГВ. Загалом Групою з розробки настанов було схвалено принцип лікування резистентного ХГВ, коли використовують найпотужніший препарат, що не підпадає під перехресну резистентність.

Тому Групою з розробки настанов рекомендовано перехід на монотерапію тенофовіром як найефективнішу противірусну терапію для осіб з підтвердженою або підозрюваною резистентністю до ламівудину з низки причин.

1. Незважаючи на відсутність прямих доказових даних РКД щодо застосування тенофовіру в осіб з резистентністю до препаратів для лікування ВГВ, за даними ММА щодо усіх противірусних препаратів, при використанні тенофовіру відзначено найвищу вірогідність зниження або досягнення невизначальних рівнів ДНК ВГВ через 1 рік в осіб з ВГВ, що мають резистентність до ламівудину. Група з розробки настанов вважає, що стратегія переходу на тенофовір також підходитиме для HBeAg-негативних осіб, хоча дані щодо цієї групи пацієнтів відсутні у ММА. Використання такого підходу сприяло б зниженню рівня прогресування захворювання, а також зменшило б ризик передачі резистентності.

2. Продовження лікування із застосуванням неефективного противірусного лікарського засобу призведе до шкідливих наслідків, а наявність реплікації ВГВ підвищує ризик прогресування захворювання до цирозу печінки, захворювання печінки кінцевої стадії та ГЦК.

3. Застосування тенофовіру, що не має перехресної резистентності, дозволить уникнути набуття подальших компенсаторних мутацій та розвитку резистентності до препаратів із резервуарами стійких мутацій ВГВ. Клінічні та молекулярні дані свідчать про те, що резистентність до ламівудину (L180M+M204V/I) сприяє виникненню перехресної резистентності до телбівудину та ентекавіру, але не до тенофовіру. Крім того, хоча неефективність лікування та формування резистентності нечасто відзначають в осіб, які раніше не проходили лікування, а зараз отримують ентекавір, резистентність до ентекавіру частіше зустрічається в осіб з резистентністю до ламівудину. Таким чином, Групою з розробки настанов не рекомендовано використання ентекавіру як резервної терапії в осіб з наявною або підозрюваною резистентністю до ламівудину (34).

4. Первинна відсутність відповіді на лікування (що визначається як зниження рівня ДНК ВГВ менше ніж на 1 log через 3 міс лікування за умови доступності тестування на ДНК ВГВ) рідко відзначають в осіб, в яких починають терапію з використанням ентекавіру або тенофовіру, з належним рівнем прихильності до лікування, але можливою є відсутність відповіді в осіб, що отримували ламівудин, адефовір або телбівудин. При послідовному лікуванні пацієнтів з резистентним до ламівудину ХГВ слід уникати застосування адефовіру, телбівудину або ентекавіру, оскільки це може призвести до формування мультирезистентного гепатиту В.

5. Перехід на монотерапію із застосуванням тенофовіру в осіб з резистентністю до ламівудину, адефовіру, телбівудину або ентекавіру спрощує клінічне ведення та закупівлю лікарських засобів.

6. Обсяг доказових даних систематичного огляду щодо переваг додавання НА або комбінованого використання НА за умови резистентності до ламівудину є обмеженим.

7. Тенофовір потенційно має стати поширенішим та економічно доступнішим для КНСД завдяки доступу до знижених цін через низку механізмів, включаючи ліцензійні угоди, укладені з Патентним пулом лікарських засобів (Medicines Patent Pool), для застосування у пацієнтів з ВІЛ (але також доступних для ВГВ).

8. Група з розробки настанов також визнала, що найпоширенішою причиною вірусологічного прориву є відсутність прихильності до лікування, тому треба проводити регулярне консультування щодо важливості прихильності до лікування, особливо в осіб з ознаками вірусологічного прориву.

Група також визнала, що найефективнішою стратегією зведення до мінімуму ризику виникнення майбутньої резистентності до ламівудину є розширення застосування НА з високим бар'єром до резистентності у терапії першого ряду. Група з розробки настанов розглядає варіант можливого переведення пацієнтів з поточних протівірусних схем з низьким бар'єром до резистентності на тенофовір до появи ознак неефективності терапії, але офіційно така рекомендація не надається.

Використання ресурсів

Щодо вартості препаратів *див.* розділ 6.

Діагностика неефективності лікування. Визначення рівнів ДНК ВГВ та тестування на резистентність до лікарських засобів є основними методами підтвердження неефективності лікування та генотипової резистентності до ВГВ, але доступ до цих досліджень у КНСД є вкрай обмеженим. За цих умов підтвердження формування резистентності значною мірою ґрунтуватиметься на клінічних підозрах й інколи – на підвищенні показників амінотрансфераз у сироватці крові. Проте підвищення рівня АЛТ зазвичай спостерігають пізно, тому цей показник визнано недостатнім прогностичним маркером резистентності (35). У країнах з недоступним тестуванням на резистентність перехід на тенофовір не призведе до додаткових витрат, хоча це може не стосуватися країн Азії.

Вставка 7.1. Діагностика неефективності лікування

Проведення об'єктивного моніторингу прихильності до противірусної терапії має важливе значення з огляду на ефективність довгострокового лікування ХГВ. Кожен візит до клініки – це нагода для проведення оцінювання та надання підтримки щодо прихильності до лікування, що може передбачати певну комбінацію заходів залежно від місцевого контексту.

Прихильність до лікування треба посилювати в усіх осіб з підтвердженою або підозрюваною резистентністю до противірусних препаратів (див. також розділ 6, вставку 6.3).

Визначення неефективності лікування

Якщо тестування на ДНК ВГВ доступне. Первинна неефективність противірусної терапії може бути визначена як неспроможність препарату знизити рівень ДНК ВГВ на $\geq 1 \times \log_{10}$ МО/мл протягом трьох місяців після початку терапії. Вторинну неефективність противірусної терапії можна визначити як рецидивне підвищення рівнів ДНК ВГВ на $\geq 1 \times \log_{10}$ МО/мл від максимально низьких показників ДНК ВГВ в осіб з ефективністю противірусної терапії на початку лікування (зниження ДНК ВГВ на $\geq 1 \times \log_{10}$ МО/мл у сироватці крові).

Якщо тестування на ДНК ВГВ недоступне. Неефективність лікування та резистентність до лікарських засобів можна підозрювати на основі таких ознак: прийом противірусних препаратів з низьким бар'єром до резистентності, що супроводжується наявністю документально підтвердженого або підозрюваного неналежного рівня прихильності; підвищення рівня амінотрансферази у сироватці крові та/або наявність ознак прогресуючого захворювання печінки. Проте підвищення рівня АЛТ зазвичай спостерігають пізно, тому цей показник є недостатнім прогностичним маркером резистентності. Підтвердження неефективності противірусного препарату можна отримати шляхом секвенування ДНК-полімерази ВГВ та виявлення специфічних генетичних маркерів резистентності до противірусного препарату.

Прогалини у наукових дослідженнях

- Проведення подальшого оцінювання корисності та прогностичної цінності моніторингу показників АЛТ та інших маркерів для виявлення розвитку генотипової або фенотипової резистентності.
- Дослідження впливу лікування НА з високим генетичним бар'єром до резистентності в осіб з неефективністю лікування та оцінювання таких важливих результатів лікування, як покращення гістологічних показників, розвиток подальшої резистентності до лікарських засобів та виникнення небажаних явищ.

8. РЕКОМЕНДАЦІЇ: КОЛИ ПРИПИНЯТИ ЛІКУВАННЯ

(див. також розділ 9; розділ 6, вставку 6.3)

Рекомендації

Довічна терапія НА

Усі особи з клінічними проявами цирозу печінки^a (або >2 бали за шкалою APRI у дорослих) потребують довічного лікування із застосуванням НА; вони не повинні припиняти протівірусну терапію через ризик виникнення реактивації вірусу, що може призвести до значного загострення хронічного захворювання печінки (*наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних*).

Припинення лікування

Припинення терапії НА можна розглядати виключно, якщо:

- особа не має клінічних ознак цирозу печінки^a (або ≤ 2 бали за шкалою APRI у дорослих);
- існує можливість проведення ретельного моніторингу щодо реактивації вірусу протягом тривалого часу;
- наявними є дані про втрату HBeAg та сероконверсію в антитілах до анти-HBe (в осіб, що спочатку були HBeAg-позитивними) після завершення принаймні одного додаткового року терапії;
- рівень АЛТ постійно знаходиться у межах норми^b, а рівень ДНК ВГВ є постійно нижчим за межі виявлення (якщо доступне тестування на ДНК ВГВ).

✓ *Якщо тестування на ДНК ВГВ недоступне: припинення терапії НА можна розглядати в осіб зі стійкою втратою HBsAg, після завершення принаймні одного додаткового року терапії, незалежно від попереднього HBeAg-статусу (умовна рекомендація, низька якість доказових даних).*

Відновлення лікування

Після припинення терапії НА може виникнути рецидив. Відновлення лікування рекомендовано за наявності послідовних ознак реактивації вірусу (статус HBsAg або HBeAg стає позитивним, підвищується рівень АЛТ або знову стає визначальним рівень ДНК ВГВ) (якщо доступне тестування на ДНК ВГВ^b) (*наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних*).

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

^bРівень АЛТ в осіб із ХГВ коливається та потребує тривалого моніторингу для визначення тенденції цих коливань. ВМН показника АЛТ визначено на рівні нижче 30 ОД/л для чоловіків та 19 ОД/л для жінок, проте слід враховувати діапазони норми

місцевих лабораторій. Постійний рівень в межах або поза межами норми можна визначити як три результати досліджень на визначення рівня АЛТ вище або нижче за ВМН, отримані з невизначеними інтервалами протягом 6–12-місячного періоду або із задалегідь визначеним інтервалом протягом 12-місячного періоду.

^вДив. розділ 9.1. Хоча доказова база обмежена, тестування на АЛТ та ДНК ВГВ можна проводити щомісяця протягом перших 3 міс терапії, а потім – кожні 3 міс протягом першого року лікування для виявлення загострень тяжкого перебігу.

8.1. Передумови

Основними цілями противірусної терапії ХГВ є покращення показників виживаності та якості життя шляхом запобігання прогресуванню до тяжких форм захворювань печінки (декомпенсований цироз печінки та печінкова недостатність), ГЦК та смерті. Цього можна досягти шляхом зниження до невизначального рівня показників супресії ДНК ВГВ. Втрата HBsAg та/або сероконверсія також є маркерами стійкої відповіді на лікування як у HBeAg-позитивних, так і у HBeAg-негативних осіб, але досягнення цих клінічних показників відзначають лише в меншості HBeAg-позитивних осіб (10–15% через 5 років) і рідко в HBeAg-негативних пацієнтів. Досягнення сероконверсії HBeAg у HBeAg-позитивних осіб також може розглядатися як потенційна точка припинення лікування, але, знову ж таки, досягнення цього показника відзначають нечасто навіть при застосуванні потужних НА.

Хоча НА є потужними інгібіторами реплікації ДНК ВГВ, їх застосування не призводить до одужання, оскільки терапія з використанням НА не усуває реплікативний шаблон кзкДНК у ядрі або інтегрованому вірусному геномі. Таким чином, хоча як пацієнти, так і особи, що виконують стратегічне планування, отримують переваги від обмеженої за тривалістю терапії НА, особливо у КНСД, загалом необхідним є надання тривалої підтримуючої супресивної терапії. Призначення обмеженого за тривалістю лікування може бути доцільним у деяких HBeAg-позитивних осіб, які досягають сероконверсії анти-HBe та стійкого невизначального вірусного навантаження ДНК ВГВ. Проте в умовах обмежених ресурсів з недостатністю доступу до моніторингу ДНК ВГВ залишається незрозумілим, скільки має тривати лікування та коли й за яких умов терапію НА можна припинити.

8.2. Короткий огляд доказової бази

Завдання. Метою проведення огляду доказової бази було оцінювання критеріїв для припинення лікування (див. веб-додаток 2, Систематичні огляди 8a та 8b). У межах огляду було розглянуто доказові дані щодо збереження відповіді на лікування після припинення противірусної терапії як у HBeAg-позитивних, так і у HBeAg-негативних осіб, а також виявлення прогностичних факторів тривалої відповіді на лікування. Було виявлено наступні результати лікування: сероконверсія HBeAg, втрата HBsAg, невизначальний рівень ДНК ВГВ, захворюваність через причини, пов'язані з печінкою (фіброз, цироз печінки, захворювання печінки кінцевої стадії, ГЦК), прогресування захворювання печінки, реверсія стадії фіброзу та смертність, побічні реакції тяжкого перебігу та резистентність до противірусних препаратів.

Систематичні огляди або РКД з безпосереднім порівнюванням тривалості різних варіантів протівірусної терапій (тобто припинення чи продовження лікування на певному етапі) не проводили. Натомість було виявлено 26 проспективних і ретроспективних обсерваційних досліджень та одне РКД, у межах яких повідомляли про частоту виникнення рецидивів після припинення прийому різних протівірусних препаратів залежно від тривалості та відповіді на лікування – ламівудину (2–19), адефовіру (20–22), ентекавіру (23, 24) та інших протівірусних препаратів (25–28). Було проведено загальне оцінювання результатів лікування з урахуванням тривалості лікування, періоду подальшого спостереження після припинення лікування, критеріїв припинення лікування та виявлення рецидивів.

Загалом, вірусологічна відповідь не була тривалою, а частота рецидивів після одного року з моменту припинення лікування (за різними даними) коливалася від 40 до 95% (2–20, 25–27), якщо загальна тривалість лікування була менше одного року. Після припинення застосування ламівудину відзначено поступове підвищення частоти виникнення рецидивів (1 рік: 16–66%; 3 роки: 26–52%; 5 років: 30–56%) і стабілізацію згодом – у межах 12–24 міс. У подальшому дослідженні щодо припинення лікування після сероконверсії HBeAg у 90% осіб відзначено рецидивуючу віремію, а у 38% – підвищення показників АЛТ порівняно з пацієнтами, в яких продовжували проведення терапії (28). За результатами декількох досліджень, в яких оцінювали частоту виникнення рецидивів після припинення НА з вищим бар'єром до резистентності (три дослідження включали застосування ентекавіру, проте жодне не включало тенофовір), також відзначено високі показники виникнення рецидивів захворювання. Тільки у 3% HBeAg-негативних осіб, що отримували ентекавір протягом приблизно 1 року, відзначено стійку відповідь (ДНК ВГВ < 300 копій/мл) через 6 міс після припинення лікування (24). За даними подальшого проспективного дослідження, частота рецидивів (підвищення рівня ДНК ВГВ та АЛТ) протягом 1 року становила 53 і 29% відповідно (23). Виникнення більшості рецидивів спостерігали пізніше, ніж через 6 міс після припинення лікування.

Незалежні фактори, пов'язані з підвищеним ризиком виникнення рецидиву після припинення лікування, включали наявність цирозу печінки, старший вік, меншу тривалість терапії НА та вищий рівень ДНК ВГВ (29–32). Загальну якість доказових даних щодо частоти виникнення рецидивів та наявності факторів ризику після припинення протівірусної терапії на основі цих досліджень оцінювали як дуже низьку.

8.3. Обґрунтування рекомендацій

Баланс переваг та ризиків

Групою з розробки настанов було розглянуто загальні переваги та ризики припинення протівірусної терапії. До переваг припинення терапії НА слід віднести обмежену тривалість лікування, що покращує рівень прихильності, знижує витрати та мінімізує ризик виникнення токсичності щодо нирок і кісток. Недоліками є ризик реактивації ВГВ з припиненням

терапії, що призводить до непередбачуваного прогресування захворювання, можливого розвитку фульмінантного гепатиту та гострої печінкової недостатності на фоні ХГВ, а також ризику формування резистентності через припинення/поновлення терапії. Особи, в яких припиняють терапію, також потребуватимуть проведення ретельного тривалого спостереження задля раннього виявлення рецидиву. Групою з розробки настанов було зазначено, що доказова база для розробки рекомендацій щодо припинення терапії була обмеженою (див. також розділ 9.1).

Групою з розробки настанов наполегливо рекомендовано за жодних умов не припиняти противірусну терапію у пацієнтів з цирозом печінки. Вони зазнають підвищеного ризику реактивації, а також мають значно менший печінковий резерв на випадок виникнення небезпечної для життя печінкової декомпенсації після загострення захворювання. Група з розробки настанов вважає, що для цієї групи пацієнтів ризику припинення терапії (та переваги продовження терапії) є вищими за будь-яку з переваг лікування обмеженої тривалості. Особи з коінфекцією ВГВ/ВІЛ, в яких почали терапію, також повинні залишатися на довгостроковій ВГВ-супресивній терапії.

Групою з розробки настанов було проведено оцінювання щодо виявлення будь-яких критеріїв, властивих певним підгрупам пацієнтів, за наявності яких можна припинити терапію, зокрема у HBeAg-позитивних осіб, в яких досягнуто сероконверсії HBeAg або втрати HBsAg, що є оптимальними цілями лікування та непрямими маркерами стійкої відповіді на противірусні препарати. Загалом, за виявленими даними лікування навіть із застосуванням потужних НА (ентекавіру або тенофовіру) не часто призводить до сероконверсії HBeAg і втрати HBsAg у HBeAg-позитивних осіб та (ще рідше) втрати HBsAg або сероконверсії до анти-HBs у HBeAg-негативних осіб. Крім того, після припинення лікування відзначають виникнення рецидивів у більшості пацієнтів, навіть при застосуванні потужних НА та після досягнення сероконверсії HBeAg. Також відсутні чіткі доказові дані щодо меншої кількості виникнення рецидивів після припинення прийому тенофовіру, ніж ентекавіру.

Враховуючи обмежений доступ до моніторингу рівнів ДНК ВГВ, а також до регулярного моніторингу серологічних показників HBsAg або HBeAg в умовах обмежених ресурсів, Група з розробки настанов вважає, що проведення довгострокової противірусної супресивної терапії знадобиться більшості пацієнтів; рекомендовано дуже консервативний підхід до припинення терапії – лише у невеликої частки ретельно відібраних HBeAg-позитивних або HBeAg-негативних осіб без цирозу печінки. Припинення терапії можна розглядати виключно в осіб з ознаками стійкої втрати HBsAg або у HBeAg-позитивних осіб з ознаками сероконверсії до анти-HBe після принаймні одного року закріплення результатів попереднього лікування за наявності невизначального рівня ДНК ВГВ (за можливості проведення тестування) та показників АЛТ у межах норми. Також у цих пацієнтів необхідно проводити ретельний моніторинг з визначенням показників АЛТ у

сироватці крові та, бажано, рівнів ДНК ВГВ одразу та протягом одного року після припинення терапії через високий ризик виникнення раннього рецидиву (визначається як підвищення концентрації ДНК ВГВ та показників АЛТ або серореверсія до HBeAg-позитивного статусу), поновлюючи лікування під час активної фази захворювання. Групою з розробки настанов було визнано, що неконтрольована реплікація ВГВ може бути шкідливою для пацієнтів, а припинення терапії може виявитися поганою альтернативою безперервному лікуванню. У розділі 9.1 узагальнено рекомендації та обґрунтування мінімальної частоти моніторингу після припинення лікування. Незважаючи на обмеженість доказової бази, визначення рівнів АЛТ і ДНК ВГВ можна проводити щомісяця протягом перших 3 міс, а потім – кожні 3 міс впродовж першого року для виявлення загострень тяжкого перебігу.

Цінності та вподобання

Обмежене за тривалістю лікування має переваги над безстроковим або тривалим лікуванням для пацієнтів, медичних працівників та осіб, відповідальних за визначення стратегії лікування на національному рівні. Проте початковий успіх лікування може бути втрачений у пацієнтів, в яких відбувається реактивація захворювання та рецидив після припинення терапії. Враховуючи більш обмежений доступ до моніторингу в КНСД, як пацієнти, так і надавачі послуг прагнуть збереження довготривалої відповіді після припинення лікування, що мінімізує ризик подальшого прогресування захворювання після припинення терапії. Пацієнти, які все ж припиняють терапію (як і ті, хто продовжує терапію) після досягнення сероконверсії HBeAg або супресії ДНК ВГВ, але залишаються HBsAg-позитивними, потребують тривалого довгострокового спостереження та ретельного моніторингу (див. розділ 9.1).

Використання ресурсів

Для контролювання відновлення реплікації ВГВ в усіх осіб після припинення терапії необхідним є проведення моніторингу щодо ДНК ВГВ. Тестування на ДНК ВГВ є відносно дорогим, а доступ до нього є обмеженим у більшості КНСД. Доказова база щодо моніторингу самих лише печінкових ферментів, що є дешевшим, обмежена, й на сьогодні цей підхід не можна рекомендувати для відстеження рецидиву захворювання. Застосування НА з високим бар'єром до резистентності не потребує проведення тестування на резистентність до ВГВ перед початком терапії.

Довготривала терапія із застосуванням тенофовіру або ентекавіру також пов'язана з витратами. Загалом генеричний тенофовір є широко доступним та має низьку вартість у багатьох КНСД, особливо в межах національних програм АРТ, хоча вартість щорічного лікування однієї людини може становити від 50 до 350 дол. США або навіть 500 дол. США у деяких регіонах Азії. Витрати на ентекавір на сьогодні є вищими, але потенційно його вартість можна знизити, оскільки він одночасно незахищений патентом та має низьке щоденне дозування (див. розділ 12).

Прогалини у наукових дослідженнях

- Проведення рандомізованих порівняльних досліджень різних стратегій продовження/припинення лікування із застосуванням тенофовіру та ентекавіру після сероконверсії HBeAg, щоб на їх основі розробити рекомендації для припинення лікування та визначити вимоги до моніторингу. Вони також повинні включати дослідження серед підлітків та дітей.

- Проведення тривалих досліджень для визначення підгруп HBeAg-позитивних та HBeAg-негативних осіб з низьким/високим ризиком поточної реактивації, серореверсії або переходу до анти-HBe-позитивної активної фази захворювання після лікування тенофовіром або ентекавіром, щоб краще визначити групи пацієнтів, в яких можна раніше припинити терапію НА.

- Виявлення шляхів зниження витрат та проведення тестування кількісного визначення ДНК ВГВ та HBsAg за місцем надання допомоги для використання цих показників як потенційних маркерів для припинення терапії та проведення моніторингу щодо виникнення рецидивів.

9. РЕКОМЕНДАЦІЇ: МОНІТОРИНГ

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

Рекомендації

Моніторинг рекомендовано проводити принаймні щорічно:

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

(Наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних)

Посилений моніторинг

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

В осіб, які проходять лікування, або після припинення лікування. Посилений моніторинг впродовж лікування (принаймні кожні 3 міс протягом першого року) показаний особам з більш розвиненою стадією захворювання (компенсований або декомпенсований цироз^ж); протягом першого року лікування для оцінювання відповіді та прихильності до лікування; при підозрі щодо відсутності прихильності до лікування; особам з коінфекцією ВІЛ^е; після припинення терапії (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).

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

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

^вДив. розділ 6, вставку 6.3.

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

^дДив. розділ 5.

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

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

Вставка 9.1. Цілі моніторингу

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

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

Див. також розділ 6, вставку 6.3.

9.1.1. Передумови

ХГВ є динамічним захворюванням, тому в осіб з ХГВ необхідно проводити спостереження та моніторинг до, впродовж та після припинення протівірусної терапії щодо прогресування захворювання та розвитку ГЦК, відповіді на лікування та токсичності. Перед початком лікування метою моніторингу є визначення характеру змін та прогресування захворювання для прийняття рішення щодо початку терапії шляхом тривалого відстеження показників АЛТ та, за можливості, рівнів HBeAg і ДНК ВГВ. Коливання або показники АЛТ у сироватці крові постійно поза межами норми та рівень ДНК ВГВ $> 20\,000$ МО/мл можуть свідчити про наявність прогресуючого захворювання і необхідність початку лікування. І навпаки, спонтанне покращення може відбуватися зі зниженням реплікації ВГВ, нормалізацією показників АЛТ та сероконверсією від HBeAg-позитивного статусу до анти-HBe, що свідчить про хороший прогноз та відсутність необхідності у лікуванні. Так само люди з неактивним захворюванням, HBeAg-негативні з показниками АЛТ у нормі та низькими рівнями ДНК ВГВ (раніше називалися неактивними носіями HBsAg), потребують проведення

регулярного моніторингу щодо рівнів ДНК ВГВ та АЛТ для підтвердження того, що вони залишаються неактивними носіями, або для визначення термінів лікування, встановлення будь-якого підвищення рівнів АЛТ чи ДНК ВГВ або виявлення ознак прогресування захворювання до цирозу печінки. Продовження моніторингу під час лікування та після припинення терапії є необхідним для оцінювання ефективності відповіді на лікування, прихильності до лікування та потенційних небажаних реакцій, виявлення потенційних точок зупинки та невідкладної реактивації після припинення лікування (2). Особи з ХГВ також потребують моніторингу щодо розвитку ГЦК (див. розділ 9.3).

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

9.1.2. Короткий огляд доказової бази

Завдання. Метою проведення огляду доказових даних було визначення оптимального часу та частоти моніторингу прогресування захворювання в осіб, які ще не відповідають критеріям для початку противірусної терапії, відповіді на лікування у пацієнтів, що перебувають на лікуванні, а також виявлення рецидивів після припинення лікування (див. веб-додаток 2, Систематичний огляд 5a та 9a). Досліджень щодо безпосереднього порівняння різних підходів до моніторингу та частоти проведення моніторингу для оцінювання прогресування захворювання або визначення відповіді на лікування виявлено не було. Таким чином, зведена доказова база ґрунтувалася на непрямих даних когортних досліджень, в яких вивчали прогресування захворювання з визначенням прогностичних факторів майбутньої реактивації серед осіб, які ще не проходили лікування, або протягом різних фаз ХГВ (3, 4). Крім того, було виявлено чотири систематичні огляди (5–8), два клінічні випробування (9, 10) та три ретроспективні обсерваційні дослідження (11–13), в яких оцінювали результати на різних стадіях перебігу захворювання до або впродовж курсу противірусної терапії. Повний перелік прогностичних факторів щодо ключових результатів, пов'язаних із печінкою, наведено у розділі 6.

Моніторинг до лікування

(див. веб-додаток 2, Систематичний огляд 5a; розділ 5.2, «Виявлення осіб з найвищим та найнижчим ризиком прогресування»)

У великих популяційних перспективних когортах (14–16) показники АЛТ у сироватці крові постійно в межах норми та рівні ДНК ВГВ, що не перевищують 20 000 МО/мл, асоційовані з нижчими рівнями некротичного запалення та фіброзу печінки, тоді як поріг ДНК ВГВ у 200 000 МО/мл значною мірою був пов'язаний з гістологічно вираженим захворюванням

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

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

Моніторинг протягом лікування

(див. веб-додаток 2, Систематичний огляд 9a)

У чотирьох систематичних оглядах (5–8), двох клінічних дослідженнях (9, 10) та трьох ретроспективних обсерваційних дослідженнях (11–13) оцінювали результати лікування впродовж курсу противірусної терапії. За даними цих досліджень, у більшості (близько 80%) HBeAg-позитивних осіб (та у 50–70% HBeAg-негативних осіб) було досягнуто відповіді на лікування (тобто невизначальних рівнів ДНК ВГВ та показників АЛТ у межах норми) при застосуванні потужних НА (ентекавіру і тенофовіру) на 48-му тижні лікування (5–8), навіть у пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки (8). Було відзначено, що ці результати ґрунтувалися на схемах моніторингу під час досліджень третьої фази та можуть не відповідати даним клінічної практики або реальному стану у КНСД.

9.1.3. Обґрунтування рекомендацій

Баланс переваг та ризиків

Моніторинг до початку лікування. В осіб, які ще не відповідають критеріям для початку противірусної терапії, визначених даними настановами (див. розділ 5)¹⁸, метою проведення періодичного моніторингу є забезпечення постійного оцінювання стабільності захворювання або

¹⁸ Початок противірусної терапії не рекомендовано та може бути відкладено в осіб без клінічних проявів або інших ознак цирозу печінки (або за результатами оцінювання APRI ≤ 2) з показниками АЛТ постійно у межах норми та низьким рівнем реплікації ДНК ВГВ (ДНК ВГВ < 2000 МО/мл) незалежно від HBeAg-статусу або віку (*наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних*). Якщо тестування на ДНК ВГВ недоступне: лікування можна відкласти в HBeAg-позитивних осіб віком 30 років або молодше з постійним рівнем АЛТ у нормі (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

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

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

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

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

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

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

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

Використання ресурсів

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

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

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

9.2. Моніторинг токсичності тенофовіру та ентекавіру

Рекомендації

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

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

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

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

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

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

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

Вставка 9.2. Оцінювання та моніторинг функції нирок

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

відповідну консультацію.

Таблиця 9.1. Рекомендоване дозування у дорослих з порушеннями функції нирок

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

Примітка. Безперервний амбулаторний перитонеальний діаліз – БАПД.

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

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

^вРозраховано з використанням сухої маси тіла.

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

9.2.1. Передумови

Тенофовір переважно виводиться нирками та має профіль побічних реакцій, що характеризується дисфункцією проксимальних тубулярних

клітин. Діапазон тяжкості – від легкої нирково-канальцевої дисфункції та гіпофосфатемії з субклінічним зниженням функції нирок до класичного синдрому Фанконі та порушення клубочкової фільтрації (1–4). Також є повідомлення про незначне зниження показників МЩКТ при остеопенії або остеопорозі на ранніх стадіях лікування (5–8) та, менш часто, про лактоацидоз або гепатомегалію важкого перебігу зі стеатозом, що може призвести до смертельного наслідку. Відомі фактори ризику розвитку нефротоксичності, спричиненої тенофовіром, включають порушення функції нирок, низький рівень клітин CD4 та низьку масу тіла (9–11). Механізми, що лежать в основі ниркової токсичності, вивчено не до кінця, хоча відомо, що відбувається канальцева дисфункція. Генетична варіабельність у гені *MRP7* може впливати на ниркове канальцеве перенесення тенофовіру та сприяти розвитку токсичності (12). Хоча канальцева дисфункція здебільшого є зворотною після відміни тенофовіру, наявні й повідомлення про хронічне порушення функції нирок (13). Здебільшого ентекавір також виводиться через нирки, але виникнення проксимальної канальцевої дисфункції є менш поширеним. На додаток до побічних реакцій під час протівірусної терапії, інфекція ВГВ також може впливати на функцію нирок (14, 15).

9.2.2. Короткий огляд доказової бази

Завдання. Метою проведення огляду доказової бази (див. веб-додаток 2, Систематичний огляд 9b) було визначення оптимального типу та частоти моніторингу токсичності у дорослих, підлітків та дітей, що проходять лікування ХГВ тенофовіром або ентекавіром. Під час проведення початкового огляду літератури не було виявлено жодних випробувань або інших досліджень з безпосереднім порівнянням результатів різних стратегій моніторингу токсичності, тому огляд було зосереджено на тривалих побічних реакціях щодо нирок, пов'язаних із застосуванням тенофовіру та ентекавіру у пацієнтів, які проходили та не проходили лікування нуклеозидами. До цього огляду увійшли вісім досліджень серед дорослих, які отримували лікування тенофовіром, з яких два включали пацієнтів з коінфекцією ВГВ/ВІЛ, а чотири дослідження було проведено серед осіб, що отримували ентекавір (9, 16–22, 24, 26–32). Жодного дослідження, проведеного серед дітей, виявлено не було. Оскільки дані було отримано з неконтрольованих обсерваційних досліджень, їх якість було визначено як дуже низьку.

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

підвищення ризику виникнення ниркової недостатності протягом 5 років (доказові дані низької якості) (23).

За даними декількох проспективних досліджень було виявлено дані щодо функції нирок у період від 2-х до 5-ти років лікування тенофовіром (16–19, 24). Загалом, у більшого відсотку (8,9%) пацієнтів відзначено підвищення рівня креатиніну у сироватці крові (зазвичай $>0,5$ мг/дл) протягом першого року лікування, але ці показники були нижчими протягом тривалішого періоду спостереження: 0,8% – на другий рік та відсутність – після трьох років. Через 5 років спостереження менше ніж в 1% осіб відзначено показники креатиніну у сироватці крові вище вихідних значень або зниження рівнів CrCl чи фосфату у сироватці крові (19). Серед пацієнтів із декомпенсованим захворюванням печінки в 9% пацієнтів, що отримували тенофовір протягом 48 тижнів, відзначено підвищення концентрації креатиніну у сироватці крові, але припиняли лікування нечасто (20). З довгострокових (3–5 років) досліджень щодо ефективності застосування ентекавіру було отримано мало інформації щодо несприятливих результатів (25–31). В одному РКД у 1,6% пацієнтів, що отримували монотерапію ентекавіром, було відзначено підвищення рівня креатиніну у сироватці крові через 96 тижнів лікування (32).

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

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

Діти та підлітки. У дітей відзначали зниження МЩКТ, пов'язане із застосуванням тенофовіру, хоча незрозуміло, яким чином знижена МЩКТ може вплинути на показники зростання або підвищення ризику перелому кісток у майбутньому. У РКД із застосування тенофовіру у підлітків (від 12 до 18 років) в жодного пацієнта не було досягнуто кінцевої точки оцінювання безпечності; у 6% осіб було відзначено зниження МЩКТ хребта станом на 72 тижні (34). Існує невизначеність щодо того, як найкраще визначати та контролювати токсичність щодо кісткової тканини, пов'язану із застосуванням тенофовіру у дітей. Використання двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії є неможливим за більшості умов, а також

вона не виявляє остеомаліцію, проте рекомендовано проводити ретельний моніторинг зростання у дітей, що отримують лікування тенофовіром. Профіль безпечності ентекавіру у дітей узгоджується з таким при застосуванні препарату у дорослих. Повідомлень про побічні реакції щодо нирок протягом 48 тижнів у межах довготривалого дослідження ентекавіру, про які б повідомлялося в заявці до FDA (дослідження A1463289), не було.

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

9.2.3. Обґрунтування рекомендацій

Баланс переваг та ризиків

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

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

початку АРТ із застосуванням рекомендованої схеми на основі тенофовіру у ВІЛ-інфікованих осіб.

Моніторинг. В осіб, що приймали тенофовір, відзначено низьку частоту прогресування до ниркової дисфункції помірного або важкого ступеня, але наявними були лише обмежені порівняльні дані щодо доцільності та економічної ефективності планового моніторингу порівняно з відсутністю моніторингу або проведенням випадкового моніторингу в осіб з ВГВ. Проте Група з розробки настанов вважає, що проведення моніторингу функції нирок для виявлення змін рШКФ після початку терапії тенофовіром є важливим для попередження розвитку або прогресування захворювання нирок, особливо – у КНСД, де доступ до діалізу для пацієнтів з кінцевою стадією захворювання нирок є обмеженим. В осіб з низьким ризиком ниркової токсичності рекомендовано проведення періодичного моніторингу функції нирок кожні 12 міс. Проведення посиленого моніторингу (приблизно кожні 6 міс) рекомендовано в осіб з порушенням рШКФ початкової стадії (<50 мл/хв) та у пацієнтів інших груп підвищеного ризику виникнення ниркової токсичності (тобто в осіб старшого віку, з нирковою недостатністю, тривалим цукровим діабетом чи неконтрольованою артеріальною гіпертензією, або у пацієнтів, що отримують супутню терапію із застосуванням бустованих ІП або нефротоксичних препаратів), а також в осіб з ознаками погіршення функції нирок під час лікування. Більшість випадків канальцевої дисфункції є оборотними, тому ризик порушення функції нирок також можна знизити, якщо провести відповідне коригування дози, спираючись на моніторинг функції нирок.

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

Використання ресурсів

Проведення тривалого моніторингу із визначенням рівнів креатиніну та фосфату у сироватці крові, а також сканування щодо МЦКТ, збільшують витрати на догляд та лікування. Доступність тестування на креатинін у деяких регіонах може бути обмеженою, тому проведення звичайного дослідження сечі із застосуванням тест-смужок є простішою та дешевшою альтернативою у КНСД. Також існують певні проблеми щодо забезпечення

відповідною лабораторною інфраструктурою та кадровими ресурсами для проведення довгочасної терапії та тривалого спостереження (див. розділ 12).

Прогалини у наукових дослідженнях

- Оцінювання відносних наслідків та економічної ефективності планового лабораторного скринінгу та моніторингу функції нирок в усіх осіб, що проходять довгострокову терапію із застосуванням тенофовіру та ентекавіру, або лише у популяціях з підвищеним ризиком, а саме – з артеріальною гіпертензією чи цукровим діабетом, або в осіб, що приймають бустовані ІП.

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

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

9.3. Моніторинг гепатоцелюлярної карциноми

Рекомендації

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

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

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

9.3.1. Передумови

Хронічна інфекція ВГВ призводить до підвищеного ризику смертності від цирозу та раку печінки. За підрахунками, щороку від ГЦК помирають 650 тис. осіб (1). В умовах обмежених ресурсів та високої поширеності ВГВ пацієнтам часто діагностують ВГВ лише тоді, коли вони вперше звертаються

з ГЦК. Хоча більшість з них (80–90%) мають цироз печінки на момент встановлення діагнозу ГЦК, іноді в них може й не бути цирозу, особливо у випадках ГЦК, спричиненої ВГВ. Ще однією вагомою проблемою, пов'язаною з ГЦК, є її швидке прогресування та можливість безсимптомного перебігу із клінічним діагностуванням вже на розвинутій стадії захворювання. Варіанти лікування ГЦК розвинутої стадії є обмеженими, а загальні показники виживаності вкрай низькі. Прогноз при ГЦК залежить від розміру та кількості пухлин, а також від основної функції печінки, і є значно кращим, якщо лікування можна розпочати на ранній стадії захворювання, коли пухлина має малий розмір. Таким чином, для виявлення ГЦК на ранній стадії необхідне спостереження (діаметр пухлини <3 см), що підвищує шанси ефективної терапії. Ефективні програми спостереження потребують можливості проведення такого лікування у випадках виявлення невеликих за розміром ГЦК у КНСД, проте слід враховувати, що доступ до трансплантації або резекції печінки залишається обмеженим навіть у країнах з високим рівнем доходів. Такі процедури включають вприскування спирту або проведення радіочастотної абляції невеликих за розміром пухлин. Сучасні способи спостереження включають проведення УЗД та/або визначення рівнів АФП, але немає єдиної думки щодо найкращої стратегії або частоти моніторингу ГЦК в осіб з ХГВ, хоча наявні дані свідчать, що проведення огляду кожні півроку дозволяє виявити ГЦК на більш ранній стадії та покращує показники виживаності.

9.3.2. Короткий огляд доказової бази

Завдання. Метою проведення огляду доказової бази (див. веб-додаток 2, Систематичний огляд 9с) було визначення найефективнішої стратегії нагляду серед осіб з ХГВ для раннього виявлення ГЦК малого розміру. Втручання включали наступні методи або комбінації методів у різних проміжках моніторингу: УЗД черевної порожнини та визначення рівнів АФП у сироватці крові з проведенням подальшого порівняння за відсутності втручань або застосування одного з цих методів скринінгу. За результатами проведеного огляду було визначено рівень смертності через ГЦК або загальної смертності, методи діагностування ГЦК, розміри пухлини та стадії ГЦК на момент виявлення (діаметр <3 або ≥ 3 см), а також економічну ефективність. Було враховано дані лише тих досліджень, в яких $\geq 50\%$ осіб відповідали визначенню ХГВ.

До огляду було включено вісім досліджень: п'ять клінічних досліджень – два РКД, проведені у Китаї (2, 3), але їх дані повідомляли у декількох різних публікаціях (2, 4–7), два – у Кореї (8, 9) та одне – у Канаді (10) і три дослідження з економічного оцінювання – у США (11), Колумбії (12) та Великобританії (13), а також Кокранівський огляд, проведений у 2012 р. (14). У межах кожного з цих клінічних досліджень порівнювали різні методи скринінгу: визначення рівнів АФП кожні 6 міс порівняно з відсутністю втручань (3); проведення УЗД та визначення рівнів АФП кожні 6 міс порівняно з визначенням рівнів АФП кожні 6 міс (10); проведення УЗД та

визначення рівнів АФП кожні 6 міс порівняно з відсутністю втручань (2); проведення УЗД та визначення рівнів АФП кожні ≤ 6 міс порівняно з проведенням УЗД та визначенням рівнів АФП кожні > 6 міс (8). Загалом було проведено обмежену кількість досліджень з порівнянь для кожного методу скринінгу, й до жодного з них не було включено дітей, вагітних жінок або осіб з коінфекцією ВГВ/ВІЛ. Більшість учасників досліджень були чоловіками. Загальну якість доказових даних визначили як низьку або дуже низьку.

Підходи до скринінгу на ГЦК. За виявленими даними відзначено вплив на показники смертності від ГЦК при застосуванні методу УЗД та визначення рівнів АФП кожні 6 міс порівняно з відсутністю втручань (ВР 0,57; 95% ДІ: 0,37–0,89) або методу УЗД та визначення рівнів АФП кожні ≤ 6 міс порівняно з > 6 міс (ВР 0,63; 95% ДІ: 0,40–0,98), але такий вплив не відзначено при порівнянні визначення рівнів АФП кожні 6 міс та відсутності втручань. Крім того, показники 5-річної виживаності свідчать про доцільність проведення скринінгу кожні 6 міс порівняно з відсутністю втручань (31,4 проти 23,3%; $p=0,026$). Хоча статистично значущої різниці щодо кількості виявлених нових випадків ГЦК не було, спостерігали більш ранню діагностику ГЦК – на ранній стадії та з пухлинами меншого розміру (діаметром < 3 або < 5 см) – при застосуванні скринінгу з використанням методу УЗД та визначенням рівнів АФП кожні 6 міс (ВР 11,2; 95% ДІ: 6,73–18,72) або кожні > 6 міс (ВР 2,13; 95% ДІ: 1,42–3,18), а також при використанні лише визначення рівнів АФП кожні 6 міс порівняно з відсутністю втручань. За даними обсерваційного дослідження також відзначено, що скринінг на АФП кожні 6 міс є ефективним методом виявлення більшості пухлин ГЦК на резектабельній стадії, що значною мірою сприяє підвищенню показників виживаності (15) порівняно з відсутністю втручань. За даними систематичного огляду, опублікованого після завершення цього огляду (16), було виявлено два додаткових обсерваційних дослідження (17, 18) – в одному порівнювали УЗД та скринінг на АФП з відсутністю втручань (17), а в іншому – УЗД та відсутність скринінгу (18). В обох дослідженнях відзначено загальну перевагу застосування скринінгу з огляду на вплив щодо показників виживаності порівняно з відсутністю скринінгу, що відповідає висновкам основного огляду. З трьох досліджень щодо економічного оцінювання (11–13) у двох було виявлено, що скринінг кожні 6 міс із визначенням як рівня АФП, так і проведенням УЗД, є найбільш економічно ефективною стратегією (12, 13). За даними третього дослідження, що проводили у сільській місцевості на Алясці, застосування УЗД в осіб з підвищеним рівнем АФП буде менш витратним та більш економічно ефективним порівняно з проведенням УЗД кожні 6 міс в усіх пацієнтів (11).

Особи, що потребують скринінгу на ГЦК. Основні доказові дані щодо факторів ризику (або комбінацій цих факторів), характерних для розвитку ГЦК (див. розділ 5, таблицю 5.1), було отримано з дослідження великої популяційної когорти REVEAL-HBV, проведеного у Тайвані (19–23), а також декількох інших проспективних (24–28) та ретроспективних

когортних досліджень (29–31), досліджень серед пацієнтів з коінфекцією ВГВ/ВІЛ (32) та одного систематичного огляду (33). За даними цих досліджень, до найважливіших факторів ризику розвитку ГЦК відносять цироз печінки, HBeAg-позитивний статус, постійно високі показники ДНК ВГВ, наявність ГЦК у сімейному анамнезі, вік >40 років (як непрямий маркер, що відображає тривалість інфекції та ступінь акумульованого ушкодження печінки), показники АЛТ>45 ОД/л, а також наявність коінфекції ВІЛ та ВГС. Порівняно з групами осіб віком до 40 років, у когорті REVEAL в осіб віком 40–49 років ВР ГЦК становив 3,6 (2,0–6,4), в осіб 50–59 років – 5,1 (2,0–8,9) та в осіб віком старше 60 років – 8,3 (4,6–15,0); в HBeAg-позитивних осіб ВР ГЦК становив 4,3 (3,2–5,9) (див. розділ 5, таблицю 5.1) (22). Крім того, відзначено послідовне та лінійне зростання частоти виникнення ГЦК в осіб з вихідним рівнем ДНК ВГВ>10 000 копій/мл (2000 МО/мл) незалежно від наявності цирозу печінки. Особи з наявністю ГЦК у сімейному анамнезі мають втричі вищий ризик, він ще підвищується у HBeAg-позитивних осіб (коефіцієнт ризику (КР) 45,52; 95% ДІ: 22,9–90,6) (таблиця 9.2) (22). До інших факторів, пов'язаних з підвищеним ризиком розвитку ГЦК, слід віднести етнічну приналежність (вищий ризик розвитку ГЦК у людей африканського або азіатського походження), тривалість інфекції (вищий ризик в осіб з інфекцією, набутою у перинатальному/неонатальному періоді та дитячому віці), наявність генотипу С та мутацій основного промоутера (core promoter mutants), а також куріння, зловживання алкоголем та наявність цукрового діабету в анамнезі.

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

Таблиця 9.2. Сукупна захворюваність на ГЦК залежно від її наявності у сімейному анамнезі, вихідного рівня ДНК ВГВ та HBeAg-статусу (22)

	Сукупна захворюваність (%)	Скоригований КР (95% ДІ)
Відсутність ГЦК у сімейному анамнезі	7,5	Референтні значення
Наявність ГЦК у сімейному анамнезі	15,8	2,46 (1,63–3,72)
Відсутність ГЦК у сімейному анамнезі,	2,5	Референтні значення

	Сукупна захворюваність (%)	Скоригований КР (95% ДІ)
ДНК ВГВ<10 000 копій/мл		
НВеАg-позитивний статус, наявність ГЦК у сімейному анамнезі	40,0	45,52 (22,86–90,63)
НВеАg-позитивний статус, відсутність ГЦК у сімейному анамнезі	19,1	13,91 (9,31–20,77)
НВеАg-негативний статус, наявність ГЦК у сімейному анамнезі, ДНК ВГВ>10 000 копій/мл	17,6	9,90 (4,52–21,37)
НВеАg-негативний статус, відсутність ГЦК у сімейному анамнезі, ДНК ВГВ>10 000 копій/мл	10,3	4,43 (3,02–6,50)
НВеАg-негативний статус, наявність ГЦК у сімейному анамнезі, ДНК ВГВ<10 000 копій/мл	5,4	Незначний

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

9.3.3. Обґрунтування рекомендацій

Баланс переваг та ризиків

Підходи до скринінгу. Загалом дані РКД та досліджень з економічного оцінювання свідчать про переваги поєднання при проведенні моніторингу методів УЗД та визначення рівнів АФП приблизно кожні 6 міс порівняно з відсутністю моніторингу для виявлення ГЦК на ранніх стадіях, що призводить до покращення загальних показників виживаності внаслідок більш раннього початку потенційно ефективних методів лікування. Група з розробки настанов також вважає, що загальні переваги проведення скринінгу в осіб з ХГВ, що мають високий ризик виникнення ГЦК, переважають над потенційним ризиком. В осіб з ХГВ розвиток ГЦК відзначають у середньому або пізньому дорослому віці, а смертність від ГЦК призводить до виснаження медичних ресурсів та нанесення шкоди виробничій діяльності у КНСД, де поширена інфекція ВГВ. ГЦК зазвичай має «тихий» перебіг, поки не з'являються симптоми (зазвичай, коли пухлина велика, діаметром понад 10 см), а в осіб з розвинутою стадією, наявністю симптоматичних пухлин та печінковою недостатністю прогноз надзвичайно поганий. Додаткові переваги впровадження планового моніторингу щодо ГЦК поряд із стандартним моніторингом прогресування захворювання полягають у тому, що це надає додаткову можливість виявлення цирозу печінки й призначення противірусної терапії для запобігання прогресуванню до ГЦК або печінкової недостатності (див. розділ 9.1). Проте Група з розробки настанов визнала, що

спостереження буде ефективним для покращення показників виживаності лише у тому випадку, якщо КНСД також впровадять стратегії лікування ГЦК невеликого розміру (наприклад, метод абляції, впорскування спирту, гемоемболізація або резекція), а також застосування протівірусної терапії та ведення ускладнень вираженого захворювання печінки. На сьогодні у КНСД дуже обмежений доступ до таких втручань. Протівірусна терапія знижує ризик розвитку ГЦК (37) та має позитивні наслідки навіть в осіб з ГЦК, включаючи зниження ризику виникнення рецидиву після лікування ГЦК, зменшення некротичного запалення та зниження ризику декомпенсації печінки.

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

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

Використання ресурсів та впровадження рекомендацій

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

щодо використання та професійної інтерпретації ультразвукової візуалізації при виявленні ГЦК малих розмірів.

Прогабини у наукових дослідженнях

- Вивчення природного перебігу та визначення факторів ризику (включаючи вік) й порогових значень для виявлення ГЦК в африканських популяціях шляхом проведення проспективних когортних досліджень у країнах Африки на південь від Сахари.
- Проведення додаткових РКД щодо безпосереднього порівняння різних стратегій нагляду за ГЦК, особливо у країнах Африки на південь від Сахари.
- Оцінювання недорогих стратегій лікування, включаючи впорскування спирту при ГЦК малих розмірів, у КНСД.
- Оцінювання впливу терапії НА на показники виживаності без рецидиву пухлин після резекції або абляції ГЦК малих розмірів.

10. РЕКОМЕНДАЦІЇ НАЯВНИХ НАСТАНОВ ВООЗ: ПРОФІЛАКТИКА

10.1. Вакцинація немовлят і новонароджених від гепатиту В

Наявні рекомендації для немовлят і новонароджених (1)

Усі діти повинні отримати першу дозу вакцини від гепатиту В якомога швидше після народження, краще протягом 24 год^а, з подальшим введенням ще двох або трьох доз.

Примітка. ^аУ країнах з високою ендемічністю захворювання та шляхами передачі ВГВ переважно від матері до дитини при народженні або від дитини до дитини у ранньому дитинстві введення першої дози при народженні є особливо важливим, але навіть у країнах із середнім або низьким рівнем ендемічності значна частина випадків інфікування відбувається шляхом ранньої передачі.

Первинна вакцинація від гепатиту В (1)

Турова імунізація від гепатиту В зазвичай складається з трьох доз вакцини (тобто однієї моновалентної дози при народженні з подальшим введенням двох моновалентних або комбінованих доз вакцини). Проте інколи можливе введення чотирьох доз (наприклад, однієї моновалентної дози при народженні, а за нею – трьох моновалентних або комбінованих доз) згідно з графіками національних програм планової імунізації. Для дітей старшого віку та дорослих застосовується турова вакцинація з трьох доз із дотриманням відповідних інтервалів.

У країнах з високою ендемічністю захворювання та шляхами передачі ВГВ переважно від матері до дитини при народженні або від дитини до дитини у ранньому дитинстві вкрай важливим є введення першої дози при народженні. У країнах з великою часткою HBsAg- та HBeAg-позитивних матерів виключення з календаря щеплень дози вакцини від ВГВ, що вводиться при народженні, може призвести до наявності великої кількості дітей (до 90%), народжених від цих матерів, які вже матимуть ХГВ до першого запланованого щеплення у віці 4–8 тижнів. Після введення дози при народженні первинне турове щеплення треба завершити введенням наступних двох або трьох доз.

Здебільшого прийнятним вважається один з двох наступних варіантів: 1) турове щеплення від гепатиту В із введенням трьох доз, коли першу дозу (моновалентну) вводять при народженні, а другу та третю (моновалентну або комбіновану вакцину) – одночасно з першою та третьою дозами від кашлюка–дифтерії–правця (КДП); 2) турове щеплення від гепатиту В із введенням чотирьох доз, коли за введенням моновалентної дози при народженні застосовують три моновалентні або комбіновані дози вакцини, які зазвичай вводять разом з іншими дитячими вакцинами згідно з календарем щеплень. Комбіновані вакцини, що включають щеплення від ВГВ, широко використовують у межах Розширеної програми з імунізації/національних програм імунізації, але при народженні можна використовувати лише моновалентну вакцину від ВГВ.

**Вставка 10.1. Програмні заходи з підвищення рівня охоплення
щепленням проти гепатиту В при народженні
(протягом 24 год після народження) (2, 3)**

1. Збільшення кількості немовлят, що народжуються у медичних закладах або за участі кваліфікованого медичного персоналу, для підвищення рівня охоплення щепленням при народженні.
2. Встановлення координації між службами з імунізації та закладами охорони здоров'я матерів для забезпечення наявності вакцини за місцем пологів або відразу після народження.
3. Розширення систем управління вакцинами та впровадження інноваційних послуг аутріч для забезпечення вакцинації у випадках проведення пологів у домашніх умовах.
4. Розробка нової термостабільної та стійкої до заморожування вакцини проти гепатиту В.
5. Пропаганда серед батьків та тренінги для надавачів послуг з підвищення рівня обізнаності щодо важливості щеплення від гепатиту В протягом 24 год після народження.
6. Наявність вакцини від гепатиту В (не в комбінації з іншими вакцинами для щеплення дітей) для можливості введення окремої дози при народженні.
7. Введення вакцини від гепатиту В протягом 24 год після народження має бути показником ефективності всіх програм щеплення, а системи звітності та моніторингу треба посилити для покращення якості даних щодо проведення щеплення при народженні.

Пасивна імунізація від гепатиту В за допомогою специфічного імуноглобуліну проти гепатиту В (HBIG). Введення HBIG надає тимчасовий імунітет у межах постконтактної профілактики. Профілактика за допомогою HBIG у поєднанні зі щепленням від ВГВ може бути корисним для немовлят, народжених HBsAg-позитивними матерями, особливо якщо вони також є HBeAg-позитивними. Для доношених немовлят, народжених HBsAg-позитивними матерями, які також є HBeAg-негативними, захист від набутої перинатальним шляхом інфекції, що досягається негайною вакцинацією від ВГВ (введеної протягом 24 год), може значно не покращуватися за рахунок додавання HBIG.

Стратегії турового щеплення від гепатиту В (1)

У країнах із середньою або низькою ендемічністю може спостерігатися істотна поширеність гострої та хронічної інфекції, набутої дітьми старшого віку, підлітками та дорослими, багато з яких, можливо, народилися до введення загальної вакцинації. У цих країнах впровадження планового щеплення немовлят призведе до зростання популяційного імунітету до інфекції ВГВ, що згодом запобігатиме передачі серед усіх вікових груп.

Проте для прискорення формування популяційного імунітету та швидшого зниження рівня захворюваності на гострий гепатит В може знадобитись впровадження тимчасових стратегій турової вакцинації, спрямованих на невакциноване населення старших вікових груп.

Можливими цільовими групами турової вакцинації є особи певних вікових груп (наприклад, молоді підлітки) та особи з груп ризику набуття інфекції ВГВ. Впровадження моніторингу щодо гострого гепатиту В та проведення досліджень з виявлення домінуючого серологічного типу HBsAg при ХГВ можуть допомогти у визначенні груп найвищого ризику інфікування (наприклад, медичні працівники, мандрівники з країн, де поширена інфекція ВГВ, ЛВНІ, ЧСЧ та особи з численними статевими партнерами). Вакцинація та інші профілактичні заходи можуть бути спрямовані на ці групи населення.

10.2. Профілактика передачі вірусу гепатиту В від матері до дитини за допомогою противірусної терапії

(див. також розділ 5; розділ 6; розділ 11)

Рекомендації

Противірусна терапія

Для всіх вагітних жінок з моноінфекцією ВГВ показання до лікування є подібними до таких в інших дорослих^a, а рекомендованим препаратом є тенофовір^b. Рекомендації щодо планового застосування противірусної терапії для запобігання передачі ВГВ від матері до дитини відсутні.

Наявні рекомендації для ВІЛ-інфікованих вагітних жінок та жінок, що годують грудьми¹⁹

У ВІЛ-інфікованих вагітних жінок і жінок, що годують грудьми (включаючи вагітних у першому триместрі вагітності та жінок дітородного віку), рекомендовано проведення терапії із застосуванням комбінації з фіксованим дозуванням тенофовір+ламівудин (або емтрицитабін)+ефавіренц як АРТ першого ряду. Ця рекомендація стосується як випадків надання довічної терапії, так і випадків проведення АРТ для ППМД з подальшим її припиненням (*наполеглива рекомендація, якість доказових даних від низької до помірної*).

Примітка. ^aДив. також розділ 5.

^bДив. також розділ 6.

10.2.1. Передумови

У районах з високою ендемічністю ВГВ найчастіше передається від матері до дитини при народженні через контакт з материнською кров'ю та виділеннями під час пологів або від дитини до дитини у ранньому дитинстві (5). У районах з низькою ендемічністю перинатальна або рання передача ВГВ

¹⁹ Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva, World Health Organization. 2013.

може бути причиною понад третини випадків хронічної інфекції (6). Інфікування на початку життя також асоційоване з вищим ризиком набуття хронічної (довічної) інфекції (7). Тому важливим є виявлення інфекції та впровадження найефективніших заходів запобігання передачі ВГВ від матері до дитини. Рекомендована на сьогодні стратегія зниження перинатальної передачі від матері до дитини або горизонтальної передачі залежить від введення вакцини від гепатиту В, а в деяких країнах – одночасного введення HBIG, тоді як стратегії щодо скринінгу та профілактики, які в результаті отримують діти, відрізняються у різних країнах (8) (див. також розділ 10.1). Щеплення від гепатиту В вважається безпечним та ефективним, запобігаючи передачі у 80–95% випадків (9, 10). Внутрішньоутробна передача трапляється відносно нечасто та не є основним способом передачі ВГВ від матері до дитини, хоча це може статися при витіканні навколоплідних вод при загрозі передчасних пологів (11). Частина немовлят, народжених HBsAg-позитивними матерями, набуває гепатит В, незважаючи на щеплення від ВГВ та/або профілактику HBIG. Показники ризику передачі, незважаючи на щеплення від ВГВ та HBIG, варіюються, але пов'язані з рівнями ДНК ВГВ у крові матері. Дуже високий рівень ДНК ВГВ у матері зазвичай спостерігають у HBeAg-позитивних жінок; це призводить до 10% або вищого ризику передачі, незважаючи на профілактику HBIG та вакцинацію (11–14).

У ВІЛ-інфікованих вагітних жінок завдяки АРТ, розпочатої під час вагітності, ризик передачі ВІЛ від матері до дитини може бути істотно знижено під час вагітності, переймів та пологів, а також грудного вигодовування, – до 1–2% (15). Рекомендовані ВООЗ схеми, що містять тенофовір, також є високоефективними проти інфекції ВГВ. Невеликий, але зростаючий, обсяг даних свідчить про те, що лікування матерів із застосуванням НА у третьому триместрі вагітності на додаток до щеплення та HBIG для дитини може також зменшити ризик передачі ВГВ немовляті. Це може допомогти у вирішенні проблеми неналежного дотримання календаря щеплень немовлят, й особливо необхідності введення початкової дози вакцини (з HBIG або без нього) немовлятам, народженим матерями з високим рівнем ДНК ВГВ. Хоча деякі країни прийняли стратегію лікування вагітних матерів з високим рівнем ДНК ВГВ, зокрема в Азії, ламівудином, телбівудином або тенофовіром, ефективність додаткового лікування матерів протівірусними препаратами у третьому триместрі вагітності остаточно не з'ясована. Таке лікування проводять протягом обмеженого періоду для зниження ризику інфікування дитини. Якщо жінка потребує лікування, виходячи з її клінічного стану, то терапію продовжують на весь термін вагітності. Ламівудин є найбільш вивченим серед препаратів, активних проти ВІЛ і ВГВ; також наявною є значна кількість даних щодо жінок, які отримували тенофовір у складі схеми АРТ.

10.2.2. Короткий огляд доказової бази

Завдання. Метою проведення огляду доказової бази (див. веб-додаток 2, Систематичний огляд 10) було оцінювання клінічних та економічних доказів ефективності протівірусної терапії у третьому триместрі вагітності (визначено як 27–40-й тижні вагітності) для зниження передачі ВГВ-інфекції від матері до дитини та визначення найефективніших схем терапії (тенофовір, ламівудин, телбівудин, емтрицитабін+тенофовір/тенофовір+емтрицитабін, ентекавір, адефовір) шляхом їх співставлення (монотерапії або комбінованої терапії), порівняння з групою плацебо або відсутністю втручань (із введенням дози вакцини при народженні чи без щеплення). Основними результатами були: передача HBsAg, серологічний HBsAg-позитивний та HBeAg-позитивний статус новонароджених і немовлят (0–9 та 9–15 міс відповідно); наявність ДНК ВГВ; вроджені вади; побічні реакції (в матері або дитини); резистентність до протівірусних препаратів; економічна ефективність.

Загалом було виявлено 35 досліджень (12, 16–54): 12 РКД, 19 обсерваційних досліджень та два систематичні огляди (53, 54), в яких оцінювали використання телбівудину або ламівудину порівняно з відсутністю лікування, 4 дослідження з економічного оцінювання (47–50). Окремі дослідження щодо осіб з коінфекцією ВІЛ не проводили. Більшість досліджень передбачали щеплення новонароджених від гепатиту В та HBIG.

За виявленими даними, лікування матері ламівудином або телбівудином протягом третього триместру вагітності може бути клінічно ефективним та економічно виправданим за рахунок зниження вертикальної передачі інфекції гепатиту В порівняно з групами, що не отримували лікування, або групами плацебо. Проте лише за одним результатом – наявністю ДНК ВГВ у новонароджених (що є менш надійним показником передачі від матері до дитини, ніж позитивний серологічний статус HBsAg) – оцінювання за системою GRADE на основі аналізу РКД ламівудину підтвердило цей висновок зі статистично значущою перевагою на користь лікування ламівудином порівняно з відсутністю втручань або плацебо (BP 0,25; 95% ДІ: 0,16–0,37). Дані досліджень поза РКД також свідчать на користь цього висновку (BP 0,03; 95% ДІ: 0,00–0,46), виходячи з середньої оцінки за системою GRADE. Аналогічні статистично значущі результати відзначено при застосуванні телбівудину порівняно з відсутністю втручань або з групою плацебо на основі семи досліджень поза РКД. Також відзначено інші результати, асоційовані зі статистично значущими відмінностями на користь застосування ламівудину та телбівудину, але з низькою оцінкою за системою GRADE: позитивність новонародженого на ДНК ВГВ та наявність HBsAg у новонароджених і немовлят. Після проведення огляду було виявлено ще одне велике дослідження, в якому було відзначено зниження передачі ВГВ та HBsAg-позитивності у дітей, народжених HBsAg-позитивними матерями, які отримували лікування телбівудином і ламівудином, на 2,2% (95% ДІ: 0,6–3,8%) проти 7,6% (95% ДІ: 4,9–10,3%) у групі без лікування станом на 52-й тиждень (55).

Економічна ефективність. Загалом було проведено чотири дослідження з економічного оцінювання (три – у США та одне – у Тайвані), в яких порівнювали застосування ламівудину проти відсутності противірусної терапії, застосуванням HBIG та двома іншими схемами противірусної терапії (47–50). За даними всіх досліджень, поєднання профілактики матері та неонатальної профілактики не призводить до економії витрат і не є економічно ефективним порівняно з самою лише неонатальною профілактикою для запобігання вертикальній передачі гепатиту В.

Безпечність при вагітності. Потенційним занепокоєнням щодо безпечності противірусних препаратів, включаючи тенофовір, є ризик виникнення вроджених вад. Було проведено систематичний огляд (56) з оцінювання токсичності тенофовіру для плоду під час вагітності. За даними огляду Реєстру вагітностей при застосуванні АРВ-препаратів, загальна поширеність вроджених вад розвитку при застосуванні тенофовіру у першому триместрі становила 2,4% у 1612 живонароджених та не відрізнялася від загальних показників у США (57). За даними обмеженої кількості досліджень не відзначено різниці розвитку плоду серед дітей, які піддавалися або не піддавалися впливу тенофовіру (58, 59). Тенофовір має обмежене проникнення до грудного молока, що обмежує потенційну токсичність для немовляти на грудному вигодовуванні.

10.2.3. Обґрунтування рекомендацій

Баланс переваг та ризиків

Група з розробки настанов визнала, що найважливішою стратегією запобігання передачі ВГВ від матері до дитини є введення першої дози вакцини від гепатиту В якомога швидше після народження, за можливості, протягом 24 год, відповідно до наявних рекомендацій SAGE BOOЗ (1). Вакцинація від гепатиту В вважається безпечною й ефективною та запобігає передачі у 80–95% випадків (1). Національні стратегії запобігання перинатальній передачі повинні включати введення вакцини від гепатиту В при народженні із забезпеченням високого рівня охоплення завдяки впровадженню комбінованого підходу до надання допомоги при народженні матері та дитині кваліфікованими медичними працівниками, які можуть провести вакцинацію, та інноваційних послуг аутріч для забезпечення вакцинації у випадках проведення пологів у домашніх умовах (див. також вставку 10.1). Крім того, наявність вакцини від ВГВ (не в комбінації з іншими вакцинами для дітей) в усіх країнах є вирішальним фактором стратегії введення дози при народженні. Профілактика HBIG у поєднанні з вакцинацією від ВГВ може надати додаткові переваги для немовлят, народжених у HBsAg-позитивних матерів, особливо, якщо вони також є HBeAg-позитивними, але через наявність певних перешкод, пов'язаних з постачанням, занепокоєнням щодо безпечності та вартістю, може бути неможливою у більшості країн.

Група з розробки настанов також визнала, що частка немовлят, народжених матерями з дуже високою концентрацією ДНК ВГВ, зазнають інфікування гепатитом В, незважаючи на вакцинацію від ВГВ та/або профілактику HBIG, тому було проведено розгляд наявної доказової бази щодо додаткової користі противірусної терапії. Група з розробки настанов не надала офіційної рекомендації через обмежену на сьогодні доказову базу з даними низької якості щодо визначення потенційної шкоди застосування противірусних препаратів під час вагітності, відсутність консенсусу щодо програмних наслідків стратегії більш ширшого застосування противірусних препаратів під час вагітності, враховуючи дуже обмежений доступ до тестування на вірусне навантаження ВГВ, але тривають три дослідження (одне з них – завершене, але результати ще не опубліковано), результати яких мають бути представлені пізніше. Загалом доказова база обмежена порівнянням різних противірусних препаратів, а відповідні дані було виявлено лише для трьох різних противірусних препаратів: ламівудину, телбівудину і тенофовіру. За даними огляду, лікування матері ламівудином або телбівудином протягом третього триместру вагітності може бути клінічно ефективним та економічно виправданим за рахунок зниження рівня вертикальної передачі інфекції гепатиту В порівняно з групами, що не отримували лікування, або групами плацебо, на додаток до вакцини ВГВ та HBIG для новонародженого. Проте щодо ламівудину було виявлено лише один результат (позитивність новонародженого на ДНК ВГВ) з високим показником якості за системою GRADE, а всі результати щодо відносної ефективності телбівудину проти ламівудину оцінювали як низької якості. Крім того, хоча тенофовір вважається кращим противірусним препаратом через його високу активність, вищий бар'єр до резистентності та наявність доказових даних щодо безпечності його застосування під час вагітності (нижчий тератогенний ризик), дані щодо ефективності обмежені одним обсерваційним дослідженням, а якість доказових даних оцінюється як дуже низька. Проте дослідження тривають, а їхні результати будуть представлені пізніше.

Необхідним є проведення більш детального оцінювання декількох потенційних шкідливих наслідків застосування противірусних препаратів під час вагітності. До них належать ризик формування резистентності до препаратів для лікування ВІЛ-інфекції та гепатиту В при застосуванні менш сильнодіючих препаратів, а саме – ламівудину, телбівудину або адефовіру, у матерів з високим вірусним навантаженням ДНК ВГВ, особливо якщо тривалість терапії недостатня для зниження рівня ДНК ВГВ до низьких рівнів, а також ризик виникнення токсичності для дитини, зокрема через грудне вигодовування. HBsAg може виявлятися у грудному молоці. Протягом жодні відмінності щодо рівнів інфекції ВГВ при порівнянні дітей на грудному та штучному вигодовуванні не повідомляли (60), а грудне вигодовування не протипоказане для ВГВ-позитивних матерів. Проте недостатньо вивчено вплив на немовлят застосування НА у матері під час грудного вигодовування (61, 62). Також існує ризик загострення або післяпологового загострення у матері після припинення противірусної терапії. Наявність цирозу печінки відносно нечасто відзначають у вагітних молодшої вікової групи з хорошою функцією печінки, але є невеликий ризик

раптового зростання показників АЛТ у сироватці крові під час вагітності та у післяпологовому періоді. На щастя, смертельні випадки є рідкісним явищем (63, 64). Група з розробки настанов дійшла висновку, що основним показанням для лікування матерів протягом усього періоду вагітності має бути необхідність лікування ХГВ у матері (див. розділ 5). У жінок, які вже проходять терапію та вагітніють, лікування не потрібно припиняти.

Прогалини у наукових дослідженнях

- Проведення високоякісних прямих порівняльних РКД щодо застосування препаратів серед вагітних жінок для визначення відносної ефективності різних противірусних схем разом з HBIG у зниженні передачі ВГВ від матері до дитини та встановлення оптимальних порогових значень ДНК ВГВ для початку противірусної терапії.

- Визначення ризику загострення або післяпологового загострення у матері після припинення противірусної терапії, а також встановлення оптимальної тривалості продовження терапії у післяпологовому періоді (4 тижні або 12 тижнів).

- Підтвердження безпечності впливу різних схем терапії НА під час вагітності та грудного вигодовування за допомогою додаткових програм спостереження, особливо у КНСД.

10.3. Профілактика щодо передачі гепатиту В та заходи щодо сповільнення прогресування захворювання в осіб з хронічним гепатитом В

Вставка 10.2. Профілактика передачі гепатиту В та заходи щодо сповільнення прогресування захворювання в осіб з ХГВ

(див. також розділ 5, вставку 5.1)

Особи з ХГВ повинні отримувати консультування щодо супутніх факторів, які можуть прискорити прогресування захворювання (наприклад, вживання алкоголю), ризиків та способів передачі, а також необхідності тривалого спостереження.

1. Загальні заходи щодо зниження передачі ВГВ

HBsAg-позитивні особи мають: дотримуватись правильного та послідовного використання презервативів під час статевого акту, якщо партнер не має імунітету до ВГВ та не проходив вакцинацію; уникати спільного використання бритв, зубних щіток або інших засобів особистої гігієни; не ставати донором крові, органів або сперми; дотримуватися стандартних загальних запобіжних заходів у випадках відкритих порізів або кровотечі.

2. Вакцинація від ВГВ осіб, з якими існують побутові та сексуальні контакти (1)

Люди, що проживають разом або мають статеві контакти з особами із ХГВ, зазнають підвищеного ризику інфікування ВГВ та повинні пройти вакцинацію, якщо у них відсутні HBsAg, наявні анти-HBs та IgG анти-HBs. Графіки дозування залежатимуть від типу вакцини, віку при введенні, необхідності швидкої імунізації та попередньої відсутності відповіді на

вакцинацію від ВГВ. Також доступними є комбіновані вакцини від гепатитів А та В. Хоча приблизно у 10% здорових дорослих не формується анти-HBs-відповідь (≥ 10 мМО/мл) за первинної схеми імунізації, проводити аналіз на анти-HBs після вакцинації не рекомендовано жодними настановами. Проте у деяких групах, а саме – медичних працівників або сексуальних партнерів HBsAg-позитивних осіб, бажано проводити тест на анти-HBs після вакцинації, та, за відсутності відповіді, слід провести повторну турову вакцинацію, що складається з трьох доз (з інтервалом в один місяць). Це призводить до вироблення антитіл у 44–100% осіб. Осіб з відсутністю анти-HBs через 1–2 міс після повторної вакцинації можна направити на ще одну вакцинацію (на 0-му, 1-му та 2-му місяцях із бустер-дозою на 6-му місяці) з подвоєною від стандартної дозою вакцини (1).

3. Зменшення рівня споживання алкоголю для зниження прогресування захворювання (65)

Значне споживання алкоголю (>20 г на добу у жінок та >30 г на добу у чоловіків) може прискорити прогресування цирозу печінки, пов'язаного з ВГВ та ВГС. У Настановах ВООЗ щодо скринінгу, догляду та лікування осіб з інфекцією гепатиту С 2014 р. (65) було рекомендовано проводити коротке оцінювання рівня споживання алкоголю в усіх осіб з ВГС, після чого пропонувати поведінкові втручання зі зниження рівня споживання алкоголю особам з середнім або високим рівнем споживання алкоголю. Ця рекомендація ґрунтувалася на даних систематичного огляду щодо осіб з гепатитом С і дослідженнях серед пацієнтів з ХГВ. Таким чином, аналогічний підхід можна застосувати до осіб з ХГВ.

Скринінг-тест ВООЗ на алкоголь, паління й вживання наркотиків (ASSIST ВООЗ) вважається основою для розробки заходів для виявлення та зниження рівня споживання алкоголю, оскільки він базується на доказових даних, пропонує стандартизований підхід та спрямований на первинний рівень надання медичної допомоги (66). Пакет ASSIST містить інструменти для визначення рівня споживання алкоголю та інших речовин, а також інструкції щодо проведення коротких консультацій.

10.4. Профілактика щодо передачі гепатиту В та С у медичних закладах (67–69)

Рекомендації ВООЗ щодо профілактики інфекції ВГВ у медичних закладах*

- Гігієна рук, включаючи хірургічну підготовку рук, миття рук та використання рукавичок.
- Безпечне поводження з гострими предметами і відходами та їх належна утилізація.
- Безпечне очищення обладнання.
- Тестування донорської крові.
- Покращення доступу до безпечної крові.
- Навчання медичного персоналу.

Примітка. *Нижче наведено додаткові загальні рекомендації щодо постконтактної профілактики ВГВ після ушкодження голкою/сексуального контакту/контакту через слизову оболонку або крізь шкіру (укус).

- Рани треба промити водою з милом, а слизові оболонки омити водою.
- Особа-джерело має бути обстежена на антитіла до HBsAg, BII і ВГС.
- В особи, що зазнала впливу, треба провести тестування на HBsAg, анти-HBs та анти-HBc IgG для визначення, чи є така особа інфікованою, чи вона має/не має імунітету до гепатиту В.
- Якщо джерелом є HBsAg-позитивна особа або особа з невідомим HBsAg-статусом, необхідно внутрішньом'язово ввести HBIg (0,06 мл/кг або 500 МО) та почати активну вакцинацію (0-й, 1-й та 2-й місяці) за умови відсутності імунітету в людини, що зазнала впливу. HBIg та вакцину треба вводити у різних місцях ін'єкцій. HBIg повторюють через один місяць, якщо контактна особа є HBeAg-позитивною з високим рівнем ДНК ВГВ або якщо ця інформація не відома. Якщо особа, що зазнала впливу, має відому відсутність відповіді на вакцинацію від ВГВ, треба призначити дві дози HBIg з інтервалом в один місяць.
- Тестування на анти-HBs треба проводити через 1–2 міс після вакцинації.

Безпечність ін'єкцій у медичних закладах

Загалом у світі, й особливо – у КНСД, проведення ін'єкцій включає численні небезпечні практики (яких можна уникнути), що призводять до масової передачі вірусів через кров серед пацієнтів, медичних працівників та загального населення. Небезпечні практики включають наступні поширені та ризиковані дії (але не обмежуються ними).

1. Повторне використання обладнання для ін'єкцій більше ніж в однієї людини, включаючи повторне занурення обладнання для ін'єкцій у багатодозові флакони, повторне використання циліндрів шприців або всього шприца, неналежне очищення та інші небезпечні практики.

2. Випадкові уколи голками серед медичних працівників, можливі під час проведення ін'єкції або після, включаючи повторне надягання наконечників на заражені голки й контакт з інфікованими гострими предметами до та після утилізації.

3. Надмірне використання ін'єкційних форм препаратів, якщо наявними є рекомендовані для терапії першого ряду препарати у пероральній формі.

4. Небезпечне поводження з гострими відходами, що піддає медичних працівників, працівників сфери утилізації відходів та населення загалом великому ризику. Небезпечне управління гострими відходами включає неповне спалювання, утилізацію у відкритих ямах або на звалищах, залишення використаного обладнання для ін'єкцій у лікарняній білизні й інші практики, які не забезпечують належної утилізації інфікованих гострих відходів.

Наступні настанови ВООЗ включатимуть рекомендації щодо використання шприців із функцією безпеки для внутрішньом'язових, внутрішньошкірних та підшкірних ін'єкцій у лікувальних закладах (www.who.int/injection_safety/en). Ці рекомендації допоможуть запобігти повторному використанню шприців у пацієнтів та зменшити частоту ушкоджень голкою серед медичних працівників, що контактують з ін'єкційним обладнанням. Вони доповняють матеріали ВООЗ щодо наявних

найкращих практик, безпечних засобів для проведення ін'єкцій та пов'язаних з цим процедур, опубліковані у 2010 р. (69), в яких наголошено на важливості постачання достатньої кількості шприців гарантованої якості та відповідної кількості безпечних контейнерів.

10.5. Профілактика щодо передачі гепатитів В та С статевим шляхом серед людей, які вживають наркотики ін'єкційно (66, 70, 71)

Передача інфекції через спільне використання обладнання для ін'єкцій серед ЛВНІ є розповсюдженим шляхом передачі ВГВ та ВГС у деяких країнах, тому зменшення цього ризику передачі є важливим компонентом догляду. Поточні рекомендації ВООЗ визначають комплексний пакет зі зменшення шкоди, що включає дев'ять заходів, розроблених спеціально для ЛВНІ (70). Скринінг і тестування на супутні захворювання у ЛВНІ є вирішальним фактором при розробленні планів лікування (взаємодія медичних препаратів, врахування потенційної гепатотоксичності тощо).

Рекомендації

Комплексний пакет заходів ВООЗ/UNODC/UNAIDS з профілактики, лікування та догляду щодо ВІЛ серед ЛВНІ (70)

1. Програми обміну голок та шприців.
2. Замісна підтримувальна терапія та інші способи лікування наркотичної залежності.
3. Тестування та консультування щодо ВІЛ.
4. АРТ.
5. Профілактика та лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом.
6. Програми із забезпечення презервативами для ЛВНІ та їхніх сексуальних партнерів.
7. Надання інформації, навчання та консультування для ЛВНІ та їхніх сексуальних партнерів.
8. Вакцинація, діагностика та лікування вірусного гепатиту.
9. Профілактика, діагностика та лікування ТБ.

Рекомендації ВООЗ щодо профілактики інфекції ВГВ та ВГС серед ЛВНІ (71)

- Пропонування ЛВНІ схеми швидкої вакцинації від гепатиту В.
- Заохочення ЛВНІ до повного проходження турової вакцинації від гепатиту В та підвищення рівня користування цими послугами.
- Впровадження програм обміну голок та шприців, включаючи надання шприців з малою «мертвою зоною» для розповсюдження серед ЛВНІ.
- Проведення втручань на рівні громад для ЛВНІ з метою зниження рівня захворюваності на вірусні гепатити.

- Надання послуг замісної підтримувальної терапії для лікування опіоїдної залежності, зниження рівня ризикованої поведінки та передачі ВГС через вживання наркотиків ін'єкційним шляхом та підвищення прихильності до лікування ВГС.
- Інтеграція послуг з лікування опіоїдної залежності до медичних послуг, що надають пацієнтам з гепатитами.

**Рекомендації ВООЗ щодо запобігання передачі
інфекції ВГВ статевим шляхом (72, 73)**

- Сприяння належному та послідовному використанню презервативів.
- Плановий скринінг секс-працівників в умовах високої поширеності захворювання.
- Орієнтація на секс-працівників при впровадженні стратегій турової імунізації від ВГВ в умовах, коли імунізація немовлят ще не забезпечує повного охоплення населення.
- Комплексні заходи щодо ліквідації дискримінації та гендерного насильства, а також розширення доступу до медичних і соціальних послуг для осіб з вразливих груп населення.

11. МІРКУВАННЯ ЩОДО ВЕДЕННЯ ПЕВНИХ ГРУП НАСЕЛЕННЯ

(див. також розділ 5; розділ 6)

Комплексний підхід до подолання захворюваності на гепатити включає заходи щодо запобігання подальшій передачі гепатиту В, скринінг на ВІЛ, гепатит С і D, забезпечення вакцинації від гепатиту В, послуги із загального догляду та лікування. Також необхідним є врахування додаткових потреб особливих груп населення з ХГВ, включаючи осіб з коінфекцією ВІЛ, ВГД або ВГС, осіб з розвиненим або декомпенсованим захворюванням печінки, а також позапечінковими проявами, осіб з гострим гепатитом В, дітей та підлітків, вагітних жінок та ЛВНІ. Далі наведено короткий виклад основних міркувань щодо лікування та догляду у цих групах населення з урахуванням рекомендацій, наведених у розділах 4–10.

11.1. Коінфекції

ВГВ, ВІЛ, ВГС та ВГД мають подібні шляхи передачі. Супутнє інфікування цими вірусами зазвичай призводить до більш важкого перебігу та прогресування захворювань печінки, а також підвищення рівня поширеності цирозу печінки, ГЦК та смертності. Тому коінфікованим особам ймовірніше знадобиться лікування. Загалом необхідно виявити домінуючий вірус, що спричинив захворювання печінки, та спрямувати первинну терапію на цей вірус. Наприклад, якщо домінуючим є ВГС, треба спочатку провести лікування для досягнення кліренсу та подолання ВГС з подальшим визначенням щодо проведення лікування гепатиту В, враховуючи показники АЛТ та рівень ДНК ВГВ.

11.1.1. Коінфекція ВГВ/ВІЛ

(див. також розділ 3.9; розділ 5.2, «Коінфекція ВГВ/ВІЛ»; розділ 6.2, «Інші популяції»; розділ 9.2.2; розділ 10.2.1)

Доведено, що коінфекція ВІЛ завдає глибокого впливу на практично кожен аспект природного перебігу інфекції ВГВ та сприяє швидшому прогресуванню до цирозу печінки та ГЦК, призводячи до вищих показників смертності через причини, пов'язані з печінкою, а також знижує рівень відповіді на лікування порівняно з особами без коінфекції ВІЛ (1–7). Інші ускладнення, пов'язані з коінфекцією, включають виникнення перехресної резистентності між лікарськими засобами для лікування ВІЛ та ВГВ (8, 9), підвищення рівня ушкодження печінки через безпосередню гепатотоксичність (10, 11) або імунореактивний гепатит, пов'язані з АРТ, підвищення показників АЛТ і навіть виникнення фульмінантного гепатиту, якщо АРТ належним чином не забезпечує лікування інфекції ВІЛ та ВГВ (12–14).

Скринінг та вакцинація від ВГВ (див. також розділ 10.1, «Стратегії турового щеплення від гепатиту В»). Ризик інфікування ВГВ у ВІЛ-інфікованих дорослих може бути вищим, тому під час встановлення діагнозу ВІЛ слід також проводити скринінг на наявність HBsAg та анти-HBs для

виявлення осіб з ХГВ та проведення вакцинації за умови відсутності імунітету (тобто за відсутності маркера подоланої інфекції ВГВ – позитивності HBsAg й анти-HBs). Відповідь на вакцинацію від ВГВ в осіб з ВІЛ або низьким рівнем клітин CD4 є нижчою, а за даними метааналізу, проведення турової вакцинації з чотирьох подвійних (40 мкг) доз вакцини забезпечує вищий захисний титр анти-HBs, ніж застосування звичайного графіку з дозами 20 мкг (15). Плануються до видання нові рекомендації ВООЗ щодо стратегії скринінгу на гепатити В і С й оновлені рекомендації SAGE щодо вакцинації від ВГВ.

Початок АРТ в осіб з коінфекцією ВГВ/ВІЛ. У настановах ВООЗ щодо АРТ 2013 р. (16) рекомендовано починати АРТ в усіх ВІЛ-інфікованих дорослих з кількістю клітин CD4 < 500 клітин/мм³ (незалежно від стадії захворювання печінки); в усіх вагітних жінок або жінок, що годують грудьми, незалежно від кількості клітин CD4; в усіх дітей молодше 5 років незалежно від кількості клітин CD4. В осіб з ознаками важкого хронічного захворювання печінки, які мають найбільший ризик прогресування та смерті від захворювань печінки, АРТ рекомендовано розпочинати незалежно від кількості клітин CD4. Наполегливо рекомендовано починати АРТ в осіб з цирозом печінки, оскільки це може покращити показники виживаності.

Бракує достатньої кількості доказових даних та/або наявності сприятливого профілю переваг/ризиків на підтримку початку АРТ в усіх коінфікованих ВІЛ та ВГВ осіб з кількістю клітин CD4 > 500 клітин/мм³ або незалежно від кількості клітин CD4 чи клінічної стадії ВООЗ. Таким чином, в осіб без ознак важкого хронічного захворювання печінки для початку АРТ треба враховувати ті самі рекомендації, що й для інших дорослих (тобто починати АРТ при кількості клітин CD4 < 500 клітин/мм³). Впровадження подвійної терапії при ВІЛ та ВГВ спростило рекомендації щодо розширення застосування тенофовіру з емітрицитабіном або ламівудином в осіб з коінфекцією ВГВ/ВІЛ незалежно від імунологічних, вірусологічних або гістологічних міркувань.

Інші міркування. Підвищення рівня АЛТ у ВІЛ-інфікованих осіб може бути наслідком наявності опортуністичних інфекцій, пов'язаних з ВІЛ, гепатотоксичності при застосуванні АРВ-препаратів або препаратів для лікування ТБ, вживання алкоголю, кліренсу АЛТ, імуновідновлювальної терапії, формування резистентності до препаратів, реактивації після відміни терапії або вторинної інфекції ВГД, вірусом гепатиту А, ВГС або навіть вірусом гепатиту Е в ендемічних регіонах. За наявності вираженого захворювання печінки може спостерігатися підвищення рівня концентрації ефавіренцу, що підвищує ризик токсичності для центральної нервової системи. Крім того, застосування деяких АРВ-препаратів, таких як типранавір або невірапін, може призводити до підвищеного ризику виникнення гепатотоксичності, тому треба уникати їх використання в осіб з вираженим захворюванням печінки.

Рекомендації щодо початку АРТ у дорослих та підлітків, зокрема в осіб з коінфекцією ВГВ/ВІЛ (16)

Насамперед АРТ треба починати в усіх осіб з важкою або пізньою клінічною стадією ВІЛ (клінічна стадія 3 або 4 за класифікацією ВООЗ) та в осіб з кількістю клітин $CD4 \leq 350$ клітин/ mm^3 *(наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних)*.

АРТ треба починати в усіх осіб з ВІЛ-інфекцією з кількістю клітин $CD4 \leq 500$ клітин/ mm^3 незалежно від клінічної стадії за класифікацією ВООЗ *(наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних)^a*.

АРТ слід починати незалежно від клінічної стадії захворювання за класифікацією ВООЗ або кількості клітин $CD4$ в:

- осіб з ВІЛ та активною формою ТБ *(наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних)*;
- осіб, коінфікованих ВІЛ та ВГВ, з ознаками тяжкого хронічного захворювання печінки^a *(наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних)*;
- ВІЛ-інфікованих партнерів у серодискордантних парах (необхідно пропонувати АРТ для зниження передачі ВІЛ неінфікованим партнерам) *(наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних)*;
- ВІЛ-інфікованих вагітних жінок та жінок, що годують грудьми^b.

АРТ слід починати в усіх ВІЛ-інфікованих дітей віком до 5 років незалежно від кількості клітин $CD4$ та клінічної стадії захворювання за класифікацією ВООЗ:

- у дітей з діагнозом, встановленим протягом першого року життя *(наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних)*;
- у ВІЛ-інфікованих дітей віком 1–5 років *(умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*; в усіх дітей з важкою або пізньою клінічною стадією ВІЛ (клінічна стадія 3 або 4 за класифікацією ВООЗ) незалежно від кількості клітин $CD4$ *(наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних)*.

Примітка. ^aТяжке хронічне захворювання печінки включає цироз печінки та захворювання печінки кінцевої стадії, а також поділяється на захворювання компенсованої та декомпенсованої стадії. При декомпенсованому цирозі печінки відзначають розвиток клінічних ускладнень: портальної гіпертензії (асцит, спонтанного бактеріального перитоніту, кровотечі з варикозних вен, печінкової енцефалопатії), сепсису або печінкової недостатності (жовтяниця).

^bУсім ВІЛ-інфікованим вагітним жінкам та жінкам, що годують грудьми, слід пропонувати АРТ із застосуванням потрібної схеми АРВ-препаратів, яку треба продовжувати принаймні протягом періоду збереження ризику передачі від матері до дитини. Жінки, які відповідають критеріям для початку АРТ, повинні продовжувати лікування протягом усього життя *(наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних)*. З програмних та операційних причин, зокрема в умовах поширеної епідемії, усі ВІЛ-інфіковані вагітні жінки та жінки, що годують грудьми, повинні почати АРТ та продовжувати лікування довічно *(умовна рекомендація, низька якість доказових даних)*. У деяких країнах для жінок, які не відповідають критеріям для початку АРТ, можна розглянути припинення АРТ після завершення ризику передачі ВІЛ від матері до дитини *(умовна рекомендація, низька якість доказових даних)*.

Вибір схеми АРТ. У 2013 р. ВООЗ було оновлено рекомендації щодо АРТ у дорослих, підлітків, вагітних жінок та дітей (16), зокрема з коінфекцією ВІЛ/ВГВ. Рекомендовано проводити одночасне лікування осіб з коінфекцією ВІЛ/ВГВ як щодо ВІЛ, так і ВГВ, та надавати АРТ, активну проти обох вірусів для зниження ризику виникнення резистентності. Схема АРТ на основі тенофовіру є рекомендованою терапією та повинна включати тенофовір/ламівудин або тенофовір/емтрицитабін (за умови відсутності протипоказань до тенофовіру), а також третій препарат – ефавіренц – для запобігання виникнення ВІЛ-резистентних мутацій. Тенофовір доступний як комбінований препарат з ламівудином або емтрицитабіном та ефавіренцом. При застосуванні цієї стратегії лікування відзначено високі показники супресії ДНК ВГВ (90%), втрати HBeAg (46%) та втрати HBsAg (12%) у HBeAg-позитивних пацієнтів після 5 років терапії без даних на підтвердження резистентності, а також зниження прогресування до цирозу печінки (17). Істотних відмінностей щодо показників відповіді на лікування в осіб з коінфекцією ВІЛ та без неї не відзначено (18). На сьогодні відсутні дані щодо резистентності вірусу до тенофовіру *in vivo*, проте резистентні штами виявляли *in vitro*. Хоча ризик розвитку цирозу печінки у пацієнтів з коінфекцією ВГВ/ВІЛ на тривалій терапії із застосуванням тенофовіру у поєднанні з емтрицитабіном або ламівудином незначний, ризик розвитку ГЦК зберігається, але є низьким.

Слід проводити моніторинг функції нирок (та, можливо, стану кісток) принаймні раз на рік через вплив на їх метаболізм (див. розділ 9.2, таблицю 9.1). За наявності токсичності щодо нирок, пов'язаної із застосуванням тенофовіру, слід скоригувати його дозування відповідно до кліренсу нирок. Проте, якщо існують абсолютні протипоказання до застосування тенофовіру, варіанти альтернативної терапії обмежені: можливим є призначення ентекавіру у складі схеми АРТ (але не окремо через його слабку антивірусну активність щодо ВІЛ) в осіб, яким протипоказаний тенофовір, і в яких раніше не застосовували ламівудин (або за відсутності асоційованої з ламівудином резистентності ДНК-полімерази ВГВ).

Лікування ВІЛ без застосування тенофовіру у схемі терапії може призвести до загострення гепатиту В, зумовленого відновленням імунної системи під час АРТ. Так само, припинення лікування, особливо ламівудином, пов'язано з реактивацією ВГВ, раптовим зростанням показників АЛТ та, в окремих випадках, печінковою декомпенсацією. Якщо АРВ-препарати треба змінити через виникнення резистентності або токсичності, тенофовір і ламівудин або тенофовір/емтрицитабін треба залишити у новій схемі АРТ (16).

Діти. Додаткові складнощі при лікуванні дітей з коінфекцією ВГВ/ВІЛ полягають у виборі режиму АРТ, коли починають лікування ВІЛ-інфекції у дітей, які не потребують лікування ВГВ. У дітей віком до 12 років протипоказано застосування тенофовіру, а використання схеми без ламівудину є логістично складним. У цих дітей може бути доцільним застосування стандартної схеми АРТ (що може включати ламівудин) з подальшою модифікацією схеми на основі тенофовіру по досягненню дитиною 12-річного віку.

Таблиця 11.1. Рекомендовані схеми АРТ першого ряду для дорослих, підлітків, вагітних жінок, жінок, що годують грудьми, та дітей, включаючи осіб з коінфекцією ВГВ/ВІЛ (16)

АРТ першого ряду	Рекомендовані схеми АРТ першого ряду	Альтернативні схеми АРТ першого ряду ^{а,б}
Дорослі та підлітки (зокрема вагітні жінки, жінки, що годують грудьми, та дорослі з коінфекцією ТБ і ВГВ)	TDF+3TC (або FTC)+EFV у формі комбінованого препарату з фіксованим дозуванням (<i>наполеглива рекомендація, помірної якості доказових даних</i>)	AZT+3TC+EFV AZT+3TC+NVP TDF+3TC (або FTC)+NVP (<i>наполеглива рекомендація, помірної якості доказових даних</i>)
Діти віком ≥3 років	ABC+3TC+EFV	ABC+3TC+NVP AZT+3TC+EFV AZT+3TC+NVP TDF+3TC (або FTC)+EFV TDF+3TC (або FTC)+NVP
Діти віком <3 років	ABC (або AZT)+3TC+LPV/r	ABC+3TC+NVP AZT+3TC+NVP

Примітка. Ламівудин – 3TC; абакавір – ABC; атазанавір – ATV; зидовудин – AZT; ставудин – d4T; дарунавір – DRV; ефавіренс – EFV; емтрицитабін – FTC; лопінавір – LPV; невірапін – NVP; ритонавір – r; тенофовір – TDF.

^аВикористання ABC або бустованого ПІ (ATV/r, DRV/r, LPV/r) можливе за особливих обставин.

^бСлід припинити застосування d4T у схемах першого ряду через наявність визнаної метаболічної токсичності цього препарату (*наполеглива рекомендація, помірної якості доказових даних*). У дорослих застосування d4T у схемах АРТ першого ряду слід припинити та обмежити лише окремими випадками, коли є неможливим використання інших АРВ-препаратів, й найкоротшими термінами із забезпеченням ретельного спостереження. Для дітей застосування d4T має бути обмежене лише випадками, коли існує підозрювана або підтверджена токсичність AZT, а доступ до ABC або TDF відсутній. Тривалість терапії з використанням цього препарату треба обмежити до максимально короткого терміну.

11.1.2. Коінфекція ВГВ/ВІЛ

(див. також розділ 3.9)

Існують два основні типи інфекції ВІЛ. *Гостра коінфекція* (одночасне інфікування ВГВ та ВІЛ), що може призвести навіть до фульмінантного гепатиту від легкого до важкого ступеня (19, 20), але одужання зазвичай є повним, а розвиток хронічного гепатиту D зустрічається нечасто (21). Натомість, *вторинна інфекція ВІЛ* (в осіб з ХГВ) прискорює перебіг хронічного захворювання в усіх вікових групах, що розвивається у 70–90% осіб із вторинною інфекцією ВІЛ (22–25). Активну коінфекцію або хронічну інфекцію ВІЛ діагностують за високими титрами анти-ВІЛ IgG та IgM і підтверджують шляхом виявлення РНК ВІЛ в сироватці крові (26, 27). Проте діагностика ВІЛ не є широко доступною, крім того, тестування на РНК ВІЛ, які також можна використовувати для моніторингу відповіді на протівірусну терапію, обмежено стандартизовані (26, 28). Запобігання та контроль ВІЛ потребують профілактики інфекції ВГВ шляхом імунізації від гепатиту В (29), хоча захисту від ВІЛ для вже інфікованих ВГВ осіб немає.

Дані, на основі яких можна було б сформулювати однозначні рекомендації щодо лікування осіб з інфекцією ВГД, обмежені. Персистуюча реплікація ВГД є найважливішим прогностичним фактором смертності та необхідності протівірусної терапії. ПЕГ-IFN – єдиний препарат, ефективний у лікуванні ВГД (29–33); протівірусні НА не впливають на реплікацію ВГД, або цей вплив є обмеженим (33, 34). Оптимальну тривалість терапії чітко не визначено, як і не визначено тривалість необхідного невизначального рівня РНК ВГД після закінчення терапії для досягнення стійкої вірусологічної відповіді, але може знадобитися терапія тривалістю понад один рік. Загальний рівень стійкої вірусологічної відповіді залишається низьким, зокрема у дітей (31, 32), а в більшості пацієнтів виникає рецидив захворювання після припинення терапії (33). Необхідні нові лікарські засоби і підходи до лікування; такі новітні препарати, як інгібітори пренілювання (prenylation inhibitors) або інгібітори входу ВГВ, попередньо виглядають перспективними.

11.1.3. Коінфекція ВГВ/ВГС

(див. також розділ 3.9)

В осіб з ВГВ коінфекція ВГС прискорює прогресування захворювання печінки та підвищує ризик розвитку ГЦК (35–37). Рівні ДНК ВГВ зазвичай є низькими або невизначальними, та оскільки здебільшого ВГС відповідає за активність хронічного гепатиту, зазвичай спочатку проводять лікування інфекції ВГС. За відсутності доступу до визначення вірусного навантаження ВГС та ВГВ може бути важко визначити, який вірус спричинює наявність показників аміотрансферази поза межами норми, та може знадобитися лікування обох інфекцій. Оптимальні схеми лікування не визначено, тому необхідним є проведення подальших досліджень серед коінфікованих осіб. ПЕГ-IFN та рибавірин можуть бути ефективними (38–41), але лікування гепатитів В і С на сьогодні значною мірою ґрунтується на терапії препаратами прямої протівірусної дії з дотриманням наявних рекомендацій ВООЗ (42). Необхідним є проведення моніторингу ДНК ВГВ, оскільки існує потенційний ризик реактивації ВГВ під час лікування або після кліренсу ВГС, що можна лікувати із застосуванням НА (37).

11.1.4. ВГВ/ТБ

(див. також розділ 3.9)

Групи з підвищеним ризиком інфікування ВГВ також піддаються ризику інфікування ТБ, оскільки здебільшого вони живуть у регіонах, ендемічних для обох інфекцій. Це може виявитися певною проблемою при клінічному веденні та вимагає додаткової уваги (43). ЛВНІ та ув'язнені зазнають вищого ризику інфікування ВГВ і ВГС, а також коінфікування ТБ (43, 44). Рекомендовано проведення скринінгу ВІЛ-позитивних пацієнтів із застосуванням алгоритму за чотирьома симптомами для виключення активної форми ТБ. За відсутності кашлю, втрати маси тіла, лихоманки та нічної пітливості активну форму ТБ можна впевнено виключити.

У протилежному випадку рекомендовано проведення подальших досліджень щодо ТБ й інших захворювань (45–47). Спричинене застосуванням лікарських засобів ушкодження печінки з підвищенням показників амінотрансфераз у 3–6 разів частіше спостерігають в осіб, коінфікованих ВГВ, ВГС або ВІЛ, які отримують протитуберкульозні препарати, через гепатотоксичність ізоніазиду, рифампіцину та піразинаміду (48).

11.2. Декомпенсований цироз та розвинуте захворювання печінки

Заплановано видання зведених настанов щодо гепатиту, яка включатиме детальніші рекомендації щодо лікування ускладнень при розвинутomu захворюванні печінки, зокрема асцит, бактеріального перитоніту, кровотеч у верхніх ділянках шлунково-кишкового тракту з розширених варикозних вен стравоходу та енцефалопатії (див. розділи 6 та 7). Люди старшої вікової групи зазнають підвищеного ризику виникнення цирозу печінки та ускладнень хронічного захворювання печінки, а також ГЦК. Печінкова недостатність і ГЦК рідко зустрічаються менше ніж через 20 років після інфікування. Компенсований цироз може з часом прогресувати до декомпенованого цирозу печінки та супроводжуватись втратою маси тіла, слабкістю, загальним виснаженням, набряками, темною сечею, жовтяницею, асцитом, гепатомегалією, спонтанним бактеріальним перитонітом, варикозним розширенням вен стравоходу або енцефалопатією, а зрештою прогресувати до печінкової недостатності, ниркової недостатності та сепсису. Всі ці захворювання є небезпечними для життя. За наявності прогресуючого захворювання та розвитку цирозу печінки результати лабораторних досліджень все більше виходять за межі норми. Загалом спостерігають зростання співвідношення АСТ:АЛТ, низький рівень тромбоцитів (що свідчить про розвиток портальної гіпертензії), підвищення показників ЛФ та гГТ, зниження рівня альбуміну у сироватці крові та подовження протромбінового часу з погіршенням функції гепатоцитів. Гіпербілірубінемія зі зниженим рівнем альбуміну та подовженням протромбінового часу є негативними прогностичними факторами при ХГВ та асоційовані з підвищеним ризиком смерті з причин, пов'язаних з печінкою. Загострення, асоційовані зі зниженням реплікації вірусу або її відновленням та рецидивом захворювання, можуть бути тяжкими та небезпечними для життя. Насправді, реактивація вірусу за умови наявності в анамнезі множинних ремісій та рецидивів є особливо тяжкою формою ХГВ, що часто призводить до цирозу печінки та, зрештою, печінкової недостатності.

Регулярне клінічне обстеження та моніторинг (кожні 6–12 міс) білірубіну, альбуміну у сироватці крові, МНВ та УЗД печінки до та впродовж лікування є важливою складовою постійного догляду для осіб з цирозом печінки, пов'язаним з ВГВ, для виявлення подальшого прогресування захворювання, включаючи декомпенсацію та ознаки ГЦК. В усіх осіб з декомпенованим цирозом печінки треба розглянути можливість термінового початку противірусної терапії тенофовіром або ентекавіром, навіть якщо рівень ДНК ВГВ є низьким або невизначальним, для покращення клінічних

результатів та запобігання загостренню/реактивації (див. розділи 6 та 7). Супресія ДНК ВГВ також зменшить ризик виникнення рецидивів гепатиту В після трансплантації печінки. У нестабільних пацієнтів з погіршеною функцією нирок можна застосовувати ентекавір у рекомендованій дозі 1 мг/добу, проводячи моніторинг щодо наявності лактоацидозу. Терапію НА в осіб з цирозом печінки зазвичай продовжують на невизначений термін. Ризик розвитку ГЦК в цих осіб високий, навіть за умови ефективності терапії НА, тому обов'язковим є довгостроковий моніторинг щодо ГЦК. Терапія IFN зазвичай протипоказана через значні побічні реакції, зумовлені важкими бактеріальними інфекціями та можливим загостренням захворювання печінки навіть при застосуванні у низьких дозах. Ведення осіб з ускладненнями цирозу печінки та розвинутого захворювання печінки, а саме – діагностика та лікування варикозного розширення вен стравоходу, профілактика варикозних кровотеч та спонтанного бактеріального перитоніту, також потребує догляду належним чином підготовленого персоналу.

11.3. Позапечінкові прояви

В HBsAg-позитивних осіб з позапечінковими проявами, пов'язаними з ВГВ (шкірні прояви, вузликосий поліартрит та гломерулонефрит), й активною реплікацією ВГВ можливим є отримання відповіді на противірусну терапію НА. Порівняльних досліджень щодо противірусної терапії бракує, а ефективність, за звітами ведення пацієнтів, різниться. Найнастіше використовують ламівудин, але очікується, що ентекавір та тенофовір також будуть ефективними у цій групі. Застосування ПЕГ-IFN може призвести до погіршення деяких імуноопосередкованих позапечінкових проявів, тому його використання бажано уникати.

11.4. Гострий гепатит В

Призначення противірусної терапії не є необхідним у випадках неускладненого симптоматичного гострого гепатиту В, оскільки >95% імунокомпетентних дорослих спонтанно позбавляються інфекції ВГВ (49). Особи з фульмінантним або тяжким гострим гепатитом можуть отримати користь від терапії НА (ентекавіром або тенофовіром), що підвищить рівень виживаності та знизить ризики виникнення рецидивів гепатиту В (50–52). Тривалість лікування не визначено, але зазвичай рекомендовано продовжувати противірусну терапію протягом принаймні 3 міс після сероконверсії до анти-HBs або принаймні 12 міс після сероконверсії до анти-HBe без втрати HBsAg.

11.5. Діти та підлітки

(див. також розділ 3.9)

ХГВ здебільшого має легкий безсимптомний перебіг у дітей, оскільки вони зазвичай знаходяться в імунотолерантній фазі. Крім того, у дітей відзначають низькі показники відповіді на лікування як при застосуванні НА

(що вимагає тривалої терапії), так і при лікуванні IFN. Також існує занепокоєння щодо безпечності довготривалої терапії та ризику виникнення резистентності до препаратів. Тому зазвичай рекомендовано застосування консервативного підходу до лікування за відсутності інших показань, а саме – цирозу печінки або наявності активних некротичних запалень важкого ступеня за результатами біопсії печінки. Попри те, що більшість дітей не потребують противірусної терапії, важливим залишається раннє виявлення та моніторинг дітей з ризиком прогресування захворювання печінки на основі гістології печінки та сімейного анамнезу щодо ГЦК. НІТ з визначенням відповідних порогових значень для дітей на сьогодні відсутні. Щодо безпечності та ефективності, проводили оцінювання застосування лише звичайного IFN, ламівудину та адефовіру, але у дітей зазвичай відповідь на лікування є подібною до такої у дорослих (53–56). IFN не можна застосовувати у дітей віком до одного року. FDA затвердило тенофовір для лікування ВГВ у підлітків та дітей віком старше 12 років (і дітей віком понад 3 роки для лікування ВІЛ). У березні 2014 р. FDA схвалило застосування ентекавіру у дітей з ХГВ віком старше 2 років. Таким чином, можливості лікування дітей віком до 12 років, й особливо – молодше 2 років, залишаються обмеженими. Тривають дослідження із застосування НА для кращого визначення стратегій лікування.

11.6. Вагітні жінки

(див. також розділ 5; розділ 6; розділ 10.2)

Показання до лікування дорослих з ХГВ також стосуються вагітних жінок. За даними щодо безпечності з Реєстру вагітностей із вживанням АРВ-препаратів серед вагітних ВІЛ-позитивних жінок, які отримували тенофовір та/або ламівудин або емтрицитабін (16), тенофовір є кращим противірусним препаратом через вищий профіль резистентності та більшу кількість даних щодо безпечності застосування серед вагітних жінок з ВГВ. Безпечність застосування ентекавіру під час вагітності не відома, а терапія на основі IFN протипоказана.

Для профілактики передачі ВГВ від матері до дитини найважливішою стратегією є введення першої дози вакцини від гепатиту В якомога швидше після народження (краще протягом 24 год) з подальшим вчасним введенням ще принаймні двох доз відповідно до наявної рекомендації SAGE (57). Група з розробки настанов не визначила офіційну рекомендацію щодо проведення противірусної терапії для запобігання передачі від матері до дитини, оскільки основні дослідження ще тривають та відсутній консенсус щодо програмних наслідків стратегії більш широкого застосування противірусних препаратів під час вагітності. Якщо вагітна жінка не проходить лікування ВГВ або терапію припиняють за будь-якої причини під час вагітності або невдовзі після пологів, необхідним є проведення ретельного моніторингу, оскільки існує ризик виникнення загострення захворювань печінки, особливо після пологів.

11.7. Люди, які вживають наркотики ін'єкційним шляхом (див. також розділ 10.5)

Вживання наркотиків ін'єкційним шляхом поширене у багатьох країнах з низьким, середнім та високим рівнем доходів. ЛВНІ зазнають підвищеного ризику виникнення гострої та хронічної інфекції ВГВ (на додаток до ВІЛ-інфекції та ВГС), захворювань, пов'язаних з печінкою, а також мають високі показники загальної захворюваності та смертності, тому вони потребують додаткового догляду. Під час проведення втручань серед ЛВНІ необхідно дотримуватись основних принципів поваги та уникнення дискримінації із наданням, за необхідності, послуг з додаткової підтримки прихильності до лікування та психологічної допомоги.

11.8. Пацієнти на діалізі та після трансплантації нирок (див. розділ 9.2, таблицю 9.1)

ВГВ поширений серед осіб із захворюванням нирок кінцевої стадії, включаючи реципієнтів для трансплантації нирок, в яких необхідно проводити скринінг на інфекцію ВГВ, а також серед вакцинованих осіб з ВГВ, що мають негативний серологічний статус. При застосуванні всіх НА (ламівудину, тенофовіру та ентекавіру) необхідним є коригування дози, а в осіб з порушенням функції нирок або реципієнтів для трансплантації нирок НА слід використовувати з обережністю. Під час противірусної терапії слід проводити моніторинг функції нирок, оскільки спонтанне погіршення функції нирок може потребувати заміни схеми лікування або подальшого коригування дози. Проведення терапії на основі IFN не рекомендовано реципієнтам для трансплантації нирок через ризик відторгнення трансплантата. Всі HBsAg-позитивні особи після трансплантації нирки повинні отримати профілактичну терапію НА для запобігання реактивації ВГВ.

11.9. Медичні працівники (див. також розділ 10.4)

Медичні працівники особливо потребують скринінгу на ВГВ та вакцинації від ВГВ, проте такий підхід у КНСД широко не застосовується. HBsAg-позитивні особи, що проводять процедури, пов'язані з ризиком контакту, наприклад, хірурги, гінекологи, медсестри, флеботомісти, стоматологи та персонал для надання послуг особистого догляду, повинні отримати рекомендації щодо противірусної терапії для зниження прямої передачі. За рекомендаціями щодо АРТ 2013 р. (16), вони повинні пройти лікування із застосуванням потужного противірусного препарату з високим бар'єром до резистентності (ентекавір або тенофовір) для зниження рівнів ДНК ВГВ – бажано, до невизначального рівня або принаймні до <2000 МО/мл – перед поверненням до процедур з ризиком контакту. Треба розглянути проведення постконтактної профілактики після випадків уколів голками або інших професійних контактів.

11.10. Корінне населення

Корінне населення є особливою групою, що складається з осіб, які проживали у певному регіоні здавна, зберігають соціальні, культурні, економічні та політичні особливості, відмінні від таких у домінуючому суспільстві, в якому вони живуть. Поширені по всьому світу – від Арктики до південної частини Тихого океану – вони є нащадками (за загальним визначенням) людей, що населяли певну країну або географічний регіон на момент приходу людей інших культур або етнічного походження. У багатьох країнах світу вони також є групою з високою поширеністю інфекції ВГВ. До них належать народи Арктики та американських континентів, а також маорі та корінне населення Нової Зеландії й Австралії (58–61). Ці групи населення часто зазнають виключення при охопленні медичними послугами, оскільки вони можуть проживати у віддалених громадах, далеко від лікарень та медичних закладів з належним оснащенням, мати поганий доступ до медичної допомоги. Необхідно враховувати потреби цих громад при плануванні програм лікування гепатитів та впровадження рекомендацій настанов.

12. МІРКУВАННЯ ЩОДО ВПРОВАДЖЕННЯ НАЦІОНАЛЬНИХ ПРОГРАМ

12.1. Вступ

Успішна реалізація рекомендацій даних настанов та впровадження доступних програм скринінгу, лікування та догляду на державному рівні та у приватному секторі для осіб з хронічною інфекцією гепатиту В (та С) у КНСД залежатиме від належним чином спланованого процесу адаптації й інтеграції до відповідних регіональних та національних стратегій і настанов. У цьому розділі наведено декілька основних положень для зацікавлених сторін на національному рівні та керівників програм, що включають структуру оцінювання на національному рівні для визначення, які стратегії та ресурси на сьогодні доступні, а які галузі потребують додаткових інвестицій. Належною основою цієї структури є шість складових систем охорони здоров'я, визначених ВООЗ (1). Програми щодо ТБ та АРТ охоплюють ті самі проблеми та мають подібні підходи, які, ймовірно, будуть актуальними і для програм з гепатиту.

12.2. Основні принципи

Основні принципи підвищення ефективності та стабільності програм з гепатиту включають:

1) розгляд національних стратегій для забезпечення догляду та лікування пацієнтів з гепатитами у межах більш широкого охоплення системою охорони здоров'я та впровадження заходів з інтеграції послуг до інших медичних та немедичних програм (2);

2) дотримання прав людини й етичних принципів справедливості, рівності та невідкладності надання доступу до послуг з тестування, профілактики та лікування при розробці національних стратегій, особливо для певних груп населення;

3) визначення програмних потреб на основі широкого, всеохоплюючого та прозорого консультативного процесу;

4) забезпечення необхідного фінансування та політичної підтримки, необхідних для впровадження цих рекомендацій.

12.3. Основні міркування щодо підтримки планування й прийняття рішень

Адаптація та впровадження рекомендацій даних настанов на рівні країни повинні ґрунтуватися на ретельному оцінюванні епідеміологічної ситуації у країні, розрахункових витратах, визначенні потреб у кадрових ресурсах та інфраструктурі, а також врахуванні можливостей щодо задоволення цих потреб. Крім того, треба враховувати економічні можливості доступу на рівні пацієнта з підтримкою за рахунок державного фінансування на національному рівні, медичного страхування або інших джерел, а також обсяг наявних послуг або інфраструктури з догляду та лікування ВГВ. Рішення щодо адаптації даних настанов на національному рівні також повинні ухвалюватися шляхом прозорості та відкритої процедури з

урахуванням повного обсягу наявної інформації, широким залученням зацікавлених сторін для забезпечення ефективності, прийнятності і справедливості національних програм, а також врахування потреб громад. Проте на сьогодні більшість країн з низьким рівнем доходів, особливо в Африці на південь від Сахари, не мають достатнього доступу до базової інфраструктури, діагностики та лікарських засобів для надання послуг з догляду та лікування як ХГВ, так і ВГС. У вставці 12.1 наведено перелік основних запитань для системи охорони здоров'я загалом, що допоможе у плануванні та оцінюванні ресурсів, необхідних для впровадження рекомендацій щодо лікування та догляду при ВГВ.

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

Інфраструктура, надання послуг та кадрові ресурси

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

У КНСД на сьогодні не реально розглядати модель для країн з високим рівнем доходів, що передбачає надання спеціалізованого догляду для пацієнтів з гепатитами, високе співвідношення кількості лікарів до кількості пацієнтів та доступність лабораторного моніторингу ДНК ВГВ. Планування щодо надання послуг треба відповідним чином адаптувати, включаючи ухвалення спрощеного підходу з позицій громадського здоров'я до догляду, що дозволило б у багатьох КНСД успішно розширити охоплення послугами з догляду та лікування осіб, інфікованих ТБ та ВІЛ.

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

Лабораторні та діагностичні послуги

Рекомендації даних настанов передбачають розширення доступу до лабораторних та діагностичних послуг. Для цього необхідним є забезпечення належної лабораторної інфраструктури та діагностичних можливостей: 1) тренінги для персоналу щодо проведення лабораторних досліджень та належного поводження з клінічними зразками і біологічно небезпечними відходами; 2) впровадження національної політики щодо використання ліцензованих діагностичних приладів *in vitro* для всіх лабораторних досліджень; 3) участь у програмах забезпечення якості та міжлабораторних порівняннях для гарантування надання точних і надійних результатів досліджень з національною акредитацією, навіть за умови використання внутрішніх показників країни через обмежені ресурси.

Доступність лабораторних досліджень. Крім тестування на HBsAg лабораторії повинні мати можливість проведення тестування на HBeAg та анти-HBe. Кількісне визначення ДНК ВГВ є важливим для прийняття рішення щодо початку противірусної терапії та моніторингу осіб, які проходять противірусну терапію. Проте тестування на вірусне навантаження ДНК ВГВ (а також тестування на резистентність до противірусних препаратів) може мати обмежену доступність у КНСД, але її можна розширити шляхом використання тих самих платформ, що зараз широко використовують для моніторингу вірусного навантаження в осіб з ВІЛ, та через доступ до тестування на ДНК ВГВ у медичних закладах. За можливості визначення вірусного навантаження ДНК ВГВ, результати слід стандартизовано надавати у МО/мл ($1 \text{ МО/мл} \approx 5,3 \text{ копій/мл}$).

Стадія захворювання печінки. Можливість точного визначення рівнів АСТ, АЛТ і тромбоцитів є важливою для розрахунку за APRI, що є рекомендованим НІТ у КНСД для виявлення осіб з найвищим ризиком прогресування хронічного захворювання печінки, які матимуть найбільшу користь від противірусної терапії. Ці тестування легко проводити та інтерпретувати. За наявності показників АСТ та АЛТ можливим є проведення FIB-4, що є додатковим рекомендованим НІТ. За умови наявності ресурсів, також рекомендовано застосування ще одного НІТ – транзиторної еластографії (FibroScan), але вона потребує регулярного обслуговування/повторного калібрування обладнання та наявності підготовлених операторів.

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

Закупівлі та постачання

Для безперервного забезпечення необхідними діагностичними засобами, препаратами (тенофовір або ентекавір) та іншими супутніми товарами на різних рівнях системи охорони здоров'я необхідним є впровадження надійних систем управління закупівлями та постачанням. Можна проводити об'єднані або спільні закупівлі для зниження витрат за рахунок оптових поставок, а ретельне прогнозування попиту є запорукою мінімізації надлишків. ВООЗ та організаціями, що співпрацюють із нею, було розроблено різноманітні інструменти для визначення обсягу необхідних АРВ-препаратів та управління поставками, які можна адаптувати для застосування щодо противірусних препаратів при лікуванні ХГВ. Впровадження комплексної системи постачання повинно сприяти децентралізації, враховуючи використання вже наявних запасів та підвищуючи, за необхідності, потенціал закупівель. Також під час планування треба враховувати наявність відповідних аптечних закладів та складських приміщень для зберігання медичних та лікарських засобів.

Оцінювання витрат та планування

Основними перешкодами при лікуванні ВГВ в умовах обмежених ресурсів є вартість медикаментів (включаючи податки, митні збори), витрати на засоби діагностики та моніторингу, а також витрати на персонал. Тоді як генеричний тенофовір у комбінації з іншими АРВ-препаратами (для ВІЛ) зараз є широко доступним (фізично й економічно) у складі схем терапії першого ряду в осіб з коінфекцією ВГВ/ВІЛ через національні програми з АРТ, програми державних закупівель для пацієнтів лише з інфекцією ВГВ на сьогодні відсутні. Декілька генеричних препаратів на основі тенофовіру та ламівудину було схвалено у межах передкваліфікаційної програми із забезпечення якості ВООЗ. Вартість самого лише генеричного тенофовіру може коливатися у межах 50–350 дол. США на рік лікування (і сягати 500 дол. США у деяких регіонах Азії), а вартість генеричного ламівудину – 25 дол. США на рік. Ентекавір є захищеним патентом препаратом, але його доступність і витрати значно варіюються (вони зазвичай є вищими за витрати щодо тенофовіру) та коливаються у межах 30–70 дол. США на місяць в Індії й сягають 450 дол. США на місяць у Південній Африці. Проте, враховуючи низьке добове дозування (0,5 мг) та недорогу сировину, існує потенціал до зниження виробничих витрат, що, зі свого боку, сприятиме зниженню витрат на лікування. Вища вартість тенофовіру й ентекавіру за багатьох умов є причиною продовження широкого застосування інших препаратів, зокрема ламівудину, незважаючи на додаткові витрати, пов'язані з формуванням резистентності. Тенофовір потенціально має стати поширенішим та економічно доступнішим для КНСД завдяки доступу до знижених цін через низку механізмів, включаючи ліцензійні угоди, укладені з Патентним пулом лікарських засобів для використання у пацієнтів з ВІЛ (але також доступних для ВГВ).

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

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

1. Комунікація, лідерство та адвокація

- Хто відповідатиме за розробку чи оновлення національних настанов або протоколів щодо ведення та моніторингу пацієнтів, а також посібників для підготовки медичних працівників?
- Яким чином планується поширення рекомендацій: 1) медичним закладам, включаючи державний, неприбутковий та приватний сектор; 2) медичним працівникам; 3) іншим відповідним зацікавленим сторонам, наприклад, особам з ХГВ?
- Хто буде відповідальним за адвокацію в роботі з такими зацікавленими сторонами, як політичні лідери, медичний персонал та засоби масової інформації?

2. Персонал та кадрові ресурси

- Скільки додаткових медичних працівників потрібно для впровадження рекомендацій? Які медичні кадри (лікарі, санітарні інспектори, медсестри, акушери, медичні працівники на рівні громад та лаборанти) потрібні, та як їх можна набрати?
- Яким чином можна використати делегування/перерозподіл завдань та обов'язків для оптимізації наявних кадрових ресурсів і розширення надання послуг?
- Які потрібні тренінги, нарощування потенціалу та формування навичок, а також – для кого? Як це планується забезпечувати й оплачувати?
- Які буде впроваджено стратегії моніторингу та підтримки прихильності до довічної терапії та утримання на лікуванні, а також повторного охоплення осіб, втрачених з-під нагляду?

3. Препарати та постачання

- Які потрібні системи для прогнозування потреб щодо лікування та закупівель рекомендованих препаратів (тенофовіру та/або ентекавіру) й інших супутніх медичних товарів за найкращими цінами?
- Чи було розроблено план переходу для поступового виключення неоптимальних лікарських засобів (таких як ламівудин, телбівудин або адефовір) та введення тенофовіру й ентекавіру?
- Чи потрібно посилення системи управління постачанням для задоволення потреб підвищеного попиту щодо діагностичних та лікарських засобів?

- Чи налагоджено процес офіційного схвалення та реєстрації цих лікарських і діагностичних засобів? Хто за нього відповідає?
- Чи наявні та функціонують у повному обсязі системи з контролю якості лабораторій, а також системи зовнішнього забезпечення якості?
- Чи дозволяють державні закони придбання та імпорт усіх необхідних товарів? Чи існують проблеми, пов'язані з патентами?

4. Організація системи надання послуг

- Чи існують належні системи зв'язку та перенаправлення між службами з тестування та лікування?
- Чи треба інтегрувати та/або децентралізувати послуги на підтримку впровадження рекомендацій?
- Чи при розробленні стратегії доступу до лікування проводили консультації з керівниками інших відповідних програм (АРТ, ТБ, здоров'я матері та дитини, послуги з лікування наркотичної залежності)?
- Які буде запроваджено стратегії на рівні політики та надання послуг для вирішення можливої нерівності доступу до послуг з догляду та лікування?
- Які системи буде створено для надання належного пріоритету людям з найбільш важким станом захворювання?
- Які заходи буде впроваджено для сприяння та посилення прихильності й утримання у системі лікування?

5. Інфраструктура

- Яка додаткова інфраструктура (наприклад, клінічний простір, лабораторії, аптеки, адміністративні приміщення й обладнання) необхідна для підтримки реалізації? Чи доступна вона на основі наявних програм з АРТ або інших програм сфери охорони здоров'я, чи потрібні нові інвестиції?
- Яка потрібна додаткова транспортна інфраструктура (наприклад, транспортні засоби)?
- Яка потрібна додаткова комунікаційна інфраструктура, зокрема для зв'язку між медичними закладами, медичними працівниками, лабораторіями та пацієнтами?
- Які необхідні навчальні програми та заходи на підтримку програм лікування ВГВ?

6. Вартість

- Яка, за оцінками, загальна сума щорічних інвестицій для впровадження нових рекомендацій?
- Які витрати на одиницю:
 - противірусних препаратів;
 - вакцинації новонароджених і немовлят від ВГВ;

- тестування на гепатит, визначення стадії та консультування;
- загального догляду осіб з гепатитами, включаючи лікування розвинутого захворювання печінки;
- клініко-лабораторного моніторингу;
- навчання, наставництва, забезпечення якості та моніторингу;
- послуг на рівні громади.

7. Фінансування

- Звідки надходитимуть кошти, наприклад, з державного бюджету, соціального страхування або медичного страхування, оплата з власних коштів або приватних фондів?
- Що буде зроблено для мобілізації додаткових ресурсів на задоволення передбачуваних потреб в інвестиціях?
- Якої потенційної економії витрат можна досягти завдяки проведенню оптових закупівель або взаємодії з іншими заходами та програмами?

8. Моніторинг та оцінювання

- Які необхідні показники на рівні медичних закладів та програм для належного охоплення послугами моніторингу й оцінювання щодо впливу противірусної терапії та інших заходів? Яким є вимоги до кадрових ресурсів, обладнання та інфраструктури?
- Чи сумісні системи моніторингу й оцінювання (на місцевому та національному рівнях), чи можливим є уникнення дублювання та забезпечення узгодженості даних?
- Які існують системи контролю, забезпечення якості та покращення якості для оптимізації надання послуг?

9. План реалізації

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

ЛІТЕРАТУРА

Розділ 1

1. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Geneva, World Health Organization. 2014.
2. WHO Global Hepatitis Programme. Prevention and control of viral hepatitis infection: interim strategy for global action 2012–2014. Geneva, World Health Organization. 2013.
3. WHO. Hepatitis B vaccines. *Wkly Epidemiol Rec*, 2009, 84: 405–420.
4. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva, World Health Organization. 2013.
5. Guidance on prevention of viral hepatitis B and C among people who inject drugs. Geneva, World Health Organization. 2012.
6. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. Geneva, World Health Organization. 2014.
7. Prevention and treatment of HIV and other sexually transmitted infections for sex workers in low- and middle-income countries: recommendations for a public health approach. Geneva, World Health Organization. 2012.
8. Prevention and treatment of HIV and other sexually transmitted infections among men who have sex with men and transgender people. Geneva, World Health Organization. 2011.
9. WHO guidelines on hand hygiene in health care. Geneva, World Health Organization. 2009.
10. Universal access to safe blood transfusion. Geneva, World Health Organization. 2008.
11. WHO guidelines on drawing blood: best practices in phlebotomy. Geneva, World Health Organization. 2010.
12. The Universal Declaration of Human Rights. Geneva, United Nations. 1948.
13. Gilks CF, Crowley S, Ekpini R, Gove S, Perriens J, Souteyrand Y et al. The WHO public-health approach to antiretroviral treatment against HIV in resource-limited settings. *Lancet*, 2006, 368: 505–510.

Розділ 2

1. Handbook for guidelines development. Geneva, World Health Organization. 2012.
2. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J et al. GRADE guidelines: 1. Introduction – GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(4): 383–394.
3. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(4): 395–400.
4. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(4): 401–406.
5. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello, P et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence – study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol*, 2011, 64: 407–415.
6. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence – publication bias. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64: 1277–1282.

7. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D et al. GRADE guidelines: 6. Rating the quality of evidence – imprecision (random error). *J Clin Epidemiol*, 2011, 64: 1283–1293.
8. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence – inconsistency. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64: 1294–1302.
9. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence – indirectness. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64: 1303–1310.
10. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64: 1311–1316.
11. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol*, 2013, 66: 719–725.

Розділ 3

1. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat*, 2004, 11(2): 97–107.
2. McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Semin Liver Dis*, 2004, 24(Suppl 1): 17–21.
3. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology*, 2007, 45(4): 1056–1075.
4. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2007, 45(2): 507–539.
5. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection – natural history and clinical consequences. *N Engl J Med*, 2004, 350(11): 1118–1129.
6. Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis*, 2003, 23(1): 47–58.
7. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*, 2004, 127: S35–S50.
8. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B: natural history and treatment. *Semin Liver Dis*, 2006, 26(2): 130–141.
9. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine*, 2012, 30(12): 2212–2219.
10. Zarski JP, Marcellin P, Leroy V, Trepo C, Samuel D, Ganne-Carrie N et al. Characteristics of patients with chronic hepatitis B in France: predominant frequency of HBe antigen negative cases. *J Hepatol*, 2006, 45(3): 355–360.
11. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2012, 380(9859): 2095–2128.
12. Goldstein ST, Zhou F, Hadler SC, Bell BP, Mast EE, Margolis HS. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *Int J Epidemiol*, 2005, 34(6): 1329–1339.

13. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol*, 2006, 45(4): 529–538.
14. Kew MC, Kramvis A, Yu MC, Arakawa K, Hodgkinson J. Increased hepatocarcinogenic potential of hepatitis B virus genotype A in Bantu-speaking sub-saharan Africans. *J Med Virol*, 2005, 75(4): 513–521.
15. WHO. Hepatitis B vaccines. *Wkly Epidemiol Rec*, 2009, 84: 405–420.
16. Do EC, Ghany MG. Hepatitis B virology for clinicians. *Med Clin North Am*, 2010, 14: 397–408.
17. McMahon BJ. The influence of hepatitis B virus genotype and subgenotype on the natural history of chronic hepatitis B. *Hepatol Int*, 2009, 3(2): 334–342.
18. Kim BK, Revill PA, Ahn SH. HBV genotypes: relevance to natural history, pathogenesis and treatment of chronic hepatitis B. *Antivir Ther*, 2011, 16(8): 1169–1186.
19. Alexopoulou A, Karayiannis P. HBeAg negative variants and their role in the natural history of chronic hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(24): 7644–7652.
20. Mast EE, Alter MJ, Margolis HS. Strategies to prevent and control hepatitis B and C virus infections: a global perspective. *Vaccine*, 1999, 17(13–14): 1730–1733.
21. Beasley RP, Hwang LY, Lee GC, Lan CC, Roan CH, Huang FY et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet*, 1983, 2(8359): 1099–1102.
22. McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, Heyward WL, Bender TR, Francis DP et al. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis*, 1985, 151(4): 599–603.
23. Szmuness W. Recent advances in the study of the epidemiology of hepatitis B. *Am J Pathol*, 1975, 81(3): 629–650.
24. Bertoletti A, Kennedy PT. The immune tolerant phase of chronic HBV infection: new perspectives on an old concept. *Cell Mol Immunol*, 2015, 12(3): 258–263.
25. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2001, 34(4 Pt 1): 617–624.
26. Brunetto MR, Oliveri F, Coco B, Leandro G, Colombatto P, Gorin JM et al. Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon treated and untreated patients: a long term cohort study. *J Hepatol*, 2002, 36(2): 263–270.
27. McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*, 2009, 49(5 Suppl): S45–S55.
28. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*, 2009, 50(3): 661–662.
29. Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Moriconi F, Ciccorossi P, Coco B et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology*, 2010, 139(2): 483–490.
30. Chen CJ, Iloeje UH, Yang HI. Long-term outcomes in hepatitis B: the REVEAL-HBV study. *Clin Liver Dis*, 2007, 11(4): 797–816, viii.
31. Saldanha J, Gerlich W, Lelie N, Dawson P, Heermann K, Heath A et al. An international collaborative study to establish a World Health Organization international standard for hepatitis B virus DNA nucleic acid amplification techniques. *Vox Sang*, 2001, 80(1): 63–71.

32. Shyamala V, Cottrell J, Arcangel P, Madriaga D, Linnen J, Phelps B et al. Detection and quantitation of HBV DNA in the WHO International Standard for HIV-1 RNA (NIBSC code: 97/656). *J Virol Methods*, 2004, 118(1): 69–72.
33. Castera L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. *Gastroenterology*, 2012, 142(6): 1293–302.e4.
34. Park SH, Kim CH, Kim DJ, Suk KT, Cheong JY, Cho SW et al. Usefulness of multiple biomarkers for the prediction of significant fibrosis in chronic hepatitis B. *J Clin Gastroenterol*, 2011, 45(4): 361–365.
35. Zhang YG, Wang BE, Wang TL, Ou XJ. Assessment of hepatic fibrosis by transient elastography in patients with chronic hepatitis B. *Pathol Int*, 2010, 60(4): 284–290.
36. Blood donor selection: guidelines on assessing donor suitability for blood donation Geneva, World Health Organization. 2012.
37. Screening for hepatitis during the domestic medical examination for newly arrived refugees. Atlanta, GA, Centres for Disease Control and Prevention. 2014.
38. Hepatitis B and C: ways to promote and offer testing to people at increased risk of infection. London, National Institute for Health and Care Excellence. 2012.
39. Liaw YF, Leung N, Kao JH, Piratvisuth T, Gane E, Han KH et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatol Int*, 2008, 2(3): 263–283.
40. 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.
41. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. AASLD Practice Guideline update. *Hepatology*, 2009, 50(3): 1–30.
42. Bam RA, Birkus G, Babusis D, Cihlar T, Yant SR. Metabolism and antiretroviral activity of tenofovir alafenamide in CD4(+) T-cells and macrophages from demographically diverse donors. *Antivir Ther*, 2014, 19(7): 669–677.
43. Bam RA, Yant SR, Cihlar T. Tenofovir alafenamide is not a substrate for renal organic anion transporters (OATs) and does not exhibit OAT-dependent cytotoxicity. *Antivir Ther*, 2014, 19(7): 687–692.
44. Sax PE, Zolopa A, Brar I, Elion R, Ortiz R, Post F et al. Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate in single tablet regimens for initial HIV-1 therapy: a randomized phase 2 study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2014, 67(1): 52–58.
45. Kapoor R, Kotttilil S. Strategies to eliminate HBV infection. *Future Virol*, 2014, 9(6): 565–585.
46. Colin JF, Cazals-Hatem D, Lioriot MA, Martinot-Peignoux M, Pham BN, Auperin A et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. *Hepatology*, 1999, 29(4): 1306–1310.
47. Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, Antunes F, Ledergerber B, Katlama C et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS*, 2005, 19(6): 593–601.
48. Puoti M, Spinetti A, Ghezzi A, Donato F, Zaltron S, Putzolu V et al. Mortality for liver disease in patients with HIV infection: a cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2000, 24(3): 211–217.

49. Hawkins C, Christian B, Ye J, Nagu T, Aris E, Chalamilla G et al. Prevalence of hepatitis B co-infection and response to antiretroviral therapy among HIV-infected patients in Tanzania. *AIDS*, 2013, 27(6): 919–927.
50. Wandeler G, Gsponer T, Bihl F, Bernasconi E, Cavassini M, Kovari H et al. Hepatitis B virus infection is associated with impaired immunological recovery during antiretroviral therapy in the Swiss HIV cohort study. *J Infect Dis*, 2013, 208(9): 1454–1458.
51. Weber R, Sabin CA, Friis-Moller N, Reiss P, El-Sadr WM, Kirk O et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med*, 2006, 166(15): 1632–1641.
52. Salmon-Ceron D, Lewden C, Morlat P, Bevilacqua S, Jouglu E, Bonnet F et al. Liver disease as a major cause of death among HIV infected patients: role of hepatitis C and B viruses and alcohol. *J Hepatol*, 2005, 42(6): 799–805.
53. Joshi D, O’Grady J, Dieterich D, Gazzard B, Agarwal K. Increasing burden of liver disease in patients with HIV infection. *Lancet*, 2011, 377(9772): 1198–1209.
54. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R, Phair J, Visscher B, Munoz A et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet*, 2002, 360(9349): 1921–1926.
55. Scharschmidt BF, Held MJ, Hollander HH, Read AE, Lavine JE, Veereman G et al. Hepatitis B in patients with HIV infection: relationship to AIDS and patient survival. *Ann Intern Med*, 1992, 117(10): 837–838.
56. Sinicco A, Raiteri R, Sciandra M, Bertone C, Lingua A, Salassa B et al. Coinfection and superinfection of hepatitis B virus in patients infected with human immunodeficiency virus: no evidence of faster progression to AIDS. *Scand J Infect Dis*, 1997, 29(2): 111–115.
57. Chun HM, Roediger MP, Hullsiek KH, Thio CL, Agan BK, Bradley WP et al. Hepatitis B virus coinfection negatively impacts HIV outcomes in HIV seroconverters. *J Infect Dis*, 2012, 205(2): 185–193.
58. Nikolopoulos GK, Paraskevis D, Hatzitheodorou E, Moschidis Z, Sypsa V, Zavitsanos X et al. Impact of hepatitis B virus infection on the progression of AIDS and mortality in HIV-infected individuals: a cohort study and meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 2009, 48(12): 1763–1771.
59. Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J Hepatol*, 2006, 44(1 Suppl): S6–S9.
60. Hoffmann CJ, Thio CL. Clinical implications of HIV and hepatitis B co-infection in Asia and Africa. *Lancet Infect Dis*, 2007, 7(6): 402–409.
61. Modi AA, Feld JJ. Viral hepatitis and HIV in Africa. *AIDS Rev*, 2007, 9(1): 25–39.
62. Easterbrook P, Sands A, Harmanci H. Challenges and priorities in the management of HIV/HBV and HIV/HCV coinfection in resource-limited settings. *Semin Liver Dis*, 2012, 32(2): 147–157.
63. Rizzetto M, Canese MG, Arico S, Crivelli O, Trepo C, Bonino F et al. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. *Gut*, 1977, 18(12): 997–1003.
64. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet*, 2011, 378(9785): 73–85.

65. Mumtaz K, Hamid SS, Adil S, Afaq A, Islam M, Abid S et al. Epidemiology and clinical pattern of hepatitis delta virus infection in Pakistan. *J Gastroenterol Hepatol*, 2005, 20(10): 1503–1507.
66. Zaidi G, Idrees M, Malik FA, Amin I, Shahid M, Younas S et al. Prevalence of hepatitis delta virus infection among hepatitis B virus surface antigen positive patients circulating in the largest province of Pakistan. *Virol J*, 2010, 7: 283.
67. Khan AU, Waqar M, Akram M, Zaib M, Wasim M, Ahmad S et al. True prevalence of twin HDV-HBV infection in Pakistan: a molecular approach. *Virol J*, 2011, 8: 420.
68. Wedemeyer H, Heidrich B, Manns MP. Hepatitis D virus infection – not a vanishing disease in Europe! *Hepatology*, 2007, 45(5): 1331–1332; author reply 2–3.
69. Gaeta GB, Stroffolini T, Smedile A, Niro G, Mele A. Hepatitis delta in Europe: vanishing or refreshing? *Hepatology*, 2007, 46(4): 1312–1313.
70. Cross TJ, Rizzi P, Horner M, Jolly A, Hussain MJ, Smith HM et al. The increasing prevalence of hepatitis delta virus (HDV) infection in South London. *J Med Virol*, 2008, 80(2): 277–282.
71. Torres JR. Hepatitis B and hepatitis delta virus infection in South America. *Gut*, 1996, 38(Suppl 2): S48–S55.
72. Yurdaydin C, Idilman R, Bozkaya H, Bozdayi AM. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. *J Viral Hepat*. 2010, 17(11): 749–756.
73. Caredda F, Antinori S, Pastecchia C, Coppin P, Palla M, Ponzetto A et al. Incidence of hepatitis delta virus infection in acute HBsAg-negative hepatitis. *J Infect Dis*, 1989, 159(5): 977–979.
74. Smedile A, Farci P, Verme G, Caredda F, Cargnel A, Caporaso N et al. Influence of delta infection on severity of hepatitis B. *Lancet*, 1982, 2(8305): 945–947.
75. Farci P, Smedile A, Lavarini C, Piantino P, Crivelli O, Caporaso N et al. Delta hepatitis in inapparent carriers of hepatitis B surface antigen. A disease simulating acute hepatitis B progressive to chronicity. *Gastroenterology*, 1983, 85(3): 669–673.
76. Bortolotti F, Di Marco V, Vajro P, Crivellaro C, Zancan L, Nebbia G et al. Long-term evolution of chronic delta hepatitis in children. *J Pediatr*, 1993, 122(5 Pt 1): 736–738.
77. Farci P, Barbera C, Navone C, Bortolotti F, Vajro P, Caporaso N et al. Infection with the delta agent in children. *Gut*, 1985, 26(1): 4–7.
78. Fattovich G, Giustina G, Christensen E, Pantalena M, Zagni I, Realdi G et al. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep). *Gut*, 2000, 46(3): 420–426.
79. Pontisso P, Ruvoletto MG, Fattovich G, Chemello L, Gallorini A, Ruol A et al. Clinical and virological profiles in patients with multiple hepatitis virus infections. *Gastroenterology*, 1993, 105(5): 1529–1533.
80. Liu CJ, Liou JM, Chen DS, Chen PJ. Natural course and treatment of dual hepatitis B virus and hepatitis C virus infections. *J Formos Med Assoc*, 2005, 104(11): 783–791.
81. Potthoff A, Manns MP, Wedemeyer H. Treatment of HBV/HCV coinfection. *Expert Opin Pharmacother*, 2010, 11(6): 919–928.
82. Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*, 1998, 75(3): 347–354.

83. Benvegna L, Noventa F, Bernardinello E, Pontisso P, Gatta A, Alberti A. Evidence for an association between the aetiology of cirrhosis and pattern of hepatocellular carcinoma development. *Gut*, 2001, 48(1): 110–115.
84. Kew MC, Yu MC, Kedda MA, Coppin A, Sarkin A, Hodgkinson J. The relative roles of hepatitis B and C viruses in the etiology of hepatocellular carcinoma in southern African blacks. *Gastroenterology*, 1997, 112(1): 184–187.
85. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Geneva, World Health Organization. 2014.
86. Jonas MM, Block JM, Haber BA, Karpen SJ, London WT, Murray KF et al. Treatment of children with chronic hepatitis B virus infection in the United States: patient selection and therapeutic options. *Hepatology*, 2010, 52(6): 2192–2205.
87. Jonas MM, Kelly D, Pollack H, Mizerski J, Sorbel J, Frederick D et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of adefovir dipivoxil in children and adolescents (age 2 to <18 years) with chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2008, 47(6): 1863–1871.
88. Jonas MM, Little NR, Gardner SD, International Pediatric Lamivudine Investigator G. Long-term lamivudine treatment of children with chronic hepatitis B: durability of therapeutic responses and safety. *J Viral Hepat*, 2008, 15(1): 20–27.
89. Sokal EM, Kelly D, Wirth S, Mizerski J, Dhawan A, Frederick D. The pharmacokinetics and safety of adefovir dipivoxil in children and adolescents with chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Pharmacol*, 2008, 48(4): 512–517.

Розділ 4

1. Goodman ZD. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *J Hepatol*, 2007, 47(4): 598–607.
2. Basar O, Yimaz B, Ekiz F, Ginis Z, Altinbas A, Aktas B et al. Non-invasive tests in prediction of liver fibrosis in chronic hepatitis B and comparison with post-antiviral treatment results. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2013, 37(2): 152–158.
3. Cardoso AC, Carvalho-Filho RJ, Stern C, Dipumpo A, 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(4): 612–621.
4. Castera L, Bernard PH, Le Bail B, Foucher J, Trimoulet P, Merrouche W et al. Transient elastography and biomarkers for liver fibrosis assessment and follow-up of inactive hepatitis B carriers. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 33(4): 455–465.
5. Ceylan B, Mete B, Fincanci M, Aslan T, Akkoyunlu Y, Ozgunes N et al. A new model using platelet indices to predict liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B infection. *Wien Klin Wochenschr*, 2013, 125(15–16): 453–460.
6. Chan HLY, Wong GLH, Choi PCL, Chan AWH, Chim AML, Yiu KKL et al. Alanine aminotransferase-based algorithms of liver stiffness measurement by transient elastography (Fibroscan) for liver fibrosis in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*, 2009, 16(1): 36–44.
7. Chen B, Ye B, Zhang J, Ying L, Chen Y. RDW to platelet ratio: a novel noninvasive index for predicting hepatic fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B. *PLoS One*, 2013, 8(7): e68780.
8. Chen J, Liu C, Chen H, Liu Q, Yang B, Ou Q. Study on noninvasive laboratory tests for fibrosis in chronic HBV infection and their evaluation. *J Clin Lab Anal*, 2013, 27(1): 5–11.

9. Chen YP, Liang XE, Dai L, Zhang Q, Peng J, Zhu YF et al. Improving transient elastography performance for detecting hepatitis B cirrhosis. *Dig Liver Dis*, 2012, 44(1): 61–66.
10. Chen YP, Liang XE, Zhang Q, Peng J, Zhu YF, Wen WQ et al. Larger biopsies evaluation of transient elastography for detecting advanced fibrosis in patients with compensated chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(7): 1219–1226.
11. Cho HJ, Seo YS, Lee KG, Hyun JJ, An H, Keum B et al. Serum aminotransferase levels instead of etiology affects the accuracy of transient elastography in chronic viral hepatitis patients. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26(3): 492–500.
12. Chrysanthos NV, Papatheodoridis GV, Savvas S, Kafiri G, Petraki K, Manesis EK et al. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index for fibrosis evaluation in chronic viral hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 18(4): 389–396.
13. Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, Asselineau J, Voitot H et al. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). *J Hepatol*, 2010, 53(6): 1013–1021.
14. Dogan U, Akin M. AST-platelet ratio index may be a useful marker in the exclusion of cirrhosis in patients with CHB. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28: 915.
15. Erdogan S, Dogan HO, Sezer S, Uysal S, Ozhamam E, Kayacetin S et al. The diagnostic value of non-invasive tests for the evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis B patients. *Scand J Clin Lab Invest*, 2013, 73(4): 300–308.
16. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Donato MF, Ronchi G, Conte D et al. Etiology-related determinants of liver stiffness values in chronic viral hepatitis B or C. *J Hepatol*, 2011, 54(4): 621–628.
17. Fung J, Lai CL, Cheng C, Wu R, Wong DKH, Yuen MF. Mild-to-moderate elevation of alanine aminotransferase increases liver stiffness measurement by transient elastography in patients with chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(3): 492–496.
18. Gaia S, Carenzi S, Barilli AL, Bugianesi E, Smedile A, Brunello F et al. Reliability of transient elastography for the detection of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease and chronic viral hepatitis. *J Hepatol*, 2011, 54(1): 64–71.
19. Ganne-Carrie N, Ziol M, De Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Castera L et al. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology*, 2006, 44(6): 1511–1517.
20. Goyal R, Mallick SR, Mahanta M, Kedia S, Shalimar, Dhingra R et al. Fibroscan can avoid liver biopsy in Indian patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28(11): 1738–1745.
21. Gui HL, Gao CF, Wang H, Liu XE, Xie Q, Dewaele S et al. Altered serum N-glycomics in chronic hepatitis B patients. *Liver Int*, 2010, 30(2): 259–267.
22. Gumusay O, Ozenirler S, Atak A, Sonmez C, Ozkan S, Tuncel AF et al. Diagnostic potential of serum direct markers and non-invasive fibrosis models in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Res*, 2013, 43(3): 228–237.
23. Guzelbulut F, Sezikli M, Akkan-Cetinkaya Z, Yasar B, Ozkara S, Kurdas-Ovunc AO. AST-platelet ratio index in the prediction of significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *Turk J Gastroenterol*, 2012, 23(4): 353–358.

24. Hongbo L, Xiaohui L, Hong K, Wei W, Yong Z. Assessing routine and serum markers of liver fibrosis in CHB patients using parallel and serial interpretation. *Clin Biochem*, 2007, 40(8): 562–566.
25. Jia JD, Hou JL, Ding HG, Chen JM, Xie Q, Wang YM et al. Liver stiffness measured by transient elastography can predict liver fibrosis in Chinese patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Int*, 2010, 4(1): 22.
26. Kim BK, Kim DY, Park JY, Ahn SH, Chon CY, Kim JK et al. Validation of FIB-4 and comparison with other simple noninvasive indices for predicting liver fibrosis and cirrhosis in hepatitis B virus-infected patients. *Liver Int*, 2010, 30(4): 546–553.
27. Kim BK, Kim HS, Park JY, Kim do Y, Ahn SH, Chon CY et al. Prospective validation of ELF test in comparison with Fibroscan and FibroTest to predict liver fibrosis in Asian subjects with chronic hepatitis B. *PLoS One*, 2012, 7(7): e41964.
28. Kim BK, Kim SA, Park YN, Cheong JY, Kim HS, Park JY et al. Noninvasive models to predict liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int*, 2007, 27(7): 969–976.
29. Kim BK, Kim SU, Kim HS, Park JY, Ahn SH, Chon CY et al. Prospective validation of Fibrotest in comparison with liver stiffness for predicting liver fibrosis in Asian subjects with chronic hepatitis B. *PLoS One*, 2012, 7(4): e35825.
30. Kim DY, Kim SU, Ahn SH, Park JY, Lee JM, Park YN et al. Usefulness of FibroScan for detection of early compensated liver cirrhosis in chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci*, 2009, 54(8): 1758–1763.
31. Kim SU, Ahn SH, Park JY, Kang W, Kim DY, Park YN et al. Liver stiffness measurement in combination with noninvasive markers for the improved diagnosis of B-viral liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*, 2009, 43(3): 267–271.
32. Kongtawelert P, Chanmee T, Pothacharoen P, Wisedopa N, Kranokpiruk P, Poovorawan K et al. Diagnostic accuracy of liver stiffness measurement and serum hyaluronic acid for detecting liver fibrosis in chronic hepatitis B with respect to ALT levels. *Asian Biomedicine*, 2013, 7(5): 609–617.
33. Kumar M, Rastogi A, Singh T, Bihari C, Gupta E, Sharma P et al. Analysis of discordance between transient elastography and liver biopsy for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis B virus infection. *Hepatol Int*, 2013, 7(1): 134–143.
34. Kwok R, Gonzalez-Arce V, Kim A, Ngu MC, Lee AU. Evaluation of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B using transient elastography. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 24: A283.
35. Lee IC, Chan CC, Huang YH, Huo TI, Chu CJ, Lai CR et al. Comparative analysis of noninvasive models to predict early liver fibrosis in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *J Clin Gastroenterol*, 2011, 45(3): 278–285.
36. Lemoine M, Shimakawa Y, Goldin R, Khalil M, Lloyd J, Suso P et al. Validation and comparison of non-invasive markers of liver fibrosis in West-African patients with chronic hepatitis B living in the Gambia. *J Hepatol*, 2014, 1: S414–S415.
37. Lesmana CRA, Salim S, Hasan I, Sulaiman AS, Gani RA, Pakasi LS et al. Diagnostic accuracy of transient elastography (FibroScan) versus the aspartate transaminase to platelet ratio index in assessing liver fibrosis in chronic hepatitis B: the role in primary care setting. *J Clin Pathol*, 2011, 64(10): 916–920.
38. Li J, Gordon SC, Rupp LB, Zhang T, Boscarino JA, Vijayadeva V et al. The validity of serum markers for fibrosis staging in chronic hepatitis B and C. *J Viral Hepat*, 2014, 21(12): 930–937.

39. Lin CS, Chang CS, Yang SS, Yeh HZ, Lin CW. Retrospective evaluation of serum markers APRI and AST/ALT for assessing liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B and C patients with hepatocellular carcinoma. *Intern Med*, 2008, 47(7): 569–575.
40. Liu HB, Zhou JP, Zhang Y, Lv XH, Wang W. Prediction on liver fibrosis using different APRI thresholds when patient age is a categorical marker in patients with chronic hepatitis B. *Clin Chim Acta*, 2011, 412(1–2): 33–37.
41. Ma J, Jiang Y, Gong G. Evaluation of seven noninvasive models in staging liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 25(4): 428–434.
42. Mallet V, Dhalluin-Venier V, Roussin C, Bourliere M, Pettinelli ME, Giry C et al. The accuracy of the FIB-4 index for the diagnosis of mild fibrosis in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 29(4): 409–415.
43. Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, De Ledinghen V et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int*, 2009, 29(2): 242–247.
44. Miaillhes P, Pradat P, Chevallier M, Lacombe K, Bailly F, Cotte L et al. Proficiency of transient elastography compared to liver biopsy for the assessment of fibrosis in HIV/HBV-coinfected patients. *J Viral Hepat*, 2011, 18(1): 61–69.
45. Myers RP, Elkashab M, Ma M, Crotty P, Pomier-Layrargues G. Transient elastography for the noninvasive assessment of liver fibrosis: a multicentre Canadian study. *Can J Gastroenterol*, 2010, 24(11): 661–670.
46. Myers RP, Tainturier MH, Ratziu V, Piton A, Thibault V, Imbert-Bismut F et al. Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol*, 2003, 39(2): 222–230.
47. Ogawa E, Furusyo N, Murata M, Ohnishi H, Toyoda K, Taniai H et al. Longitudinal assessment of liver stiffness by transient elastography for chronic hepatitis B patients treated with nucleoside analog. *Hepatol Res*, 2011, 41(12): 1178–1188.
48. Osakabe K, Ichino N, Nishikawa T, Sugiyama H, Kato M, Kitahara S et al. Reduction of liver stiffness by antiviral therapy in chronic hepatitis B. *J Gastroenterol*, 2011, 46(11): 1324–1334.
49. Papalavrentios L, Sinakos E, Manolakopoulos S, Papatheodoridis GV, Papageorgiou MV, Papachrysos N et al. Transient elastography (Fibroscan) in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol (Hong Kong)*, 2012, 1(11): 311–314.
50. Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Margariti A, Papageorgiou MV, Kranidioti H, Katoglou A et al. The usefulness of transient elastography in the assessment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat*, 2014, 21(7): 517–524.
51. Poynard T, Ngo Y, Marcellin P, Hadziyannis S, Ratziu V, Benhamou Y. Impact of adefovir dipivoxil on liver fibrosis and activity assessed with biochemical markers (FibroTest-ActiTest) in patients infected by hepatitis B virus. *J Viral Hepat*, 2009, 16(3): 203–213.
52. Raftopoulos SC, George J, Bourliere M, Rossi E, de Boer WB, Jeffrey GP et al. Comparison of noninvasive models of fibrosis in chronic hepatitis B. *Hepatol Int*, 2012, 6(2): 457–467.
53. Sebastiani G, Halfon P, Castera L, Pol S, Thomas D, Mangia A et al. The effect of prevalence of liver fibrosis stages in performance of noninvasive fibrosis biomarkers in chronic liver diseases (CLDS): results of an independent, international study. *Dig Liver Dis*, 2011, 43: S141.

54. Sebastiani G, Vario A, Guido M, Alberti A. Sequential algorithms combining non-invasive markers and biopsy for the assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(4): 525–531.
55. Seto WK, Lee CF, Lai CL, Ip PPC, Fong DYT, Fung J et al. A new model using routinely available clinical parameters to predict significant liver fibrosis in chronic hepatitis B. *PLoS One*, 2011, 6(8): e23077.
56. Shin WG, Park SH, Jang MK, Hahn TH, Kim JB, Lee MS et al. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI) can predict liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Dig Liver Dis*, 2008, 40(4): 267–274.
57. Shoaie SD, Sali S, Karamipour M, Riahi E. Non-invasive histologic markers of liver disease in patients with chronic hepatitis B. *Hepat Mon*, 2014, 14(2): e14228.
58. Shrivastava R, Sen S, Banerji D, Praharaj AK, Chopra GS, Gill SS. Assessment of non-invasive models for liver fibrosis in chronic hepatitis B virus related liver disease patients in resource-limited settings. *Indian J Pathol Microbiol*, 2013, 56(3): 196–199.
59. Sim SJ, Cheong JY, Cho SW, Kim JS, Lim TY, Shin DH et al. Efficacy of AST to platelet ratio in predicting severe hepatic fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B infection. *Korean J Gastroenterol*, 2005, 45: 340–347.
60. Sinakos E, Manolakopoulos S, Papatheodoridis G, Papalavrentios L, Papageorgiou MV, Papachrysos N et al. Transient elastography (FibroScan) in patients with chronic hepatitis B in everyday clinical practice. *J Hepatol*, 2011, 54: S140–S141.
61. Sokucu S, Gokce S, Gulluoglu M, Aydogan A, Celtik C, Durmaz O. The role of the non-invasive serum marker FibroTest- ActiTest in the prediction of histological stage of fibrosis and activity in children with nave chronic hepatitis B infection. *Scand J Infect Dis*, 2010, 42(9): 699–703.
62. Sporea I, Sirli R, Deleanu A, Tudora A, Popescu A, Curescu M et al. Liver stiffness measurements in patients with HBV vs HCV chronic hepatitis: a comparative study. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(38): 4832–4837.
63. Sporea I, Sirli R, Popescu A, Danila M. Acoustic radiation force impulse (ARFI) – a new modality for the evaluation of liver fibrosis. *Medicine*, 2010, 12(1): 26–31.
64. Trembling PM, Lampertico P, Parkes J, Tanwar S, Vigano M, Facchetti F et al. Performance of enhanced liver fibrosis test and comparison with transient elastography in the identification of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B infection. *J Viral Hepat*, 2014, 21(6): 430–438.
65. Ucar F, Sezer S, Ginis Z, Ozturk G, Albayrak A, Basar O et al. APRI, the FIB-4 score, and Forn's index have noninvasive diagnostic value for liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 25(9): 1076–1081.
66. Uyar C, Akcam FZ, Ciris M, Kaya O, Kockar C, Isler M. Comparison of FibroTest-ActiTest with histopathology in demonstrating fibrosis and necroinflammatory activity in chronic hepatitis B and C. *Indian J Pathol Microbiol*, 2010, 53(3): 470–475.
67. Vigano M, Paggi S, Lampertico P, Fraquelli M, Massironi S, Ronchi G et al. Dual cut-off transient elastography to assess liver fibrosis in chronic hepatitis B: a cohort study with internal validation. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 34(3): 353–362.

68. Wang H, Xue L, Yan R, Zhou Y, Wang MS, Cheng MJ et al. Comparison of FIB-4 and APRI in Chinese HBV-infected patients with persistently normal ALT and mildly elevated ALT. *J Viral Hepat*, 2013, 20(4): e3–e10.
69. Wang Y, Xu MY, Zheng RD, Xian JC, Xu HT, Shi JP et al. Prediction of significant fibrosis and cirrhosis in hepatitis B e-antigen negative patients with chronic hepatitis B using routine parameters. *Hepatol Res*, 2013, 43(5): 441–451.
70. Wong GLH, Wong VWS, Choi PCL, Chan AWH, Chan HLY. Development of a non-invasive algorithm with transient elastography (Fibroscan) and serum test formula for advanced liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010, 31(10): 1095–1103.
71. Wong GLH, Wong VWS, Choi PCL, Chan AWH, Chim AML, Yiu KKL et al. Evaluation of alanine transaminase and hepatitis B Virus DNA to predict liver cirrhosis in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B using transient elastography. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103(12): 3071–3081.
72. Wong GLH, Wong VWS, Choi PCL, Chan AWH, Chim AML, Yiu KKL et al. On-treatment monitoring of liver fibrosis with transient elastography in chronic hepatitis B patients. *Antiviral Ther*, 2011, 16(2): 165–172.
73. Wu SD, Ni YJ, Liu LL, Li H, Lu LG, Wang JY. Establishment and validation of a simple noninvasive model to predict significant liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Int*, 2012, 6(1): 360–368.
74. Zeng DW, Liu YR, Zhang JM, Zhu YY, Lin S, You J et al. Serum ceruloplasmin levels correlate negatively with liver fibrosis in males with chronic hepatitis B: a new noninvasive model for predicting liver fibrosis in HBV-related liver disease. *PLoS One*, 2013, 8(10): e77942.
75. Zhang YX, Wu WJ, Zhang YZ, Feng YL, Zhou XX, Pan Q. Noninvasive assessment of liver fibrosis with combined serum aminotransferase/platelet ratio index and hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(46): 7117–7121.
76. Zhou K, Gao CF, Zhao YP, Liu HL, Zheng RD, Xian JC et al. Simpler score of routine laboratory tests predicts liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 25(9): 1569–1577.
77. Zhu CL, Li WT, Li Y, Gao RT. Serum levels of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 are correlated with liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *J Dig Dis*, 2012, 13(11): 558–563.
78. Zhu X, Wang LC, Chen EQ, Chen XB, Chen LY, Liu L et al. Prospective evaluation of fibroscan for the diagnosis of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatol Int*, 2011, 5(1): 306.
79. Bonnard P, Sombie R, Lescure FX, Bougouma A, Guiard-Schmid JB, Poynard T et al. Comparison of elastography, serum marker scores, and histology for the assessment of liver fibrosis in hepatitis B virus (HBV)-infected patients in Burkina Faso. *Am J Trop Med Hyg*, 2010, 82(3): 454–458.
80. Bottero J, Lacombe K, Guehot J, Serfaty L, Miallhes P, Bonnard P et al. Performance of 11 biomarkers for liver fibrosis assessment in HIV/HBV co-infected patients. *J Hepatol*, 2009, 50(6): 1074–1083.

81. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut*, 2007, 56(7): 968–973.

Розділ 5

1. Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med*, 2002, 137(1): 1–10.
2. Saldanha J, Gerlich W, Lelie N, Dawson P, Heermann K, Heath A. An international collaborative study to establish a World Health Organization international standard for hepatitis B virus DNA nucleic acid amplification techniques. *Vox Sang*, 2001, 80: 63–71.
3. The Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST): manual for use in primary care. Geneva, World Health Organization. 2010.
4. Shimakawa Y, Yan HJ, Tsuchiya N, Bottomley C, Hall AJ. Association of early age at establishment of chronic hepatitis B infection with persistent viral replication, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: a systematic review. *PLoS One*, 2013, 8(7): e69430.
5. Tohme RA, Bulkow L, Homan CE, Negus S, McMahon BJ. Rates and risk factors for hepatitis B reactivation in a cohort of persons in the inactive phase of chronic hepatitis B – Alaska, 2001–2010. *J Clin Virol*, 2013, 58(2): 396–400.
6. Chen G, Lin W, Shen F, Iloeje UH, London WT, Evans AA. Chronic hepatitis B virus infection and mortality from non-liver causes: results from the Haimen City cohort study. *Int J Epidemiol*, 2005, 34(1): 132–137.
7. Oh JK, Shin HR, Lim MK, Cho H, Kim DI, Jee Y et al. Multiplicative synergistic risk of hepatocellular carcinoma development among hepatitis B and C co-infected subjects in HBV endemic area: a community-based cohort study. *BMC Cancer*, 2012, 12: 452.
8. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *J Am Med Assoc*, 2006, 295(1): 65–73.
9. Chen JD, Yang HI, Iloeje UH, You SL, Lu SN, Wang LY et al. Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death. *Gastroenterology*, 2010, 138(5): 1747–1754.
10. Loomba R, Liu J, Yang HI, Lee MH, Lu SN, Wang LY et al. Synergistic effects of family history of hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus infection on risk for incident hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013, 11(12): 1636–1645.
11. Chen CF, Lee WC, Yang HI, Chang HC, Jen CL, Iloeje UH et al. Changes in serum levels of HBV DNA and alanine aminotransferase determine risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2011, 141(4): 1240–1248.
12. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology*, 2006, 130(3): 678–686.
13. Liu J, Yang HI, Lee MH, Lu SN, Jen CL, Wang LY et al. Incidence and determinants of spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance: a community-based follow-up study. *Gastroenterology*, 2010, 139(2): 474–482.
14. McMahon BJ, Bulkow L, Simons B, Zhang Y, Negus S, Homan C et al. Relationship between level of hepatitis B virus DNA and liver disease: a population-based study of hepatitis B e antigen-negative persons with hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014, 12(4): 701–706.

15. Chen CJ, Yang HI. Natural history of chronic hepatitis B REVEALed. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26(4): 628–638.
16. Yuen MF, Yuan HJ, Wong DK, Yuen JC, Wong WM, Chan AO et al. Prognostic determinants for chronic hepatitis B in Asians: therapeutic implications. *Gut*, 2005, 54(11): 1610–1614.
17. Chu CM, Liaw YF. Predictive factors for reactivation of hepatitis B following hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 2007, 133(5): 1458–1465.
18. Chu CM, Chen YC, Tai DI, Liaw YF. Level of hepatitis B virus DNA in inactive carriers with persistently normal levels of alanine aminotransferase. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2010, 8(6): 535–540.
19. Kim JH, Lee JH, Park SJ, Bae MH, Kim JH, Kim DY et al. Factors associated with natural seroclearance of hepatitis B surface antigen and prognosis after seroclearance: a prospective follow-up study. *Hepatogastroenterology*, 2008, 55(82–83): 578–581.
20. Lin CL, Liao LY, Liu CJ, Yu MW, Chen PJ, Lai MY et al. Hepatitis B viral factors in HBeAg-negative carriers with persistently normal serum alanine aminotransferase levels. *Hepatology*, 2007, 45(5): 1193–1198.
21. Montazeri G, Rahban M, Mohamadnejad M, Zamani F, Hooshyar A, Fazlollahi A et al. Liver histology and HBV DNA levels in chronically HBV infected patients with persistently normal alanine aminotransferase. *Arch Iranian Med*, 2010, 13(3): 193–202.
22. Nakazawa T, Shibuya A, Takeuchi A, Shibata Y, Hidaka H, Okuwaki Y et al. Viral level is an indicator of long-term outcome of hepatitis B virus e antigen-negative carriers with persistently normal serum alanine aminotransferase levels. *J Viral Hepat*, 2011, 18(7): e191–e199.
23. Papatheodoridis GV, Chrysanthos N, Hadziyannis E, Cholongitas E, Manesis EK. Longitudinal changes in serum HBV DNA levels and predictors of progression during the natural course of HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat*, 2008, 15(6): 434–441.
24. Tai DI, Lin SM, Sheen IS, Chu CM, Lin DY, Liaw YF. Long-term outcome of hepatitis B e antigen-negative hepatitis B surface antigen carriers in relation to changes of alanine aminotransferase levels over time. *Hepatology*, 2009, 49(6): 1859–1867.
25. Wong GL, Wong VW. Risk prediction of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma in the era of antiviral therapy. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(39): 6515–6522.
26. Ganne-Carrie N, Williams V, Kaddouri H, Trinchet JC, Dziri-Mendil S, Alloui C et al. Significance of hepatitis B virus genotypes A to E in a cohort of patients with chronic hepatitis B in the Seine Saint Denis District of Paris (France). *J Med Virol*, 2006, 78(3): 335–340.
27. Hann HW, Fu X, Myers RE, Hann RS, Wan S, Kim SH et al. Predictive value of alpha-fetoprotein in the long-term risk of developing hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus infection--results from a clinic-based longitudinal cohort. *Eur J Cancer*, 2012, 48(15): 2319–2327.
28. Krarup H, Andersen S, Madsen PH, Christensen PB, Laursen AL, Bentzen-Petersen A et al. HBeAg and not genotypes predicts viral load in patients with hepatitis B in Denmark: a nationwide cohort study. *Scand J Gastroenterol*, 2011, 46(12): 1484–1491.
29. Ribes J, Cleries R, Rubio A, Hernandez JM, Mazzara R, Madoz P et al. Cofactors associated with liver disease mortality in an HBsAg-positive Mediterranean cohort: 20 years of follow-up. *Int J Cancer*, 2006, 119(3): 687–694.

30. Seo SI, Choi HS, Choi BY, Kim HS, Kim HY, Jang MK. Coexistence of hepatitis B surface antigen and antibody to hepatitis B surface may increase the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B virus infection: a retrospective cohort study. *J Med Virol*, 2014, 86(1): 124–130.
31. Tseng TC, Liu CJ, Yang WT, Chen CL, Yang HC, Su TH et al. Hepatitis B surface antigen level complements viral load in predicting viral reactivation in spontaneous HBeAg seroconverters. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29(6): 1242–1249.
32. Yang HI, Yuen MF, Chan HL, Han KH, Chen PJ, Kim DY et al. Risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B (REACH-B): development and validation of a predictive score. *Lancet Oncol*, 2011, 12(6): 568–574.
33. Chen YC, Chu CM, Liaw YF. Age-specific prognosis following spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2010, 51(2): 435–444.
34. Lin SM, Yu ML, Lee CM, Chien RN, Sheen IS, Chu CM et al. Interferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 2007, 46(1): 45–52.
35. Seo Y, Yoon S, Truong BX, Kato H, Hamano K, Kato M et al. Serum hepatitis B virus DNA levels differentiating inactive carriers from patients with chronic hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2005, 17(7): 753–757.
36. Tseng KC, Cheng PN, Wu IC, Chang CK, Chou AL, Liu WC et al. HBV DNA level as an important determinant of e antigen seroconversion of chronic hepatitis B during adefovir dipivoxil therapy. *Hepatogastroenterology*, 2009, 56(91–92): 813–818.
37. Chen CJ, Iloeje UH, Yang HI. Long-term outcomes in hepatitis B: the REVEAL-HBV study. *Clin Liver Dis*, 2007, 11(4): 797–816, viii.
38. Manolakopoulos S, Bethanis S, Koutsounas S, Goulis J, Vlachogiannakos J, Christias E et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil in hepatitis B e antigen-negative patients developing resistance to lamivudine. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 27(3): 266–273.
39. Park H, Lee JM, Seo JH, Kim HS, Ahn SH, Kim DY et al. Predictive value of HBsAg quantification for determining the clinical course of genotype C HBeAg-negative carriers. *Liver Int*, 2012, 32(5): 796–802.
40. Kumar M, Sarin SK, Hissar S, Pande C, Sakhuja P, Sharma BC et al. Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus-infected asymptomatic patients with persistently normal ALT. *Gastroenterology*, 2008, 134(5): 1376–1384.
41. Lee IC, Huang YH, Chan CC, Huo TI, Chu CJ, Lai CR et al. Impact of body mass index and viral load on liver histology in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Clin Nutr*, 2011, 30(5): 647–652.
42. Gobel T, Erhardt A, Herwig M, Poremba C, Baldus SE, Sagir A et al. High prevalence of significant liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B patients with normal ALT in central Europe. *J Med Virol*, 2011, 83(6): 968–973.
43. Zheng MH, Shi KQ, Fan YC, Liu WY, Lin XF, Li LF et al. Upper limits of normal for serum alanine aminotransferase levels in Chinese Han population. *PLoS One*, 2012, 7(9): e43736.
44. Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Liaw YF, Lok A. Follow-up and indications for liver biopsy in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: a systematic review. *J Hepatol*, 2012, 57(1): 196–202.

45. Yang R, Gui X, Xiong Y, Gao S, Zhang Y, Deng L et al. Risk of liver-associated morbidity and mortality in a cohort of HIV and HBV coinfecting Han Chinese. *Infection*, 2011, 39(5): 427–431.
46. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med*, 2004, 351(15): 1521–1531.
47. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet*. 2013, 381(9865): 468–475.
48. Wong GL, Chan HL, Mak CW, Lee SK, Ip ZM, Lam AT et al. Entecavir treatment reduces hepatic events and deaths in chronic hepatitis B patients with liver cirrhosis. *Hepatology*, 2013, 58(5): 1537–1547.
49. Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H et al. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology*, 2013, 58(1): 98–107.
50. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva, World Health Organization. 2013.

Розділ 6

1. Rule AD. Understanding estimated glomerular filtration rate: implications for identifying chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2007, 16(3): 242–249.
2. Dusheiko G. Treatment of HBeAg positive chronic hepatitis B: interferon or nucleoside analogues. *Liver Int*, 2013, 33(Suppl 1): 137–150.
3. Zhao P, Liu W, Zhao J, Guan Q. Comparison of the 48-week efficacy between entecavir and adefovir in HBeAg-positive nucleos(t)ide-naïve Asian patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis. *Virol J*, 2011, 8(1): 75.
4. Liang J, Tang YF, Wu FS, Deng X. Entecavir versus lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B: a systematic review. *Pharmazie*, 2012, 67(11): 883–890.
5. Zhang JC. De novo combination therapy with lamivudine and adefovir dipivoxil versus entecavir monotherapy for naïve chronic hepatitis B patients with high viral loads. *Zhong Hua Lin Chuang Gan Ran Bing Xue Za Zhi*, 142–144.
6. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2008, 359(23): 2442–2455.
7. Ye XG, Su QM. Effects of entecavir and lamivudine for hepatitis B decompensated cirrhosis: meta-analysis. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(39): 6665–6678.
8. Peng H, Liu J, Yang M, Tong S, Yin W, Tang H et al. Efficacy of lamivudine combined with adefovir dipivoxil versus entecavir monotherapy in patients with hepatitis B-associated decompensated cirrhosis: a meta-analysis. *J Clin Pharmacol*, 2014, 52(2): 189–200.
9. Snow-Lampart A, Chappell B, Curtis M, Zhu Y, Myrick F, Schawalder J et al. No resistance to tenofovir disoproxil fumarate detected after up to 144 weeks of therapy in patients monoinfected with chronic hepatitis B virus. *Hepatology*, 2011, 53(3): 763–773.
10. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, Pokornowski KA, Eggers BJ, Fang J et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology*, 2009, 49(5): 1503–1514.

11. Chang TT, Lai CL, Kew YS, Lee SS, Coelho HS, Carrilho FJ et al. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2010, 51(2): 422–430.
12. Yokosuka O, Takaguchi K, Fujioka S, Shindo M, Chayama K, Kobashi H et al. Long-term use of entecavir in nucleoside-naïve Japanese patients with chronic hepatitis B infection. *J Hepatol*, 2010, 52(6): 791–799.
13. Yuen MF, Seto WK, Fung J, Wong DK, Yuen JC, Lai CL. Three years of continuous entecavir therapy in treatment-naïve chronic hepatitis B patients: Viral suppression, viral resistance, and clinical safety. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(7): 1264–1271.
14. Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H et al. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology*, 2013, 58(1): 98–107.
15. Seto WK, Lam YF, Fung J, Wong DK, Huang FY, Hung IF et al. Changes of HBsAg and HBV DNA levels in Chinese chronic hepatitis B patients after 5 years of entecavir treatment. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29(5): 1028–1034.
16. Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 2011, 140(1): 132–143.
17. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet*, 2013, 381(9865): 468–475.
18. Kitrinos KM, Corsa A, Liu Y, Flaherty J, Snow-Lampart A, Marcellin P et al. No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate after 6 years of therapy in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2014, 59(2): 434–442.
19. de Vries-Sluijs TE, Reijnders JG, Hansen BE, Zaaijer HL, Prins JM, Pas SD et al. Long-term therapy with tenofovir is effective for patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis B virus. *Gastroenterology*, 2010, 139(6): 1934–1941.
20. Price H, Dunn D, Pillay D, Bani-Sadr F, de Vries-Sluijs T, Jain MK et al. Suppression of HBV by tenofovir in HBV/HIV coinfecting patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2013, 8(7): e68152.
21. Murray KF, Szenborn L, Wysocki J, Rossi S, Corsa AC, Dinh P et al. Randomized, placebo-controlled trial of tenofovir disoproxil fumarate in adolescents with chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2012, 56(6): 2018–2026.
22. Yao G, Chen C, Lu W, Ren H, Tan D, Wang Y et al. Efficacy and safety of entecavir compared to lamivudine in nucleoside-naïve patients with chronic hepatitis B: a randomized double-blind trial in China. *Hepatol Int*, 2007, 1(3): 365–372.
23. Akarca US, Ersoz G, Gunsar F, Karasu Z, Saritas E, Yuce G et al. Interferon-lamivudine combination is no better than lamivudine alone in anti-HBe-positive chronic hepatitis B. *Antiviral Ther*, 2004, 9(3): 325–334.
24. Barbaro G, Zechini F, Pellicelli AM, Francavilla R, Scotto G, Bacca D et al. Long-term efficacy of interferon alpha-2b and lamivudine in combination compared to lamivudine monotherapy in patients with chronic hepatitis B. An Italian multicenter, randomized trial. *J Hepatol*, 2001, 35(3): 406–411.
25. Chan HL, Heathcote EJ, Marcellin P, Lai CL, Cho M, Moon YM et al. Treatment of hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis with telbivudine or adefovir: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2007, 147(11): 745–754.

26. Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2006, 354(10): 1001–1010.
27. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perrillo RP, Hann HW, Goodman Z et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med*, 1999, 341(17): 1256–1263.
28. Dikici B, Bosnak M, Kara IH, Dogru O, Dagli A, Gurkan F et al. Lamivudine and interferon-alpha combination treatment of childhood patients with chronic hepatitis B infection. *Pediatr Infect Dis J*, 2001, 20(10): 988–992.
29. 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(10): 1087–1091.
30. Dikici B, Ozgenc F, Kalayci AG, Targan S, Ozkan T, Selimoglu A et al. Current therapeutic approaches in childhood chronic hepatitis B infection: a multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol*, 2004, 19(2): 127–133.
31. Kansu A, Doganci T, Akman SA, Artan R, Kuyucu N, Kalayci AG et al. Comparison of two different regimens of combined interferon-alpha2a and lamivudine therapy in children with chronic hepatitis B infection. *Antiviral Ther*, 2006, 11(2): 255–261.
32. Fung J, Lai CL, Yuen J, Cheng C, Wu R, Wong DK et al. Randomized trial of lamivudine versus entecavir in entecavir-treated patients with undetectable hepatitis B virus DNA: outcome at 2 years. *Hepatology*, 2011, 53(4): 1148–1153.
33. 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(9454): 123–129.
34. Jonas MM, Kelly DA, Mizerski J, Badia IJB, Areias JA, Schwarz KB et al. A double-blind placebo controlled study of lamivudine in children with chronic hepatitis B (CHB): overall efficacy and effect of YMDD variant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2001, 33(3): 358–370.
35. Jonas MM, Kelley DA, Mizerski J, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB et al. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2002, 346(22): 1706–1713.
36. Jonas MM, Kelly D, Pollack H, Mizerski J, Sorbel J, Frederick D et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of adefovir dipivoxil in children and adolescents (age 2 to <18 years) with chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2008, 47(6): 1863–1871.
37. Jonas MM, Little NR, Gardner SD, Alonso EM, Alvarez F, Areias J et al. Long-term lamivudine treatment of children with chronic hepatitis B: durability of therapeutic responses and safety. *J Viral Hepat*, 2008, 15(1): 20–27.
38. Jonas MM, Block JM, Haber BA, Karpen SJ, London WT, Murray KF et al. Treatment of children with chronic hepatitis B virus infection in the United States: patient selection and therapeutic options. *Hepatology*, 2010, 52(6): 2192–2205.
39. Jonas MM, Kelly DA, Pollack H, Mizerski J, Sorbel J, Mondou E et al. Prolonged therapy with adefovir dipivoxil in children with chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2011, 54: 703A.
40. Jonas MM, Kelly D, Pollack H, Mizerski J, Sorbel J, Frederick D et al. Efficacy and safety of long-term adefovir dipivoxil therapy in children with chronic hepatitis B infection. *Pediatr Infect Dis J*, 2012, 31(6): 578–582.
41. Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 1998, 339(2): 61–68.

42. Izzo F, Cremona F, Ruffolo F, Palaia R, Parisi V, Curley SA et al. Outcome of 67 patients with hepatocellular cancer detected during screening of 1125 patients with chronic hepatitis. *Ann Surg*, 1998, 227(4): 513–518.
43. Lok AS, Trinh HN, Carosi G, U.S. A, Gadano A, Habersetzer F et al. Entecavir (ETV) monotherapy for 96 weeks is comparable to combination therapy with ETV plus tenofovir (TDF) in nucleos(t)ide-naïve patients with chronic hepatitis B (CHB): the BELOW study. *Hepatology*, 2011, 54: 471A.
44. Liaw YF, Gane E, Leung N, Zeuzem S, Wang Y, Lai CL et al. Two-year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 2009, 136(2): 486–495.
45. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2003, 348(9): 808–816.
46. Marcellin P, Chang T, Lim S, Sievert W, Tong M, Arterburn S et al. Increasing serologic, virologic and biochemical response over time to adefovir dipivoxil (ADV) 10 mg in HBeAg+ chronic hepatitis B (CHB) patients. *J Hepatol*, 2005, 42(Suppl 2): 31–32.
47. Marcellin P, Lau GKK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Piratvisuth T et al. Sustained response to peginterferon alfa-2a (40 KDa) (Pegasys) in HBeAg-negative chronic hepatitis B. One-year follow-up data from a large, randomised multinational study. *J Hepatol*, 2005, 42(Suppl 2): 185–186.
48. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Sievert W, Tong M, Arterburn S et al. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2008, 48(3): 750–758.
49. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane EJ, Krastev Z, de Man RA et al. Four-year efficacy and safety of tenofovir df treatment in HBeAg-negative and HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B (CHB). *Hepatol Int*, 2011, 5(1): 128.
50. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet*, 2013, 381(9865): 468–475.
51. Peters MG, Andersen J, Lynch P, Liu T, Alston-Smith B, Brosgart CL et al. Randomized controlled study of tenofovir and adefovir in chronic hepatitis B virus and HIV infection: ACTG A5127. *Hepatology*, 2006, 44(5): 1110–1116.
52. Rapti I, Dimou E, Mitsoula P, Hadziyannis SJ. Adding-on versus switching-to adefovir therapy in lamivudine-resistant HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2007, 45(2): 307–313.
53. Suh DJ, Um SH, Herrmann E, Kim JH, Lee YS, Lee HJ et al. Early viral kinetics of telbivudine and entecavir: results of a 12-week randomized exploratory study with patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(3): 1242–1247.
54. Zheng MH, Shi KQ, Dai ZJ, Ye C, Chen YP. A 24-week, parallel-group, open-label, randomized clinical trial comparing the early antiviral efficacy of telbivudine and entecavir in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B virus infection in adult Chinese patients. *Clin Ther*, 2010, 32(4): 649–658.
55. Hepatitis B (chronic): diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people and adults (CG165). London, National Institute for Health and Care Excellence. 2013.

56. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han K, Lai CL et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2010, 52(3): 886–893.
57. Wong GL, Chan HL, Mak CH, Lee SK, Ip ZM, Lam AT et al. Entecavir treatment reduces hepatic events and deaths in chronic hepatitis B patients with liver cirrhosis. *Hepatology*, 2013, 58(5): 1537–1547.
58. Hosaka T, Suzuki F, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, Akuta N et al. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2013, 58: 98–107.
59. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva, WHO. 2013.
60. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, Di Martino V, Caumes E, Bricaire F et al. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Hepatology*, 1999, 30(5): 1302–1306.
61. Honkoop P, Niesters HG, de Man RA, Osterhaus AD, Schalm SW. Lamivudine resistance in immunocompetent chronic hepatitis B. Incidence and patterns. *J Hepatol*, 1997, 26(6): 139–135.

Розділ 7

1. Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, Bartholomeusz A, Ghany MG, Pawlotsky JM et al. Antiviral drug-resistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. *Hepatology*, 2007, 46(1): 254–265.
2. Locarnini S. Primary resistance, multidrug resistance, and cross-resistance pathways in HBV as a consequence of treatment failure. *Hepatol Int*, 2008, 2: 147–151.
3. Fung SK, Chae HB, Fontana RJ, Conjeevaram H, Marrero J, Oberhelman K et al. Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol*, 2006, 44(2): 283–290.
4. Yim HJ, Hussain M, Liu Y, Wong SN, Fung SK, Lok AS. Evolution of multi-drug resistant hepatitis B virus during sequential therapy. *Hepatology*, 2006, 44(3): 703–712.
5. Lee JM, Park JY, Kim do Y, Nguyen T, Hong SP, Kim SO et al. Long-term adefovir dipivoxil monotherapy for up to 5 years in lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Antivir Ther*, 2010, 15(2): 235–241.
6. Lok AS, Lai CL, Leung N, Yao GB, Cui ZY, Schiff ER et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 2003, 125(6): 1714–1722.
7. Allen MI, Deslauriers M, Andrews CW, Tipples GA, Walters KA, Tyrrell DL et al. Identification and characterization of mutations in hepatitis B virus resistant to lamivudine. Lamivudine Clinical Investigation Group. *Hepatology*, 1998, 27(6): 1670–1677.
8. Pallier C, Castera L, Soulier A, Hezode C, Nordmann P, Dhumeaux D et al. Dynamics of hepatitis B virus resistance to lamivudine. *J Virol*, 2006, 80(2): 643–653.
9. Liaw YF, Leung N, Kao JH, Piratvisuth T, Gane E, Han KH et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatol Int*, 2008, 2(3): 263–283.
10. Leung N. Recent data on treatment of chronic hepatitis B with nucleos(t)ide analogues. *Hepatol Int*, 2008, 2(2): 163–178.

11. Chan HL, Wang H, Niu J, Chim AM, Sung JJ. Two-year lamivudine treatment for hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B: a double-blind, placebo-controlled trial. *Antivir Ther*, 2007, 12(3): 345–353.
12. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med*, 2004, 351(15): 1521–1531.
13. Leung NW, Lai CL, Chang TT, Guan R, Lee CM, Ng KY et al. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy. *Hepatology*, 2001, 33(6): 1527–1532.
14. Liaw YF, Chien RN, Yeh CT, Tsai SL, Chu CM. Acute exacerbation and hepatitis B virus clearance after emergence of YMDD motif mutation during lamivudine therapy. *Hepatology*, 1999, 30(2): 567–572.
15. Yeh CT, Chien RN, Chu CM, Liaw YF. Clearance of the original hepatitis B virus YMDD-motif mutants with emergence of distinct lamivudine-resistant mutants during prolonged lamivudine therapy. *Hepatology*, 2000, 31(6): 1318–1326.
16. Huang ZB, Zhao SS, Huang Y, Dai XH, Zhou RR, Yi PP et al. Comparison of the efficacy of lamivudine plus adefovir versus entecavir in the treatment of lamivudine-resistant chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ther*, 2013, 35(12): 1997–2006.
17. Lim Y-S, Lee J-Y, Lee D, Shim JH, Lee HC, Lee YS et al. Entecavir plus adefovir in lamivudine-resistant chronic hepatitis B patients who fail lamivudine plus adefovir. *Hepatol Int*, 2012, 6(1): 134.
18. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, Silva M, Liaw YF, Cianciara J et al. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 2006, 130(7): 2039–2049.
19. Heo J, Park JY, Lee HJ, Tak WY, Um SH, Kim do Y et al. A 96-week randomized trial of switching to entecavir in chronic hepatitis B patients with a partial virological response to lamivudine. *Antiviral Ther*, 2012, 17: 1563–1570.
20. Sherman M, Yurdaydin C, Simsek H, Silva M, Liaw YF, Rustgi VK et al. Entecavir therapy for lamivudine-refractory chronic hepatitis B: improved virologic, biochemical, and serology outcomes through 96 weeks. *Hepatology*, 2008, 48(1): 99–108.
21. Lim Y-S, Lee J-Y, Lee D, Shim JH, Lee HC, Lee YS et al. Randomized trial of entecavir plus adefovir in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B who show suboptimal response to lamivudine plus adefovir. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(6): 2941–2947.
22. Huang ZB, Zhao SS, Huang Y, Dai XH, Zhou RR, Yi PP et al. Comparison of the efficacy of lamivudine plus adefovir versus entecavir in the treatment of lamivudine-resistant chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ther*, 2013, 35(12): 1997–2006.
23. Yim HJ, Seo YS, Yoon EL, Kim CW, Lee CD, Park SH et al. Adding adefovir vs. switching to entecavir for lamivudine-resistant chronic hepatitis B (ACE study): a 2-year follow-up randomized controlled trial. *Liver Int*, 2013, 33(2): 244–254.
24. Aizawa M, Tsubota A, Fujise K, Sato K, Baba M, Takamatsu M et al. Overlap/switch to adefovir monotherapy for lamivudine-resistant patients who responded to combination therapy: a pilot controlled study. *Intern Med*, 2010, 49(12): 1067–1072.
25. Akyildiz M, Gunsar F, Ersoz G, Karasu Z, Ilter T, Batur Y et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine for three months in patients with lamivudine resistant compensated chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci*, 2007, 52(12): 3444–3447.

26. Chang TT, 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(4): 1198–1209.
27. Hann HW, Dunn SR, Ahn M, Park SY. Question of ALT flare during switch to adefovir from lamivudine: a single center open-label, randomized, safety study. *J Med Virol*, 2010, 82(9): 1489–1493.
28. Lim Y-S, Lee J-Y, Lee D, Shim JH, Lee HC, Lee YS et al. Randomized trial of entecavir plus adefovir in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B who show suboptimal response to lamivudine plus adefovir. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(6): 2941–2947.
29. Perrillo R, Hann HW, Mutimer D, Willems B, Leung N, Lee WM et al. Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus. *Gastroenterology*, 2004, 126(1): 81–90.
30. Peters MG, Hann HH, Martin P, Heathcote EJ, Buggisch P, Rubin R et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 2004, 126(1): 91–101.
31. Rapti I, Dimou E, Mitsoula P, Hadziyannis SJ. Adding-on versus switching-to adefovir therapy in lamivudine-resistant HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2007, 45(2): 307–313.
32. Vassiliadis TG, Giouleme O, Koumerkeridis G, Koumaras H, Tziomalos K, Patsiaoura K et al. Adefovir plus lamivudine are more effective than adefovir alone in lamivudine-resistant HBeAg-chronic hepatitis B patients: a 4-year study. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 25(1): 54–60.
33. Hepatitis B (chronic): diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people and adults (CG165). London, National Institute for Health and Care Excellence. 2013.
34. Thibault V, Aubron-Olivier C, Agut H, Katlama C. Primary infection with a lamivudine-resistant hepatitis B virus. *AIDS*, 2002, 16(1): 131–133.
35. Lim LG, Aung MO, Seet BL, Tan C, Dan YY, Lee YM et al. Alanine aminotransferase is an inadequate surrogate marker for detecting lamivudine resistance. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(37): 4691–4696.

Розділ 8

1. Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med*, 2002, 137(1): 1–10.
2. Byun KS, Kwon OS, Kim JH, Yim HJ, Chang YJ, Kim JY et al. Factors related to post-treatment relapse in chronic hepatitis B patients who lost HBeAg after lamivudine therapy. *J Gastroenterol Hepatol*, 2005, 20(12): 1838–1842.
3. Chien RN, Yeh CT, Tsai SL, Chu CM, Liaw YF. Determinants for sustained HBeAg response to lamivudine therapy. *Hepatology*, 2003, 38(5): 1267–1273.
4. Dienstag JL, Cianciara J, Karayalcin S, Kowdley KV, Willems B, Plisek S et al. Durability of serologic response after lamivudine treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2003, 37(4): 748–755.
5. Fung J, Lai CL, Tanaka Y, Mizokami M, Yuen J, Wong DK et al. The duration of lamivudine therapy for chronic hepatitis B: cessation vs. continuation of treatment after HBeAg seroconversion. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104(8): 1940–1946.

6. Fung SK, Wong F, Hussain M, Lok AS. Sustained response after a 2-year course of lamivudine treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*, 2004, 11(5): 432–438.
7. Jin YJ, Kim KM, Yoo DJ, Shim JH, Lee HC, Chung YH et al. Clinical course of chronic hepatitis B patients who were off-treated after lamivudine treatment: analysis of 138 consecutive patients. *Virol J*, 2012, 9: 239.
8. Kim JH, Lee SJ, Joo MK, Kim CH, Choi JH, Jung YK et al. Durability of antiviral response in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients who maintained virologic response for one year after lamivudine discontinuation. *Dig Dis Sci*, 2009, 54(7): 1572–1577.
9. Kwon JH, Jang JW, Choi JY, Park CH, Yoo SH, Bae SH et al. Should lamivudine monotherapy be stopped or continued in patients infected with hepatitis B with favorable responses after more than 5 years of treatment? *J Med Virol*, 2013, 85(1): 34–42.
10. Lee CM, Ong GY, Lu SN, Wang JH, Liao CA, Tung HD et al. Durability of lamivudine-induced HBeAg seroconversion for chronic hepatitis B patients with acute exacerbation. *J Hepatol*, 2002, 37(5): 669–674.
11. Lee HW, Lee HJ, Hwang JS, Sohn JH, Jang JY, Han KJ et al. Lamivudine maintenance beyond one year after HBeAg seroconversion is a major factor for sustained virologic response in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2010, 51(2): 415–421.
12. Liang Y, Jiang J, Su M, Liu Z, Guo W, Huang X et al. Predictors of relapse in chronic hepatitis B after discontinuation of anti-viral therapy. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 34(3): 344–352.
13. Paik YH, Kim JK, Kim dY, Park JY, Ahn SH, Han KH et al. Clinical efficacy of a 24-months course of lamivudine therapy in patients with HBeAg negative chronic hepatitis B: a long-term prospective study. *J Korean Med Sci*, 2010, 25(6): 882–887.
14. Ryu SH, Chung YH, Choi MH, Kim JA, Shin JW, Jang MK et al. Long-term additional lamivudine therapy enhances durability of lamivudine-induced HBeAg loss: a prospective study. *J Hepatol*, 2003, 39(4): 614–619.
15. 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(2): 300–306.
16. Song BC, Suh DJ, Lee HC, Chung YH, Lee YS. Hepatitis B e antigen seroconversion after lamivudine therapy is not durable in patients with chronic hepatitis B in Korea. *Hepatology*, 2000, 32(4 Pt 1): 803–806.
17. Wang L, Liu F, Liu YD, Li XY, Wang JB, Zhang ZH et al. Stringent cessation criterion results in better durability of lamivudine treatment: a prospective clinical study in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B patients. *J Viral Hepat*, 2010, 17(4): 298–304.
18. Yoon SK, Jang JW, Kim CW, Bae SH, Choi JY, Choi SW et al. Long-term results of lamivudine monotherapy in Korean patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: response and relapse rates, and factors related to durability of HBeAg seroconversion. *Intervirology*, 2005, 48(6): 341–349.
19. Liu F, Wang L, Li XY, Liu YD, Wang JB, Zhang ZH et al. Poor durability of lamivudine effectiveness despite stringent cessation criteria: a prospective clinical study in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26(3): 456–460.
20. Jung HW, Choi MS, Kim KH, Park SH, Yeon KK, Lee JH et al. Virologic response to adefovir dipivoxil monotherapy is not durable in HBeAg-positive, lamivudine-resistant chronic hepatitis B patients. *Korean J Hepatol*, 2009, 15(1): 52–58.

21. Jung YK, Yeon JE, Lee KG, Jung ES, Kim JH, Kim JH et al. Virologic response is not durable after adefovir discontinuation in lamivudine-resistant chronic hepatitis B patients. *Korean J Hepatol*, 2011, 17(4): 261–267.
22. 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(3): 629–636.
23. Jeng WJ, Sheen IS, Chen YC, Hsu CW, Chien RN, Chu CM et al. Off-therapy durability of response to entecavir therapy in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients. *Hepatology*, 2013, 58(6): 1888–1896.
24. Shouval D, Lai CL, Chang TT, Cheinquer H, Martin P, Carosi G et al. Relapse of hepatitis B in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients who discontinued successful entecavir treatment: the case for continuous antiviral therapy. *J Hepatol*, 2009, 50(2): 289–295.
25. Kim YJ, Kim K, Hwang SH, Kim SS, Lee D, Cheong JY et al. Durability after discontinuation of nucleos(t)ide therapy in chronic HBeAg negative hepatitis patients. *Clin Mol Hepatol*, 2013, 19(3): 300–304.
26. Reijnders JG, Perquin MJ, Zhang N, Hansen BE, Janssen HL. Nucleos(t)ide analogues only induce temporary hepatitis B e antigen seroconversion in most patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 2010, 139(2): 491–498.
27. Song MJ, Song DS, Kim HY, Yoo SH, Bae SH, Choi JY et al. Durability of viral response after off-treatment in HBeAg positive chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(43): 6277–6283.
28. Chaung KT, Ha NB, Trinh HN, Garcia RT, Nguyen HA, Nguyen KK et al. High frequency of recurrent viremia after hepatitis B e antigen seroconversion and consolidation therapy. *J Clin Gastroenterol*, 2012, 46(10): 865–870.
29. Fung SK, Andreone P, Han SH, Rajender Reddy K, Regev A, Keeffe EB et al. Adefovir-resistant hepatitis B can be associated with viral rebound and hepatic decompensation. *J Hepatol*, 2005, 43(6): 937–943.
30. Fontana RJ, Hann HW, Perrillo RP, Vierling JM, Wright T, Rakela J et al. Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy. *Gastroenterology*, 2002, 123(3): 719–727.
31. Chien RN, Lin CH, Liaw YF. The effect of lamivudine therapy in hepatic decompensation during acute exacerbation of chronic hepatitis B. *J Hepatol*, 2003, 38(3): 322–327.
32. Lim SG, Wai CT, Rajnakova A, Kajiji T, Guan R. Fatal hepatitis B reactivation following discontinuation of nucleoside analogues for chronic hepatitis B. *Gut*, 2002, 51(4): 597–599.

Розділ 9.1

1. Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med*, 2002, 137(1): 1–10.
2. Andersson KL, Chung RT. Monitoring during and after antiviral therapy for hepatitis B. *Hepatology*, 2009, 49(5 Suppl): S166–S173.
3. Chu CM, Liaw YF. Predictive factors for reactivation of hepatitis B following hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 2007, 133(5): 1458–1465.
4. Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Moriconi F, Ciccorossi P, Coco B et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology*, 2010, 139(2): 483–490.

5. Liang J, Tang YF, Wu FS, Deng X. Entecavir versus lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B: a systematic review. *Pharmazie*, 2012, 67(11): 883–890.
6. Liu H, Wang X, Wan G, Yang Z, Zeng H. Telbivudine versus entecavir for nucleos(t)ide-naïve HBeAg-positive chronic hepatitis B: a meta-analysis. *Am J Med Sci*, 2014, 347(2): 131–138.
7. Su QM, Ye XG. Effects of telbivudine and entecavir for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(43): 6290–6301.
8. Ye XG, Su QM. Effects of entecavir and lamivudine for hepatitis B decompensated cirrhosis: meta-analysis. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(39): 6665–6678.
9. Heo J, Park JY, Lee HJ, Tak WY, Um SH, Kim DY et al. A 96-week randomized trial of switching to entecavir in chronic hepatitis B patients with a partial virological response to lamivudine. *Antivir Ther*, 2012, 17(8): 1563–1570.
10. Hyun JJ, Seo YS, Yoon E, Kim TH, Kim DJ, Kang HS et al. Comparison of the efficacies of lamivudine versus entecavir in patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *Liver Int*, 2012, 32(4): 656–664.
11. Bang SJ, Kim BG, Shin JW, Ju HU, Park BR, Kim MH et al. Clinical course of patients with insufficient viral suppression during entecavir therapy in genotype C chronic hepatitis B. *Dig Liver Dis*, 2013, 45(7): 600–605.
12. Hass HG, Bock T, Nehls O, Kaiser S. Rapid HBV DNA decrease (week 12) is an important prognostic factor for first-line treatment with adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *J Gastroenterol*, 2009, 44(8): 871–877.
13. Reijnders JG, Leemans WF, Hansen BE, Pas SD, de Man RA, Schutten M et al. On-treatment monitoring of adefovir therapy in chronic hepatitis B: virologic response can be assessed at 24 weeks. *J Viral Hepat*, 2009, 16(2): 113–120.
14. McMahon BJ, Bulkow L, Simons B, Zhang Y, Negus S, Homan C et al. Relationship between level of hepatitis B virus DNA and liver disease: a population-based study of hepatitis B e antigen-negative persons with hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014, 12(4): 701–706.
15. Tohme RA, Bulkow L, Homan CE, Negus S, McMahon BJ. Rates and risk factors for hepatitis B reactivation in a cohort of persons in the inactive phase of chronic hepatitis B, Alaska, 2001–2010. *J Clin Virol*, 2013, 58(2): 396–400.
16. Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Liaw YF, Lok A. Follow-up and indications for liver biopsy in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: a systematic review. *J Hepatol*, 2012, 57(1): 196–202.
17. Tai DI, Lin SM, Sheen IS, Chu CM, Lin DY, Liaw YF. Long-term outcome of hepatitis B e antigen-negative hepatitis B surface antigen carriers in relation to changes of alanine aminotransferase levels over time. *Hepatology*, 2009, 49(6): 1859–1867.
18. Feld JJ, Ayers M, El-Ashry D, Mazzulli T, Tellier R, Heathcote EJ. Hepatitis B virus DNA prediction rules for hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2007, 46(4): 1057–1070.
19. Monitoring response to ART and the diagnosis of treatment failure (Section 7.3). In: Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva, World Health Organization. 2013.

Розділ 9.2

1. Fernandez-Fernandez B, Montoya-Ferrer A, Sanz AB, Snachez-Nino M, Izquierdo M, Poveda J et al. Tenofovir nephrotoxicity: 2011 update. *AIDS Res Treat*, 2011, Article ID 354908 (<http://dx.doi.org/10.1155/2011/354908>).
2. Rule AD. Understanding estimated glomerular filtration rate: implications for identifying chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2007, 16(3): 242–249.
3. Rodriguez-Novoa S, Alvarez E, Labarga P, Soriano V. Renal toxicity associated with tenofovir use. *Expert Opin Drug Saf*, 2010, 9(4): 545–559.
4. Sax PE, Gallant JE, Klotman PE. Renal safety of tenofovir disoproxil fumarate. *AIDS Read*, 2007, 17(2): 90–92, 99–104, C3.
5. Mateo L, Holgado S, Marinoso ML, Perez-Andres R, Bonjoch A, Romeu J et al. Hypophosphatemic osteomalacia induced by tenofovir in HIV-infected patients. *Clin Rheumatol*, 2014, May 3 (Epub ahead of print).
6. Bedimo R, Maalouf NM, Zhang S, Drechsler H, Tebas P. Osteoporotic fracture risk associated with cumulative exposure to tenofovir and other antiretroviral agents. *AIDS*, 2012, 26(7): 825–831.
7. Brown TT, McComsey GA, King MS, Qaqish RB, Bernstein BM, da Silva BA. Loss of bone mineral density after antiretroviral therapy initiation, independent of antiretroviral regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2009, 51(5): 554–561.
8. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JM, Miller MD et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *J Am Med Assoc*, 2004, 292(2): 191–201.
9. Pradat P, Le Pogam MA, Okon JB, Trolliet P, Miaillhes P, Brochier C et al. Evolution of glomerular filtration rate in HIV-infected, HIV-HBV-coinfected and HBV-infected patients receiving tenofovir disoproxil fumarate. *J Viral Hepat*, 2013, 20(9): 650–657.
10. Scherzer R, Estrella M, Li Y, Choi AI, Deeks SG, Grunfeld C et al. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS*, 2012, 26(7): 867–875.
11. Tourret J, Deray G, Isnard-Bagnis C. Tenofovir effect on the kidneys of HIV-infected patients: a double-edged sword? *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24(10): 1519–1527.
12. Pushpakom SP, Liptrott NJ, Rodriguez-Novoa S, Labarga P, Soriano V, Albalater M et al. Genetic variants of ABCB10, a novel tenofovir transporter, are associated with kidney tubular dysfunction. *J Infect Dis*, 2011, 204(1): 145–153.
13. Yoshino M, Yagura H, Kushida H, Yonemoto H, Bando H, Ogawa Y et al. Assessing recovery of renal function after tenofovir disoproxil fumarate discontinuation. *J Infect Chemother*, 2012, 18(2): 169–174.
14. Mocroft A, Neuhaus J, Peters L, Ryom L, Bickel M, Grint D et al. Hepatitis B and C co-infection are independent predictors of progressive kidney disease in HIV-positive, antiretroviral-treated adults. *PLoS One*, 2012, 7(7): e40245.
15. Mweemba A, Zanolini A, Mulenga L, Emge D, Chi BH, Wandeler G et al. Chronic hepatitis B virus coinfection is associated with renal impairment among Zambian HIV-Infected adults. *Clin Infect Dis*, 2014, 59(12): 1757–1760.
16. Petersen J, Heyne R, Mauss S, Schlaak J, Schiffelholz W, Eisenbach C. Effectiveness of tenofovir for chronic hepatitis B in field practice – 2-year interim results from the prospective German Multicenter Non-Interventional Study (GEMINIS). *J Hepatol*, 2013, 58: S313.

17. Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 2011, 140(1): 132–143.
18. Lampertico P, Soffredini R, Viganò M, Yurdaydin C, Idilman R, Papatheodoridis GV. 2-year effectiveness and safety of tenofovir in 302 NUC-naïve patients with chronic hepatitis B: a multicentre European study in clinical practice. *Dig Liver Dis*, 2012, 44(Suppl 1): S16–S17.
19. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet*, 2013, 381(9865): 468–475.
20. Liaw YF, Sheen IS, Lee CM, Akarca US, Papatheodoridis GV, Suet-Hing WF et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. *Hepatology*, 2011, 53(1): 62–72.
21. Pan CQ, Trinh H, Yao A, Bae H, Lou L, Chan S. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in Asian-Americans with chronic hepatitis B in community settings. *PLoS One*, 2014, 9(3): e89789.
22. de Vries-Sluijs TE, Reijnders JG, Hansen BE, Zaaijer HL, Prins JM, Pas SD et al. Long-term therapy with tenofovir is effective for patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis B virus. *Gastroenterology*, 2010, 139(6): 1934–1941.
23. Stohr W, Reid A, Walker S, Ssali F, Munderi P, Mambule I et al. Glomerular dysfunction and associated risk factors over 4–5 years following antiretroviral therapy initiation in Africa. *Antiviral Ther*, 2011, 16: 1011–1020.
24. Seto WK, Liu K, Wong DK, Fung J, Huang FY, Hung IF et al. Patterns of hepatitis B surface antigen decline and HBV DNA suppression in Asian treatment-experienced chronic hepatitis B patients after three years of tenofovir treatment. *J Hepatol*, 2013, 59(4): 709–716.
25. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han K, Lai CL et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2010, 52(3): 886–893.
26. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, Pokornowski KA, Eggers BJ, Fang J et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology*, 2009, 49(5): 1503–1514.
27. Wong GL, Chan HL, Chan HY, Tse PC, Tse YK, Mak CW et al. Accuracy of risk scores for patients with chronic hepatitis B receiving entecavir treatment. *Gastroenterology*, 2013, 144(5): 933–944.
28. Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H et al. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology*, 2013, 58(1): 98–107.
29. Yokosuka O, Takaguchi K, Fujioka S, Shindo M, Chayama K, Kobashi H et al. Long-term use of entecavir in nucleoside-naïve Japanese patients with chronic hepatitis B infection. *J Hepatol*, 2010, 52(6): 791–799.
30. Yuen MF, Seto WK, Fung J, Wong DK, Yuen JC, Lai CL. Three years of continuous entecavir therapy in treatment-naïve chronic hepatitis B patients: viral suppression, viral resistance, and clinical safety. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(7): 1264–1271.
31. Seto WK, Lam YF, Fung J, Wong DK, Huang FY, Hung IF et al. Changes of HBsAg and HBV DNA levels in Chinese chronic hepatitis B patients after 5 years of entecavir treatment. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29(5): 1028–1034.

32. Lok AS, Trinh HN, Carosi G, Akarca US, Gadano A, Habersetzer F et al. Entecavir (ETV) monotherapy for 96 weeks is comparable to combination therapy with ETV plus tenofovir (TDF) in nucleos(t)ide-naïve patients with chronic hepatitis B (CHB): the BELOW study. *Hepatology*, 2011, 54: 471A.
33. Naicker S. End-stage renal disease in sub-Saharan and South Africa. *Kidney Int Suppl*, 2003, 83: S119–S122.
34. Murray KF, Szenborn L, Wysocki J, Rossi S, Corsa AC, Dinh P et al. Randomized, placebo-controlled trial of tenofovir disoproxil fumarate in adolescents with chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2012, 56(6): 2018–2026.
35. Bonjoch A, Echeverria P, Perez-Alvarez N, Puig J, Estany C, Ciotet B et al. High rate of reversibility of renal damage in a cohort of HIV-infected patients receiving tenofovir-containing antiretroviral therapy. *Antiviral Res*, 2012, 96(1): 65–69.
36. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva, World Health Organization. 2013.

Розділ 9.3

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2012, 380(9859): 2095–2128.
2. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2004, 130(7): 417–422.
3. Chen JG, Parkin DM, Chen QG, Lu JH, Shen QJ, Zhang BC et al. Screening for liver cancer: results of a randomised controlled trial in Qidong, China. *J Med Screen*, 2003, 10(4): 204–209.
4. Yang B, Zhang B, Tang Z, Yang B, Zhang B, Tang Z. Randomized controlled prospective study of secondary prevention for primary liver cancer (Chinese). *Chung-Hua i Hsueh Tsa Chih (Chinese Medical Journal)*, 1999, 79(12): 887–889.
5. Yang B, Zhang B, Xu Y, Yang B, Zhang B, Xu Y. (A prospective study of early detection for primary liver cancer (Chinese). *Chung-Hua Chung Liu Tsa Chih (Chinese Journal of Oncology)*, 1996, 18(6): 442–444.
6. Yang B, Zhang B, Xu Y, Wang W, Shen Y, Zhang A et al. Prospective study of early detection for primary liver cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1997, 123(6): 357–360.
7. Zhang B, Yang B. (Evaluation of surveillance for high-risk population of liver cancer in Shanghai). *Zhong Guo Zhong Liu*, 2001, 10: 199–203.
8. Han KH, Kim DY, Park JY, Ahn SH, Kim J, Kim SU et al. Survival of hepatocellular carcinoma patients may be improved in surveillance interval not more than 6 months compared with more than 6 months: a 15-year prospective study. *J Clin Gastroenterol*, 2013, 47(6): 538–544.
9. Kim DY HK, Ahn SH, Paik YH, Lee KS, Chon CY, Moon YM. Semiannual surveillance for hepatocellular carcinoma improved patient survival compared to annual surveillance (Korean experience). *Hepatology*, 2007, 46(1): 403A.
10. Sherman M, Peltekian KM, Lee C, Sherman M, Peltekian KM, Lee C. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American urban population. *Hepatology*, 1995, 22(2): 432–438.

11. Gounder BP. Comparing the cost of screening for hepatocellular carcinoma in persons with chronic hepatitis B virus infection by ultrasound alone versus a two-step approach using alpha-fetoprotein followed by ultrasound. *Hepatology*, 2013, 58(Suppl.1): 388A–389A.
12. Romero AM. Cost effectiveness analysis of a clinical pathway for the surveillance of hepatocarcinoma in Colombia. *Value in Health*, 2010, 13: A40.
13. Coon JTR. Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess*, 2007, 11(34): iii135.
14. Aghoram R, Cai P, Dickinson JA, Aghoram R, Cai P, Dickinson JA. Alpha-foetoprotein and/or liver ultrasonography for screening of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. (Review, Update *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, 2: CD002799; PMID: 12804438). *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 9: CD002799.
15. McMahon BJ, Bulkow L, Harpster A, Snowball M, Lanier A, Sacco F et al. Screening for hepatocellular carcinoma in Alaska natives infected with chronic hepatitis B: a 16-year population-based study. *Hepatology*, 2000, 32(4 Pt 1): 842–846.
16. Kansagara D, Papak J, Pasha AS, O’Neil M, Freeman M, Relevo R et al. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic liver disease: a systematic review. *Ann Intern Med*, 2014, 161(4): 261–269.
17. Tong MJ, Sun HE, Hsien C, Lu DS. Surveillance for hepatocellular carcinoma improves survival in Asian-American patients with hepatitis B: results from a community-based clinic. *Dig Dis Sci*, 2010, 55: 826–835.
18. Yu EW, Chie WC, Chen TH. Does screening or surveillance for primary hepatocellular carcinoma with ultrasonography improve the prognosis of patients? *Cancer J*, 2004, 10(5): 317–325.
19. Chen JD, Yang HI, Iloeje UH, You SL, Lu SN, Wang LY et al. Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death. *Gastroenterology*, 2010, 138(5): 1747–1754.
20. Chen CF, Lee WC, Yang HI, Chang HC, Jen CL, Iloeje UH et al. Changes in serum levels of HBV DNA and alanine aminotransferase determine risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2011, 141(4): 1240–1248.
21. Chen CJ, Yang HI. Natural history of chronic hepatitis B REVEALed. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26(4): 628–638.
22. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *J Am Med Assoc*, 2006, 295(1): 65–73.
23. Loomba R, Liu J, Yang HI, Lee MH, Lu SN, Wang LY et al. Synergistic effects of family history of hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus infection on risk for incident hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013, 11(12): 1636–1645.
24. Nakazawa T, Shibuya A, Takeuchi A, Shibata Y, Hidaka H, Okuwaki Y et al. Viral level is an indicator of long-term outcome of hepatitis B virus e antigen-negative carriers with persistently normal serum alanine aminotransferase levels. *J Viral Hepat*, 2011, 18(7): e191–e199.
25. Papatheodoridis GV, Chrysanthos N, Hadziyannis E, Cholongitas E, Manesis EK. Longitudinal changes in serum HBV DNA levels and predictors of progression during the natural course of HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat*, 2008, 15(6): 434–441.

26. Wong GL, Wong VW. Risk prediction of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma in the era of antiviral therapy. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(39): 6515–6522.
27. Tai DI, Lin SM, Sheen IS, Chu CM, Lin DY, Liaw YF. Long-term outcome of hepatitis B e antigen-negative hepatitis B surface antigen carriers in relation to changes of alanine aminotransferase levels over time. *Hepatology*, 2009, 49(6): 1859–1867.
28. Yuen MF, Yuan HJ, Wong DK, Yuen JC, Wong WM, Chan AO et al. Prognostic determinants for chronic hepatitis B in Asians: therapeutic implications. *Gut*, 2005, 54(11): 1610–1614.
29. Ribes J, Cleries R, Rubio A, Hernandez JM, Mazzara R, Madoz P et al. Cofactors associated with liver disease mortality in an HBsAg-positive Mediterranean cohort: 20 years of follow-up. *Int J Cancer*, 2006, 119(3): 687–694.
30. Seo SI, Choi HS, Choi BY, Kim HS, Kim HY, Jang MK. Coexistence of hepatitis B surface antigen and antibody to hepatitis B surface may increase the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B virus infection: a retrospective cohort study. *J Med Virol*, 2014, 86(1): 124–130.
31. Hann HW, Fu X, Myers RE, Hann RS, Wan S, Kim SH et al. Predictive value of alpha-fetoprotein in the long-term risk of developing hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus infection – results from a clinic-based longitudinal cohort. *Eur J Cancer*, 2012, 48(15): 2319–2327.
32. Yang R, Gui X, Xiong Y, Gao S, Zhang Y, Deng L et al. Risk of liver-associated morbidity and mortality in a cohort of HIV and HBV coinfecting Han Chinese. *Infection*, 2011, 39(5): 427–431.
33. Shimakawa Y, Yan HJ, Tsuchiya N, Bottomley C, Hall AJ. Association of early age at establishment of chronic hepatitis B infection with persistent viral replication, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: a systematic review. *PLoS One*, 2013, 8(7): e69430.
34. Yang HI, Yuen MF, Chan HL, Han KH, Chen PJ, Kim DY et al. Risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B (REACH-B): development and validation of a predictive score. *Lancet Oncol*, 2011, 12(6): 568–574.
35. Yuen MF, Tanaka Y, Fong DY, Fung J, Wong DK, Yuen JC et al. Independent risk factors and predictive score for the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *J Hepatol*, 2009, 50(1): 80–88.
36. Wong VW, Chan SL, Mo F, Chan TC, Loong HH, Wong GL et al. Clinical scoring system to predict hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B carriers. *J Clin Oncol*, 2010, 28(10): 1660–1665.
37. Sherman M. Does hepatitis B treatment reduce the incidence of hepatocellular carcinoma? *Hepatology*, 2013, 58(1): 18–20.

Розділ 10

1. WHO. Hepatitis B vaccines. *Wkly Epidemiol Rec*, 2009, 84: 405–420.
2. Dumolard L. Implementation of newborn hepatitis B vaccination – worldwide, 2006. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep*, 2008, 57: 1249–1252.
3. Levin CE, Nelson CM, Widjaya A, Moniaga V, Anwar C. The costs of home delivery of a birth dose of hepatitis B vaccine in a prefilled syringe in Indonesia. *Bull World Health Organ*, 2005, 83(6): 456–461.
4. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva, World Health Organization. 2013.

5. Goldstein ST, Zhou F, Hadler SC, Bell BP, Mast EE, Margolis HS. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *Int J Epidemiol*, 2005, 34(6): 1329–1339.
6. Margolis HS, Coleman PJ, Brown RE, Mast EE, Sheingold SH, Arevalo JA. Prevention of hepatitis B virus transmission by immunization. An economic analysis of current recommendations. *J Am Med Assoc*, 1995, 274(15): 1201–1208.
7. Beasley RP, Hwang LY, Lee GC, Lan CC, Roan CH, Huang FY et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet*, 1983, 2(8359): 1099–1102.
8. Chen DS. Toward the elimination and eradication of hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 25(1): 19–25.
9. Chen DS. Hepatitis B vaccination: the key towards elimination and eradication of hepatitis B. *J Hepatol*, 2009, 50(4): 805–816.
10. del Canho R, Grosheide PM, Mazel JA, Heijntink RA, Hop WC, Gerards LJ et al. Ten-year neonatal hepatitis B vaccination program. The Netherlands, 1982–1992: protective efficacy and long-term immunogenicity. *Vaccine*, 1997, 15(15): 1624–1630.
11. Xu DZ, Yan YP, Choi BC, Xu JQ, Men K, Zhang JX et al. Risk factors and mechanism of transplacental transmission of hepatitis B virus: a case–control study. *J Med Virol*, 2002, 67(1): 20–26.
12. Li XM, Yang YB, Hou HY, Shi ZJ, Shen HM, Teng BQ et al. Interruption of HBV intrauterine transmission: a clinical study. *World J Gastroenterol*, 2003, 9(7): 1501–1503.
13. van Zonneveld M, van Nunen AB, Niesters HG. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat*, 2003, 10(4): 294–297.
14. Burk RD, Hwang LY, Ho GY, Shafritz DA, Beasley RP. Outcome of perinatal hepatitis B virus exposure is dependent on maternal virus load. *J Infect Dis*, 1994, 170(6): 1418–1423.
15. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, Berrebi A, Benifla JL, Burgard M et al. Lamivudine–zidovudine combination for prevention of maternal–infant transmission of HIV-1. *JAMA*, 2001, 285(16): 2083–2093.
16. Xu WM, Cui YT, Wang L, Yang H, Liang ZQ, Li XM et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Viral Hepat*, 2009, 16(2): 94–103.
17. Yang S, Liu M, Wang L. Effect of high viral hepatitis B virus DNA loads on vertical transmission of hepatitis B virus in late-pregnant women. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 2008, 43: 329–331.
18. Zhang YF. The clinical observation of effect of lamivudine on interrupting mother to infant transmission of chronic HBV on 50 mothers. *J Prat Obstet Gynecol*, 2010, 26: 367–368.
19. Shi ZJ, Li XM, Yang YB, Ma L, editors. Clinical research on the interruption of mother to child transmission of HBV– a randomized, double-blind, placebo-control study. Unite for Site 6th Annual Global Health Conference, New Haven (CT), Yale University. 2009.
20. Guo YZ, Li SX, Ge SL, Wang JH. Effect of lamivudine treatment combined with active–passive immunization on interrupting mother to infant transmission of HBV. *Clin Focus*, 2008, 23: 1730–1731.
21. Xiang GJ, Sun JW, Jiang SQ, Hu XB, Qu AL. Evaluation of therapeutic effect in HBV vertical transmission by lamivudine treatment combined with active–passive immunization for pregnant women. *Chinese Prac Med*, 2007, 2: 14–16.

22. Feng HF, Zhang SF. Effect on interruption of hepatitis B virus vertical transmission by lamivudine. *J Appl Clin Pediatr*, 2007, 22: 1019–1020.
23. Li WF, Jiang R, Wei Z, Li Y. Clinical effect and safety of lamivudine in interruption of chronic HBV maternal to infant transmission. *Chin Hepatol*, 2006, 11: 106–107.
24. Han ZH, Chen YH, Li LW, Sun XW, Sun YG, Zhao H et al. Effect and safety of preventing HBV vertical transmission by lamivudine treatment. *Chinese J Intern Med*, 2005, 44: 378.
25. Shi MF, Li XM, He J, Yang YB, Hou HY, Zhuang YL et al. Study of lamivudine in interruption of HBV intrauterine infection. *Clin Med Chin*, 2005, 21: 77–78.
26. Chen R, Liu SR, Zhang SY, Tao CJ, Chen R, Liu Sr et al. Efficacy of telbivudine in blocking the vertical transmission and the safety observation of discontinuing treatment time after delivery on mother infected with HBV (Chinese). *Chung Hua Kan Tsang Ping Tsa Chih*, 2012, 20(9): 703–704.
27. Han GR, Cao MK, Zhao W, Jiang HX, Wang CM, Bai SF et al. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*, 2011, 55(6): 1215–1221.
28. Han GR, Jiang HX, Wang GJ, Yue X, Wang CM, Kan NY et al. Efficacy and safety of telbivudine in pregnant women to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus (Chinese). *Chung Hua Kan Tsang Ping Tsa Chih*, 2012, 20(3): 201–205.
29. Han G-RZ. A study of the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *Hepatol Intern*, 2010, 4(Suppl. 1): 58.
30. Jiang HX, Han GR, Wang CM, Ji Y. Maternal–fetal outcomes of lamivudine treatment administered during late pregnancy to highly viremic mothers with HBeAg+ chronic hepatitis B. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 2012, 20(12): 888–891.
31. Liu YW. Early application of telbivudine to block pregnant mother with high viral load of chronic HBV to child transmission. *Hepatology*, 2013, 58(Suppl. 1): 664A.
32. Pan CZ. Real world data on the efficacy and safety of telbivudine (LDT) or lamivudine (LAM) use in late pregnancy for the prevention of perinatal transmission (VT) of hepatitis B virus (HBV) to the infants. *Hepatology*, 2012, 56(Suppl. 1): 345A.
33. Tan PKC. Lamivudine in pregnancy: impact on hepatitis B flares and HBeAg seroconversion post partum. *Hepatology*, 2012, 56(Suppl. 1): 335A.
34. Wu QS. Effective prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection using telbivudine in high viral load patients: a retrospective study. *Hepatology*, 2013, 58(Suppl. 1): 660A–661A.
35. Xiaowen S, Meiming P, Shun T, Quanxin W, Guohong D, Yingzi T et al. Efficacy and safety of telbivudine in HBeAg positive pregnant woman to prevent vertical transmission: a prospective and open-labeled study. *Hepatology*, 2011, 54: 1017A.
36. Yi WL. The efficacy of lamivudine use in the second vs. third trimester of pregnancy in preventing vertical transmission of HBV in highly viremic mothers. *Hepatology*, 2013, 58(Suppl. 1): 614A.
37. Yu M, Jiang Q, Ji Y, Jiang H, Wu K, Ju L et al. The efficacy and safety of antiviral therapy with lamivudine to stop the vertical transmission of hepatitis B virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2012, 31(9): 2211–2218.
38. Yuen LA. Short duration of lamivudine for prevention of HBV transmission in pregnancy: lack of potency and selection of resistance mutations. *Hepatology*, 2013, 58(Suppl. 1): 699A.

39. Zhang LJ, Wang L. Blocking intrauterine infection by telbivudine in pregnant chronic hepatitis B patients. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi (Chinese Journal of Hepatology)*, 2009, 17: 561–563.
40. Zhou YJ, Zheng JL, Pan HJ, Jiang S. Efficacy and safety of telbivudine in pregnant chronic hepatitis B patients. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi (Chinese Journal of Hepatology)*, 2011, 19: 861–862.
41. Greenup AJ, Tan PK, Nguyen V, Glass A, Davison S, Chatterjee U et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus. *J Hepatol*, 2014, 61(3): 502–507.
42. Pan CQ, Han GR, Jiang HX, Zhao W, Cao MK, Wang CM et al. Telbivudine prevents vertical transmission from HBeAg-positive women with chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012, 10(5): 520–526.
43. Chen XQ, Yao ZC, Wu LP, Chen MC, Zhang YP, Wu Y. Clinical study on telbivudine in preventing mother-to-infant HBV transmission during the late pregnancy. *J Clin Hepatol*, 2011, 27: 1282–1284.
44. Yao ZC, Chen MC, Liao YP, Wu Y, Li LY, Feng J. The efficacy and safety of telbivudine in blocking intrauterine hepatitis B viral transmission. *J Clin Hepatol*, 2011, 4: 259–261.
45. Cao MK, Han GR, Jiang HX, Sun M, Wang CM. Effect of telbivudine treatment on placenta HBV infection pregnant women with HBeAg+ HBV DNA high titer. *Jiangsu Med J*, 2011, 37, 419–421.
46. Zhang YF, Hu YH. Efficacy and safety of telbivudine in preventing mother-to-infant HBV transmission. *ADRJ*, 2010, 12: 157–159.
47. Nayeri UA, Werner EF, Han CS, Pettker CM, Funai EF, Thung SF et al. Antenatal lamivudine to reduce perinatal hepatitis B transmission: a cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 2012, 207(3): 231–237.
48. Tsai PJS. Cost effectiveness of antiviral therapies in the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus (HBV) in highly viremic women. *Am J Obstet Gynecol*, 2014, 210(1 Suppl): S229–S230.
49. Hung HF, Chen HH. Cost-effectiveness analysis of prophylactic Lamivudine use in preventing vertical transmission of hepatitis B virus infection. *Pharmacoeconomics*, 2011, 29(12): 1063–1073.
50. Unal ER, Lazenby GB, Lintzenich AE, Simpson KN, Newman R, Goetzl L. Cost-effectiveness of maternal treatment to prevent perinatal hepatitis B virus transmission. *Obstet Gynecol*, 2011, 118(3): 655–662.
51. Xu WM, Cui YT, Wang L, Yang H, Liang Z-Q, Li M et al. Efficacy and safety of lamivudine in late pregnancy for the prevention of mother-child transmission of hepatitis B: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Hepatology*, 2004, 40(4 Suppl 1): 272A–273A.
52. Yu M, Jiang Q, Ji Y, Jiang H, Wu K, Ju L. A study of antiviral therapy with lamivudine beginning in the second or last trimester of pregnancy in preventing vertical transmission of hepatitis B virus. *J Hepatol*, 2011, 54: S304–S305.
53. Han L, Zhang HW, Xie JX, Zhang Q, Wang HY, Cao GW. A meta-analysis of lamivudine for interruption of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(38): 4321–4333.
54. Liu MH, Sheng YJ, Liu JY, Hu HD, Zhang QF, Ren H. Efficacy of telbivudine on interruption of hepatitis B virus vertical transmission: a meta-analysis. *Ann Saudi Med*, 2013, 33(2): 169–176.

55. Zhang H, Pan CQ, Pang Q, Tian R, Yan M, Liu X. Telbivudine or lamivudine use in late pregnancy safely reduces perinatal transmission of hepatitis B virus in real-life practice. *Hepatology*, 2014, 60(2): 468–476.
56. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach: web annexes. Geneva, World Health Organization. 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/annexes/en/>, accessed 13 February 2015).
57. Brown RS, Jr, Verna EC, Pereira MR, Tilson HH, Aguilar C, Leu CS et al. Hepatitis B virus and human immunodeficiency virus drugs in pregnancy: findings from the Antiretroviral Pregnancy Registry. *J Hepatol*, 2012, 57(5): 953–959.
58. Siberry G, Williams PL, Mendez H, Seage GR 3rd, Jacobson DL, Hazra R et al.; Pediatric HIV/AIDS Cohort Study (PHACS). Safety of tenofovir use during pregnancy: early growth outcomes in HIV-exposed uninfected infants. *AIDS*, 2012, 26(9): 1151–1159.
59. Vigano A, Mora S, Giacomet V, Stucchi S, Manfredini V, Gabiano C et al. *In utero* exposure to tenofovir disoproxil fumarate does not impair growth and bone health in HIV-uninfected children born to HIV-infected mothers. *Antivir Ther*, 2011, 16(8): 1259–1266.
60. Hill JB, Sheffield JS, Kim MJ, Alexander JM, Sercely B, Wendel GD. Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. *Obstet Gynecol*, 2002, 99(6): 1049–1052.
61. Hill JB, Sheffield JS, Zeeman GG, Wendel GD, Jr. Hepatotoxicity with antiretroviral treatment of pregnant women. *Obstet Gynecol*, 2001, 98(5 Pt 2): 909–911.
62. Johnson MA, Moore KH, Yuen GJ, Bye A, Pakes GE. Clinical pharmacokinetics of lamivudine. *Clin Pharmacokinet*, 1999, 36(1): 41–66.
63. Yang YB, Li XM, Shi ZJ, Ma L. Pregnant woman with fulminant hepatic failure caused by hepatitis B virus infection: a case report. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(15): 2305–2306.
64. Rawal BK, Parida S, Watkins RP, Ghosh P, Smith H. Symptomatic reactivation of hepatitis B in pregnancy. *Lancet*, 1991, 337(8737): 364.
65. WHO guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Geneva, World Health Organization. 2014.
66. The Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST): manual for use in primary care. Geneva: World Health Organization. 2010.
67. WHO guidelines on hand hygiene in health care. Geneva, World Health Organization. 2009.
68. Standard precautions in health care: Aide memoire. Geneva, World Health Organization. 2007.
69. WHO best practices for injections and related procedures toolkit. Geneva, World Health Organization. 2010.
70. WHO, UNODC, UNAIDS. Technical guide for countries to set targets for universal access to HIV prevention, treatment and care for injecting drug users. 2012 Revision. Geneva, World Health Organization. 2012.
71. Guidance on prevention of viral hepatitis B and C among people who inject drugs. Geneva, World Health Organization. 2012.
72. Prevention and treatment of HIV and other sexually transmitted infections among men who have sex with men and transgender people. Geneva, World Health Organization, Department of HIV/AIDS. 2011.

73. Prevention and treatment of HIV and other sexually transmitted infections for sex workers in low- and middle-income countries: recommendations for a public health approach. Geneva, World Health Organization. 2012.

Розділ 11

1. Hoffmann CJ, Thio CL. Clinical implications of HIV and hepatitis B co-infection in Asia and Africa. *Lancet Infect Dis*, 2007, 7(6): 402–409.
2. Easterbrook P, Sands A, Harmanci H. Challenges and priorities in the management of HIV/HBV and HIV/HCV coinfection in resource-limited settings. *Semin Liver Dis*, 2012, 32(2): 147–157.
3. Colin JF, Cazals-Hatem D, Lioriot MA, Martinot-Peignoux M, Pham BN, Auperin A et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. *Hepatology*, 1999, 29(4): 1306–1310.
4. Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, Antunes F, Ledergerber B, Katlama C et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS*, 2005, 19(6): 593–601.
5. Puoti M, Spinetti A, Ghezzi A, Donato F, Zaltron S, Putzolu V et al. Mortality for liver disease in patients with HIV infection: a cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2000, 24(3): 211–217.
6. Hawkins C, Christian B, Ye J, Nagu T, Aris E, Chalamilla G et al. Prevalence of hepatitis B co-infection and response to antiretroviral therapy among HIV-infected patients in Tanzania. *AIDS*, 2013, 27(6): 919–927.
7. Wandeler G, Gsponer T, Bihl F, Bernasconi E, Cavassini M, Kovari H et al. Hepatitis B virus infection is associated with impaired immunological recovery during antiretroviral therapy in the Swiss HIV cohort study. *J Infect Dis*, 2013, 208(9): 1454–1458.
8. Zollner B, Petersen J, Puchhammer-Stockl E, Kletzmayr J, Sterneck M, Fischer L et al. Viral features of lamivudine resistant hepatitis B genotypes A and D. *Hepatology*, 2004, 39(1): 42–50.
9. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, Di Martino V, Caumes E, Bricaire F et al. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Hepatology*, 1999, 30(5): 1302–1306.
10. Nunez M. Clinical syndromes and consequences of antiretroviral-related hepatotoxicity. *Hepatology*, 2010, 52(3): 1143–1155.
11. Labarga P, Soriano V, Vispo ME, Pinilla J, Martin-Carbonero L, Castellares C et al. Hepatotoxicity of antiretroviral drugs is reduced after successful treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *J Infect Dis*, 2007, 196(5): 670–676.
12. DeSimone JA, Pomerantz RJ, Babinchak TJ. Inflammatory reactions in HIV-1-infected persons after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med*, 2000, 133(6): 447–454.
13. Shelburne SA, 3rd, Hamill RJ, Rodriguez-Barradas MC, Greenberg SB, Atmar RL, Musher DW et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome: emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. *Medicine*, 2002, 81(3): 213–227.
14. Lacombe K, Rockstroh J. HIV and viral hepatitis coinfections: advances and challenges. *Gut*, 2012, 61: 47–58.
15. Ni JD, Xiong YZ, Wang XJ, Xiu LC. Does increased hepatitis B vaccination dose lead to a better immune response in HIV-infected patients than standard dose vaccination: a meta-analysis? *Int J STD AIDS*, 2013, 24(2): 117–122.

16. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva, World Health Organization. 2013.
17. deVries-Sluijs TE, Reijnders JG, Hansen BE, Zaaijer HL, Prins JM, Pas SD et al. Long-term therapy with tenofovir is effective for patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis B virus. *Gastroenterology*, 2010, 139(6): 1934–1941.
18. Plaza Z, Aguilera A, Mena A, Vispo E, Sierra-Enguita R, Tome S et al. Influence of HIV infection on response to tenofovir in patients with chronic hepatitis B. *AIDS*, 2013, 27(14): 2219–2224.
19. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet*, 2011, 378(9785): 73–85.
20. Yurdaydin C, Idilman R, Bozkaya H, Bozdayi AM. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. *J Viral Hepat*, 2010, 17(11): 749–756.
21. Caredda F, Antinori S, Pastecchia C, Coppin P, Palla M, Ponzetto A et al. Incidence of hepatitis delta virus infection in acute HBsAg-negative hepatitis. *J Infect Dis*, 1989, 159(5): 977–979.
22. Smedile A, Farci P, Verme G, Caredda F, Cargnel A, Caporaso N et al. Influence of delta infection on severity of hepatitis B. *Lancet*, 1982, 2(8305): 945–947.
23. Farci P, Smedile A, Lavarini C, Piantino P, Crivelli O, Caporaso N et al. Delta hepatitis in inapparent carriers of hepatitis B surface antigen. A disease simulating acute hepatitis B progressive to chronicity. *Gastroenterology*, 1983, 85(3): 669–673.
24. Bortolotti F, Di Marco V, Vajro P, Crivellaro C, Zancan L, Nebbia G et al. Long-term evolution of chronic delta hepatitis in children. *J Pediatr*, 1993, 122(5 Pt 1): 736–738.
25. Farci P, Barbera C, Navone C, Bortolotti F, Vajro P, Caporaso N et al. Infection with the delta agent in children. *Gut*, 1985, 26(1): 4–7.
26. Le Gal F, Gordien E, Affolabi D, Hanslik T, Alloui C, Deny P et al. Quantification of hepatitis delta virus RNA in serum by consensus real-time PCR indicates different patterns of virological response to interferon therapy in chronically infected patients. *J Clin Microbiol*, 2005, 43(5): 2363–2369.
27. Richmann DD, WR, Hayden FG, Eds. Clinical virology: Hepatitis delta virus. Washington DC, ASM Press. 2002. P. 1227–1240.
28. Yamashiro T, Nagayama K, Enomoto N, Watanabe H, Miyagi T, Nakasone H et al. Quantitation of the level of hepatitis delta virus RNA in serum, by real-time polymerase chain reaction--and its possible correlation with the clinical stage of liver disease. *J Infect Dis*, 2004, 189(7): 1151–1157.
29. Farci P. Treatment of chronic hepatitis D: new advances, old challenges. *Hepatology*, 2006, 44(3): 536–539.
30. Niro GA, Rosina F, Rizzetto M. Treatment of hepatitis D. *J Viral Hepat*, 2005, 12(1): 2–9.
31. Di Marco V, Giacchino R, Timitilli A, Bortolotti F, Crivellaro C, Calzia R et al. Long-term interferon-alpha treatment of children with chronic hepatitis delta: a multicentre study. *J Viral Hepat*, 1996, 3(3): 123–128.
32. Dalekos GN, Galanakis E, Zervou E, Tzoufi M, Lapatsanis PD, Tsianos EV. Interferon-alpha treatment of children with chronic hepatitis D virus infection: the Greek experience. *Hepatogastroenterology*, 2000, 47(34): 1072–1076.
33. Abbas Z, Khan MA, Salih M, Jafri W. Interferon alpha for chronic hepatitis D. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(12): CD006002.

34. Lau DT, Doo E, Park Y, Kleiner DE, Schmid P, Kuhns MC et al. Lamivudine for chronic delta hepatitis. *Hepatology*, 1999, 30(2): 546–549.
35. Pontisso P, Ruvoletto MG, Fattovich G, Chemello L, Gallorini A, Ruol A et al. Clinical and virological profiles in patients with multiple hepatitis virus infections. *Gastroenterology*, 1993, 105(5): 1529–1533.
36. Liu CJ, Liou JM, Chen DS, Chen P J. Natural course and treatment of dual hepatitis B virus and hepatitis C virus infections. *J Formos Med Assoc Taiwan*, 2005, 104(11): 783–791.
37. Chu CJ, Lee SD. Hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection: epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 23(4): 512–520.
38. Potthoff A, Wedemeyer H, Boecher WO, Berg T, Zeuzem S, Arnold J et al. The HEP-NET B/C co-infection trial: a prospective multicenter study to investigate the efficacy of pegylated interferon-alpha 2b and ribavirin in patients with HBV/HCV co-infection. *J Hepatol*, 2008, 49(5): 688–694.
39. Liu CJ, Chen PJ, Lai MY, Kao JH, Jeng YM, Chen DS. Ribavirin and interferon is effective for hepatitis C virus clearance in hepatitis B and C dually infected patients. *Hepatology*, 2003, 37(3): 568–576.
40. Zhou J, Dore GJ, Zhang F, Lim PL, Chen YM; TREAT Asia HIV Observational Database. Hepatitis B and C virus coinfection in The TREAT Asia HIV Observational Database. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22(9): 1510–1518.
41. Saitta C, Pontisso P, Brunetto MR, Fargion S, Gaeta GB, Niro GA et al. Virological profiles in hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfecting patients under interferon plus ribavirin therapy. *Antiviral Ther*, 2006, 11(7): 931–934.
42. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Geneva, World Health Organization. 2014.
43. Getahun H, Gunneberg C, Sculier D, Verster A, Raviglione M. Tuberculosis and HIV in people who inject drugs: evidence for action for tuberculosis, HIV, prison and harm reduction services. *Curr Opin HIV AIDS*, 2012, 7(4): 345–353.
44. Getahun H, Baddeley A, Raviglione M. Managing tuberculosis in people who use and inject illicit drugs. *Bull World Health Organ*, 2013, 91(2): 154–156.
45. Blal CA, Passos SRL, Horn C, Georg I, Bonecini-Almeida MG, Rolla VC et al. High prevalence of hepatitis B virus infection among tuberculosis patients with and without HIV in Rio de Janeiro, Brazil. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2005, 24: 41–43.
46. Patel PA, Voigt MD. Prevalence and interaction of hepatitis B and latent tuberculosis in Vietnamese immigrants to the United States. *Am J Gastroenterol*, 2002, 97(5): 1198–1203.
47. Sirinak C, Kittikraisak W, Pinjeesekikul D, Charusuntonsri P, Luanloed P, Srisuwanvilai L et al. Viral hepatitis and HIV-associated tuberculosis: risk factors and TB treatment outcomes in Thailand. *BMC Public Health*, 2008, 8: 245.
48. Padmapriyadarsini C, Chandrabose J, Victor L, Hanna LE, Arunkumar N, Swaminathan S. Hepatitis B or hepatitis C co-infection in individuals infected with human immunodeficiency virus and effect of anti-tuberculosis drugs on liver function. *J Postgrad Med*, 2006, 52: 92–96.
49. Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Sjogren MH, Roumeliotou-Karayannis A, Gerin JL, Purcell RH. Natural history of acute hepatitis B surface antigen-positive hepatitis in Greek adults. *Gastroenterology*, 1987, 92(6): 1844–1850.

50. Tillmann HL, Hadem J, Leifeld L, Zachou K, Canbay A, Eisenbach C et al. Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. *J Viral Hepat*, 2006, 13(4): 256–263.
51. Neumann H, Malfertheiner P, Csepregi A. Tenofovir disoproxil fumarate in severe acute hepatitis B. *Z Gastroenterol*, 2008, 46: A74.
52. Tillmann HL, Zachou K, Dalekos GN. Management of severe acute to fulminant hepatitis B: to treat or not to treat or when to treat? *Liver Int*, 2012, 32(4): 544–553.
53. Jonas MM, Block JM, Haber BA, Karpen SJ, London WT, Murray KF et al. Treatment of children with chronic hepatitis B virus infection in the United States: patient selection and therapeutic options. *Hepatology*, 2010, 52(6): 2192–2205.
54. Jonas MM, Little NR, Gardner SD, International Pediatric Lamivudine Investigator G. Long-term lamivudine treatment of children with chronic hepatitis B: durability of therapeutic responses and safety. *J Viral Hepat*, 2008, 15(1): 20–27.
55. Jonas MM, Kelly D, Pollack H, Mizerski J, Sorbel J, Frederick D et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of adefovir dipivoxil in children and adolescents (age 2 to <18 years) with chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2008, 47(6): 1863–1871.
56. Sokal EM, Kelly D, Wirth S, Mizerski J, Dhawan A, Frederick D. The pharmacokinetics and safety of adefovir dipivoxil in children and adolescents with chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Pharmacol*, 2008, 48(4): 512–517.
57. Hepatitis B vaccines. *Wkly Epidemiol Rec*, 2009, 84: 405–420.
58. Graham S, Guy RJ, Cowie B, Wand HC, Donovan B, Akre SP et al. Chronic hepatitis B prevalence among Aboriginal and Torres Strait Islander Australians since universal vaccination: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*, 2013, 13: 403.
59. Batham A. Systematic review and meta-analysis of prevalence of hepatitis B in India. *Indian Pediatr*, 2007, 44: 663–674.
60. Scott JD. Chronic liver disease in aboriginal North Americans. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(29): 4607–4615.
61. McMahon BJ. Viral hepatitis in the Arctic. *Int J Circumpolar Health*, 2004, 63(Suppl 2): 41–48.

Розділ 12

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