

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

**ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ В
ПОЗИЦІА ВООЗ**

**АДАПТОВАНА КЛІНІЧНА НАСТАНОВА,
ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ**

**Склад
мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови**

Голубовська Ольга Анатоліївна	завідувач кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Інфекційні хвороби»;
Крамарьов Сергій Олександрович	завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитячі інфекційні хвороби»;
Ліщишина Олена Михайлівна	директор Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.мед.н., ст.н.с.;
Андрейчин Михайло Антонович	завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, член-кореспондент Національної академії медичних наук України, д.мед.н., професор, президент всеукраїнської асоціації інфекціоністів;
Барнард Тетяна Петрівна	менеджер програми лікування вірусного гепатиту С Міжнародного благодійного фонду «Альянс громадського здоров'я»;
Безродна Олександра Вікторівна	асистент кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця;
Березенко Валентина Сергіївна	завідувач відділення дитячої гепатології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», д.мед.н., ст.н.с.;
Бойко Валентина Олександрівна	асистент кафедри інфекційних хвороб Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика;
Бреднева Лариса Юріївна	лікар-інфекціоніст комунальної установи «Центральна міська лікарня №1» м. Житомира;
Гаврилова Ольга Валеріївна	голова Всеукраїнської громадської організації «Зупинимо гепатит»;
Герасун Борис Абрамович	професор кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Львівського державного медичного університету імені Данила Галицького, д.мед.н.;
Гетьман Лариса Іванівна	заступник директора з питань організації медичної допомоги ВІЛ-інфікованим, Державної установи «Український центр контролю за соціально небезпечними хворобами Міністерства охорони здоров'я України»;
Голуб Оксана	директор Комунального закладу Київської обласної ради «Київський

Борисівна	обласний центр профілактики і боротьби зі СНІДом»;
Демчишина Ірина Вікторівна	завідувач лабораторією вірусології та СНІД, референс-лабораторії МОЗ з діагностики грипу та ГРВІ Центральної Санітарно-епідеміологічної станції МОЗ України;
Денисова Маргарита Федорівна	завідувач відділення проблем захворювань органів травлення у дітей Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», д.мед.н., професор;
Діба Марина Борисівна	старший науковий співробітник відділення дитячої гепатології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України, к.мед.н.;
Дубинська Галина Михайлівна	завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Вищого навчального державного закладу України «Українська медична стоматологічна академія», д.мед.н., професор;
Євтушенко Віталій В'ячеславович	доцент кафедри дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця, к.мед.н.;
Єгорова Тетяна Андріївна	головний позаштатний спеціаліст за напрямом «Інфекційні захворювання» Департаменту охорони здоров'я виконавчого органу Київської міської ради, к.мед.н.;
Зайцев Ігор Анатолійович	професор кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, д.мед.н.;
Коваль Дмитро Михайлович	директор Всеукраїнської громадської організації «Зупинимо гепатит»;
Корчинський Микола Чеславович	доцент кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця, к.мед.н.;
Кулеш Олена Валеріївна	асистент кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця;
Лопатіна Ярослава Володимирівна	директор клінічних програм представництва Фондації АНТИСНІД США в Україні;
Майстат Людмила Віталіївна	старший менеджер програм вірусних гепатитів Міжнародного благодійного фонду «Альянс громадського здоров'я»;
Матюха Лариса Федорівна	завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Загальна практика-сімейна медицина»;
Мостовенко Раїса Василівна	завідувач дитячого інфекційного відділення Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ», к.мед.н.;

Незгода Ірина Іванівна	завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету, д.мед.н., професор;
Нетяженко Василь Захарович	завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб № 1 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, член-кореспондент Національної академії медичних наук України, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Терапія»;
Патратій Марина Володимирівна	доцент кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету, к.мед.н., доцент, головний позаштатний спеціаліст Департаменту охорони здоров'я Чернівецької обласної державної адміністрації за фахом «Гастроентерологія»;
Пришляк Олександра Ярославівна	завідувач кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Івано-Франківського національного медичного університету, д.мед.н., професор;
Рябоконт Олена В'ячеславівна	завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Запорізького державного медичного університету, д.мед.н., професор;
Самогальська Олена Євгенівна	завідувач кафедри клінічної фармації Державного вищого навчального закладу «Тернопільський державний медичного університету імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України», д.мед.н., професор;
Сергеева Тетяна Анатоліївна	завідувач лабораторії епідеміології парентеральних вірусних гепатитів та ВІЛ-інфекції, заступник директора з наукової роботи Державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського Національної академії медичних наук України», д.мед.н.;
Федорченко Сергій Валерійович	завідувач відділу ВІЛ-інфекції та вірусних гепатитів Державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського», д.мед.н., ст.н.с.;
Харченко Наталія В'ячеславівна	завідувач кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Гастроентерологія»;
Чернишова Людмила Іванівна	завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча імунологія»;
Шадрін Олег Геннадійович	завідувач відділу проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної академії медичних наук України», д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст

МОЗ України зі спеціальності «Дитяча гастроентерологія»;

Швець Світлана Вікторівна	асистент кафедри терапії, кардіології та сімейної медицини факультету післядипломної освіти Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», к.мед.н.;
Шевченко Тетяна Миколаївна	завідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики Дніпропетровського національного університету імені Олеся Гончара, д.мед.н, професор;
Шкурба Андрій Вікторович	професор кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.мед.н., професор;
Шостакович- Корецька Людмила Романівна	завідувач кафедри інфекційних хвороб Державного закладу «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», д.мед.н., професор;
Щербиніна Марина Борисівна	професор кафедри клінічної лабораторної діагностики Дніпропетровського національного університету імені Олеся Гончара, д.мед.н, професор;
Юрченко Олександр Володимирович	головний лікар Київської міської клінічної лікарні №5, головний позаштатний консультант Департаменту охорони здоров'я виконавчого органу Київської міської ради з питань організації надання медичної допомоги ВІЛ-інфікованим та хворим на СНІД;
Ященко Юрій Борисович	завідувач наукового відділу організації медичної допомоги Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, професор кафедри неонатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Педіатрія».

Методологічний супровід та інформаційне забезпечення

Горох Євгеній Леонідович	начальник відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.т.н.;
Мельник Євгенія Олександрівна	начальник відділу доказової медицини Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»;
Мігель Олександр Володимирович	завідувач сектору економічної оцінки медичних технологій Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»;
Шилкіна Олена Олександрівна	начальник відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України».

Державний експертний центр МОЗ України є членом

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



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



Рецензенти

Козько Володимир Миколайович	завідувач кафедри інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету, д.мед.н., професор;
Мороз Лариса Василівна	завідувач кафедри інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету, д.мед.н., професор.

Перегляд адаптованої клінічної настанови заплановано на 2019 рік

ЗМІСТ

СКОРОЧЕННЯ	10
ПЕРЕДМОВА РОБОЧОЇ ГРУПИ З АДАПТАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ ЗА ТЕМОЮ «ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ В»	11
ПОДЯКИ	12
ГЛОСАРІЙ ТЕРМІНІВ	13
РОБОЧЕ РЕЗЮМЕ	18
Резюме рекомендацій для осіб з інфекцією хронічного гепатиту В.....	20
1. ВСТУП	27
1.1. Цілі і завдання.....	27
1.2. Додаткові матеріали та настанови ВООЗ.....	27
1.3. Цільова аудиторія	27
1.4. Керівні принципи.....	28
2. МЕТОДОЛОГІЯ І ПРОЦЕС РОЗРОБКИ НАСТАНОВИ	30
2.1. Процес розробки настанови ВООЗ	30
2.2. Ролі	32
2.3. Управління конфліктами інтересів	32
2.4. Поширення та моніторинг імплементації настанови	32
3. ПЕРЕДУМОВИ	34
3.1. Епідеміологія і тягар.....	34
3.2. Вірусологія	36
3.3. Шляхи передачі.....	38
3.4. Природна історія хронічного гепатиту В	38
3.5. Діагностика та визначення стадії хвороби	42
3.6. Скринінг.....	44
3.7. Вакцинопрофілактика	45
3.8. Протівірусне лікування	45
3.9. Особливі групи.....	46
4. РЕКОМЕНДАЦІЇ: НЕІНВАЗИВНА ОЦІНКА СТАДІЇ ЗАХВОРЮВАННЯ ПЕЧІНКИ НА ПОЧАТКУ ДОСЛІДЖЕННЯ І ПІД ЧАС СПОСТЕРЕЖЕННЯ	49
4.1. Передумови	49
4.2. Резюме доказів	51
4.3. Обґрунтування рекомендацій	54
5. РЕКОМЕНДАЦІЇ: КОГО ЛІКУВАТИ І КОГО НЕ ЛІКУВАТИ СЕРЕД ОСІБ З ХРОНІЧНИМ ГЕПАТИТОМ В	57
5.1. Передумова.....	59
5.2. Резюме доказів	59
Виявлення осіб з найвищим і дуже низьким ризиком прогресування	60
Популяційні дослідження і когортне дослідження REVEAL-ВГВ	60
Коінфекції ВГВ/ВІЛ	62
Користь лікування осіб з прогресуючою хворобою печінки	62
5.3. Обґрунтування рекомендацій.....	62
Баланс користі і шкоди.....	62
Значення та переваги	64
Аналіз ресурсів.....	64
Прогалини досліджень	64
6. РЕКОМЕНДАЦІЇ: ПЕРША ЛІНІЯ ПРОТІВІРУСНОГО ЛІКУВАННЯ ХГВ	65
6.1. Передумови	66

6.2. Резюме доказів	66
6.3. Обґрунтування рекомендацій.....	68
7. РЕКОМЕНДАЦІЇ: ДРУГА ЛІНІЯ ПРОТИВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ ДЛЯ УПРАВЛІННЯ НЕЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ.....	73
7.1. Передумови	73
7.2. Резюме доказів	74
7.3. Обґрунтування рекомендацій.....	75
8. РЕКОМЕНДАЦІЇ: КОЛИ ПРИПИНИТИ ЛІКУВАННЯ	77
8.1. Передумови	77
8.2. Резюме доказів	78
8.3. Обґрунтування рекомендацій	78
9. РЕКОМЕНДАЦІЇ: МОНІТОРИНГ	81
9.1. Моніторинг прогресування хвороби та відповідь на лікування у осіб з ХГВ до, під час і після лікування	81
9.1.1. Передумови	82
9.1.2. Резюме доказів	82
9.1.3. Обґрунтування рекомендацій.....	83
Баланс користі і шкоди.....	83
9.2. Моніторинг токсичності тенофовіру і ентекавіру.....	85
9.2.1. Передумови	86
9.2.2. Резюме доказів	87
9.2.3. Обґрунтування рекомендацій.....	88
9.3. Моніторинг щодо гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК)	89
9.3.1. Передумови	90
9.3.2. Резюме доказів	90
9.3.3. Обґрунтування рекомендацій.....	92
10. РЕКОМЕНДАЦІЇ З ІСНУЮЧИХ НАСТАНОВ ВООЗ: ПРОФІЛАКТИКА.....	94
10.1. Щеплення дітей і новонароджених проти гепатитуВ	94
10.2. Профілактика передачі ВГВ від матері до дитини за допомогою антиретровірусної терапії	95
10.2.1. Передумови	96
10.2.2. Резюме доказів	96
10.2.3. Обґрунтування висновків.....	97
10.3. Профілактика передачі гепатиту В і заходи зі зниження прогресування хвороби у осіб з ХГВ.....	99
10.4. Профілактика передачі гепатиту В і С у медичних закладах.....	100
10.5 Профілактика гепатиту В і С і передачі статевим шляхом серед СІН	101
11. ПРИНЦИПИ ВЕДЕННЯ ПЕВНИХ ГРУП НАСЕЛЕННЯ	103
11.1 Коінфекції.....	103
11.1.1. ВГВ/ВІЛ коінфекція	103
11.1.2. Коінфекція ВГВ/ВГD	106
11.1.3. Коінфекції ВГВ/ВГC	106
11.1.4. ВГВ/Туберкульоз	107
11.2. Декомпенсований цироз і давні хвороби печінки.....	107
11.3. Позапечінкові прояви	108
11.4. Гострий гепатит В.....	108
11.5. Діти та підлітки.....	108
11.6. Вагітні жінки	108
11.7. Споживачі ін'єкційних наркотиків (СІН).....	109
11.8. Пацієнти на діалізі та з трансплантацією нирок.....	109

11.9. Медпрацівники.....	109
11.10. Корінні народи	110
12. ІМПЛЕМЕНТАЦІЯ рекомендацій ДЛЯ НАЦІОНАЛЬНИХ ПРОГРАМ	111
12.1. Введення	111
12.2. Основні принципи	111
12.3. Основні принципи підтримки планування в країні та прийняття рішень.....	111
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	116

Web-додатки. Всі додатки доступні через веб-посилання (<http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-b-guidelines/en/>):

Додаток 1: Питання рісо.

Додаток 2: Повідомлення про систематичний огляд (СО) та резюме доказів.

Додаток 3: Резюме оголошених інтересів.

СКОРОЧЕННЯ

APRI	Індекс співвідношення аспартатамінотрансферази до тромбоцитів
FDA	Агенство харчових продуктів і медикаментів (США)
FIB-4	Шкала оцінки фіброзу (англ. Fibrosis-4 score)
GRADE	Класифікації рекомендацій за оцінкою та розробкою
HBcAg	Ядерний антиген вірусу гепатиту В
HBeAg	Антиген вірусу гепатиту В
HBsAg	Поверхневий антиген вірусу гепатиту В
MDRD	Формула для визначення розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (англ. – modification of diet in renal disease).
NICE	Національний інститут клінічної досконалості
PICO	Підхід щодо формулювання ключового клінічного питання за критеріями: популяція, втручання, порівняння, результати
SAGE	Стратегічна консультативна група експертів (ВООЗ)
АЛТ	Аланінамінотрансфераза
АН	Аналог нуклеоз(т)идів
анти-HBe	Антитіло до е-антигену вірусу гепатиту В
анти-HBs	Антитіло до поверхневого антигену вірусу гепатиту В
анти-HBc	Антитіло до ядрого антигену вірусу гепатиту В
АРТ	Антиретровірусна терапія
АСТ	Аспартатамінотрансфераза
АФП	Альфа-фетопротеїн
ВГD	Вірус гепатиту D/ вірусний гепатит D
ВГВ	Вірус гепатиту В/ вірусний гепатит В
ВГС	Вірус гепатиту С/ вірусний гепатит С
ВІЛ	Вірус імунодефіциту людини
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВООЗ ASSIST	Скринінговий тест ВООЗ на алкоголь куріння і вживання наркотиків
ВР	Відносний ризик
ГРН	Група розробників настанови
ГЦК	Гепатоцелюлярна карцинома
ДІ	Довірчий інтервал
ІГТВ	Імуноглобулін проти вірусу гепатиту В
ІМТ	Індекс маси тіла
ІФН	Інтерферон
КНСД	Країни з низьким або середнім доходом на душу населення
ММА	Мережевий метааналіз
НІТ	Неінвазивний тест
ПЕГ-ІФН	Пегільований інтерферон
ППЗ	Позитивне прогностичне значення
РКД	Рандомізоване контрольоване дослідження
РНК	Рибонуклеїнова кислота
СІН	Споживачі ін'єкційних наркотиків
СНІД	Синдром набутого імунодефіциту
СШ	Співвідношення шансів
США	Сполучені Штати Америки
УЗД	Ультразвукова діагностика
ХГВ	Хронічний вірусний гепатит В
ШКФ	Швидкість клубочкової фільтрації

ПЕРЕДМОВА РОБОЧОЇ ГРУПИ З АДАПТАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ ЗА ТЕМОЮ «ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ В»

В світі з метою надання якісної та ефективної медичної допомоги в якості джерела даних з доказової медицини використовуються клінічні настанови, на підставі яких розробляються клінічні протоколи та/або медичні стандарти.

Клінічна настанова – документ, що містить систематизовані положення стосовно медичної допомоги при певній нозології чи при певному клінічному питанні. Клінічна настанова розробляється з дотриманням певної методології і має на меті максимально допомогти лікарю та пацієнту в прийнятті рішення в певних клінічних ситуаціях. В основу створення настанови покладено інформацію, що відповідає критеріям доказової медицини.

В Україні створення клінічних настанов здійснюється шляхом адаптації вже існуючих клінічних настанов, які розроблені на засадах доказової медицини та представлені на таких сайтах як GIN (міжнародний ресурс), SING (Шотландія), NICE (Англія), NZGG (Нова Зеландія), AHRQ (США) тощо.

Настанови, засновані на доказах, використані при розробці уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги пацієнтам із вірусним гепатитом В, можуть бути застосовані закладами охорони здоров'я, що надають первинну, вторинну та третинну медичну допомогу. Інформація, представлена в цих настановах, може бути використана при створенні інших нормативних документів.

В настанові розглянуто групи ризику, алгоритми діагностики і сучасні підходи до лікування вірусного гепатиту В. Дана настанова має на меті регламентувати порядок діагностики вірусного гепатиту В та стандартизувати підхід до ведення пацієнтів з даною медичною проблемою.

З урахуванням оцінки за AGREE, з огляду на викладення матеріалу, його структуру, сучасність, релевантність темі та інші вимоги наказу МОЗ України від 29.11.2012 №751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України за № 2001/22313, мультидисциплінарна робоча група відібрала прототип, який ліг в основу даної адаптованої клінічної настанови, – «GUIDELINES FOR THE PREVENTION, CARE AND TREATMENT OF PERSONS WITH CHRONIC HEPATITIS B INFECTION (2015)» http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/154590/1/9789241549059_eng.pdf. Також з урахуванням того, що в даному документі висвітлено частину актуальних для системи охорони здоров'я України питань, було прийнято рішення щодо проведення синтезу настанов із включенням фрагментів інших настанов. Додатково було включено фрагменти «HEPATITIS B VIRUS (HBV) INFECTION. DYNA MED, 2015», <http://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T115624/Hepatitis-B-virus-HBV-infection>.

«GUIDELINES FOR THE PREVENTION, CARE AND TREATMENT OF PERSONS WITH CHRONIC HEPATITIS B INFECTION, WHO 2015»

ПОДЯКИ

Багато спеціалістів з різних верств і спеціальностей зробили свій внесок у розробку цієї настанови. ВООЗ щиро дякує за їх час і підтримку.

Група з розробки настанови

Голови групи розробників настанови були: Olufunmilayo Olufunmilayo Lesi (University of Lagos/Lagos University Teaching Hospital, Nigeria) and Brian McMahon (Alaska Native Tribal Health Consortium Alaska, USA). Nandi Siegfried (South African Cochrane Centre, Medical Research Council of South Africa) був методистом.

Наступні спеціалісти допомагали групі з розробки настанови:

Priya Abraham (Christian Medical College & Hospital, India); Avelin F Aghokeng (Virology Laboratory CREMER/IMPM/IRD, Cameroon); Isabelle Andrieux-Meyer (Médecins Sans Frontières, Switzerland); Joan Block (Hepatitis B Foundation, USA); Milagros Davalos Moscol (Hospital Edgardo Rebagliati, Peru); Manal Hamdy El-Sayed (Ain Shams University, Egypt); Charles Gore (World Hepatitis Alliance, Switzerland); Kwang Hyub Han (Yonsei University, South Korea); Jidong Jia (Capital Medical University, China); Ahmed Khatib (Ministry of Health, Tanzania); Giten Khwairakpam (TREAT Asia/amfAR, Thailand); Karine Lacombe (Hôpital Saint-Antoine, Sorbonne-Universités, France); Nancy Leung (Asiahep Hong Kong Ltd, Hong Kong); Anna Lok (University of Michigan and American Association for the Study of Liver Diseases, USA); Ponsiano Ocama (Makerere University College of Health Sciences, Uganda); Huma Qureshi (Pakistan Medical Research Council, Pakistan); Lewis Roberts (Mayo Clinic, USA); Edna Strauss (University of São Paulo, Brazil); Ali Sulaiman (University of Indonesia – Faculty of Medicine, Indonesia); Mark Thursz (Imperial College Faculty of Medicine, UK); Cihan Yurdaydin (University of Ankara Medical School, Turkey).

Група експертів зовнішнього огляду

Ми дякуємо наступним експертам з розгляду фінального документа настанови і забезпечення цінного внеску:

Adele Benzaken (Ministry of Health, Brazil), Nikoloz Chkhartishvili (Infectious Diseases, AIDS and Clinical Immunology Research Centre, Georgia), Serge Eholie (Trichville Hospital, Ivory Coast), Shaffiq Essajee (Clinton Health Access Initiative, USA), Silvia Franceschi (International Agency for Research on Cancer, France), Nina Grundmann (International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations, Switzerland), Margaret Hellard (Burnet Institute, Australia), Karen Kyuregyan (Ministry of Health, Russia), Seng Gee Lim (National University of Singapore, Singapore), David Muljono (Eijkman Institute for Molecular Biology, Indonesia), Samuel So (Stanford University, USA), George Siberry (National Institutes of Health, USA), Mark Sonderup (University of Cape Town & Groote Schuur Hospital, South Africa), Vincent Soriano (IdiPAZ-La Paz University Hospital & Autonomous University, Spain), Mihai Voiculescu (BalkanHep, Romania), Gilles Wandeler (University of Bern, Switzerland).

Ті, хто зробив свій внесок у систематичні огляди

Ми б хотіли подякувати наступним дослідникам, які внесли свій внесок в проведення систематичних оглядів, профілів доказів і таблиці GRADE: Ivan Solà, David Rigau Comas (Centre Cochrane Iberoamericana, Spain); Victoria Wakefield, Charlotta Karner (BMJ – Technology Assessment Group, London, UK); Emmanouil Tsochatzis (Royal Free Sheila Sherlock Liver Centre and UCL Institute for Liver and Digestive Health, UCL and Royal Free Hospital, UK).

Ми цінуємо внесок Grammati Sargi і Джилл Parnham (Національний центр Клінічне керівництво [NCGC], Королівського коледжу лікарів, Великобританія) для надання технічних презентацій та обміну їх мережа мета-аналізів з Групою з розвитку керівних принципів.

Загальна координація

Philippa Easterbrook (Global Hepatitis Programme) координувала розробку настанови.

Комітет з управління

Наступний персонал ВООЗ формувал комітет з управління:

Philippa Easterbrook, Stefan Wiktor, Tatsuya Yamashita (Global Hepatitis Programme, HIV Department); Marco Vitoria, Nathan Shaffer, Jessica Markby, Annette Verster (HIV Department); Anita Sands, Ana Padilla (Essential Medicines and Health Products); Neelam Dhingra-Kumar (Blood Safety); Ana Maria Hena Restrepo (Immunization, Vaccines, and Biologicals); Benedetta Allegranzi, Selma Khamassi (Injection Safety); Ying-Ru Lo (HIV & STI, WHO Regional Office for the Western Pacific).

Проект настанови підготували: Geoffrey Dusheiko (UCL Institute of Liver and Digestive Health, Royal Free Hospital, UK) and Philippa Easterbrook (Global Hepatitis Programme, WHO). Additional contributions were provided by Emmanouil Tsochatzis (Royal Free Sheila Sherlock Liver Centre and UCL Institute for Liver and Digestive Health, UCL and Royal Free Hospital, UK), Huma Qureshi (Pakistan Medical Research Council, Pakistan), and Karine Lacombe (Hôpital Saint-Antoine, Sorbonne-Universités, France). Проекти були розглянуті та увійшли до матеріалів, наданих членами групи розробки керівних принципів, рецензентів і співробітників секретаріату ВООЗ. Vandana Malhotra редагував документ.

Ми висловлюємо нашу подяку наступним консультантів і стажистів за відмінну підтримку керівного комітету і групи з розвитку принципів: Ioannis Hodges-Mameletzis, Sarah Hess, and Zainab Hussain. Ми також дякуємо інших співробітників ВООЗ експертної оцінки керівних принципів: Karen Hennesey (Розширена програма з імунізації), Selma Khamassi (безпеки ін'єкцій), Jessica Markby, Vincent Habiyambere, Françoise Renaud, Oyuntungalag Namjilsuren (департамент ВІЛ), Annabel Baddeley, Haileyesus Getahun (Відділ ТБ), Anita Sands (основних лікарських і здоров'я Продукти), Vason Pinyowiwat (Регіональне бюро ВООЗ для країн Південно-Східної Азії), Masaya Kato, Amitabh Suthar (В'єтнамський офіс ВООЗ), Nick Walsh (Регіональне бюро ВООЗ для країн Західної частині Тихого океану).

Фінансування

Фінансування розробки настанови здійснювалось Центром з контролю і профілактики захворювань США.

ГЛОСАРІЙ ТЕРМІНІВ

ПРИРОДНІЙ ПЕРЕБІГ ІНФЕКЦІЇ ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ В	
Гостра інфекція ВГВ	Вперше виявлена інфекція гепатиту, яка може бути або не бути жовтяничною або симптоматичною. Діагноз ґрунтується на виявленні антитіл до поверхневого антигену вірусу гепатиту В (HBsAg) і IgM до ядерного антигену вірусу гепатиту В (анти-HBc). Відновлення супроводжується кліренсом HBsAg та сероконверсією (поява анти-HBs), як правило, впродовж 3-х місяців
Хронічна інфекція ВГВ	Визначається як збереження HBsAg впродовж шести місяців або більше після гострої інфекції ВГВ. По всій настанові термін ХГВ викорисовується для зазначення хронічної інфекції ВГВ
Імуностійка фаза	Високо реплікативна фаза інфекції, яка спостерігається на ранній стадії ХГВ у людей, інфікованих при народженні або в ранньому дитинстві
Імуноактивна	Фаза HBeAg-позитивного ВГВ, який характеризується коливаннями амінотрансфераз і високої концентрації ДНК ВГВ. Може призвести до

фаза	сероконверсії HBeAg
Неактивна фаза (або фаза імунного контролю)	Низько реплікаційна фаза ХГВ, яка характеризується HBeAg-негативністю, анти-HBeAg позитивністю, нормальними концентраціями АЛТ і ДНК ВГВ нижче 2 000 МО/мл
Сероконверсія HBeAg	Втрата HBeAg і поява анти-HBeAg
HBeAg-негативний ХГВ (фаза імунологічної відповіді)	HBeAg-негативна, але анти-HBe-позитивна хвороба з різними рівнями реплікації ВГВ і ураження печінки
HBsAg сероконверсія	Втрата HBsAg і поява анти-HBs
HBeAg реверсія	Повторна поява HBeAg у людей, які були раніше HBeAg негативними; як правило, пов'язана зі збільшенням реплікації ВГВ
Цироз	Пізня стадія хвороби печінки, яка характеризується обширним фіброзом печінки, вузлуватістю печінки, зміною архітектури печінки і погіршенням кровообігу в печінці
Декомпенсований цироз	Проявляються клінічні ускладнення цирозу, зокрема жовтяниця, асцит, спонтанний бактеріальний перитоніт, варикозне розширення вен стравоходу і кровотеча з них, печінкова енцефалопатія, сепсис і ниркова недостатність
Гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК)	Первинний рак печінки, що виникає в гепатоцитах
СЕРОЛОГІЧНІ МАРКЕРИ ВГВ	
Поверхневий антиген гепатиту В (HBsAg)	Білок оболонки вірусу гепатиту В; надлишок поверхневих часток виявляється в крові при гострій і хронічній інфекції вірусу гепатиту В
Ядерний антиген гепатиту В (HBcAg)	Ядерний білок ВГВ. Ядерний білок покритий HBsAg і тому не знаходиться вільно в сироватці
Е антиген гепатиту В (HBeAg)	Вірусний білок, що міститься у високо реплікативній фазі гепатиту В. HBeAg, як правило, є маркером високого рівня реплікації з диким типом вірусу, але не є необхідним для реплікації вірусу

Поверхнєве антитіло гепатиту В (анти-НВs)	Антитіло до НВsAg. Утворюється у відповідь на вакцинацію проти ВГВ і в період одужання після гострого гепатиту, позначаючи перенесену інфекцію та імунітет
Анти-НВе	Антитіло до НВеAg. Виявляється у людей з більш низькими рівнями реплікації ВГВ, але й при НВеAg-негативному гепатиті (тобто ВГВ без експресії НВеAg)
Антитіла до ядерного гепатиту В	Антитіла до ядерного білка (капсиду) вірусу гепатиту В. Анти-НВсAg не є нейтралізуючими антитілами і виявляються як при гострій, так і при хронічній інфекції
Анти-НВсAg (IgM)	Підклас анти-НВс. Виявляється при гострому гепатиті В, але можуть виявлятися чутливими тест-системами при активному хронічному ВГВ
Анти-НВсAg (IgG)	Підклас анти-НВс виявляється при перенесеній в минулому інфекції або при поточній інфекції
Прихована інфекція ВГВ	Особи, у яких не визначається НВsAg, тобто вони НВsAg-негативні, але ДНК ВГВ-позитивні, хоча при дуже низьких рівнях (постійно <200 МО/мл); більшість з них є анти-НВс-позитивними
Неефективність лікування	<p>Може бути первинною чи вторинною.</p> <p><i>В умовах, коли аналізи ДНК ВГВ доступні:</i> Первинна неефективність противірусного лікування може бути визначена як неефективність противірусного препарату в зниженні рівня ДНК ВГВ на $\geq 1 \log_{10}$ МО/мл впродовж 3-х місяців від початку лікування. Вторинна неефективність противірусного лікування може визначатися як збільшення рівнів ДНК ВГВ $\geq 1 \log_{10}$ МО/мл від найнижчого попереднього рівня у осіб, у яких попередньо противірусне лікування було ефективним (зниження $\geq 1 \log_{10}$ МО/мл в сироватці ДНК ВГВ).</p> <p><i>В умовах, коли аналізи ДНК ВГВ не доступні:</i> неефективність лікування і резистентність до ліків може бути запідозрена на підставі таких ознак: прийом противірусних препаратів з низьким бар'єром до резистентності разом з документально підтвердженою або підозрюваною поганою прихильністю, лабораторними вимірами, такими як збільшення в сироватці амінотрансферази та/або доказами прогресування хвороби печінки.</p> <p><i>Примітка:</i> Підвищення рівня АЛТ, як правило, відбуваються пізно і є відносно поганим прогностичним маркером резистентності.</p> <p>Підтвердження неефективності противірусних препаратів може бути встановлено на підставі секвенування полімерази ДНК ВГВ і виявленням специфічних генетичних маркерів резистентності до противірусних препаратів</p>

ТЕСТИ ДЛЯ ОЦІНКИ Й МОНИТОРИНГУ ІНФЕКЦІЇ ГЕПАТИТУ В	
Аланінамінотрансфераза (АЛТ) і аспартат-амінотрансфераза (АСТ)	Внутрішньоклітинні ферменти, які при їх вивільненні після пошкодження або загибелі клітин, характеризують пошкодження клітин печінки
ДНК ВГВ	Вірусні геноми ВГВ, які можуть бути виявлені і визначені кількісно в сироватці. ДНК ВГВ корелює з рівнями циркулюючих вірусних часток. ДНК ВГВ вимірюється в МО/мл або копій/мл. 1 МО/мл ~ 5,3 копій/мл, і тому значення наведені у вигляді копій/мл, можуть бути перетворені в МО/мл шляхом ділення на коефіцієнт 5 (тобто 10 000 копій/мл=2 000 МО/мл; 100000 копій/мл=20 000 МО/мл; 1 мільйон копій/мл=200 000 МО/мл). Всі значення ДНК ВГВ в рекомендаціях в цій настанові наведені в МО/мл. Вірусне навантаження, яке неможливо виявити, – це рівень ДНК ВГВ нижче рівня чутливості лабораторної тест-системи. Для чутливого аналізу полімеразної ланцюгової реакції це, як правило, при концентрації нижче 15 МО/мл.
Альфа-фетопротеїн (АФП)	Клітинний білок хазяїна. Високі рівні можуть виникати у осіб з гепатоцелюлярною карциномою.
Стійкі аномальні або нормальні рівні АЛТ	Рівень АЛТ коливається у осіб з хронічним гепатитом В і для визначення тенденцій вимагає поздовжнього контролю. Верхні межі норми АЛТ були визначені нижче 30 Од/л для чоловіків і 19 Од/л для жінок, хоча повинні застосовуватися показники норми місцевої лабораторії. Стійкі аномальні або нормальні рівні можуть бути визначені як значення трьох вимірів АЛТ вище або нижче верхньої межі норми впродовж довільних інтервалів часу за 6–12 місяців або в попередньо визначені інтервали впродовж 12-місячного періоду.
ОЦІНКА ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ НЕІНВАЗИВНИМИ ТЕСТАМИ	
APRI	Індекс співвідношення аспартатамінотрансферази (АСТ) до тромбоцитів є простим індексом для оцінки фіброзу печінки на основі формули, отриманої з АСТ і концентрації тромбоцитів. Формула для розрахунку APRI така: $APRI = (AST/VMH\ AST) \times 100 / Tr (10^9/l)$, де VMH AST – верхня межа норми для АСТ (в МО/л) в даній лабораторії; Tr – тромбоцити. Онлайн калькулятор можна знайти: http://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/apri
FIB-4	Простий індекс для оцінки фіброзу печінки на основі розрахунку, отриманого з АСТ, АЛТ, концентрації тромбоцитів і віку. Формула для розрахунку FIB-4: $FIB-4 = [вік (роки) \times АСТ (МО/л)] / [тромбоцити (10^9/л) \times \sqrt{АЛТ (МО/л)}]$. Онлайн калькулятор можна знайти за адресою: http://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4

FibroTest (FibroSure)	Комерційний тест біомаркерів, який використовує результати шести маркерів крові для оцінки фіброзу печінки
Транзиторна еластографія (FibroScan)	Метод вимірювання жорсткості печінки (як сурогатного маркера фіброзу), заснований на поширенні звукових хвиль через печінку
ВИКОНАННЯ ДІАГНОСТИЧНИХ ТЕСТІВ	
Позитивне прогностичне значення (ППЗ)	Імовірність того, що при позитивному результаті тесту пацієнт дійсно інфекований/хворий. На прогностичне значення впливає поширеність хвороби в популяції
Негативне прогностичне значення (НПЗ)	Імовірність того, що при негативному результаті тесту пацієнт дійсно не інфекований/здоровий.
Чутливість тесту	Здатність тесту коректно ідентифікувати інфікованих або хворих (тобто істинно позитивні/істинно позитивні + хибнонегативні)
Специфічність тесту	Здатність тесту коректно ідентифікувати не інфекованих або здорових (тобто істинно негативні/істинно негативні + хибно позитивні)
Істиннонегативний	Коли тест пацієнта негативний і вона дійсно не інфікована або не хвора
Істиннопозитивний	Коли тест пацієнта позитивним і вона дійсно інфікована або хвора
Хибнонегативний	Коли тест пацієнта негативний, але пацієнт інфікований або хворий. Таке явище, як правило, трапляється через неточність тесту або його інтерпритацію
Хибнопозитивний	Коли тест пацієнта позитивний, але пацієнт не інфікований і не хворий. Таке явище, як правило, трапляється через неточність тесту або його інтерпритацію

РОБОЧЕ РЕЗЮМЕ

Інфекція гепатиту В, викликана вірусом гепатиту В (ВГВ), вірусом, що містить ДНК в оболонці, який інфікує печінку, викликаючи некроз гепатоцитів і запалення. Інфекція ВГВ може бути гострою або хронічною і може асоціюватися з різною тяжкістю захворювання від безсимптомного до симптоматичного, прогресуючого. Хронічний гепатит В (ХГВ), який визначається як стійкість поверхневого антигену гепатиту В (HBsAg) протягом шести місяців або більше, є серйозною проблемою громадської охорони здоров'я. В усьому світі, за оцінками є 240 мільйонів хронічно інфікованих пацієнтів, зокрема, в країнах з низьким і середнім рівнем доходу (КНСД). Основними ускладненнями ХГВ є цироз і гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК). У 20% до 30% хронічно інфікованих осіб будуть розвиватися ці ускладнення і, за оцінками, 650 000 осіб щорічно помирають через ХГВ. Більшість людей не знають про свою інфекцію ВГВ і, тому часто звертаються до лікаря з важкою хворобою. Універсальні програми імунізації проти гепатиту В, які націлені на немовлят, з першою дозою при народженні, виявилися досить ефективними в зниженні захворюваності і поширеності гепатиту в багатьох ендемічних країнах. Проте, впродовж декількох десятиліть після їх впровадження ці програми ще не будуть мати впливу на смертність від ВГВ.

Доступні протівірусні засоби, активні проти ВГВ, показали придушення реплікації ВГВ, запобігання прогресування цирозу і зниження ризику ГЦК і смертей, пов'язаних з хворобами печінки. Проте, наявні в даний час методи лікування не викоринюють вірус у більшості з тих, хто на лікуванні, і потенційно вимагають довічного лікування. Крім того, ці препарати не є широко доступними або використовуваними в КНСД і, отже, своєчасне втручання для запобігання настанню пізньої стадії захворювання печінки не відбувається.

Це перша настанова Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) з профілактики, допомоги та лікування людей, які живуть з інфекцією ХГВ і є доповненням до аналогічних останніх опублікованих настанов ВООЗ з профілактики, допомоги та лікування інфекції вірусу гепатиту С (ВГС). На відміну від кількох останніх міжнародних настанов з ведення інфекції ХГВ США, Європи, Азіатсько-Тихоокеанського регіону та Сполученого Королівства (УК), основною аудиторією цієї настанови ВООЗ є керівники програм в усіх закладах, але особливо в КНСД, щоб допомогти планувати розробку, підвищення профілактики, надання допомоги та лікування гепатиту В. Ця настанова призначена також для надавачів медичних послуг, які піклуються про людей з ХГВ у цих закладах.

Рекомендації структуровані в континуумі допомоги особам з ХГВ^a від початкової оцінки стадії хвороби та відповідності щодо лікування до початку протівірусної терапії першої лінії та моніторингу прогресування хвороби, токсичності і ГЦК, а також переходу на препарати другої лінії для лікуванні осіб з неефективним попереднім лікуванням. Вони призначені для використання у всіх вікових групах і серед дорослого населення.

В розділах 5–10 цієї настанови розглядаються рекомендації, які заохочують використовувати прості неінвазивні діагностичні тести для оцінки стадії хвороби печінки і відповідності до лікування; пріоритети віддаються лікуванню тих, у кого найбільш поширена хвороба печінки, хто піддається найбільшому ризику смерті; рекомендується переважне застосування аналогів нуклеозидів (АН) з високим бар'єром резистентності (тенофовір, ентекавір і ентекавір у дітей віком 2–11 років) для першої і другої лінії лікування. Ця настанова також рекомендує довічне лікування осіб з цирозом печінки і регулярний моніторинг щодо прогресування захворювання, токсичності ліків і раннього виявлення ГЦК. Додаткова глава висвітлює міркування щодо особливих популяцій, в тому числі інфікованих ВІЛ, ВГС, і ВГД; дітей і підлітків; вагітних жінок.

Рекомендації з лікування осіб з ВГВ/ВІЛ-коінфекцією засновуються на консолідованій настанові ВООЗ 2013 року з застосування антиретровірусних препаратів для

^a Визначається як збереження поверхневого антигену вірусу гепатиту В (HBsAg) протягом шести місяців або більше. Термін хронічний гепатит (ХГВ) використовується для позначення хронічної інфекції ВГВ в настанові.

лікування і профілактики ВІЛ-інфекції, яка буде оновлюватися в 2015 році. Застосування інтерферону або пегільованого інтерферону в противірусній терапії було виключене з розгляду в цій настанові, а їх застосування менш доступно в КНСД через їх високу вартість і значні побічні ефекти, що вимагають ретельного моніторингу.

Існуючі рекомендації щодо запобігання передачі ВГВ з відповідної настанови ВООЗ наведені в главі 10. Вони включають профілактику перинатальної інфекції ВГВ та інфекції в ранньому дитинстві через вакцинацію дитини проти гепатиту В; стратегії наздоганяючої вакцинації та інші профілактичні стратегії у основних популяцій, включаючи споживачів ін'єкційних наркотиків (СІН), гомосексуалістів та представників секс-бізнесу; а також запобігання передачі ВГВ в медичних закладах. Також висвітлюється використання втручань зі скорочення споживання алкоголю, щоб зменшити прогресування захворювань печінки у пацієнтів з хронічним гепатитом В.

Кілька ключових тем не були включені до сфери настанови, але будуть розглянуті в майбутніх настановах, а також запланованих консолідованих настановах щодо осіб з інфекціями хронічного гепатиту В і С для публікації в 2016 році. Вони включають алгоритми тестування на гепатит В і С та стратегії щодо скринінгу; оновлені рекомендації з лікування гепатиту С; діагностика і лікування гострого гепатиту В і С; лікування прогресуючого захворювання печінки. Оновлені рекомендації з використання вакцинації проти гепатиту В будуть розглянуті і видані Стратегічною консультативною групою експертів ВООЗ з імунізації (SAGE) в 2015 році. Також буде необхідність в подальшій оперативній настанові зі стратегій поліпшення тривалої допомоги та дотримання антиретровірусної терапії, а також терапії гепатиту, у тому числі можливості інтеграції з клініками здоров'ям матері і дитини, клініками туберкульозу та послугами з лікування ВІЛ та наркотичної залежності.

Розробка цієї настанови проводилась відповідно до процедур, встановленими Комітетом з розгляду настанов ВООЗ. Клінічні рекомендації в настанові були сформульовані представниками регіональних груп з розробки настанови на нараді, що відбулася в червні 2014 року, і засновані на підході GRADE (класифікація за оцінкою рекомендацій, розробка і оцінка) щодо розгляду доказів і формулювання рекомендацій. Це включає оцінку якості доказів, розгляд загального балансу користі і шкоди (у окремих осіб і на рівні популяцій), значення пацієнт/медичний працівник і переваги, використання ресурсів, економічна ефективність і доцільність.

Як і в інших настановах ВООЗ з використання антиретровірусної терапії, ця настанова заснована на підході громадської охорони здоров'я до використання противірусних препаратів для лікування ХГВ, яка вважається доцільною і ефективною в різних закладах з обмеженими ресурсами, у тому числі, де доступ до спеціалізованих тестів, таких як вимірювання вірусного навантаження ДНК ВГВ або біопсії печінки для визначення стадії хвороби печінки обмежений. Процес також визначив основні прогалини в знаннях, які будуть направляти майбутні дослідження. Велика частина доказів була заснована на дослідженнях, у дорослих з Азії, Північної Америки та Західної Європи і є разюча відсутність даних з інформування настанови з країн на півдні від Сахари Африки і у дітей. Ці рекомендації забезпечують можливості порятунку життів, поліпшення клінічних результатів у осіб з хронічним гепатитом В, зниження захворюваності на ВГВ і передачу вірусу і стигму через хворобу, але вони також створюють практичні проблеми для директивних органів і виконавців в КНСД. Глава 12 охоплює питання щодо впровадження у всій системі охорони здоров'я національних програм з прийняття ключових рекомендацій. Вони необхідні для прийняття рішень і планування розвитку програм лікування гепатиту в контексті епідеміології ВГВ, потенціалу систем охорони здоров'я, лабораторних послуг і систем постачання лікарських препаратів та інших товарів, а також наявних фінансових ресурсів і аналіз етичних питань та прав людини. Є, зокрема, проблеми на шляху імплементації програм довічної допомоги та лікування осіб з хронічним гепатитом В у КНСД, зокрема, в

Африці, на півдні від Сахари, де в даний час дуже обмежений доступ до діагностичних тестів, противірусних методів лікування і відповідної інфраструктури.

Резюме рекомендацій для осіб з інфекцією хронічного гепатиту В^b

ГЛАВА 4: НЕІНВАЗИВНА ОЦІНКА СТАДІЇ ЗАХВОРЮВАННЯ ПЕЧІНКИ НА ПОЧАТКУ ДОСЛІДЖЕННЯ І ПІД ЧАС СПОСТЕРЕЖЕННЯ	
<p>APRI (індекс співвідношення аспартатамінотрансферази [АСТ] до тромбоцитів) рекомендується як пріоритетний неінвазивний тест (НІТ) на наявність цирозу (оцінка APRI > 2 у дорослих) в умовах обмежених ресурсів. Транзиторна еластографія (наприклад, FibroScan) або FibroTest можуть бути пріоритетними НІТ в закладах, де вони є, і вартість не є головною перешкодою. <i>(Умовна рекомендація, низька якість доказів)</i>.</p>	
ГЛАВА 5: КОГО ЛІКУВАТИ, А КОГО НЕ ЛІКУВАТИ СЕРЕД ПЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ГЕПАТИТОМ В	
Кого лікувати	<p>Пріоритетно всі дорослі, підлітки і діти з хронічним гепатитом В і клінічними ознаками компенсованого або декомпенсованого цирозу (або цирозу на основі APRI > 2 у дорослих) повинні лікуватися, незалежно від рівня АЛТ, статусу HBeAg чи рівня ДНК ВГВ. <i>(Сильна рекомендація, середня якість доказів)</i></p> <p>Лікування рекомендується у дорослих з хронічним гепатитом В без клінічних ознак цирозу (або на основі APRI ≤2 у дорослих), але віком понад 30 років (зокрема) зі стійкими аномальними рівнями АЛТ з доказами високого рівня реплікації ВГВ (ДНК ВГВ > 20 000 МО/мл), незалежно від статусу HBeAg. <i>(Сильна рекомендація, середня якість доказів)</i></p> <p>> Де ДНК ВГВ-тестування не доступне: Лікування може розглядатися на основі тільки стійких аномальних рівнів АЛТ, незалежно від статусу HBeAg. <i>(Умовна рекомендація, низька якість доказів)</i></p>
Наявні рекомендації для осіб з коінфекцією ВГВ/ВІЛ¹	<p>У осіб з коінфекцією ВГВ/ВІЛ АРТ слід починати у всіх, з ознаками важкої хронічної хвороби печінки, незалежно від кількості клітин CD4; і у всіх тих, у кого CD4 ≤500 клітин/мм³, незалежно від стадії захворювання печінки. <i>(Сильна рекомендація, низька якість доказів)</i>.</p> <p>¹ Консолідована настанова з використання антиретровірусних препаратів для лікування і профілактики ВІЛ-інфекції: рекомендації з позицій громадської охорони здоров'я. Женева, Швейцарія: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2013. Ця настанова буде оновлена в 2015 році.</p>
Кого не лікувати, але продовжувати спостереження	<p>Антивірусна терапія не рекомендується, і може бути відкладена в осіб без клінічних ознак цирозу (або на основі APRI ≤2 у дорослих) і з постійно нормальним рівнем АЛТ і низьким рівнем реплікації ДНК ВГВ (ДНК ВГВ <2000 МО/мл), незалежно від статусу HBeAg чи віку. <i>(Сильна рекомендація, низька якість доказів)</i></p> <p>> Де тестування ДНК ВГВ не доступне: Лікування може бути відкладено у HBeAg-позитивних осіб у віці 30 або менше років і стійкими нормальними рівнями АЛТ. <i>(Умовна рекомендація, низька якість доказів)</i></p> <p>Постійний моніторинг необхідний у всіх осіб з хронічним гепатитом В, але, зокрема, у тих, хто в даний час не відповідають зазначеним вище критеріям щодо того, кого лікувати, а кого не</p>

^b Визначається як збереження поверхневого антигена вірусу гепатиту В (HBsAg) впродовж щонайменше шести місяців.

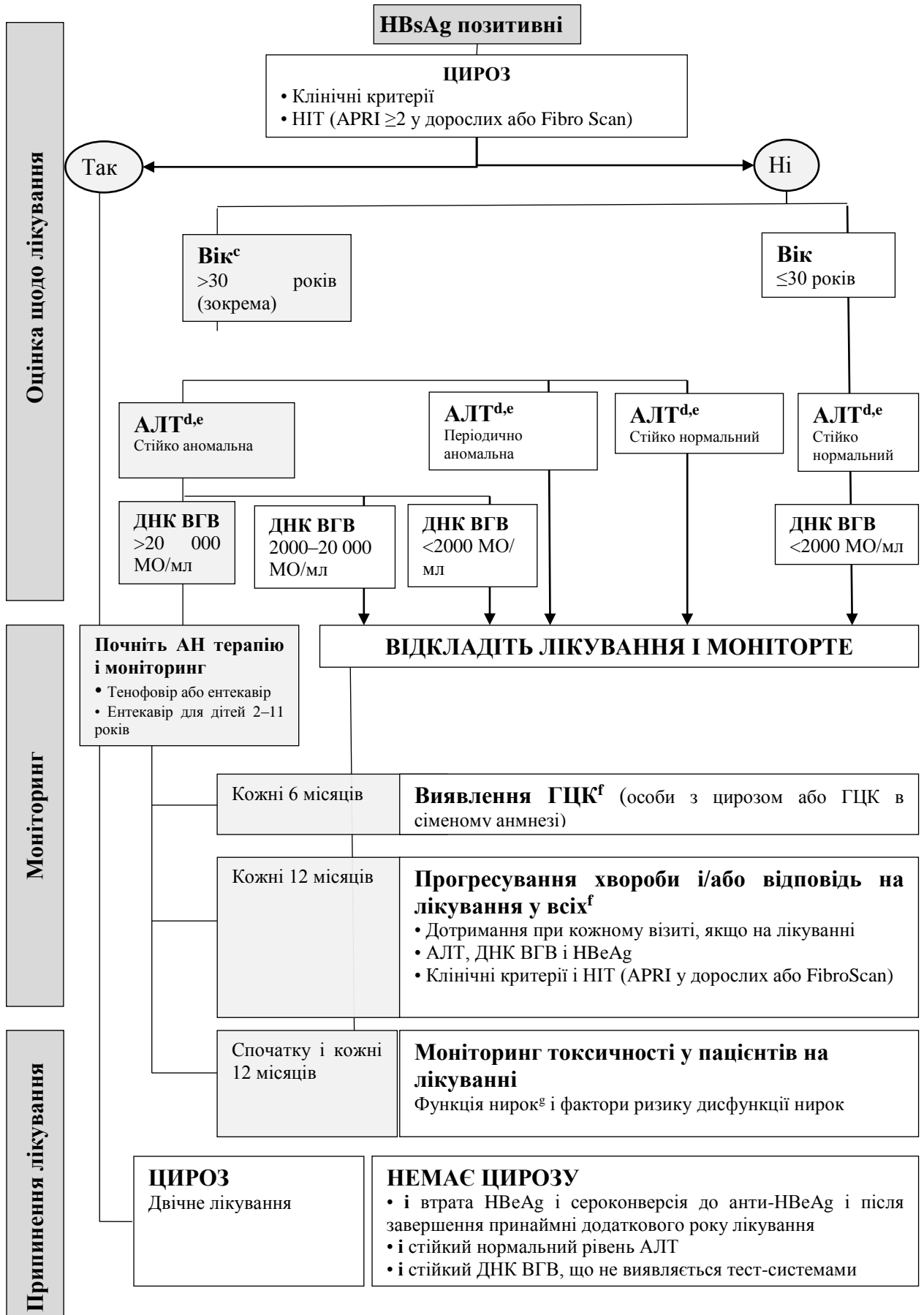
Всі рекомендації в цій настанові поширюються на осіб з ХГВ.

	<p>лікувати, щоб визначити, чи антивірусна терапія може бути показана в майбутньому, щоб запобігти прогресуванню захворювання печінки. До них відносяться:</p> <ul style="list-style-type: none"> - особи без цирозу віці 30 років або менше з рівнем ДНК ВГВ > 20 000 МО/мл, але зі стійкими нормальними рівнями АЛТ; - HBeAg негативні особи без цирозу у віці 30 або менше років, з рівнем ДНК ВГВ між 2000 і 20 000 МО/мл або, які мають періодично аномальні рівні АЛТ; <p>> Де тестування ДНК ВГВ не доступне: особи без цирозу у віці 30 років або менше, з постійно нормальним рівнем АЛТ, незалежно від стану HBeAg.</p>
ГЛАВА 6: ПРОТИВІРУСНЕ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ В ПЕРШОЇ ЛІНІЇ	
	<p>У всіх дорослих, підлітків і дітей у віці 12 років або старше, яким показана противірусна терапія, рекомендуються аналоги нуклеозидів з високим бар'єром резистентності до ліків (тенофовір або ентекавір). Ентекавір рекомендується дітям віком 2-11 років. <i>(Сильна рекомендація, середня якість доказів)</i></p> <p>Аналоги нуклеозидів з низьким бар'єром до резистентності (ламівудин, адефовір або тельбівудин) можуть призвести до лікарської резистентності і не рекомендуються. <i>(Сильна рекомендація, середня якість доказів).</i></p>
Наявна рекомендація для осіб з ВГВ/ВІЛ коінфекцією¹	<p>У дорослих, підлітків і дітей у віці до 3 років або старше з ВГВ/ВІЛ-коінфекцією тенофовір+ламівудин (або емтрицитабін) + ефавіренз(ц) рекомендується в якості комбінації фіксованої дози як кращий варіант початку АРТ. <i>(Сильна рекомендація, середня якість доказів)</i></p> <p>¹ Консолідована настанова з використання антиретровірусних препаратів для лікування і профілактики ВІЛ-інфекції: рекомендації з позицій громадської охорони здоров'я. Женева, Швейцарія: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2013. Ця настанова буде оновлена в 2015 році.</p>
ГЛАВА 7: ПРОТИВІРУСНЕ ЛІКУВАННЯ ДРУГОЇ ЛІНІЇ ДЛЯ УПРАВЛІННЯ НЕВДАЧІ ЛІКУВАННЯ	
	<p>У осіб з підтвердженою або підозрюваною резистентністю до противірусних препаратів (тобто попереднє лікування без відповіді) ламівудину, ентекавіру, адефовіру або телбівудину, рекомендується тенофовір. <i>(Сильна рекомендація, низька якість доказів)</i></p>
ГЛАВА 8: КОЛИ ПРИПИНИТИ ЛІКУВАННЯ	
Довічне лікування аналогами нуклеозидів (АН)	<p>Всі особи, з цирозом печінки на основі клінічних даних (або APRI 2> у дорослих) вимагають довічного лікування аналогами нуклеозидів і не слід припиняти антивірусну терапію через ризик реактивації, що може призвести до серйозних від гострих до хронічних уражень печінки. <i>(Сильна рекомендація, низька якість доказів)</i></p>
Припинення	<p>Припинення терапії АН може розглядатися виключно у:</p> <ul style="list-style-type: none"> - осіб без клінічних ознак цирозу (або на основі APRI ≤ 2 у дорослих); - і, кого можна буде ретельно спостерігати довго щодо реактивації; - і, якщо є докази втрати HBeAg сероконверсії до анти-HBe (у осіб спочатку HBeAg позитивних) і після щонайменше одного додаткового року лікування; - і в зв'язку зі стійкими нормальними рівнями АЛТ і нстійкими невизначуваними рівнями ДНК ВГВ (де можливе тестування ДНК

	ВГВ). >Де тестування ДНК ВГВ не доступне: Припинення терапії АН можна розглядати у людей, у яких є докази стійкої втрати HBsAg і після завершення принаймні, впродовж одного року лікування, незалежно від минулого статусу HBeAg. <i>(Умовна рекомендація, низька якість доказів)</i> .
Повторне лікування	Рецидив може виникнути після припинення терапії АН Повторне лікування рекомендується, якщо є послідовні ознаки реактивації (HBsAg або HBeAg стає позитивним, рівні АЛТ підвищуються або ДНК ВГВ знову виявляється) (де тестування ДНК ВГВ можливе). <i>(Сильна рекомендація, низька якість доказів)</i>
ГЛАВА 9: МОНІТОРИНГ	
9.1: Моніторинг прогресування захворювання і відповіді на лікування у осіб з хронічним гепатитом В до, під час і після лікування	
	Рекомендується контролювати, принаймні, щорічно наступне: - Рівень АЛТ (АСТ і щодо APRI), HBsAg, HBeAg і концентрації ДНК ВГВ (Де тестування ДНК ВГВ можливе) - Неінвазивні тести (оцінка APRI або FibroScan) для оцінки наявності цирозу у тих, у кого не було цирозу початково; - Якщо на лікуванні, слідування слід регулярно контролювати дотримання при кожному візиті. <i>(Сильна рекомендація, середня якість доказів)</i>
Більш частий моніторинг	У осіб, які ще не відповідають критеріям для протівірусної терапії: більш частий моніторинг щодо прогресування захворювання може бути показаний у: осіб які мають періодично аномальні рівні АЛТ або рівні ДНК ВГВ між 2000 МО/мл і 20 000 МО/мл <i>(де можливе тестування ДНК ВГВ)</i> та ВІЛ-коінфікованих осіб. <i>(Умовна рекомендація, низька якість доказів)</i> У осіб, які проходять лікування або після припинення лікування: частіший моніторинг на лікуванні (принаймні, кожні 3 місяці протягом першого року) показаний у: осіб з більш пізніми стадіями захворювання (компенсований або декомпенсований цироз печінки); протягом першого року лікування, щоб оцінити відповідь на лікування і дотримання; де дотримання лікування є проблемою; у ВІЛ-коінфікованих осіб; і людей після припинення лікування. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказів)</i>
9.2: Моніторинг токсичності тенофовіру і ентекавіру	
	<ul style="list-style-type: none"> • Вимірювання вихідної ниркової функції і оцінка вихідного ризику ниркової дисфункції слід проводити у всіх осіб до початку протівірусної терапії. • Ниркова функція повинна контролюватися щорічно у людей на довготривалому лікуванні тенофовіром або ентекавіром, а у дітей ретельно контролюватися ріст. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказів)</i>
9.3 Моніторинг гепатоцелюлярної карциноми	

	<p>Регулярне спостереження щодо ГЦК з УЗД черевної порожнини та тестування АФП кожні шість місяців рекомендується у:</p> <ul style="list-style-type: none"> - осіб з цирозом печінки, незалежно від віку чи інших факторів ризику (<i>Сильна рекомендація, низька якість доказів</i>) - осіб з ГЦК в сімейному анамнезі (<i>Сильна рекомендація, низька якість доказів</i>) - осіб віком понад 40 років (молодший вік може застосовуватися відповідно до регіональної захворюваності на ГЦК) без клінічних ознак цирозу (або на основі APRI ≤ 2), і з рівнем ДНК ВГВ > 2000 МО/мл (де тестування ДНК ВГВ доступне). (<i>Умовна рекомендація, низька якість доказів</i>)
Глава 10: ПРОФІЛАКТИКА	
10.1: Дитяча і неонатальна вакцинація проти гепатиту В	
Існуючі рекомендації у дітей новонароджених¹	<p>Всі діти повинні отримувати першу дозу вакцини проти гепатиту В як можна найшвидше після народження, переважно впродовж доби, а потім дві або три дози.</p> <p>1 ВООЗ. Вакцини проти гепатиту В. Wkly Epidemiol Рек. 2009; 84: 405-20.</p>
10.2: Запобігання передачі від матері дитині ВГВ за допомогою антиретровірусної терапії	
	<p>У вагітних жінок з ВГВ-моноінфекцією показання до лікування такі самі, як у інших дорослих і рекомендується тенофовір. Жодних рекомендацій не було надано з рутинного використання противірусної терапії для запобігання передачі ВГВ від матері до дитини.</p>
Існуючі рекомендації у ВІЛ-інфікованих вагітних жінок і жінок з грудним вигодовуванням²	<p>•У ВІЛ-інфікованих вагітних жінок і у жінок, які годують груддю (у тому числі вагітних жінок в першому триместрі вагітності та жінок дітородного віку) рекомендується фіксована доза один раз на день тенофовіру +ламівудину (або емтрицитабіну) +ефавіренз(ц)у в якості першої лінії АРТ. Ця рекомендація стосується і довічного лікування і АРТ для попередження трансмісії від матері до дитини, а потім припинити. (<i>Сильна рекомендація, якість доказів від низької до помірної</i>).</p> <p>² Консолідована настанова щодо застосування антиретровірусних препаратів для лікування і профілактики ВІЛ-інфекції: рекомендації з позицій громадської охорони здоров'я. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2013. Ця настанова буде оновлена в 2015 році.</p>

АЛГОРИТМ РЕКОМЕНДАЦІЙ ВООЗ ЩОДО ВЕДЕННЯ ОСІБ З ХРОНІЧНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ ГЕПАТИТУ В^a



НІТ – неінвазивні тести, АЛТ – аланінамінотрансфераза, АРІ – індекс співвідношення аспаргатамінотрансферази до тромбоцитів.

^a Визначається як збереження поверхневого антигену вірусу гепатиту В (HBsAg) протягом шести місяців або більше. Алгоритм враховує не всі можливі сценарії, а основні категорії для лікування або моніторингу. Рекомендації для закладів без доступу до тестування ДНК ВГВ наведені у відповідних розділах.

^b Клінічні особливості декомпенсованого цирозу: портальна гіпертензія (асцит, варикозне розширення вен, кровотеча і печінкова енцефалопатія), коагулопатія, або печінкова недостатність (жовтяниця). Інші клінічні ознаки пізньої стадії хвороби печінки/цирозу можуть включати: гепатомегалію, спленомегалію, свербіж, втому, артралгії, долонну еритему, набряк.

^c Вік відсічки >30 років не є абсолютним, і деякі люди з ХГВ молодше 30 років може також відповідати критеріям для противірусного лікування.

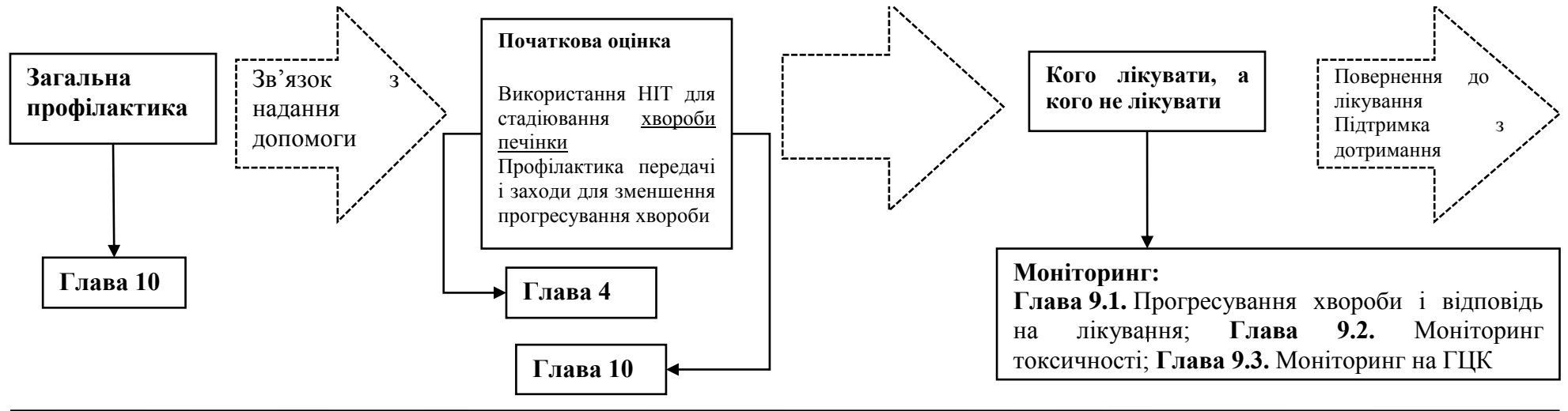
^d Рівні АЛТ коливаються у осіб з ХГВ і вимагають поздовжнього моніторингу, щоб визначити тенденції. Верхні межі нормальних рівнів АЛТ були визначені нижче 30 Од/л для чоловіків і 19 Од/л для жінок, хоча повинні застосовуватися значення норми місцевої лабораторії. Стійкі нормальні/аномальні рівні можуть бути визначені як три виміри АЛТ нижче або вище верхньої межі норми впродовж довільних інтервалів, протягом 6–12 місяці або попередньо визначених інтервалів протягом 12-місячного періоду.

^e Там, де тестування на ДНК ВГВ не доступне, лікування може бути розглянуте на основі стійких аномальних рівнів АЛТ, але повинні бути виключені інші поширені причини стійкого підвищення рівнів АЛТ, такі як порушення толерантності до глюкози, дисліпідемія та жирова дистрофія печінки.

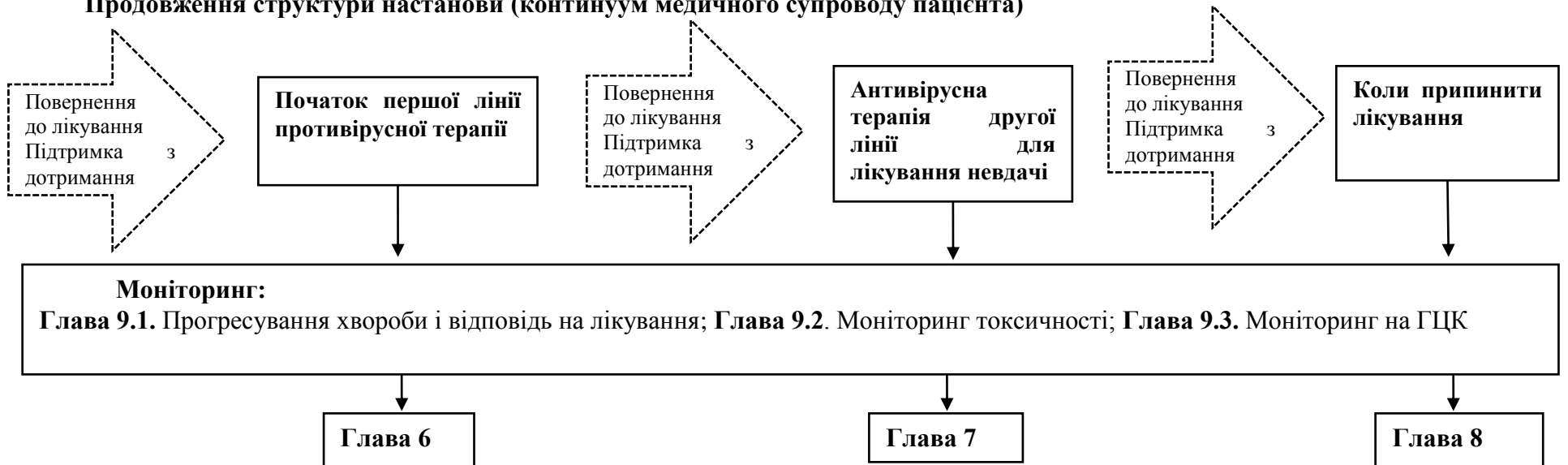
ⁱ Всі особи з ХГВ повинні регулярно моніторитися на активність хвороби/прогресування і виявлення ГЦК і після припинення лікування для виявлення реактивації хвороби. Більш частий моніторинг може бути необхідний у пацієнтів з більш пізніми стадіями хвороби, протягом першого року лікування або, коли дотримання є проблемою, у пацієнтів з аномальними рівнями АЛТ і ДНК ВГВ >2 000 МО/мл, ще не знаходяться на лікуванні.

^g До початку лікування повинна бути проведена оцінка функції нирок (рівень креатиніну в сироватці крові, розрахункова швидкість клубочкової фільтрації, діагностичні тести сечі на протеїнурію і глюкозурію і фактори ризику дисфункції нирок [декомпенсований цироз печінки, кліренс креатиніну <50 мл/хв, погано контрольована гіпертензія, протеїнурія, неконтрольоване діабет, активний гломерулонефрит, супутні нефротоксичні препарати, трансплантація солідних органів, похилий вік, індекс маси тіла <18,5 кг/м² (або маса тіла <50 кг), супутнє застосування нефротоксичних препаратів або збільшення дози інгібітора протеази для лікування ВІЛ]. Моніторинг повинен бути більш частим у пацієнтів з більш високим ризиком ниркової дисфункції.

Структура настанови (континуум медичного супроводу пацієнта)



Продовження структури настанови (континуум медичного супроводу пацієнта)



1. ВСТУП

1.1. Цілі і завдання

Існуючі настанови з лікування інфекцій хронічного гепатиту В і С були розроблені національними та міжнародними медичними організаціями, але стосуються в основному лікування людей в країнах з високим рівнем доходу. У 2014 році Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) випустила свою першу, засновану на доказах, клінічну настанову стосовно осіб з вірусом гепатиту С (ВГС) в країнах з низьким і з середнім рівнем доходу (КНСД) (1). Дана настанова є першою настановою ВООЗ з профілактики, допомоги та лікування осіб з хронічним вірусним гепатитом В (ХГВ), який визначається як збереження поверхневого антигену гепатиту (HBsAg) впродовж шести місяців або більше. Настанова забезпечує основу для розробки і зміцнення програм лікування гепатиту в КНСД, а також обґрунтованість для деяких країн з високим рівнем доходу (2). Хоча більшість рекомендацій пов'язані з лікуванням, є також рекомендації по всьому континууму допомоги щодо оцінки, моніторингу та загального догляду. Ці рекомендації будуть оновлюватися і переглядатися в міру необхідності.

Кілька ключових тем не були включені до сфери даної настанови, але будуть розглянуті в майбутніх настановах, а також у запланованих консолідованих настановах з ведення осіб з хронічним гепатитом В і С для публікації в 2016 році. На додаток до включення поточних рекомендацій з лікування, дані рекомендації будуть включати алгоритми тестування на гепатит В і С та стратегії стосовно того, хто повинен проходити скринінг; ведення прогресуючого захворювання печінки і діагностику та лікування гострого гепатиту В і С. Застосування інтерферону (ІНФ) або пегільованого інтерферону (ПЕГ-ІНФ)^с в якості противірусної терапії не розглядається в цій настанові. Хоча є деякі переваги ІНФ терапії, такі як кінцева тривалість терапії і, можливо, більш висока швидкість втрати HBsAg, ІНФ менш доступний для застосування в країнах з обмеженими ресурсами, оскільки потрібно введення шляхом ін'єкції, а це дорого, незручно, гірше переноситься і вимагає ретельного моніторингу. Інтерферон також не можна застосовувати у дітей віком до 1 року і у вагітних жінок.

1.2. Додаткові матеріали та настанови ВООЗ

Ця настанова з ведення ХГВ покликана доповнити існуючі настанови ВООЗ з первинної профілактики гепатиту В шляхом вакцинації проти гепатиту і поліпшення безпеки крові та ін'єкцій, а також серед СІН та інших вразливих груп, в тому числі тих, хто живе з вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ). Існуюча настанова ВООЗ включає: профілактику перинатального та в ранньому дитинстві інфікування ВГВ через вакцинацію немовлят проти гепатиту В (3); лікування осіб з коінфекціями гепатиту/ВІЛ в консолідованій настанові з антиретровірусної терапії (АРТ) (яка буде оновлена в 2015 році) (4); заходи з профілактики, в тому числі вакцинація ключових уражених популяцій (5), в тому числі СІН, гомосексуалістів і секс-працівників (6-8), і профілактика інфекції ВГВ у медичних закладах (9-11). Втручання щодо зменшення вживання алкоголю для зменшення прогресування захворювання печінки було рекомендовано в останній настанові ВООЗ з лікування ВГС (1). Нові рекомендації ВООЗ щодо використання саморуйнівних шприців для імунізації і безпечних пристроїв для ін'єкцій, включаючи запобігання повторного використання шприців та гострих пристроїв для терапевтичних ін'єкцій будуть опубліковані на початку 2015 року.

1.3. Цільова аудиторія

Ця настанова в основному призначається для тих, хто розробляє політику в міністерствах охорони здоров'я і працює в КНСД з надання допомоги в розробці національних планів з профілактики і лікування гепатиту В і розробки настанов з лікування в конкретних країнах. Крім того, передбачається, що неурядові установи та медичні працівники, які організують послуги з лікування та скринінгу на гепатит В будуть

^с В контексті настанови, ІНФ і ПЕГ-ІНФ відносяться до ІНФ альфа або ПЕГ-ІНФ альфа.

використовувати настанову для визначення необхідних елементів таких послуг. Ця настанова буде також корисним ресурсом для лікарів, які лікують пцієнтів з хронічним гепатитом В.

1.4. Керівні принципи

Головною метою ВООЗ є досягнення максимально можливого рівня здоров'я всіх людей. Ця настанова була розроблена з урахуванням цих принципів і принципів Загальної декларації ООН з прав людини (12). Люди, інфіковані вірусним гепатитом можуть бути з уразливих або знедолених груп населення з поганим доступом до відповідної медичної допомоги і піддаються дискримінації та стигматизації. Тому дуже важливо, щоб ця настанова і політика, отримані з них, включали основні права людини, в тому числі право на конфіденційність і прийняття обґрунтованих рішень при розгляді питання щодо обстеження і лікування інфекції ВГВ.

Підхід громадської охорони здоров'я

Відповідно до чинної настанови ВООЗ з ВІЛ-інфекції, дана настанова заснована на підході громадської охорони здоров'я до розширення використання противірусної терапії інфекції ВГВ (13). Підхід громадської охорони здоров'я прагне забезпечити максимально широкий доступ до високоякісних послуг на рівні населення на основі спрощених та стандартизованих підходів і балансу між імплементацією кращих перевірених стандартів медичної допомоги, які є можливими у великих масштабах в закладах з низьким рівнем ресурсів.

Забезпечення прав людини і справедливості в доступі до медичної допомоги

Доступ до медичної допомоги є основним правом людини, і в рівній мірі стосується чоловіків, жінок і дітей, незалежно від статі, раси, сексуальної орієнтації, соціально-економічного статусу або поведінкової практики, в тому числі вживання наркотиків. Забезпечення прав людини і рівності в доступі до профілактики, лікування, допомоги при ВГВ та підтримки є центральними принципами даної настанови. Особи з інфекцією ВГВ можуть також бути з уразливих груп через низький соціально-економічний статус, поганий доступ до належного медичного обслуговування або тому, що вони належать до груп, які піддаються маргіналізації або стигматизації, такі як СН, гомосексуалісти, мігранти, корінні народи або ув'язнені. В цілому, необхідно, щоб програми лікування ВГВ забезпечували доступність лікування для людей з самими важкими захворюваннями, які потребують його найбільше, а також вагітних жінок, дітей та вразливих груп, а також, щоб лікування надавалося в обстановці, де зводиться до мінімуму стигматизація та дискримінація. Завжди необхідно отримати інформовану згоду, в першу чергу, щодо тестування на ВГВ, а також початок противірусної терапії. На місцях повинні бути відповідні гарантії, щоб забезпечити конфіденційність.

Деякі країни можуть зіткнутися з серйозними проблемами при імплементації цих рекомендацій з догляду та лікування осіб з хронічним гепатитом В в контексті обмежених ресурсів і систем охорони здоров'я. Ключовим завданням може бути потреба в приділенні першочергової уваги забезпеченню доступу до лікування тим, у кого найбільш тяжка хвороба. Кожна країна повинна планувати свій підхід до забезпечення того, що інші програми догляду та лікування, такі як АРТ при ВІЛ-інфекції не переривалися і, що розширений доступ є справедливим і рівним.

Надання послуг

Забезпечення якісного скринінгу, лікування та догляду осіб з ХГВ потребує участі належним чином підготовленого персоналу, а також об'єктів, придатних для регулярного моніторингу, особливо для тих, хто проходить лікування. Вимоги до засобів забезпечення лікування гепатиту залежать від закладу, але потребують доступу до відповідного лабораторного обладнання для моніторингу відповіді на лікування і достатніх запасів ліків. Діючі послуги для тестування в рамках систем менеджменту якості мають важливе значення

для забезпечення якості результатів тестів. Захист конфіденційності і непримусового підходу є основними принципами належної клінічної практики.

Імплементация на основі місцевого контексту

Імплементация рекомендацій цієї настанови повинна відповідати місцевим умовам, у тому числі національній епідеміології ВГВ, системі охорони здоров'я і лабораторним можливостям, системі постачання лікарських препаратів та інших товарів, доступності фінансових ресурсів, організації та можливостям системи охорони здоров'я і передбачуваній економічній ефективності різних втручань. Глава 12 цієї настанови розглядає прийняття рішень і планування розробки програм лікування гепатиту та аспекти з імплементации ключових рекомендацій, відповідних менеджменту програм країн.

2. МЕТОДОЛОГІЯ І ПРОЦЕС РОЗРОБКИ НАСТАНОВИ

2.1. Процес розробки настанови ВООЗ

Ця настанова ВООЗ була розроблена відповідно до рекомендацій для стандартних настанов, описаних у Посібнику ВООЗ з розробки настанов 2012 року (1). Також дотримувались GRADE (градація оцінки рекомендацій, розробка і оцінка) у цьому процесі (2-11) (табл 2.1 і 2.2). Була сформована група з розробки настанови (ГРН) з забезпеченням представництва різних зацікавлених груп, у тому числі членів організації, що представляють осіб, які живуть з хронічним гепатитом, групи захисту, дослідники, лікарі та керівники програм. Географічна репрезентація та гендерний баланс також розглядалися при виборі членів групи з розробки настанови. Спочатку було розглянуто сферу і процес планування, щоб сформулювати питання по всьому континууму допомоги при гепатиті В та лікуванні, найбільш актуальні в КНСД і визначити важливі для пацієнтів результати. Ці питання були структуровані у форматі PICO (популяція, втручання, порівняння, результати) і важливі для пацієнта результати були визначені з кожного питання дослідження (*див Веб-додаток 1 до питання PICO*). Ці результати були уточнені і зайняли своє місце на основі їх значущості для популяції (3).

Систематичні огляди і мета-аналізи первинної літератури були запроваджені зовні, щоб розглянути питання дослідження і важливі для пацієнта результати. Критерії включення і виключення літератури (наприклад, дизайн дослідження, розмір вибірки, тривалість спостереження) для оглядів були засновані на необхідних і доступних доказах, щоб відповісти на питання дослідження. Стратегії пошуку і резюме доказів представлені в веб-додатку 2.

Якість доказів оцінювали і на основі наступних критеріїв визначали рівень: вищий або нижчий: нижча оцінка засновувалася на (i) ризику відхилення (з використанням кокранівського інструменту оцінки ризику відхилення), в тому числі відхилення в публікації; (ii) невідповідності або неоднорідності; (iii) опосередкованості (розгляд іншої популяції, ніж та, що розглядається); або (iv) неточності. З іншого боку, якість доказів оцінювалася вище, якщо не було причини оцінити нижче і, якщо якість доказів відповідає будь-якому з наступних трьох критеріїв: (i) великого розміру ефекту; (ii) доза-відповідь; або (iii) правдоподібні залишкові фактори впливу (тобто, коли відхилення дослідження можуть знизити оціночний видимий ефект втручання). На основі рейтингу наявних доказів якість доказів була віднесена до категорії високої, середньої, низької або дуже низької (Таблиця 2.1). Резюме якості доказів з кожного результату були введені в GRADE і програмне забезпечення профілювання (GRADEpro 3.6) (*див Web додаток 2*).

Вставка 2.1 Підхід до оцінки якості доказів і сили рекомендацій з використанням системи GRADE

Система GRADE відділяє рейтинг якості доказів від рейтингу сили рекомендації.

Якість доказів визначається як впевненість, що повідомлені оцінки ефекту адекватні, щоб підтримати конкретну рекомендацію. Система GRADE класифікує якість доказів як високу, середню, низьку і дуже низьку (4-10). Рандомізовані контрольовані дослідження (РКД) початково оцінюються як докази високої якості, але можуть бути знижені з декількох причини, у тому числі через ризик відхилення, непослідовність результатів різних досліджень, опосередкованість доказів, неточності і відхилення публікації. Обсерваційні дослідження початково оцінюються як докази низької якості, але можуть бути підвищені, якщо величина ефекту лікування дуже велика, якщо кілька досліджень показують той же ефект, якщо докази вказують на зв'язок доза-відповідь або якщо всі можливі відхилення недооцінюють ефект (10). Чим вище якість доказів, тим більша вірогідність того, що буде представлена сильна рекомендація.

Сила рекомендації відображає ступінь, до якого ГРН впевнена, що бажані ефекти наступної рекомендації переважають потенційні небажані ефекти. Сила залежить від наступних факторів: якості доказів, балансу користі і шкоди, користі і шкоди,

використання ресурсів і доступності втручання (таблиця 2.2).

Система GRADE класифікує силу рекомендації двома способами: «сильна» і «умовна» (11). Сильна рекомендація – це рекомендація, щодо якої ГРН упевнена, що бажані ефекти дотримання рекомендації переважають небажані ефекти. Умовна рекомендація – це рекомендація щодо якої ГРН дійшла висновку, що бажані ефекти дотримання рекомендації, ймовірно, переважають небажані ефекти, але ГРН не впевнена щодо цієї узгодженості. Наслідки умовної рекомендації в тому, що, хоча більшість людей або закладів прийме рекомендацію, багато хто не буде чи буде робити це тільки за певних умов.

Причини для прийняття умовної рекомендації включають відсутність доказів високої якості, неточність в оцінках результатів, невизначеність щодо того, як люди оцінюють результати, невелика користь і користь, яка не може бути варта витрат (у тому числі витрати на впровадження рекомендації).

Таблиця 2.1 Категорії якості доказів GRADE (4-10)

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

Таблиця 2.2 Основні домени, розглянуті у визначенні сили рекомендацій

Домен	Обґрунтування
Користь і ризики	Бажані ефекти (користь) повинні бути зважені проти небажаних ефектів (ризика). Чим більше користь переважає ризики, тим більш імовірно, що буде сильна рекомендація.
Значення та переваги (прийнятність)	Якщо рекомендація, ймовірно, буде широко прийнята або високо оцінена, ймовірно, буде зроблена сильна рекомендація. Якщо є вагомні причини, що рекомендований хід дій, навряд чи буде прийнятий, швидше за все, буде зроблена умовна рекомендація.
Витрати і фінансова Наслідки (використання ресурсів)	Зниження витрат (грошей, інфраструктури, обладнання або людських ресурсів) або більша економічна ефективність більш ймовірно призведе до умовної рекомендації.
Реалістичність	Якщо втручання досяжно в умовах, коли очікується найбільший вплив, сильна рекомендація є більш імовірною.

На засіданні ГРН в червні 2014 року були представлені і розглянуті результати систематичних оглядів (*див Web додаток 1*) і профілі доказів (*див Web додаток 2*) з кожного питання РІСО, щоб переконатися, що було розуміння і згода щодо критеріїв оцінки. Наявність ліків і вартість діагностики і ліків також були розглянуті на основі наявних доказів і презентацій від запрошених зовнішніх експертів-спікерів. Рекомендації були сформульовані на основі загальної якості доказів на додаток до інших міркувань, у тому числі балансу між користю і шкодою, цінності та переваг і наслідків для ресурсів (табл 2.2). Проте, ніякого офіційного опитування щодо прийнятності запропонованих втручань серед пацієнтів або працівників охорони здоров'я не було проведено для цієї настанови. Вони були

оцінені шляхом обговорення серед членів ГРН. Сила рекомендацій була оцінена як сильна (була впевненість, що користь від втручання переважає ризики) або умовна (вважається, що користь від втручання ймовірно, переважає ризики). Рекомендації були сформульовані і потім вся група завершила формулювання. Потім були оцінені потреби щодо імплементації та були визначені ті області й теми, які потребують подальшого дослідження.

Остаточні рекомендації були узгоджені на основі консенсусу в ході телеконференції в липні 2014 року після того, як всі зауваження та запитання членів ГРН були враховані. Потім був підготовлений проект документа і поширений серед членів групи з розробки настанови. Запропоновані зміни були включені в другий проект, який знову був поширений серед ГРН, членів керівної групи ВООЗ і зовнішніх рецензентів. Цей документ був переглянутий, щоб розглянути їх коментарі, але зміни в рекомендації або в сферу настанови не розглядалися.

2.2. Ролі

ГРН допомогла сформулювати питання PICO (див. Web додаток 1), розглянула профілі доказів (див Web додаток 2), сформулювала і узгодила рекомендації та переглянула всі проекти цього документа настанови. Рецензенти розглянули проект настанови і представили свої зауваження та запропонували редакційні зміни.

Методист настанови запевнив, що GRADE відповідно застосовується в процесі розробки настанови. Це включало огляд питань PICO, забезпечуючи повноту і якість систематичних оглядів і підготовку таблиць профілів доказів і прийняття рішень. Методист також рекомендував ГРН формулювання і силу рекомендацій.

2.3. Управління конфліктами інтересів

Відповідно до політики ВООЗ, всі члени ГРН і рецензенти були зобов'язані заповнити та подати ВООЗ Декларацію про конфлікт інтересів (в тому числі участь у консультативно-дорадчих радах, проведення досліджень і фінансові інвестиції), у відповідних випадках, а також представити резюме наукових інтересів і діяльності. Секретаріат ВООЗ потім розглянув та оцінив заяви, які подаються кожним членом і, на засіданні ГРН в червні 2014 року представив резюме Групі з розробки настанови (див Web додаток 3). Секретаріат ВООЗ розглянув значне і переважне фінансування від однієї компанії, препарат якої розглядається для застосування в лікуванні гепатиту (наприклад, тенофовір Gilead Sciences). Секретаріат не знайшов жодного випадку, де було виключне членство в консультативній групі, отримання плати за консультації або фінансову підтримку через дослідницькі гранти від однієї фармацевтичної компанії. Один член отримав грант від Gilead, але він був для проекту скринінгу на рівні громад і не пов'язаний з лікуванням. Тому секретаріат дійшов висновку, що жоден член не повинен бути виключений з активної участі у розробці рекомендацій в ході наради. Щодо групи експертної оцінки Секретаріат ВООЗ був задоволений прозорою заявою про фінансові інтереси, і жоден випадок не потребував виключення з процесу огляду.

2.4. Поширення та моніторинг імплементації настанови

Настанова буде представлена в березні 2015 року на щорічних зборах Азіатсько-Тихоокеанської асоціації з вивчення печінки, яка об'єднує приблизно 5000 осіб, які беруть участь у лікуванні гепатиту. Ця настанова буде також доступна на веб-сайті ВООЗ і інших сайтах і перекладена на офіційні мови ООН. Співробітники Секретаріату будуть працювати з точками дотику з питань гепатиту в регіональних бюро ВООЗ, щоб забезпечити поширення настанови в бюро ВООЗ і міністерствах охорони здоров'я країн, а також з ключовими міжнародними, регіональними та національними центрами співпраці (наприклад, громадянськими товариствами, фондами, донорами) і національними програмами. Будуть розроблені додаткові інструменти, щоб підтримати імплементацію в різних країнах.

Імплементація настанови буде оцінюватися за кількістю країн, які включають їх у свої національні настанови лікування. Це буде моніторитися кожні два роки через опитування, яке формує основу для звіту ВООЗ з глобальної політики з профілактики та контролю вірусного гепатиту. В майбутньому вплив настанови буде вимірюватися за допомогою

моніторингу кількості осіб, які отримували лікування ХГВ. Проте, у даний час немає системи моніторингу, яка може збирати цю інформацію на національному рівні.

3. ПЕРЕДУМОВИ

3.1. Епідеміологія і тягар

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

Спектр хвороб і природної хронічної інфекції вірусу гепатиту В різноманітний. У деяких людей ХГВ є неактивним і не призводить до значного ураження печінки. У інших він може призвести до прогресуючого фіброзу печінки, що призводить до цирозу печінки термінальної стадії і значно підвищеного ризику гепатоцеллюлярної карциноми (ГЦК), незалежно від наявності цирозу, зазвичай через багато років після первинного інфікування (4). Поздовжні дослідження нелікованих осіб з ХГВ показали 8–20% кумулятивного ризику розвитку цирозу впродовж п'яти років (2–6). У осіб з цирозом існує приблизно 20% щорічний ризик печінкової декомпенсації (7) і щорічна частота ГЦК, пов'язана з гепатитом, висока – в межах від <1% до 5% (7). Неліковані пацієнти з декомпенсованим цирозом мають поганий прогноз з 15–40% виживаністю на п'ятому році хвороби (5, 7, 8). Деякі особи та вірусні фактори, особливо коінфекції ВІЛ, вірусного гепатиту С або D, разом з іншими супутніми факторами, такими як вживання алкоголю, може збільшити швидкість прогресування хвороби і ризик розвитку ГЦК (2, 3, 5, 6).

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

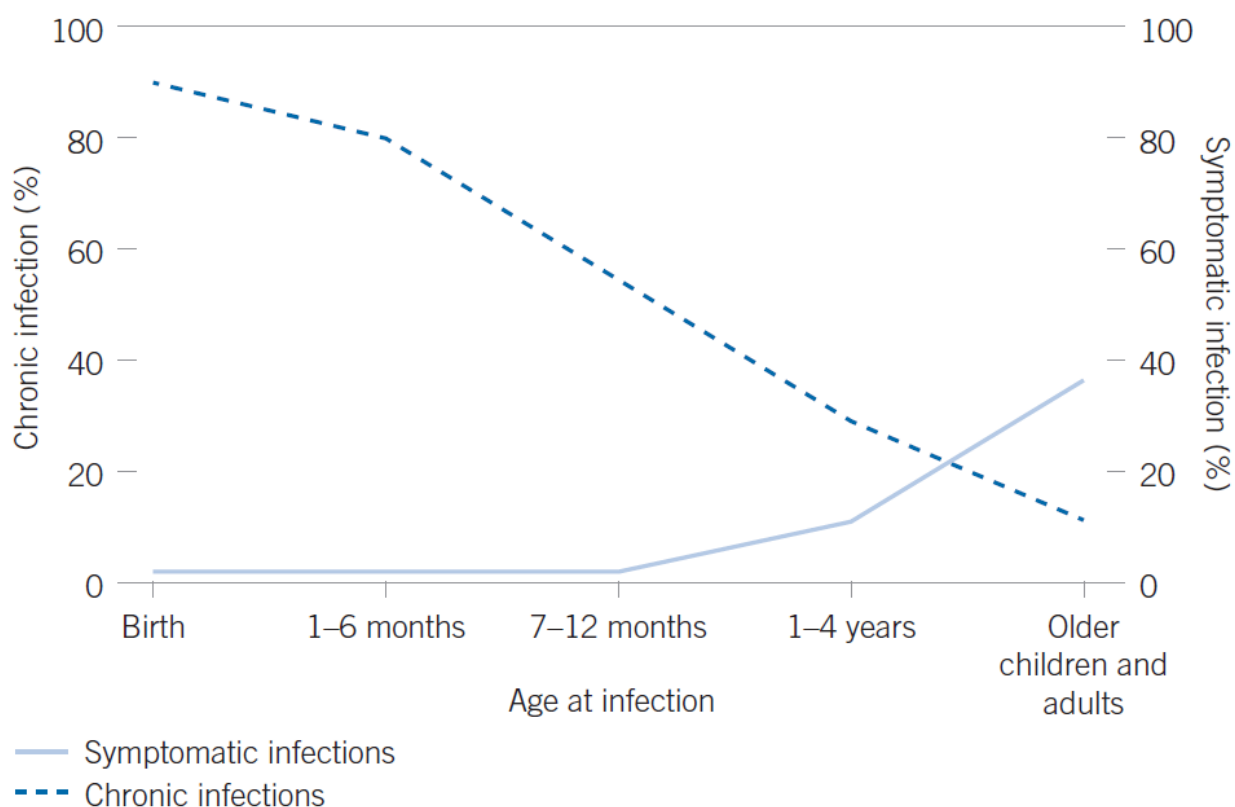
За оцінками, у світі близько 650 тисяч осіб помирають щороку від ускладнення хронічного гепатиту (11). В цілому, на ВГВ припадає близько 45% випадків ГЦК і 30% цирозу з набагато більш високою часткою в КНСД (11, 12). ГЦК є серед трьох основних причин смерті чоловіків, особливо в Південно-Східній Азії (13). В Азії і в більшості інших регіонів захворюваність на ГЦК і цироз печінки є низькою у віці до 35–40 років, але потім

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

підвищується (12). Проте, в Африці (13), сільській місцевості західної Аляски і Амазонки захворюваність на ГЦК є також високою у інфікованих дітей та молодих дорослих чоловіків (12, 13). ВГВ також викликає значний економічний тягар з точки зору втрачених років життя від хвороби печінки в умовах високого рівня доходів, а також в КНСД і складає 5–10% трансплантацій печінки (4, 5).

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

Рисунок 3.1 Розвиток інфекції гепатиту В



Коментар робочої групи: поширеність хронічного вірусного гепатиту В в Україні (система МОЗ) представлена в таблиці (згідно з даними Державного закладу «Центр медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України»)

Таблиця Поширеність та захворюваність хронічного гепатиту В в Україні (система МОЗ) (2013–2014 роки)

Вікова структура	Зареєстровано захворювань – всього (поширеність)			у т. ч. з діагнозом, встановленим вперше в житті (захворюваність)		
	абсолютні дані	на 100 тис. населення	% серед усіх хвороб (структура)	абсолютні дані	на 100 тис. населення	% серед усіх хвороб (структура)
2013 рік						
Все населення	20346	44,8	0,02	3245	7,2	0,01

Вікова структура	Зареєстровано захворювань – всього (поширеність)			у т. ч. з діагнозом, встановленим вперше в житті (захворюваність)		
	абсолютні дані	на 100 тис. населення	% серед усіх хвороб (структура)	абсолютні дані	на 100 тис. населення	% серед усіх хвороб (структура)
*Дорослі (18 і старші)	19606	52,4	0,03	3084	8,2	0,02
**Діти віком (0–17 років)	740	0,1	0,01	161	0,02	0,001
2014*** рік						
Все населення	19459	45,4	0,03	2787	6,5	0,01
*Дорослі (18 і старші)	18749	53,1	0,03	2651	7,5	0,02
**Діти віком (0–17 років)	710	0,1	0,01	136	0,02	0,001
* Показник розрахований на 100 тисяч дорослого населення ** Показник розрахований на 1000 дитячого населення *** Показники за 2014 рік надані та розраховані на населення без урахування тимчасово окупованих територій АР Крим та м. Севастополя. До даних включені відомості підконтрольних Україні територій Донецької та Луганської областей.						

Таблиця Захворюваність* на гострий вірусний гепатит В (дані ДЗ «Український центр контролю та моніторингу захворювань МОЗ України»)

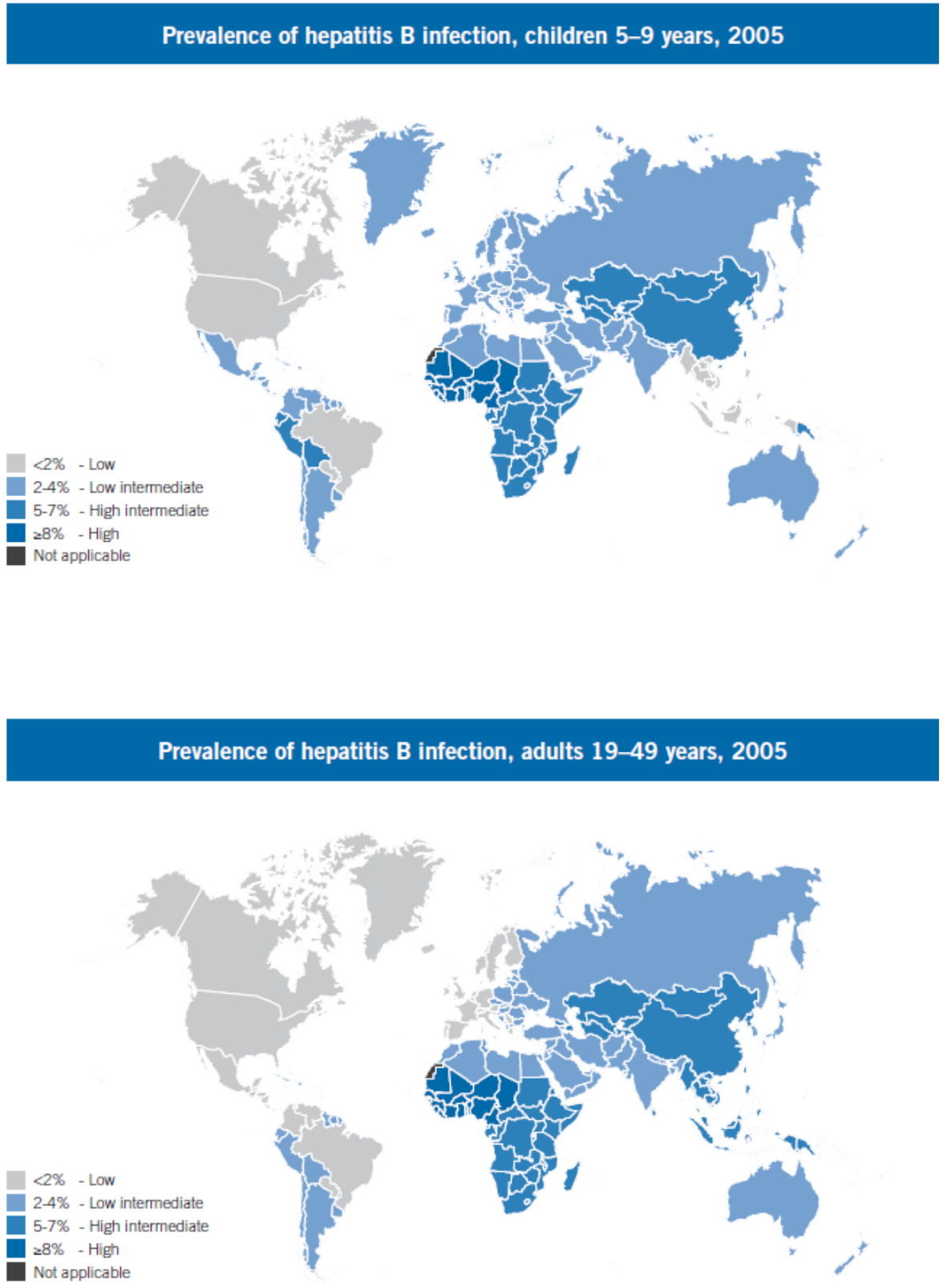
2013		2014		зниження
абс.	на 100 тис.	абс.	на 100 тис.	
Дитяче населення				
115	1,44	80	1,00	-30,43%
Доросле населення				
1586	4,23	1244	3,33	-21,56%
*Показники за 2014 рік надані та розраховані на населення без урахування тимчасово окупованих територій АР Крим та м. Севастополя. До даних включені відомості підконтрольних Україні територій Донецької та Луганської областей.				

3.2. Вірусологія

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

на відміну від HBsAg і HBeAg не з твердих частинок, а виявляється в сироватці у вигляді розчинного білка.

Рисунок 3.2 Географія поширення інфекції гепатиту В в світі



У всьому світі, принаймні, дев'ять генотипів вірусу гепатиту В (від А до І) були ідентифіковані на підставі більше, ніж 8% різниці в їх геномних послідовностях (16–18).

Більш високі показники ГЦК були знайдені у осіб, інфікованих генотипами С і F (порівняно з генотипами В або D) і у інфікованих певними підтипами генотипу А, виявленими в південній Африці, хоча в Африці на південь від Сахари може грати роль вплив афлатоксину. Противірусна терапія ефективна, і вакцина проти ВГВ захищає від усіх генотипів ВГВ. Кількість мутацій, що виникають природним чином в прекіркової області (перед'ядерні мутанти), які перешкоджають синтезу HBeAg, були виявлені у HBeAg-негативних осіб з ХГВ (19). Генотип ВГВ впливає на поширеність перед'ядерних мутацій, але функціональна роль цієї мутації при хворобі печінки неясна.

3.3. Шляхи передачі

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

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

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

3.4. Природна історія хронічного гепатиту В

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

Таблиця 3 Фази хронічного гепатиту В

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

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

Фази хронічного гепатиту В (3–7)

1. *Імунотолерантна* фаза виникає найчастіше у HBsAg-позитивних дітей і молодих людей, інфікованих у перинатальному або ранньому періоді дитинства. Вона, як правило, зберігається в молодому віці і може тривати 10–30 років після перинатальної інфекції. Як правило, виявляється сироватковий HBeAg, рівні ДНК ВГВ високі (зазвичай більше 200 000 МО/мл) і рівні аланінамінотрансферази (АЛТ) можуть бути

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

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

Коментар робочої групи: враховуючи те, що в настанові не зосереджено увагу на клінічній картині вірусного гепатиту В, робоча група вирішила включити фрагменти «[Hepatitis B virus \(HBV\) infection. Dyna Med, 2015](#)», які висвітлюють ці питання.

«HEPATITIS B VIRUS (HBV) INFECTION. DYNA MED, 2015»

Фактори ризику

Ризик розвитку хронічної інфекції, обернено пропорційний віку пацієнта, в якому відбулось первинне інфікування: 90% – серед немовлят і дітей першого року життя; 30% – серед дітей віком 1–5 років; 1–5% – серед дорослих [Mayo Clin Proc 2007 Aug;82(8):967].

Групи підвищеного ризику щодо інфікування вірусом гепатиту В*: особи, які народилися в районі з високим або середнім поширенням інфекції ВГВ; особи не щеплені в дитинстві, чиї батьки народилися в регіонах з високою поширеністю інфекції ВГВ; побутові та сексуальні контакти з особами, у яких визначається HBsAg; вживання ін'єкційних наркотиків; особи, які мають декількох сексуальних партнерів, або в анамнезі мають венеричні хвороби; чоловіки, які мають сексуальні стосунки з чоловіками; в'язні виправних закладів; особи, які інфіковані вірусом гепатиту С або ВІЛ; особи, які отримують діаліз; вагітні жінки; особи, які отримують імуносупресивне лікування.

При трансфузіях крові відмічається низький ризик інфікування ВГВ. Дане твердження ґрунтується на проспективному когортному дослідженні. 12 800 000 зразків крові, отриманих від американської організації Червоного Хреста в продовж 2009–2011 рр. були обстежені на ВГВ серологічним методом або методом ампліфікації. 1 368 (0,011%) зразків виявилися позитивними щодо ВГВ, що вказує на захворюваність 1,62 на 100 000 людино-років. Остаточний ризик інфікування через трансфузію крові складав 1 на 592 000–754 000 в період з 2009 по 2011 роки [Transfusion 2013 Oct;53(10 Pt 2):2449 full-text].

При трансплантаціях тканин відмічається низький ризик інфікування ВГВ. Дане твердження ґрунтується на проспективному когортному дослідженні. 11 391 донор тканин з п'яти центрів був обстежений на HBsAg, антитіла жо ВІЛ, ВГС та Т-лімфотропного вірусу людини. Поширеність ВГВ склала 0,229%. При цьому розрахункова поширеність ВГВ склала 18,3 на 100 000 людино-років; розрахункова імовірність віремії під час донації склала 1 на 34 000 [N Engl J Med 2004 Aug 19;351(8):751 full-text editorial can be found in N Engl J Med 2004 Aug 19;351(8):819].

Коментар DynaMed: ризик трансмісії в майбутньому може бути навіть меншим завдяки новій Рекомендаціям охорони здоров'я (США) щодо обстеження потенційних донорів тканин [Am J Transplant 2013 Aug;13(8):1953 full-text].

Клінічна картина

Гострий гепатит В може мати асимптоматичний перебіг[†]. Клінічні прояви, як правило, з'являються через 2–3 місяці після інфікування (в діапазоні від 6-ти тижнів до 6-ти місяців)[†] Симптоми можуть включати:[†] втомлюваність, зниження апетиту, нудоту, блювання, абдомінальний біль, болі в правому підребер'ї, субфебрильну температуру, жовтуху, темне забарвлення сечі, світлий колір (знебарвлені) випорожнень. Втомлюваність та зниження апетиту, як правило, з'являються за 1–2 тижні до жовтухи.[†] У 10–25% пацієнтів відмічаються артралгії, приблизно у 5% – артрит; як правило, вони тривають менше 2-х тижнів і зникають з появою жовтухи [Lancet 2003 Mar 1;361(9359):750]. До жовтушної форми гепатиту можуть відмічатися стани за типом сироваткових реакцій, що включають артрити, нестерпний головний біль, висипи за типом кропив'янки [Lancet 1972 Apr 29;1(7757):964]. Рідко може виникати фульмінантний гепатит.^{‡§}

Асимптоматичний перебіг може зустрічатися серед 39,5% пацієнтів з гострим гепатитом В. Дане твердження базується на узагальненому аналізі 19 обсерваційних досліджень, присвячених частоті симптомів серед пацієнтів з гострим гепатитом В (США, 2011)[Am J Public Health 2014 Mar;104(3):482].

* Lok AS, McMahon BJ. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Practice Guideline Update. Chronic hepatitis B: update 2009. [Hepatology. 2009 Sep;50\(3\):661-2 PDF commentary can be found in Hepatology 2010 Mar;51\(3\):1087](#)

[†] Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, et al; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. [MMWR Recomm Rep. 2008 Sep 19;57\(RR-8\):1-20 full-text](#)

[‡] Lok AS, McMahon BJ. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Practice Guideline Update. Chronic hepatitis B: update 2009. [Hepatology. 2009 Sep;50\(3\):661-2 PDF commentary can be found in Hepatology 2010 Mar;51\(3\):1087](#)

[§] Liang TJ. Hepatitis B: the virus and disease. [Hepatology. 2009 May;49\(5 Suppl\):S13-21 full-text](#)

Симптоматичний перебіг частіше зустрічається серед пацієнтів похилого віку. Дане твердження базується на проспективному когортному дослідженні. Впродовж 4,5 років 1 280 Юпикських ескімосів серонегативних щодо HBsAg та анти-HBs періодично оцінювалися на наявність цих показників. Серед 189 (14,8%) було виявлено позитивні результати тестів на HBsAg та/чи анти-HBs; це було розцінено як інфікування вірусом гепатиту В. Критеріями клінічного гепатиту виступали іктеричність склер чи наявність жовтухи та/чи позитивний тест на білірубін сечі плюс ≥ 1 з наступних симптомів: нудота, блювання, біль в правому підребер'ї, анорексія, темне забарвлення сечі, світлі (знебарвлені) випорожнення. Розподіл пацієнтів, у кого відмічався клінічний гепатит, за віком: загалом – 13,8%; 0–4 роки – 9,5%; 5–9 років – 9,8%; 10–19 років – 10,3%; 20–29 років – 13,6%; ≥ 30 років – 33,3% [J Infect Dis 1985 Apr;151(4):599].

Хронічний гепатит В визначається як інфекція вірусного гепатиту В, що триває >6 місяців* Більшість пацієнтів асимптоматичні† Можуть відмічатися неспецифічні симптоми: втомлюваність, біль легкого ступеня в правому підребер'ї.† Серед пацієнтів з тяжким перебігом чи цирозом можуть зустрічатися наступні† симптоми: жовтуха, зірчасті ангіоми, долонна еритема, спленомегалія, гінекомастія, печінковий запах з рота (зловонне дихання). У пацієнтів з тривалим цирозом можуть відмічатися†: асцити, периферичні набряки, енцефалопатії, шлунково-кишкові кровотечі. Позапечінкові ускладнення можуть включати†‡: вузильковий періартеріт, мембранозний гломерулонефрит, мембранозно-проліферативний гломерулонефрит, криоглобулінемія (тип II).

Анамнез

При зборі **медикаментозного анамнезу** слід з'ясувати чи отримує пацієнт хемотерапевтичне чи імуносупресивне лікування.* Прийом ритуксимабу асоційований з реактивацією гепатиту серед пацієнтів з онкогематологією [Support Care Cancer 2012 Nov;20(11):2999]. FDA застерігає про ризик реактивації вірусу гепатита В. Реактивація може зустрічатися при інших хімотерапіях у пацієнтів з солідними пухлинами [Support Care Cancer 2012 Nov;20(11):2999]. При зборі **сімейного аналізу** слід з'ясувати інформацію щодо випадків вірусного гепатиту та раку печінки серед родичів.* При зборі **соціального анамнезу** слід з'ясувати чи вживає пацієнт алкоголь*

Медичний огляд

В результаті медичного огляду при гострому гепатиті можуть бути виявлені†‡ втомленість, гепатомегалія, болісність в правому підребер'ї, жовтуха. При хронічному гепатиті† дані фізичного огляду можуть бути в нормі. При хронічному вірусному гепатиті В дані фізичного огляду можуть бути різноманітними та включати наступні: втомлюваність та дискомфорт, біль в правому підребер'ї. Кінцеві стадії хвороби чи цирозу можуть характеризуватися ознаками хронічної хвороби, асцитами, болями в правому підребер'ї, зірчастими ангіомами, долоною еритемою, спленомегалією, гінекомастією, печінковим запахом з рота (зловонне дихання), периферичними набряками, енцефалопатією.

«GUIDELINES FOR THE PREVENTION, CARE AND TREATMENT OF PERSONS WITH CHRONIC HEPATITIS B INFECTION, WHO 2015»

3.5. Діагностика та визначення стадії хвороби

Необхідна рутинна оцінка HBsAg-позитивних осіб, щоб впливати на ведення пацієнтів і своєчасно приймати рішення щодо необхідності лікування (27, 28). Це зазвичай включає оцінку: додаткових серологічних маркерів інфекції ВГВ (HBeAg); вимір рівнів АЛТ,

* Lok AS, McMahon BJ. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Practice Guideline Update. Chronic hepatitis B: update 2009. Hepatology. 2009 Sep;50(3):661-2 PDF commentary can be found in Hepatology 2010 Mar;51(3):1087

† Liang TJ. Hepatitis B: the virus and disease. Hepatology. 2009 May;49(5 Suppl):S13-21 full-text

‡ Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, et al; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. MMWR Recomm Rep. 2008 Sep 19;57(RR-8):1-20 full-text

щоб допомогти визначити запалення печінки; кількісне визначення рівнів ДНК ВГВ; стадію фіброзу печінки неінвазивними тестами (НІТ), такими як індекс співвідношення аспартатамінотрансферази (АСТ) до кількості тромбоцитів (APRI), транзиторна еластографія (FibroScan) або FibroTest.

Серологічні маркери ВГВ

Перенесена інфекція вірусу гепатиту В характеризується наявністю антитіл (анти-НВs і анти-НВс). Імунітет до вірусу гепатиту В після щеплення характеризується наявністю тільки анти-НВs. ХГВ визначається як збереження НВsAg понад 6 місяців. Недавно було запропоновано визначення кількісного рівня НВsAg для того, щоб диференціювати неактивних носіїв НВsAg від осіб з активною хворобою (29).

НВеAg. Ткож має бути встановлено в якій фазі інфекції перебуває людина (в НВеAg-позитивній, чи в НВеAg-негативній; таблиця 3.1), хоча обидві вимагають довічного моніторингу, оскільки з плином часу стан може змінюватися. У осіб з ХГВ позитивний результат НВеAg зазвичай вказує на наявність активної реплікації ВГВ і високої інфекційності. Спонтанне покращення може відбутися після сероконверсії щодо НВеAg (поява анти-НВе) зі зниженням реплікації вірусу гепатиту В і нормалізацією рівня АЛТ. Це дає хороший прогноз і лікування може не знадобитися. НВеAg також може використовуватися для моніторингу результатів лікування, а сероконверсія щодо НВеAg (поява анти-НВе) у НВеAg-позитивних осіб з тривалими рівнями ДНК ВГВ, які не визначаються тест-системами може вважатися потенційною точкою припинення лікування. Проте, це буває рідко навіть з потужною терапією АН. Деякі НВеAg-негативні особи мають активну реплікацію вірусу гепатиту В, але є позитивними щодо анти-НВе і не продукують НВеAg через наявність варіантів ВГВ або преядерних мутантів.

Оцінка щодо інфекції вірусу гепатиту В

Концентрація в сироватці ДНК ВГВ, яка визначається кількісно полімеразною ланцюговою реакцією в режимі реального часу, корелює з прогресуванням хвороби (27, 28, 30); використовуються для диференціювання активної НВеAg-негативної хвороби від неактивної хронічної інфекції, а також для прийняття рішень щодо лікування і подальшого моніторингу. Необхідні послідовні виміри впродовж декількох місяців або довше, але немає консенсусу щодо рівня, нижче якого концентрації ДНК ВГВ вказує на «неактивну» хворобу, або на поріг, вище якого має бути розпочато лікування (28). Концентрації ДНК ВГВ також використовуються для оптимального моніторингу відповіді на противірусне лікування, а підвищення може вказувати на появу резистентних варіантів. В даний час доступні стандарти ВООЗ для експресії концентрацій ДНК ВГВ (31, 32). Рівні сироваткового ДНК ВГВ повинні виражатися в МО/мл, щоб забезпечити порівнянність; значення, наведені у вигляді копій/мл повинні бути перетворені в МО/мл шляхом ділення на коефіцієнт 5, щоб наблизити використовувану конверсію в найпоширеніших аналізах (тобто 10 000 копій/мл = 2 000 МО/мл; 100 000 копій/мл = 20 000 МО/мл; 1 млн копій/мл = 200 000 МО/мл). Цей же тест повинен бути використаний у того ж самого пацієнта, щоб оцінити ефективність противірусного лікування. Доступ до тестування ДНК ВГВ залишається дуже поганим в умовах з обмеженими ресурсами.

Оцінка тяжкості ураження печінки

Повна оцінка включає клінічну оцінку щодо ознак цирозу і декомпенсації; визначення сироваткового білірубину, альбуміну, АЛТ, АСТ, лужної фосфатази і протромбінового часу; а також повний аналіз крові, у тому числі кількість тромбоцитів. Інші звичайні дослідження включають УЗД і вимірювання АФП для періодичного спостереження щодо ГЦК і ендоскопію з приводу варикозу у осіб з цирозом печінки.

Ферменти печінки: рівні амінотрансферази можуть коливатися з часом і одне вимірювання АЛТ і АСТ не дає уявлення про стадію хвороби. Як правило, концентрації АЛТ вище, ніж АСТ, але з прогресуванням хвороби в цироз печінки співвідношення АСТ/АЛТ

може бути зворотнім. Тести синтетичної функції печінки та/або портальної гіпертензії включають альбумін, білірубін, кількість тромбоцитів у сироватці і протромбіновий час (27, 28). Прогресуюче зниження концентрації сироваткового альбуміну, підвищення білірубину та подовження протромбінового часу спостерігається при розвитку декомпенсованого цирозу.

Біопсія печінки. Біопсія печінки використовується для визначення ступеня некрозапалення і фіброзу; щоб допомогти прийняти рішення щодо лікування. Є кілька встановлених методів оцінки гістології та вимірювання активності (некрозапалення) окремо від стадії (фіброз). Проте, обмеження біопсії включають помилки у відборі зразків, суб'єктивність у висновках, високі витрати, ризики кровотечі та пневмотораксу, дискомфорт для пацієнта, а також необхідність навчання персоналу та інфраструктурі в КНСД. Патологічні ознаки ХГВ при біопсії печінки залежить від стадії хвороби, імунної відповіді і ступеня реплікації вірусу.

Неінвазивні тести (НІТ) (див. Главу 4). Неінвазивні методи оцінки стадії хвороби печінки витісняють біопсію печінки; вони були валідовані у дорослих з ХГВ. Маркери фіброзу (сироватки і крові), в тому числі APRI і FIB-4, а також можуть бути оцінені комерційні маркери, такі як FibroTest; щоб виключити фіброз також виконують транзиторну еластографію (FibroScan) (33–35).

3.6. Скринінг

Більшість міжнародних настанов рекомендують, щоб деякі групи високого ризику проходили скринінг на HBsAg, а тим, у кого є ризик і немає імунітету, необхідно запропонувати щеплення проти гепатиту В. До них відносяться: побутові та сексуальні контакти з особами з ХГВ; ВІЛ-інфіковані; СІН; гомосексуалісти; особами з секс-бізнесу; інші групи, такі як корінні народи; люди, які перебувають в ув'язненні і транссексуали. Донори крові та органів також повинні бути перевірені на HBsAg та інші патогени, які переносяться з кров'ю відповідно до рекомендацій ВООЗ (36), щоб запобігти передачі ВГВ, особливо в КНСД. У США і Європі популяційний скринінг також рекомендується для мігрантів з ендемічних країн (37, 38). В даний час рекомендації зі скринінгу на HBsAg в КНСД обмежені (39). ВООЗ розробляє настанови з гепатиту В і С для публікація в 2016 році, які будуть включати алгоритми та стратегії обстеження з метою виявлення інфекції гепатиту В і С.

[«HEPATITIS B VIRUS \(HBV\) INFECTION. DYNA MED, 2015»](#)

Рекомендації Центру контролю і профілактики хвороб (CDC) щодо проведення скринінгу на ХГВ*

Рутинне визначення HBsAg рекомендовано проводити серед груп ризику, що включають: вагітних жінок, новонароджених від HBsAg-позитивних матерів; побутові контакти, використання спільних ін'єкційних голочок, статеві відносини з особами з ВГВ; особи, народжені в місцевостях з поширеністю HBsAg $\geq 2\%$; особи, народжені в Сполучених Штатах Америки, які не були щеплені проти гепатиту В в дитинстві, а їхні батьки родом з ендемічних щодо ВГВ регіонів (поширеність ВГВ $\geq 8\%$); чоловіки, які мають статеві відносини з чоловіками; СІН; особи, які потребують імуносупресивного лікування (хіміотерапія; імуносупресія, пов'язана з трансплантацією; імуносупресія, що необхідна при ревматологічних чи гастроентерологічних хворобах); пацієнти зі збільшеним співвідношенням АЛТ/АСТ невідомого походження; пацієнти, які отримують гемодіаліз; пацієнти з ВІЛ; особи, які є донорами крові або рідин організму, чим може бути виправдана післяекспозиційна профілактика (травмування голками медичних працівників, згвалтування). Тестування на HBsAg повинно бути доступне в місцях, де існує скупчення груп ризику:

* Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, et al; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. MMWR Recomm Rep. 2008 Sep 19;57(RR-8):1-20 full-text

притулки для бездомних, виправні установи; установи, задіяні в лікуванні наркозалежних; заклади охорони здоров'я, що спеціалізуються на лікуванні інфекцій, що передаються статевим шляхом; клініки для біженців.

«GUIDELINES FOR THE PREVENTION, CARE AND TREATMENT OF PERSONS WITH CHRONIC HEPATITIS B INFECTION, WHO 2015»

3.7. Вакцинопрофілактика

(див. також глави 10.1 і 10.2)

Рекомбінантні ДНК-вакцини проти вірусу гепатиту В, доступні впродовж понад двох десятиліть. Серія первинної імунізації проти гепатиту В умовно складається з трьох доз вакцини. Щеплення дітей і, зокрема, щеплення проти гепатиту В впродовж 24-х годин після народження на 90–95% ефективне в запобіганні інфекції вірусу гепатиту В, а також у зменшенні передачі вірусу гепатиту В, якщо слідуєть принаймні ще дві дози. ВООЗ рекомендує загальне щеплення всіх дітей проти гепатиту В і перша доза повинна бути введена якомога швидше після народження (15). Ця стратегія призвела до різкого зниження поширеності ВГВ серед малих дітей в тих регіонах світу, де були впроваджені програми загального щеплення дітей. Невеликий відсоток щеплених дітей (5–10%) мають слабку відповідь на щеплення і залишаються вразливими у дорослому віці до інфекції вірусу гепатиту В. В країнах з середньою або низькою ендемічністю значна кількість випадків може бути в результаті гострої або хронічної інфекції у дітей старшого віку, підлітків і дорослих. Цільові групи для щеплення, а також інших профілактичних стратегій включають підлітків; побутові та сексуальні контакти HBsAg-позитивних осіб, та осіб, з ризиком інфікування ВГВ, наприклад, ін'єкційні наркомани, гомосексуалісти та особи з декількома статевими партнерами.

3.8. Протівірусне лікування

Хоча ВГВ може бути попереджений за допомогою щеплення, важливо лікувати осіб з ХГВ з високим ризиком прогресування, щоб знизити значну захворюваність, пов'язану з ХГВ. За останні три десятиліття результати лікування поліпшені спочатку з застосуванням звичайного інтерферону (ІФН), а потім пегільованого інтерферону (ПЕГ-ІФН) і останнім часом з появою АН. В даний час сім протівірусних засобів (ламівудин, адефовір, ентекавір, телбівудин, тенофовір, емтрицитабін, стандартний і ПЕГ-ІФН) схвалені для лікування ХГВ в країнах з високим рівнем доходу і показали затримку прогресування цирозу, знизили захворюваність на ГЦК і поліпшили довготривалу виживаність (Таблиця 3.2). Хоча всі АН діють на полімерази вірусу гепатиту В, механізми їх дії відрізняються: адефовір інгібує підґрунття зворотної транскрипції; ламівудин, емтрицитабін і тенофовір інгібують синтез вірусної нитки (-) ДНК; ентекавір інгібує три основні етапи реплікації вірусу гепатиту В. На додаток до їх різних механізмів дії відрізняються їх фармакокінетика, інгібіторна потужність і типи резистентності (40). Хоча АН є ефективними інгібіторами реплікації ВГВ, вони рідко призводять до одужання і кліренс HBsAg відбувається рідко. Таким чином, на даний час у більшості випадків потрібне тривале (потенційно довічне) лікування АН.

Перевага АН терапії над ІФН полягає у невеликій кількості побічних ефектів і лише одній таблетці (перорально) на день. Основні переваги ІФН над АН – це відсутність резистентності і досягнення більш високих показників втрати HBeAg і HBsAg. Проте, недоліки ІФН в тому, що менше 50% осіб, які отримують лікування, мають відповідь; він дорогий; вводиться шляхом ін'єкцій і має загальні побічні ефекти, які виключають його застосування у багатьох осіб, зокрема, в умовах обмежених ресурсів. Також існує низка відносних і абсолютних протипоказань до ІФН, які включають наявність декомпенсованого цирозу і гіперспленізму, хвороби щитовидної залози, аутоімунні хвороби, тяжкі хвороби коронарних артерій, хворобу пересажених нирок, вагітність, судоми та психічні хвороби, одночасний прийом деяких препаратів, ретинопатію, тромбоцитопенію, лейкопенію. ІФН також не може застосовуватись у грудних дітей до 1-го року і у вагітних жінок.

Низка міжнародних організацій розробила настанову з лікування ХГВ (39–41), але досі обговорюються оптимальні терміни лікування. В цілому, лікування орієнтоване на людей з ХГВ і помірним або тяжким запаленням печінки та/або фіброзом і високою вірусною реплікацією, осіб з високим ризиком прогресування хвороби в цироз і ГЦК. Користь лікування осіб з легким запаленням або фіброзом менш визначена. Якщо реплікація ВГВ може бути пригнічена, супроводжуюче зниження хронічного запалення печінки зменшує ризик цирозу і ГЦК, але в цілому потрібне довічне лікування. Позапечінкові прояви гепатиту, такі як гломерулонефрит або вузликочий періартеріт можуть також відповідати на лікування.

Нові стратегії лікування: тенофовіру алафентаміду fumarat – це перорально biodostupний пролікарський засіб тенофовіру, який забезпечує покращену доставку батьківських нуклеотидів і його активного метаболіту (дифосфату) в лімфоїдні клітини і гепатоцити, так що доза тенофовіру може бути зменшена і токсичність зведена до мінімуму. (42, 43). ТАФ оцінювався в недавніх і поточних клінічних дослідженнях (44). Також проводиться дослідження з розробки і тестування нових лікарських засобів, які можуть «вилікувати» ВГВ шляхом усунення всіх реплікативних форм, в тому числі ковалентно замкнутої кільцевої ДНК. Загальні лікувальні противірусні стратегії включають лікарські засоби, які можуть бути націлені безпосередньо на інфіковані клітини, а також нові імунотерапевтичні стратегії, які збільшують ВГВ-специфічні адаптивні імунні відповіді або активують вроджений внутрішньопечінковий імунітет. Досліджувані нові молекули включають інгібітори входу і короткі інтерферуючі РНК (кіРНК) та інгібітори капсиду (45).

Плановані загальні настанови з лікування гепатиту 2016 року будуть включати рекомендації з лікування пізніх стадій і декомпенсованих захворювань печінки в КНСД.

Таблиця 3.2 Противірусні засоби активні проти вірусу гепатиту В (у порядку сили і бар'єру для розвитку резистентності)

Противірусний засіб	Сила проти ВГВ	Бар'єр резистентності	Активність проти ВІЛ	Вартість
Інтерферони	Помірна	Не застосовується	Помірна	Висока
Тенофовір	Висока	Високий	Висока	Низька (висока в Гонконгу й інших країнах Азії)
Ентекавір	Висока	Високий	Слабка	Висока
Емтрицитабін	Помірна	Низький	Висока	Низька
Телбівудин	Висока	Низький	Неясна	Висока
Ламівудин	Помірна – висока	Низький	Висока	Низька
Адефовір	Низька	Помірний	Ніяка(в дозі 10 мг)	Висока

3.9. Особливі групи

Коінфекції ВІЛ, ВГD, ВГC і ТБ (див. також пункт 11.1).

ВГВ, ВІЛ, ВГC та ВГD мають схожі шляхи передачі. В цілому, одночасне чи послідовне інфікування цими вірусами зазвичай призводить до більш тяжкого і прогресуючого ураження печінки і високої частоти цирозу, ГЦК і летальності.

ВГВ/ВІЛ коінфекція (див. також пункт 11.1.1)

Наявність ВІЛ-інфекції має глибокий вплив на майже кожен аспект природної історії ВГВ на основі даних з когорт країн Заходу. Наслідки включають вищі показники хронічності після гострої інфекції ВГВ, високий рівень реплікації ВГВ і показники реактивації, менш спонтанний кліренс, високі показники прихованого ВГВ (тобто рівень ДНК ВГВ, що виявляється тест-системами при відсутності HBsAg серопозитивності), більш швидке прогресування цирозу і ГЦК, вищу летальність, пов'язану з хворобою печінки, і зниження

відповіді на лікування порівняно з особами без ВІЛ-інфекції (46–50). У когорт західних країн хвороби печінки стали провідною причиною смерті ВІЛ-інфікованих осіб з коінфекцією гепатиту В або С, а летальність від інших станів, пов'язаних з ВІЛ, знизилася після введення антиретровірусної терапії (АРТ) (51–54). У той час як більш ранні дослідження не знайшли твердих доказів значного впливу ВГВ на прогресування ВІЛ-інфекції (55, 56), недавні поздовжні когортні дослідження виявили, що коінфекція ВГВ також може призвести до більшого прогресування до пов'язаних зі СНІДом результатів і летальності від усіх причин (57, 58).

За оцінками, 5–15% з 34 мільйонів ВІЛ-інфікованих осіб у всьому світі мають коінфекції ХГВ (59–62), а тягар коінфекції є найбільшим у КНСД, зокрема, у Південно-Східній Азії та Африці на південь від Сахари. В країнах, де поширеність гепатиту висока (>5%), а в Африці та Азії, інфекція зазвичай отримується в перинатальний період або в ранньому дитинстві і переує ВІЛ інфекції в більшості випадків. У цих умовах поширеність ХГВ у ВІЛ-інфікованих людей близька до поширеності, що спостерігається у загального населення. На противагу цьому, в країнах, де поширеність ВГВ низька (<2%), в таких як в Європі, в США та Австралії, інфекції ВГВ отримуються в дорослому віці, головним чином, через статевий акт, використання ін'єкційних наркотиків і внутрішньолікарняним шляхом.

Коінфекція ВГВ/ВГD (див. також главу 11.1.2)

Вірус гепатиту D представляє собою невеликий дефектний РНК-вірус, який для передачі потребує вірус гепатиту В (63, 64). Шляхи передачі вірусу гепатиту D такі ж, як і вірусу гепатиту В, але вертикальна передача буває рідко. Вважається, що в світі є 5% HBsAg-позитивних носіїв або приблизно 15 мільйонів осіб, які коінфіковані ВГD (63, 64). Райони високої поширеності включають Середземне море, Близький Схід (країни Перської затоки, Саудівську Аравію і Туреччину), Пакистан (65–67), Центральну і Північну Азію, Японію, Тайвань, Гренландію і частини Африки (в основному ріг Африки та Західну Африку), басейн річки Амазонки і деякі Тихоокеанські регіони. Поширеність низька в Північній Америці і Північній Європі, Південній Африці і Східній Азії. Щеплення проти ВГВ запобігає коінфекції гострого ВГD, а розширення програм імунізації дітей проти ВГВ призвело до зниження захворюваності на ВГD у всьому світі. Проте, в деяких ситуаціях спостерігалось збільшення (68–71) за рахунок інфекції серед ін'єкційних наркоманів або в результаті міграції з районів, де ВГD є ендемічним. Спалахи фульмінантного ВГD з високою летальністю також повідомлялося в багатьох країнах.

Тяжкий або фульмінантний гепатит частіше спостерігається з коінфекцією ВГВ/ВГD порівняно з моноінфекцією ВГВ (64, 72–74). Є два основних типи інфекції вірусу гепатиту D. При гострій коінфекції людина інфікована одночасно вірусом гепатиту В і вірусом гепатиту D, що призводить до від легкого до важкого або навіть фульмінантного гепатиту. Одуjuanня, як правило, повне і хронічна інфекція трапляється рідко (близько 2%) (73). При суперінфекції може бути суперінфекція вірусу гепатиту D людини, яка вже має ХГВ, що призводить до більш важкого перебігу хвороби і прискороеного прогресування цирозу у всіх вікових групах (74, 75), у тому числі серед дітей (76, 77) з виникненням ускладнень протягом найближчих десяти років (78).

Коінфекція ВГВ/ВГC (див. також главу 11.1.3)

Коінфекція вірусу гепатиту С зазвичай має місце в ВГВ-ендемічних країнах Азії, на південь від Сахари і в Південній Америці. У деяких популяціях, особливо у ін'єкційних наркоманів, до 25% інфікованих вірусом гепатиту С осіб можуть бути інфіковані вірусом гепатиту В (79–81). Особи з коінфекцією мають більш високий ризик розвитку ГЦК (82) як більш агресивної форми, так і у більш молодому віці (83, 84). Лікування інфекції вірусного гепатиту С детально обговорюється в настанові ВООЗ 2014 зі скринінгу, допомоги та лікування осіб з гепатитом С (85).

Коінфекція ВГВ/ТБ (див. главу 11.1.4)

Діти та підлітки (див. також главу 11.5)

ХГВ, як правило, має доброякісний та безсимптомний перебіг серед дітей, оскільки вони, як правило, знаходяться в імунотолерантній фазі. Діти з гістологічно підтвердженим мінімальним захворюванням, зазвичай, не розглядаються на лікування через відносно низький безпосередній ризик прогресування, низький рівень відповіді на лікування і побоювання з приводу довгострокової безпеки та ризику резистентності до ліків. Проте, діти з тяжким поточною некрозапальною хворобою або цирозом можуть потребувати протівірусного лікування. Звичайний ІФН, ламівудин і адефовір були оцінені щодо безпеки й ефективності у дітей з однаковими показниками відповіді у дорослих (86–89). Агенство з продуктів харчування і медикаментів США (FDA) схвалило тенофовір як засіб для лікування гепатиту у підлітків і дітей віком старше 12 років і ентекавір у дітей старше 2 років.

Інші популяції (див. також главу 11).

До них відносяться вагітні жінки (див. главу 11.6); СІН (див. главу 11.7); на діалізі або реципієнти трансплантації нирок (див. главу 11.8); працівники охорони здоров'я (див. главу 11.9); і корінні народи (див. главу 11.10).

4. РЕКОМЕНДАЦІЇ: НЕІНВАЗИВНА ОЦІНКА СТАДІЇ ЗАХВОРЮВАННЯ ПЕЧІНКИ НА ПОЧАТКУ ДОСЛІДЖЕННЯ І ПІД ЧАС СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Рекомендації^а

Індекс співвідношення APRI [аспартатамінотрансфераза (АСТ) до тромбоцитів] рекомендується як переважний неінвазивний тест (НІТ) для оцінки наявності цирозу (оцінка APRI >2 у дорослих) в умовах обмежених ресурсів. Транзиторна еластографія (наприклад FibroScan) або FibroTest можуть бути кращими НІТ в закладах, де вони є, і вартість не є головною перешкодою. (Умовна рекомендація, низька якість доказів)

4.1. Передумови

Спектр хвороб печінки у осіб з ХГВ складається від мінімального фіброзу до цирозу печінки і ГЦК. Компенсований цироз печінки може прогресувати з плином часу в декомпенсований цироз, який асоціюється з потенційно загрозливими для життя ускладненнями: асцитом і спонтанним бактеріальним перитонітом, варикозним розширенням вен стравоходу і кровотечею, печінковою енцефалопатією, сепсисом і нирковою недостатністю. Особи з цирозом печінки, у тому числі з клінічною декомпенсацією, потребують противірусної терапії, щоб запобігти подальшому розвитку хвороби. У той час як діагностика декомпенсованого цирозу засновується на клінічно очевидних ознаках, це не завжди відноситься до компенсованого цирозу. Ідентифікація осіб з цирозом або за давним ХГВ, які потребують лікування, як правило, засновується на комплексній оцінці клінічних ознак (у тому числі гепатомегалія, спленомегалія), рівні і співвідношенні амінотрансфераз та інших відповідних тестів, таких як альбуміну і тромбоцитів, вірусного навантаження ДНК ВГВ, ступеня фіброзу та/або некрозапалення на біопсії печінки або НІТ і візуалізації печінки.

Біопсія печінки: біопсія печінки вважається золотим стандартом в визначенні стадії хвороби печінки та оцінці ступеню фіброзу, але вона не широко використовується в умовах обмежених ресурсів через її високу вартість, інвазивність, дискомфорт пацієнта, ризик ускладнень, помилки в зразках, а також необхідність гістологічної інтерпретації експертами. Було розроблено кілька систем оцінок біопсії печінки, з яких система METAVIR (таблиця 4.1), оцінки Knodell і Ishak (1) найбільш широко використовуються.

Таблиця 4.1 Система оцінки біопсії печінки METAVIR

Стадія Метавір	F0	F1	F2	F3	F4
Визначення	Немає фіброзу	Портальний фіброз без перегородок	Портальний фіброз з перегородками	Численні перегородки без цирозу	Цироз

Неінвазивні тести (НІТ): кілька неінвазивних тестів на фіброз на основі показників крові або сироваткових індексів (APRI, FIB-4 і комерційний FibroTest) або УЗД [транзиторна еластографія (наприклад FibroScan)] (Таблиця 4.2) тепер доступні і все частіше використовується для оцінки і визначення стадії фіброзу печінки, що знижує потребу в біопсії печінки у осіб з встановленою причиною хвороби печінки. Використання точних і перевірених НІТ в умовах обмежених ресурсів може допомогти в оптимальному виборі осіб з ХГВ для противірусної терапії.

Аналізи крові, такі як APRI і оцінки FIB-4 складаються з непрямих маркерів фіброзу, таких як АЛТ, АСТ і тромбоцитів (Рис. 4.1), які більш доступні в КНСД, є менш витратними, не вимагають особливого досвіду в їх інтерпретації і можуть виконуватись амбулаторно. Інші сироваткові тести, такі як FibroTest, запатентовані і мають виконуватись в лабораторіях, які відповідають певним стандартам якості і, отже, є більш дорогими і менш доступними. Не всі з цих тестів можуть оцінити всі стадії фіброзу/цирозу печінки. Наприклад, APRI

^а Рекомендація була сформульована, припускаючи, що біопсія печінки не є реальним варіантом.

затверджений для діагностики як значного фіброзу, так і цирозу печінки, а FIB-4 не був валідований для діагностики цирозу печінки. Ці маркери фіброзу мають високу специфічність, але низьку чутливість щодо значного фіброзу і цирозу печінки в їх специфічних діапазонах і, отже, багато людей з фіброзом і цирозом печінки упускаються.

Зовсім недавно були розроблені нові технології, які вимірюють жорсткість печінки на основі технології ультразвуку. З таких тестів найбільш широко оцінена була транзиторна еластографія, що виконується з FibroScan (Echosens, Париж) (Рис. 4.2). Це неінвазивний метод, виконання якого займає менше 10 хвилин, може виконуватись амбулаторно чи у зкладах громади і медичний персонал може бути легко навчений щодо його використання. Фактори, які обмежують використання транзиторної еластографії включають високу вартість обладнання, необхідність профілактичного та позапланового технічного обслуговування (регулярне/калібрування) і навчених операторів; відсутність широко підтверджених порогових значень для конкретних стадій фіброзу. Інші методи еластографії включають 2-D акустичну променеву імпульсну візуалізацію (ARFI – acoustic radiation force impulse) і поперечно хвильову еластографію. ARFI і поперечно хвильова еластографія схожі в принципі з транзиторною еластографією, і були включені в нові машини ультразвукової візуалізації. Проте, вони вимагають більше підготовленого та з досвідом оператора, ніж FibroScan.

Таблиця 4.2 Деякі неінвазивні тести для оцінки стадії фіброзу печінки

Тест	Компоненти	Оцінювана стадія фіброзу	Вимоги	Вартість
APRI	АСТ, тромбоцити	≥F2, F4 (цироз)	Базова гематологія і клінічна хімія	+
FIB-4	Вік, АСТ, АЛТ, тромбоцити	≥F3	Базова гематологія і клінічна хімія	+
FibroTest	Гамма-глутамілтрансфераза, гаптоглобін, білірубін, А1 аполіпропротеїн, альфа2-макроглобулін	≥F2, ≥F3, F4 (с цирозом)	Спеціальні тести. Потребується виконання у спеціалізованих лабораторіях. Комерційний тест.	++
FibroScan	Транзиторна еластографія	≥F2, ≥F3, F4 (цироз)	Спеціальне обладнання	+++

Рисунок 4.1 Розрахунок APRI та FIB-4

$$APRI = * ((AST/VMH) \times 100) / \text{тромбоцити} (10^9/\text{л})$$

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

Для APRI VMH означає верхню межу норми АСТ в лабораторії, де були зроблені ці дослідження. Наприклад, у пацієнта з АСТ 82 МО/л (де лабораторна VMH для АСТ 40 МО/л) і кількість тромбоцитів $90 \times 10^9/\text{л}$, APRI буде: $(82/40) \times 100/90 = 2,28$. Це значення >2 і свідчить на користь цирозу.

Розрахунок online доступний для APRI на сайті: <http://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/apri>, а для FIB-4 на сайті <http://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4>

Рисунок 4.2 Проведення транзиторної еластографії (FibroScan)

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

4.2. Резюме доказів

Питання: метою огляду доказів (див. *Web Додаток 2: SR4*) було порівняти діагностичну точність і ефективність різних НІТ [APRI, FIB-4, FibroTest та транзиторної еластографії (наприклад FibroScan)] в діагностиці цирозу печінки і значного фіброзу печінки у осіб з ХГВ порівняно з біопсією печінки як референтним методом. Результати були: чутливість, специфічність, позитивне і негативне прогностичне значення НІТ, використовуючи певні індекси тестових точок відсікання для виявлення цирозу (стадія F4) і значного фіброзу (стадія $\geq F2$) на основі системи визначення стадії METAVIR. Оскільки наявність цирозу вважається пріоритетним критерієм для початку противірусної терапії, первинною оцінкою результату в огляді була діагностика цирозу (F4).

Точки відсічки (порогові значення) НІТ для виявлення цирозу і значного фіброзу.

Були отримані оптимальні точки відсічки (порогові значення) для різних НІТ, які корелюють з конкретними стадіями фіброзу печінки і (у разі APRI і FIB-4) також підтверджені. APRI і FIB-4 використовують дві порогові точки для діагностики певних стадій фіброзу, оскільки використання однієї порогової точки призводить до субоптимальної чутливості і специфічності. Висока порогова точка з високою специфічністю (тобто менше хибно позитивних результатів) використовується для діагностики осіб з фіброзом [тобто більшою чи рівною для певної стадії (наприклад $\geq F2$)], і низька порогова точка з високою чутливістю (тобто менше хибно негативних результатів), щоб виключити певну стадію фіброзу. Деякі люди будуть підпадати в проміжний діапазон результатів тестів (тобто їх бали будуть між низькою і високою точкою відсічки); при цьому знадобиться в майбутньому повторне тестування та оцінка. Транзиторна еластографія (FibroScan) має діапазон значень від 0 до 75 кПа, і, хоча немає затверджених точок відсічки (порогових значень) для специфічних стадій фіброзу, вона використовує одну порогову точку. Таблиця 4.3 показує, встановлені високі і низькі точки відсічки (порогові значення) з APRI, FIB-4, FibroTest, а також низьку точок відсічки (порогових значень), які широко застосовуються для транзиторної еластографії (FibroScan) для діагностики цирозу (F4) і значного фіброзу ($\geq F2$).

Таблиця 4.3 Граничні значення неінвазивних тестів для виявлення значного фіброзу і цирозу печінки

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

кПа кілопаскаль

Був проведений окремий метааналіз, щоб оцінити діагностичну ефективність низьких і високих порогових значень різних НІТ (APRI, FIB-4, FibroTest і FibroScan) і для кожної стадії METAVIR (F2–F4). Були дані з 79 досліджень (2–80), які включали 38 досліджень з Південно-Східної Азії, два з Африки південніше від Сахари і решта з різних країн та географічних регіонів (див. Web додаток 2: SR4). Були два дослідження осіб з коінфекцією ВГВ/ВІЛ (44, 80), одне серед дітей (61), але жодного серед підлітків і вагітних жінок. В цілому, якість доказів була оцінена як низька через відхилення у зв'язку з відсутністю заздалегідь встановлених досліджуваних порогових значень досліджуваного тесту і відхилення відбору в дослідженнях популяцій.

Діагностична точність і ефективність НІТ

Таблиця 4.4 представляє резюме чутливості, специфічності і позитивних і негативних прогностичних значень для виявлення цирозу (стадія F4) і вираженого фіброзу (стадія ≥F2) для APRI, FibroTest та транзиторної еластографії (FibroScan). Додаткові дані про всі НІТ, в тому числі FIB-4 (не використовується для діагностики F4) і FibroTest доступні у *web додатку 2: SR4*. Для діагностики цирозу (F4) FibroScan мав аналогічну чутливість (86%), що і FibroTest (88%), але значно більш високу чутливість, ніж APRI з низькими або високими точками відсічки (пороговими значеннями) – 65% і 35%, відповідно. FibroScan мав специфічність (87%) аналогічну APRI з високою точкою відсічки (89%), але значно кращу специфічність, ніж FibroTest (73%).

Позитивне та негативне прогностичне значення, кількість істиннопозитивних, хибнопозитивних, істиннонегативних і хибнонегативних результатів НІТ для діагностики цирозу (F4) також оцінювалися (табл. 4.4 і 4.5). Для цього аналізу тільки APRI і FibroScan були відібрані, оскільки FIB-4 не використовується для діагностики цирозу, а FibroTest менш точний, ніж FibroScan для діагностики цирозу. Поширеність цирозу і фіброзу в досліджуваній популяції є основним чинником, що визначає прогностичне значення цих досліджень на практиці. Середній показник поширеності (міжквартильний діапазон) стадії фіброзу F2–F4 у включених дослідженнях був: для F4 – 17% (12–25%), а для ≥F2 – 49% (34–62%), але це засновувалося на відібраній популяції, яка мала біопсію печінки через різні клінічні та лабораторні показання. Справжня поширеність в умовах клініки або на рівні громади буде нижче. Таблиця 4.5 представляє низку істиннопозитивних, хибнопозитивних, істиннонегативних і хибнонегативних результатів при використанні APRI (низькі, високі або комбіновані точки відсічки) і FibroScan для виявлення цирозу (F4) у 1 000 чоловік, припускаючи поширеність 10%.

^o Немає підтверджених точних порогових значень для конкретних стадій фіброзу з FibroScan. У цій таблиці представлено діапазон найчастіше використовуваних точок відсічки для стадій фіброзу F4 і ≥F2 при ХГВ. Середнє точка відсічки – 2,5 кПа – може бути використана для діагностики цирозу і прийняття рішення щодо лікування після врахування ключових обмежень.

Позитивне прогностичне значення (ППЗ) було низьким (<50%) для всіх НІТ, але FibroScan мав вище ППЗ (42%), ніж APRI з використанням високої чи низької точки відсічки (26% і 22%) (Таблиця 4.4). Хоча використання низької точки відсічки APRI має набагато вищу чутливість, ніж високої точки відсічки, це призводить до великої кількості хибнопозитивних результатів порівняно з високими точками відсічки (225 проти 99 у 1 000 досліджуваних осіб) (Таблиця 4.5). В цілому, не повинно бути значної різниці в кількості хибнопозитивних і хибнонегативних результатів між досліджуваними особами з FibroScan і тими, у яких використовували комбіновані точки відсічки APRI.

Інші стадії фіброзу

Для діагностики стадії фіброзу $\geq F2$ чутливість APRI (низька точка відсічки), FibroTest та транзиторної еластографії (FibroScan) була 78%, 68% і 76% відповідно, в той час як загальна специфічність APRI (висока точка відсічки), FibroTest і FibroScan була 92%, 92% і 82% відповідно. Не було суттєвої різниці між точністю FibroScan і FibroTest в діагностиці стадій $\geq F2$ і $\geq F3$. Для діагностики стадій $\geq F2$, APRI з низькою точкою відсічки мала аналогічну чутливість і APRI з високою точкою відсічки мала значно кращу специфічність, ніж FibroScan.

В цілому, не було також ніякої різниці в діагностичній точності оцінюваних НІТ щодо етнічності (Південно-Східна Азія порівняно з іншими етнічними групами), але тільки одне дослідження було проведено в Африці на південь від Сахари і жодного в Латинській Америці.

Таблиця 4.4 Резюме чутливості, специфічності і позитивних і негативних прогностичних значень APRI, FibroTest та транзиторної еластографії (FibroScan) для виявлення цирозу (F4) та вираженого фіброзу ($\geq F2$)

		APRI (низька точка відсічки)	APRI (висока точка відсічки)	FibroTest	Транзиторна еластографія (FibroScan)
Цироз (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)
	Позитивне прогностичне значення (%) (95% ДІ)	22 (18–28)	26 (19–34)	27 (22–32)	42 (35–49)
	Негативне прогностичне значення (%) (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)
	Позитивне прогностичне значення (%) (95% ДІ)	57 (52–61)	75 (68–81)	74 (69–78)	74 (69–78)
	Негативне прогностичне значення (%) (95% ДІ)	80 (76–84)	68 (65–72)	80 (76–83)	84 (80–87)

Позитивні та негативні прогностичні значення розраховуються на основі 10% поширеності (F4) і 49 % стадії $\geq F2$.

Таблиця 4.5 Кількість істинно- і хибнопозитивних і -негативних результатів і проміжні результати використовуючи APRI (низькі, високі або комбіновані точки відсічки) і транзиторної еластографії (FibroScan) для виявлення цирозу (F4) у 1 000 осіб, припускаючи поширеність 10%.

	APRI (низка точка відсічки) ≤1 та >1	APRI (висока точка відсічки) ≤2 та >2	APRI комбіновані точки відсічки >2 and ≤1	Транзиторна еластографія (FibroScan)
Істиннопозитивні	65	35	35	86
Хибнопозитивні	225	99	99	117
Хибнонегативні	35	65	35	14
Істиннонегативні	675	801	675	783
Проміжні результати	НД	НД	156	НД

4.3. Обґрунтування рекомендацій

Баланс користі і шкоди

ГРН рекомендує використовувати НІТ для надання допомоги в оцінці стадії хвороби печінки та діагностики цирозу, щоб допомогти визначити тих, хто має найвищий ризик хворобливості та летальності і, в першу чергу, потребує противірусної терапії. Це дозволяє уникнути проведення біопсії печінки, яка є дорогою інвазивною процедурою і пов'язана з дискомфортом для пацієнта, несе невеликий ризик серйозної кровотечі і потребує інтерпретації даних гістології спеціалістом щодо точного стадіювання. На основі доказів систематичного огляду ГРН вважає, що транзиторна еластографія (FibroScan) (де дозволяють ресурси) і APRI були найбільш корисними тестами для оцінки цирозу в КНСД. Проте, рекомендація обґрунтована через те, що ППЗ для виявлення цирозу було низьким для всіх НІТ, зокрема, для APRI (виявлення тільки однієї третини людей з цирозом печінки) і була дуже обмежена оцінка їх використання в Африці на південь від Сахари. FIB-4 не розглядається і не рекомендується, оскільки був розроблений і затверджений для виявлення стадії фіброзу ≥F3, але не цирозу. FibroTest є комерційним тестом і менш точним, ніж транзиторна еластографія (FibroScan) для діагностики цирозу. Стандартний ультразвук також не розглядався, оскільки виявляє тільки за давнього цирозу і, отже, його використання може призвести до неприпустимо великої кількості хибно-негативних результатів.

Потенційна шкода від використання НІТ включає рішення про лікування на основі хибнопозитивних або хибнонегативних результатів тестів APRI. Хибнопозитивний результат тесту може призвести до того, що пацієнт буде отримувати непотрібне або передчасне лікування, яке буде причиною незручностей через довготривале лікування, потенціал резистентності до ліків, а також невеликий ризик токсичності препарату. З іншого боку, хибнонегативний результат означає, що людина з цирозом не буде виявлена за допомогою НІТ і тому не може отримати негайно противірусну терапію, яка може запобігти прогресуванню до декомпенсації або зменшити ризик розвитку ГЦК.

APRI базується на двох непрямих маркерах фіброзу (АСТ і тромбоцити), які легко доступні в умовах обмежених ресурсів. Підхід, який поєднує високі і низькі порогові значення APRI, буде оптимальним [високе порогове значення з високою специфічністю (тобто менше хибнопозитивних результатів) і низьке порогове значення з високою чутливістю (тобто менше хибнонегативних результатів)]. Проте, ГРН рекомендує використання однієї високої точки відсічки (>2) для виявлення дорослих з цирозом (F4) які потребують противірусного лікування, і осіб ≤2 без цирозу з декількох причин.

1. Хоча у дорослих оцінка APRI >2 буде виявляти тільки одну третину осіб з цирозом печінки, було використане порогове значення >2, оскільки низьке порогове значення призведе до непринятно великої кількості хибнопозитивних результатів тестів (приблизно одна чверть протестованих).
2. Також імовірно, що дорослі з цирозом печінки не виявлені за допомогою APRI >2, будуть виявлені як такі, хто потребує противірусного лікування, завдяки іншим

критерію (наприклад, стійкі аномальні рівні АСТ^Р, а також докази триваючої реплікації ВГВ (ДНК ВГВ >20 000 МО/мл) (див. також главу 5).

3. В умовах обмежених ресурсів також простіше і більш доцільно використовувати одне порогове значення.

Клінічні докази цирозу або оцінка APRI >2 рекомендуються в цій настанові в якості ключових критеріїв для визначення пріоритетів початку противірусної терапії у дорослих в умовах обмежених ресурсів. Навпаки, лікування може бути відкладено у осіб при відсутності клінічних ознак цирозу (або на основі оцінки APRI ≤2), які також мають стійко нормальний рівень АЛТ і низький рівень реплікації ВГВ (ДНК ВГВ <2 000 МО/мл) і, які можуть бути переглянуті в наступні відвідування. Щодо тих, у кого оцінка APRI ≤2, будуть інші критерії для призначення лікування, наприклад, стійкий аномальний рівень АЛТ або підвищений рівень ДНК ВГВ. Дорослі з проміжними оцінками APRI (тобто між 1 і 2 при комбінованих точках відсічки APRI), зокрема, потребують повторного тестування і оцінки щороку або кожні два роки.

Застереження при використанні НІТ: в цілому, ГРН вважає, що користь використання НІТ переважає потенційну шкоду. Користь включає потенційне підвищення доступності лікування в результаті доступу до неінвазивного моніторингу і зниження ризику несприятливих подій від біопсії печінки.

Проте, низка дуже важливих застережень була відзначена при використанні НІТ. В цілому, позитивне прогностичне значення (ППЗ) всіх НІТ для діагностики цирозу було низьким, особливо для APRI, і багато випадків цирозу можуть бути пропущені при використанні лише НІТ. Тому важливо, щоб НІТ використовували разом з клінічними критеріями та іншими лабораторними критеріями (АЛТ і рівні ДНК ВГВ) для ідентифікації осіб, які потребують лікування. По-друге, на результати НІТ можуть впливати інтеркурентні хвороби, які можуть помилково збільшувати або зменшувати бали. Наприклад, вживання великої кількості алкоголю (алкогольний гепатит призводить до підвищення АСТ) і такі стани як малярія або ВІЛ (у зв'язку зі зменшенням кількості тромбоцитів) або застосування наркотиків і традиційних трав'яних лікарських засобів також може призвести до хибно високих балів APRI. Згострення гепатиту або гострий гепатит, застійна серцева недостатність або недавно спожита їжа також викликають високі значення жорсткості печінки на еластографії (81). Вплив різних супутніх хвороб на діагностичну точність балів APRI не був повністю оцінений і, зокрема, не було ніякої оцінки НІТ, особливо APRI у людей з Африки південніше від Сахари або серед дітей.

Обмеження можливостей транзиторної еластографії (FibroScan) включають наступне: вона використовує одну точку відсічки, через що зазначена чутливість та специфічність FibroScan може мати гіпероцінку стадії фіброзу; немає єдиних встановлених та перевірених точок відсічки для конкретних стадій фіброзу; точність зменшується у огрядних людей, при наявності помірного/тяжкого некрозапалення, правосторонньої серцевої недостатності і вживанні їжі. Дослідження не можливо виконати при наявності асцити і протипоказане у вагітних жінок. Дані про її використання у дітей обмежені і для цього потрібні спеціальні датчики.

Хоча дані з ВГВ/ВІЛ коінфекції обмежені, ефективність НІТ у таких людей навряд чи буде істотно відрізнятись від ефективності у людей з моноінфекцією ВГВ.

Цінності та переваги

З точки зору пацієнта, ГРН вважає, що тест APRI прийнятний, оскільки він вимагає тільки флеботомії, він зазвичай доступний і може виконуватись навіть ненавченим персоналом. Точно так само, транзиторна еластографія (FibroScan) є неінвазивним тестом,

^Р АЛТ коливається у осіб з ХГВ і вимагає моніторингу для визначення тенденції. Були визначені верхні межі нормального рівня АЛТ – нижче 30 Од/л для чоловіків і 19 Од/л для жінок; хоча повинні використовуватись місцеві лабораторні діапазони норми. Стійкий аномальний або нормальний рівень може бути визначений як три визначення АЛТ вище або нижче верхньої межі норми, зроблені в довільні проміжки часу впродовж 6–12 місців або в попередньо визначені інтервали впродовж 12-місячного періоду.

займає менше 10 хвилин, може виконуватись амбулаторно або в громадському закладі і медичний персонал може легко навчитися його використанню. Фактори, які обмежують використання транзиторної еластографії – це висока вартість обладнання, необхідність у превентивному та коригувальному обслуговуванні, регулярне обслуговування/калібрування, навчені оператори і відсутність широко перевірених точок відсічки для конкретних стадій фіброзу.

Використання ресурсів

Низька вартість НІТ, що ґрунтуються на даних аналізів крові, порівняно з транзиторною еластографією є ключовим фактором в рекомендації використання APRI як пріоритетної НІТ. Аналізи крові, які необхідні для розрахунку балів APRI доступні в більшості медичних закладів, навіть у КНСД і коштують недорого (менше кількох доларів кожен). Результати APRI з використанням високої точки відсічки (>2) у дорослих для діагностування цирозу також відносно просто інтерпретувати. Викликало заклопотаність питання вартості FibroTest. Він є запатентованим тестом, який є дорогим (приблизно \$73/тест) і вимагає сертифікованих лабораторій або обробки зразків в централізованій лабораторії у Франції.

На відміну від APRI, вартість придбання, експлуатація та обслуговування (потрібно регулярне обслуговування/калібрування) обладнання для транзиторної еластографії (наприклад, FibroScan) висока; обладнання коштує \$ 50 000 (або \$ 34 000 США портативне обладнання), і щорічне обслуговування \$ 8 500/рік. Проте, комунальні витрати мінімальні для FibroScan, і вартість тесту може бути менше \$ 10 в деяких ситуаціях. FibroScan також вимагає кваліфікованого оператора, а для інтерпретації результатів необхідне розуміння показань і обмежень можливостей методу, особливо враховуючи відсутність добре визначених точок відсічки для конкретних стадій фіброзу. Проте, процес навчання є відносно простим і варіабельність результатів тесту між операторами низька (81). FibroScan у дітей потребує спеціально розроблених датчиків та інших специфічних датчиків для дітей з індексом маси тіла (ІМТ) >30 кг/м². З цих причин використання транзиторної еластографії і FibroTest вважається менш доцільним в більшості КНСД.

Прогалини досліджень

- Провести порівняльні оцінки НІТ для використання в умовах високої поширеності при обмежених ресурсах, тобто APRI, FIB-4, транзиторна еластографія, а також інші методи еластографії (наприклад ARFI) для виявлення осіб з цирозом і вираженим фіброзом (які потребують лікування), а також осіб з мінімальною хворобою (не вимагає лікування).
- Оцінити ефективність НІТ, особливо в популяціях з країн Африки південніше від Сахари і Латинської Америки і в інших недостатньо досліджених популяціях, у тому числі осіб з коінфекціями ВГВ/ВІЛ, ВГВ/ВГД, у вагітних жінок, дітей і підлітків і осіб з неалкогольною жировою хворобою печінки. Провести дослідження ефективності витрат НІТ в контексті КНСД.
- Оцінити вплив загострення гепатиту та інших факторів на діагностичну точність і ефективність оцінок APRI.
- Встановити і перевірити порогові значення FIB-4 для діагностики цирозу і фіброзу

5. РЕКОМЕНДАЦІЇ: КОГО ЛІКУВАТИ І КОГО НЕ ЛІКУВАТИ СЕРЕД ОСІБ З ХРОНІЧНИМ ГЕПАТИТОМ В

Рекомендації

Кого лікувати

• **В першу чергу**, всіх дорослих, підлітків і дітей з ХГВ^q і клінічними проявами компенсованого або декомпенсованого цирозу^r (або цирозу на основі APRI >2 у дорослих) необхідно лікувати, незалежно від рівня АЛТ, статусу HBeAg чи рівня ДНК ВГВ. *(Сильна рекомендація, середня якість доказів)*

• Лікування рекомендується у дорослих з ХГВⁱ, які не мають клінічних ознак цирозу (або на основі оцінки APRI ≤2 у дорослих), але у віці понад 30 років^s (зокрема) і мають стійкі аномальні рівні АЛТ^{t,u} і докази високого рівня реплікації ВГВ (ДНК ВГВ >20 000 МО/мл^v), незалежно від статусу HBeAg. *(Сильна рекомендація, середня якість доказів)*

> Там, де тестування ДНК ВГВ не доступне: Лікування може бути розглянуто на основі лише стійко аномальних рівнів АЛТ^m, незалежно від статусу HBeAg. *(Умовна рекомендація, низька якість доказів)*

Існуючі рекомендації для осіб з коінфекцією ВГВ/ВІЛ¹:

• У осіб з коінфекцією ВГВ/ВІЛ АРТ слід починати у всіх з ознаками тяжкої хронічної хвороби¹ печінки, незалежно від кількості CD4; і у всіх тих, у кого CD4 ≤500 клітин/мм³, незалежно від стадії ураження печінки. *(Сильна рекомендація, низька якість доказів)*

¹ Консолідована настанова з застосування антиретровірусних препаратів для лікування і профілактики ВІЛ-інфекції: рекомендації для підходу громадської охорони здоров'я. Женева, Швейцарія: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2013. Ця настанова буде оновлена в 2015 році.

Кого не лікувати, але продовжувати спостереження

• Антивірусна терапія **не** рекомендується, і може бути відкладена у осіб без клінічних ознак цирозу^r (або на основі APRI ≤2 у дорослих) і стійкими нормальними рівнями АЛТ^{t,u} та низьким рівнем реплікації ВГВ (ДНК ВГВ <2 000 МО/мл^v), незалежно від статусу HBeAg чи віку. *(Сильна рекомендація, низька якість доказів)*

> Де тестування на ДНК ВГВ не доступне: лікування може бути відкладено у HBeAg-позитивних осіб віком 30 років або менше і стійко нормальним рівнем АЛТ. *(Умовна рекомендація, низька якість доказів)*

• Постійний моніторинг необхідний у всіх осіб з ХГВ, але, зокрема, у тих, хто в даний час не відповідає зазначеним вище критеріям кого лікувати, а кого не лікувати, щоб

^q Визначається як збереження поверхневого антигену вірусу гепатиту В (HBsAg) впродовж шести місяців або більше.

^r Клінічні ознаки декомпенсованого цирозу: портальна гіпертензія (асцит, кровотеча з варикозно розширених вен печінки і енцефалопатія), коагулопатія або печінкова недостатність (жовтяниця). Інші клінічні ознаки давньої хвороби печінки/цирозу можуть включати: гепатомегалію, спленомегалію, свербіж, втому, біль у суглобах, еритему долонь і набряк.

^s Вікові порогові > 30 років не є абсолютним, і деякі особи з ХГВ віком до 30 років, можуть також відповідати критеріям для противірусного лікування.

^t Рівні АЛТ коливаються у осіб з ХГВ і вимагають моніторингу для визначення тенденції. Верхні межі нормального АЛТ були визначені нижче 30 Од/л для чоловіків і 19 Од/л для жінок (на основі більшої чутливості, яка спостерігається при гепатиті С для гістологічно підтверженої хвороби печінки), хоча повинні застосовуватись місцеві лабораторні показники (1). Стійкі нормальні/аномальні рівні можуть бути визначені як три визначення рівнів АЛТ нижче/вище верхньої межі норми, отримані в довільні інтервали впродовж 6–12 місяців або через попередньо визначені інтервали впродовж 12-місячного періоду.

^u Там, де тестування ДНК ВГВ недоступне, повинні бути виключені інші поширені причини стійкого підвищення рівня АЛТ, такі як порушення толерантності до глюкози, дисліпідемія і жировий гепатоз.

^v ВООЗ визначила міжнародний стандарт для експресії концентрацій ДНК ВГВ. Сироваткові рівні ДНК ВГВ повинні бути виражені в МО/мл, щоб забезпечити порівнянність; то й же аналіз же слід використовувати у того ж пацієнта, щоб оцінити противірусну активність препарату. Всі значення ДНК ВГВ в рекомендаціях наведені в МО/мл; значення наведені як копії/мл були переведені в МО/мл після ділення на коефіцієнт 5 (10 000 копій/мл=2 000 МО/мл; 100 000 копій/мл =20 000 МО/мл; 1 млн копій/мл =200 000 МО/мл) (2).

визначити, чи противірусне лікування може бути показано в майбутньому, щоб запобігти прогресуванню хвороби печінки. До них відносяться:

- особи без цирозу віком 30 або менше років з рівнем ДНК ВГВ $>20\,000$ МО/мл^m, але стійко нормальним рівнем АЛТ;
- HBeAg-негативні особи без цирозу віком 30 або менше років з ДНК ВГВ між 2 000 і 20 000 МО/мл, або які мають періодично аномальні рівні АЛТ^u;
- > У випадках, коли вимірювання ДНК ВГВ недоступне: особи, без цирозу віком 30 років або менше з постійно нормальними рівнями АЛТ, незалежно від статусу HBeAg.

Іноді позапечінкові прояви гепатиту В, в тому числі гломерулонефрит або васкуліт, можуть бути покзанням до лікування.

Вставка 5.1 Ключові моменти в первинній оцінці осіб з хронічним гепатитом В до терапії

Оцінка тяжкості ураження печінки повинна включати анамнез, фізикальне обстеження, в тому числі з визначенням гепатомегалії та спленомегалії, вимірювання АЛТ, АСТ, лужної фосфатази і загального білірубину; повний аналіз крові, включаючи тромбоцити і білі кров'яні клітини. Виміри АЛТ і тромбоцитів дозволяють розрахувати APRI для визначення стадії хвороби печінки. Синтетична функція печінки повинна бути оцінена за рівнем сироваткового альбуміну та протромбінового часу або міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС). Пацієнти також повинні бути опитані щодо наявності симптомів^w ураження печінки, хоча навіть за давнена хвороба може мати безсимптомний перебіг.

Оцінка рівня вірусної реплікації: використання кількісного визначення ДНК ВГВ в сироватці крові (*де існує можливість визначення ДНК ВГВ*) і HBeAg і анти-HBe серостатус.

Оцінка на наявність супутніх хвороб: оцінка на наявність інших супутніх хвороб, у тому числі ВІЛ-інфекції, вірусу гепатиту С або ВГD, порушення толерантності до глюкози, дисліпідемії, безалкогольної жирової хвороби печінки, алкогольної хвороби печінки, перевантаження залізом і ураження токсичними препаратами/токсинами. Всі особи з цирозом печінки повинні бути перевірені на наявність ГЦК. Також потрібно з'ясувати сімейний анамнез щодо ГЦК та анамнез лікування.

Профілактичні заходи: скринінг на HBsAg, щеплення проти ВГВ нещеплених членів сім'ї, сексуальні контакти та інші загальні заходи щодо зменшення передачі ВГВ (*див. також главу 10.3*).

Консультації зі способу життя: оцінка споживання алкоголю і рекомендації зі способу життя, в тому числі скорочення споживання алкоголю [BOOZ ASSIST пакет (3) (Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test)], дієти і фізичної активності. Також розгляд щеплення проти гепатиту А (*див. також главу 10.3*).

Підготовка до початку лікування: пацієнтів слід проконсультувати щодо показань до лікування, в тому числі можливої користі і побічних ефектів, необхідності і готовності до тривалого лікування і подальшого моніторингу, включаючи і час після лікування; важливість повного дотримання лікування, щоб воно було ефективними і зменшувало ризик медикаментозної резистентності (різке припинення лікування може викликати гостру печінкову недостатність) та фінансові наслідки.

Вимірювання вихідної функції нирок^x і оцінка вихідного ризику дисфункції нирок^y повинна розглядатися у всіх осіб до початку противірусного лікування (*див. також главу 9.2*).

^w Клінічні ознаки декомпенсованого цирозу: портальна гіпертензія (асцит, кровотечі з варикозно розширених вен печінки, енцефалопатія), коагулопатія, або печінкова недостатність (жовтяниця). Інші клінічні ознаки давньої хвороби печінки/цирозу можуть включати: гепатомегалію, спленомегалію, свербіж, втому, біль у суглобах, еритема і набряк долонь.

^x Вимірювання вихідної ниркової функції включає: рівень креатиніну в сироватці крові, і визначення розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) використовуючи формулу Кокрофта-Голта або зміну

5.1. Передумова

Природна історія хронічної інфекції ВГВ динамічна і складна, прогресує нелінійно через кілька відомих етапів, які мають різну тривалість і необов'язково є послідовною (див. також главу 3.4 і таблицю 3.1). Спектр хвороб з ХГВ різноманітний. У деяких людей ХГВ неактивний і не призводить до значного ураження печінки. У інших (приблизно 10–30%) він може призвести до прогресуючого фіброзу печінки, який призводить до цирозу з термінальною стадією ураження печінки і помітно підвищеним ризиком гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК), як правило, через багато років після первинного інфікування. Розуміння природної історії і фаз хронічної інфекції важливо для обґрунтування рішень про те, хто вимагає противірусного лікування і в яких випадках лікування може бути відкладено.

Мета лікування полягає в попередженні негативних результатів ХГВ. Рішення про початок противірусного лікування, як правило, ґрунтується на комплексній оцінці стадії ураження печінки [за клінічними ознаками, гістологією печінки (де це доступно) і крові, або НІТ на основі УЗД] разом з рівнями АЛТ і ДНК ВГВ в сироватці крові. Рішення про лікування, як правило, очевидне для людей з загрозливою для життя або прогресуючою хворобою печінки, наприклад при гострій печінковій недостатності і компенсованому або декомпенсованому цирозі печінки і від гострої до хронічної недостатності печінки. У осіб, у яких ще немає цирозу, рішення також приймається на основі рівнів АЛТ і ДНК ВГВ. Проте, не у всіх людей можуть бути підвищені рівні АЛТ і ДНК ВГВ. Наприклад, під час фази імунної толерантності будуть визначатися високі рівні ДНК ВГВ, але низькі або нормальні рівні АЛТ і незначне запалення печінки або прогресування фіброзу. Пізніше, під час фази імунної активності рівні ДНК ВГВ будуть низькими, але рівні АЛТ збільшуються з набагато вищим ризиком прогресування фіброзу. Важливо, щоб противірусне лікування було націлене на активні фази ХГВ, коли ризик прогресування хвороби (фіброз) найвищий і навпаки, необхідно виявити осіб з мінімальним фіброзом і низьким ризиком прогресування ХГВ, оскільки вони не потребують противірусного лікування. Проспективні дослідження виявили кілька предикторів прогресування хвороби печінки, пов'язаної з ВГВ, в тому числі ризик цирозу і ГЦК, імовірність загострень ХГВ. Вони включають вік, стать, рівень АЛТ, вірусні фактори (в тому числі тривалу реплікацію ВГВ, яка вимірюється за рівнем ДНК ВГВ в сироватці крові, генотипом ВГВ і пре-ядерним і ядерним промоутером ВГВ), ГЦК в сімейному намнезі, а також такі кофактори, як вживання алкоголю, ВІЛ-інфекція та діабет.

5.2. Резюме доказів

Питання: Мета огляду доказів була подвійною: (і) визначити, які фактори/тести у HBsAg-позитивних осіб краще виявляють осіб з високим та дуже низьким ризиком прогресування; (ii) визначити, які фактори/тести краще виявляють осіб з найвищою і найнижчою користю від лікування, пацієнтів з/без доступу до тестування на ДНК ВГВ. Потенційні базові прогностичні фактори і стратифікація включають: вік (>40 або >30 проти <40 або <30 років); цироз печінки (компенсований або декомпенсований)/фіброз (METAVIR стадії 1–3) проти відсутності цирозу або фіброзу; рівень АЛТ (>2×ВМН або >5×ВМН або >ВМН) проти норми) і рівень ДНК ВГВ (будь-який позитивний чи >2 000 МО/мл або >20 000 МО/мл проти рівня, який не виявляється). Основні результати були: летальність та

дієти при хворобах нирок (MDRD). Онлайн калькулятор доступний за адресою: <http://nephron.com>. Для дітей формула Шварца або аналогічна формула може бути використана: <http://nephron.com/bedsidepedsnic.cgi>.

Формула Кокрофта-Голта: ШКФ= (140 – вік)×(вага в кг)×0,85 (якщо жінка)/(72×креатинін в мг%).

Формула MDRD: ШКФ= 175×креатинін сироватки^{-1,154} ×вік^{-0,203} ×1,212 (для чорношкірих пацієнтів) ×0,742 (для жінок). Оцінка ШКФ на основі цих формул може недооцінювати ступінь ниркової дисфункції, якщо м'язова маса менше відповідної норми для віку і статі, як це часто буває у ВІЛ-інфікованих осіб (1).

^y Фактори, пов'язані з високим ризиком ниркової дисфункції включають: декомпенсований цироз печінки, кліренс креатиніну <50 мл/хв, похилий вік, індекс маси тіла (ІМТ) <18,5 кг/м² (або маса тіла <50 кг), погано контролюється гіпертензія, протейнурія, неконтрольований діабет, активний гломерулонефрит, одночасне застосування нефротоксичних препаратів або підвищення рівня інгібіторів протеази для ВІЛ, трансплантація солідних органів.

хворобливості (фіброз, цироз, термінальна стадія хвороба печінки, ГЦК) і прогресування ураження печінки (див. Web Додаток 2: SRs5a і 5b).

Виявлення осіб з найвищим і дуже низьким ризиком прогресування

Ми розглянули загальні докази, у тому числі систематичних оглядів (див. Web Додаток 2: SR5a), які включали дані з одного попереднього систематичного огляду (4) і 22 обсерваційних досліджень [чотири великих популяційних проспективних когортних дослідження (5–14), 11 проспективних когортних досліджень (15–25), сім ретроспективних когортних досліджень (26–32)]. З 22 включених первинних досліджень більшість були виконані в Азії (6–9, 11, 17–19, 22, 24, 32–37), чотири в Європі (23, 26, 28, 29), два в Північній Америці (5, 14) і одне на Близькому Сході (21). Популяції, проаналізовані в цих дослідженнях, включали HBeAg-позитивних, HBeAg-негативних та з ВІЛ-коінфекцією людей (див. Web Додаток 2: SRs5a і 5 b). Подальший систематичний огляд (див. Web Додаток 2: SR5b) обсерваційних досліджень (17, 18, 20–23, 35, 39–43) визначив порогові значення ДНК ВГВ, АЛТ і віку, який може прогнозувати реактивацію гепатиту у осіб з різними фазами ХГВ: HBeAg-позитивних (імунотолерантні та імуноактивні) або HBeAg-негативних з уникненням від імуного нагяду.

Популяційні дослідження і когортне дослідження REVEAL-ВГВ

ГРН вважає, що дані чотирьох великих проспективних досліджень популяційної когорти, проведені в Тайвані, Китаї, Кореї і на Алясці (5–7, 37), представили докази високої якості щодо предикторів прогресування (5–7, 10, 12, 14). Когортне дослідження REVEAL-ВГВ, зокрема, – велике популяційне проспективне когортне дослідження з 23 820 учасниками віком 30–65 років, включених в період 1991–1992 рр. з семи міст Тайваня, представило найбільш повні докази, засновані на якісних даних стосовно результатів ГЦК, важливих для пацієнта, а саме: цирозу печінки і летальності від хвороби печінки; їх зв'язок зі статтю, віком, рівнями ДНК ВГВ, АЛТ, пороговими значеннями, HBeAg-позитивністю, сімейним анамнезом і комбінацією цих змінних (8–10, 12, 13, 15).

Щодо ГЦК когорти REVEAL-ВГВ забезпечує послідовні докази значно підвищеного ризику розвитку ГЦК, пов'язаного з наступними факторами: чоловіча стать, вік старше 40 років, базові рівні ДНК ВГВ >10 000 копій/мл (>2 000 МО/мл), вихідний рівень АЛТ >45 МО/л, HBeAg-позитивність, ГЦК в сімейному анамнезі, а також комбінації цих факторів (таблиця 5.1). Послідовне і лінійне збільшення нових випадків ГЦК з вихідними рівнями ДНК ВГВ >10 000 копій/мл (>2 000 МО/мл) також спостерігається у HBeAg-негативних осіб, незалежно від наявності цирозу або рівнів АЛТ (8, 12). П'ять з 11 інших проспективних когортних досліджень представили додаткові дані важливих для пацієнта результатів (16, 21, 23–25) і показали стабільно підвищений ризик результатів, пов'язаних з печінкою, з чоловічою статтю, більшим віком і підвищеними рівнями ДНК ВГВ.

Результати цирозу/задавленого фіброзу: рівні ДНК ВГВ, які не перевищують 20 000 МО/мл (тобто 100 000 копій/мл) у осіб зі стійко нормальним рівнем АЛТ асоціювалися з низькою імовірністю задавленого фіброзу в проспективному популяційному дослідженні з Аляски (5, 14) і Європи (44). Навпаки, рівень ДНК ВГВ >200 000 МО/мл (тобто 1 млн копій/мл) був значною мірою пов'язаний з гістологічно більш пізніми стадіями хвороби печінки порівняно з <2 000 МО/мл. Порогові значення 2 000–20 000 і 20 000–200 000 МО/мл суттєво не асоціювалися з тяжким фіброзом (44). Когортне дослідження з Тайваню (24) також показало, що стійко нормальні рівні АЛТ асоціювалися з хорошим довгостроковим прогнозом і, навпаки, аномальні рівні АЛТ, щонайменше в два рази вище ВМН під час спостереження з підвищеним ризиком розвитку цирозу.

На основі систематичного огляду (див. Web Додаток 2: SR5b) осіб в різні фази ХГВ: *Серед HBeAg-позитивних осіб^z:* вік старше 40 років і АЛТ вище в 5 разів ВМН (порівняно з менш ніж в 2 рази ВМН) були значними незалежними прогностичними факторами

^z Фаза високої реплікації інфекції на ранній стадії серед осіб інфікованих при народженні або в ранньому дитинстві.

майбутньої реактивації [(у тих, хто зазнав сероконверсії – з HBeAg-позитивного статусу до появи антитіл до HBeAg (анти-HBe)] в одному дослідженні (17). Серед HBeAg-негативних неактивних носіїв^{aa} (18, 20–23, 25): рівні ДНК ВГВ вище порога в діапазоні від 4 200 до 20 000 МО/л були значними незалежними прогностичними факторами майбутнього активного гепатиту; а рівень ДНК ВГВ >20 000 МО/мл вказував на поточний фіброз серед HBeAg-негативних осіб у фазі уникання з-під імунного нагляду^{bb} (23, 38–40). Були суперечливі або невідповідні дані щодо порогових значень АЛТ і віку.

Таблиця 5.1 Когорта REVEAL-ВГВ: захворюваність на гепатоцелюлярну карциному (ГЦК) на 11,4 році відповідно до рівня ДНК ВГВ, статусу HBeAg та рівня АЛТ увключенні в дослідження (8)

Характеристики учасників	Частота ГЦК (×100 000 людино-років)	Скоригований ВР (95% ДІ)
Стать		
Жінки	178	Референтне значення
Чоловіки	530	3,0 (2,0–4,5)
Вік (роки)		
30–39	111	Референтне 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)
Базові рівні ДНК ВГВ (копії/мл)^{cc}		
<300	108	Референтне значення ^{dd}
300–9 999	111	Не значущє
10 000–99 999	297	2,7 (1,3–5,6)
100 000–999 999	962	8,9 (4,6–17,5)
>1 000 000	1 152	10,7 (5,7–20,1)
Базові рівні АЛТ од/л		
<45	337	Референтне значення
>45	1 342	4,1 (2,8–6,0)
HBeAg серостатус		
HBeAg-негативні	264	Референтне значення
HBeAg-позитивні	1 130	4,3 (3,2–5,9)

ВР – відносний ризик, ДІ – довірчий інтервал.

В цілому, докази з популяційних досліджень були оцінені як помірної або високої якості щодо результатів летальності та ГЦК і низької якості щодо цирозу або фіброзу печінки (в основному через неточності в результаті невеликої кількості подій та використання клінічних критеріїв та/або УЗД без біопсії печінки, які мають високу специфічність і низьку чутливість у виявленні цирозу). Якість доказів з інших досліджень коливалася від низької до помірної. Є застереження щодо узагальнення доказів. Не було ніяких доказів щодо когорт Африки південніше від Сахари чи Латинської Америки, а дані з дослідження REVEAL не можуть застосовуватися до тих, у кого інфекції ВГВ отримані у

^{aa} Фаза низької реплікації при ХГВ, що характеризується HBeAg-негативністю, анти-HBe-позитивністю, нормальним рівнем АЛТ і концентрацією ДНК ВГВ нижче 2000 МО/мл.

^{bb} HBeAg-негативна, але анти-HBe-позитивна хвороба зрізними рівнями реплікації ВГВ і різним ураженням печінки.

^{cc} 1 МО/мл=5,3 копії/мл; 2 000 МО/мл=10 000 копій/мл; 20 000 МО/мл =100 000 копій/мл; 200 000 МО/мл =1 000 000 копій/мл;

^{dd} Кумулятивна відсоткова частота нових випадків ГЦК на 11,4 році відповідно до рівня ДНК ВГВ: <300 копій/мл (такий рівень, що не виявляється тест-системами) – 1,3%; 300–9 999 копій/мл – 1,37%; 10 000–99 999 копій/мл – 3,57%; 100 000–999 999 копій/мл – 12,17%; >1 000 000 копій/мл – 14,89%.

дорослому віці <30 або >65 років і у інфікованих ВГВ генотипів не-В або С. Також не було досліджень серед вагітних жінок, дітей і підлітків з ХГВ.

Коінфекції ВГВ/ВІЛ

Є обмежені дані щодо результатів у осіб з ВГВ/ВІЛ-коінфекцією на основі одного ретроспективного когортного дослідження (45); більшість пацієнтів отримували АРТ. Базові CD4+ нижче 200 клітин/мм³, підвищений початковий рівень АЛТ чи впродовж спостереження; загальний час з таким рівнем РНК ВІЛ, що виявляється тест-системами, асоціювався з підвищеним ризиком прогресування хвороби печінки. Докази були оцінені як низької якості в основному за рахунок ретроспективного дизайну дослідження.

Користь лікування осіб з прогресуючою хворобою печінки

Подальший систематичний огляд (див. Web Додаток 2: SR5c) розглянув чотири дослідження, які вивчали вплив лікування осіб з прогресуючою хворобою печінки (компенсований, декомпенсований цироз і різні ступені фіброзу) (46–49). Було 55% зниження декомпенсації печінки і ризику розвитку ГЦК при тривалій терапії ламівудином (46). В обсерваційному когортному дослідженні пацієнти, які отримували ентекавір, мали 50–70% зниження ризику всіх клінічних результатів, в тому числі ГЦК, летальності через хворобу печінки і від інших причин, порівняно з історичною когортою нелікованих осіб з цирозом (48). У відкритому дослідженні тенофовіру було помітне збільшення від базового рівня до 5-ти років пропорції осіб з легким або без некрозаплення (від 8% до 80%) і без фіброзу або легкого фіброзу (39% до 63%) серед тих, хто мав біопсію на початку і через п'ять років (47). В цілому, є докази від помірної до низької якості на користь протівірусної терапії у хворих з компенсованим або декомпенсованим цирозом печінки.

5.3. Обґрунтування рекомендацій

Баланс користі і шкоди

ГРН оцінила загальну користь і шкоду від початку протівірусної терапії на різних стадіях гепатиту, баланс між потенційною користю щодо клінічних результатів з вимогою довготривалого дотримання терапії АН і потенційними ризиками розвитку медикаментозної резистентності і токсичності. Група з розробки настанови розглянула пріоритетність термінового початку протівірусної терапії у тих, у кого загрозна для життя хвороба печінки (декомпенсований цироз печінки) і компенсований цироз визначені або клінічно, або за допомогою НІТ (оцінка APRI на основі одного високого порогового значення >2 для цирозу у дорослих), незалежно від АЛТ або рівнів ДНК ВГВ. Було кілька причин для цієї рекомендації.

1. Ці люди мають набагато вищий ризик розвитку небезпечних для життя ускладнень, пов'язаних із хворобою печінки [смерть, гостра печінкова недостатність, загострення (тобто підвищення АЛТ з жовтяницею та/або коагулопатія)/реактивація і ГЦК], ніж особи без цирозу, тому повинні отримувати лікування, щоб запобігти подальшим клінічним подіям і стабілізувати хворобу, навіть якщо рівень ДНК ВГВ низький або такий, що неможливо визначити тест-системами.
2. Існує доказ того, що протівірусна терапія може вдвічі зменшити прогресування хвороби (у тому числі декомпенсацію печінки, ГЦК або смерть, пов'язану з хворобою печінки), а також може призвести до регресії фіброзу і цирозу протягом тривалого часу. Таким чином, цільове лікування осіб з цирозом печінки також буде ефективним щодо використання ресурсів.
3. Лікування АН може бути безпечним навіть у осіб з декомпенсованим цирозом печінки.
4. В умовах, коли пересадка печінки є варіантом, супресія ДНК ВГВ також зменшує ризик рецидиву ВГВ після трансплантації печінки.

Вибір порогових значень ДНК ВГВ, АЛТ і віку: У осіб без прогресування до цирозу (APRI оцінка ≤ 2 у дорослих) ГРН рекомендує цільове лікування осіб з найвищим ризиком

прогресування хвороби на основі виявлення аномальних стійких рівнів АЛТ і рівнів ДНК ВГВ $>20\,000$ МО/мл, особливо у осіб віком понад 30 років, незалежно від статусу HBeAg. Рекомендовані порогові значення були отримані від послідовних доказів з великих популяційних когортних досліджень, які показали, що особи віком старше 30 років з постійно аномальними рівнями АЛТ^{ee} і доказами триваючої реплікації ВГВ (на основі рівня ДНК ВГВ $>20\,000$ МО/мл) мають вищий ризик розвитку ГЦК і цирозу печінки. Проте, ГРН визнала невизначеність щодо специфічних вікових порогів, рівнів ДНК ВГВ та АЛТ в сироватці для виявлення значного фіброзу та/або некрозапалення. Рівень АЛТ вважається аномальним або нормальним відповідно до місцевих лабораторних референтних діапазонів, але критерії порогових значень нормальних рівнів АЛТ були знижені (<30 Од/л для чоловіків і <19 Од/л для жінок) на основі досліджень, які показали, що особи з ХГВ і фіброзом і запаленням при біопсії печінки, мали рівні АЛТ в межах нормального діапазону (1). Докази щодо віку, як предиктора прогресування хвороби, також суперечливі. Був використаний поріг >30 років, оскільки враховано, що більшість предствлених доказів (підтримуючи вищий віковий поріг >40 років) були отримані з популяцій Азії і Європи і ризиком розвитку ГЦК в молодшому віці в Африканських країнах на південь від Сахари, де є значний тягар ХГВ. Віковий поріг 30 років не є категоричним і деякі особи віком 30 років з ХГВ або менше будуть відповідати критеріям щодо противірусної терапії зі стійко аномальним рівнем АЛТ і ДНК ВГВ $>20\,000$ МО/мл. Іноді позапечінкові прояви ВГВ, в тому числі гломерулонефриту або васкуліту можуть бути показанням для лікування.

Лікування не рекомендується особам з мінімальним ураженням печінки або фіброзом і при низькому ризику розвитку цирозу і ГЦК на основі стійко нормальних рівнів АЛТ і низького рівня ДНК ВГВ ($<2\,000$ МО/мл) і оцінкою APRI ≤ 2 , оскільки потенційна шкода довготривалої противірусної терапії переважає користь. Довготривалий моніторинг цих осіб важливий і далі обговорюється в главі 9.1.

В умовах, коли аналіз ДНК ВГВ недоступний: ГРН визнала, що важко визначити цироз або помірний фіброз у людей, які не мають характерних клінічних ознак хронічної хвороби печінки та її ускладнень. Дуже обмежений доступ до вимірювання рівня ДНК ВГВ або здатність діагностувати фіброз в КНСД означає, що рішення про початок терапії повинно ґрунтуватися на клінічних ознаках, використанні НІТ і на сироваткових рівнях АЛТ. В цих умовах рішення про лікування буде неточним і може призвести або до затримки початку лікування осіб з прогресуючою хворобою печінки з можливим погіршенням хвороби, або до передчасного початку лікування у інших. Визнано, що НІТ, в тому числі APRI та транзиторна еластографія мають низьке ППЗ у виявленні осіб з цирозом і виявляють менше 50% пацієнтів з цирозом. ГРН визнала, що в умовах, де тестування на ДНК ВГВ недоступне, є потреба в простих критеріях щодо того, кого лікувати, а кого не лікувати серед тих у кого немає доказів цирозу (на основі клінічних критеріїв або оцінки APRI >2 у дорослих).

В цілому, була дуже обмежена доказова база, щоб представити рекомендації за відсутності рівнів ДНК ВГВ і тому дві умовних рекомендації були зроблені на основі думки експертів. По-перше, лікування має розпочинатися у людей зі стійко аномальними рівнями АЛТ (незалежно від статусу HBeAg), але де були виключені інші поширені причини аномальних рівнів АЛТ, такі як порушення толерантності до глюкози, дисліпідемія та жирова хвороба печінки. Навпаки, лікування не рекомендується у HBeAg-негативних осіб без цирозу віком до 30 років з нормальним рівнем АЛТ. Було визнано, що існує кілька інших категорій осіб з ХГВ, які не відповідають критеріям починати чи не починати лікування, які також потребують постійного контролю і спостереження. Ніяких конкретних рекомендацій щодо показань до лікування у дітей і оцінок APRI не було оцінено у дітей.

^{ee} АЛТ коливатися в осіб з ХГВ і вимагає поздовжнього моніторингу для визначення тенденція. Верхні межі для нормального АЛТ були визначені як <30 Од/л для чоловіків і <19 Од/л для жінок, хоча повинні застосовуватися місцеві лабораторні діапазони норми. Персистуючі ненормальні або нормальні значення можуть бути визначена як три значення АЛТ вище або нижче верхньої межі норми, зроблені в довільних інтервалах впродовж 6–12 місяців або заздалегідь визначені інтервали впродовж 12-місячного періоду.

Ці рекомендації узгоджуються з існуючими рекомендаціями щодо ведення осіб з ВГВ/ВІЛ-коінфекцією у консолідованій настанові ВООЗ 2013 року з АРТ (50): забезпечення АРТ всіх осіб з ознаками тяжкої хвороби печінки, незалежно від кількості лімфоцитів CD4; починати АРТ у тих, у кого CD4 <500 клітин/мм³, незалежно від стадії хвороби печінки. Ця настанова буде оновлена в 2015 році.

Значення та переваги

Антивірусна терапія є ефективною і, як правило, безпечною; може безпечно призначатися особам з цирозом або з пізніми стадіями хвороби печінки. Базова оцінка і тривалий моніторинг ниркової дисфункції у осіб на противірусних препаратах (тенофовір або ентекавір) обговорюється в главі 9.2.

Аналіз ресурсів

Орієнтування на противірусну терапію у осіб з цирозом печінки або з високим ризиком розвитку цирозу є найбільш економічно ефективним щодо використання ресурсів. Початкова оцінка повинна включати оцінку стадії хвороби печінки на основі НІТ, наприклад, APRI і ступеня некрозапалення печінки на основі ферментів печінки і вимірів ДНК ВГВ, а також наявності коінфекції ВГД, ВГС і ВІЛ. Можливість оцінити всі ці предиктори прогресування хвороби і особливо рівня ДНК ВГВ дуже обмежена в КНСД. Виміри, які зазвичай доступні в умовах обмежених ресурсів – це АСТ і тромбоцити (для розрахунку бала APRI). Серостатус HBeAg і рівні ДНК ВГВ набагато менш доступні. Визнано також, що НІТ, в тому числі APRI і транзиторна еластографія має низьке ППЗ для виявлення осіб з цирозом і не може визначити важливі некрозапальні зміни.

В цілому, щорічні витрати на лікування генеричним тенофовіром є відносно низькими, хоча в КНСД існує діапазон цін (див главу 12). Тривале лікування тенофовіром (або ентекавіром) також потребує клінічної та лабораторної інфраструктури для моніторингу відповіді на лікування з рівнями АЛТ і, де це можливо, рівнями ДНК ВГВ, а також ниркової токсичності. Доступ до тестування ДНК ВГВ в даний час дуже обмежений в більшості КНСД і є головною перешкодою на шляху ефективного ведення пацієнтів з ХГВ в цих умовах. (див. також глави 9.1 і 9.2).

Прогалини досліджень

- Провести поздовжні когортні дослідження, особливо в Африці на південь від Сахари, а також недостатньо досліджених популяцій, таких як діти, молоді люди і вагітні жінки з ХГВ, щоб визначити прогностичні критерії та ознаки для початку або відстрочки лікування.
- Провести поздовжні дослідження з метою подальшої оцінки різних порогових значень аномальних рівнів АЛТ в різних умовах і популяціях, а також визначити прогностичне значення стійко нормальних рівнів АЛТ, незважаючи на високі рівні ДНК ВГВ у осіб з ХГВ в Африці на південь від Сахари та в Азії.
- Провести порівняльні дослідження для оцінки абсолютної і відносної користі противірусної терапії у осіб з різними вихідними рівнями ДНК ВГВ в когортних дослідженнях з тривалим терміном спостереження.
- Оцінити довгострокові результати (хворобливості та летальності) у осіб з ВГВ/ВІЛ коінфекцією і вплив АРТ при різних рівнях CD4 клітин.

6. РЕКОМЕНДАЦІЇ: ПЕРША ЛІНІЯ ПРОТИВІРУСНОГО ЛІКУВАННЯ ХГВ

Рекомендації

- У всіх дорослих, підлітків і дітей віком 12 років або старше, яким показана противірусна терапія, рекомендуються аналоги нуклеозидів (АН), які мають високий бар'єр медикаментозної резистентності (тенофовір або ентекавір). Ентекавір рекомендується дітям віком 2–11 років. *(Сильна рекомендація, середня якість доказів)*

- АН з низьким бар'єром резистентності (ламівудин, адефовір або тельбівудин) можуть призвести до лікарської резистентності і не рекомендуються. *(Сильна рекомендація, середня якість доказів)*

Існуючі рекомендації для осіб з ВГВ/ВІЛ коінфекцією¹:

- У дорослих, підлітків і дітей віком 3-х років і старше з ВГВ/ВІЛ коінфекцією тенофовір+ламівудин (або емтрицитабін) +ефавіренз(ц) як комбінація з фіксованою дозою рекомендується в якості кращого варіанта, щоб почати АРТ. *(Сильна рекомендація, середня якість доказів)*

¹ Консолідована настанова з застосуванням антиретровірусних препаратів для лікування і профілактики ВІЛ-інфекції: рекомендації для підходу громадської охорони здоров'я. Женева, Швейцарія: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2013. Ця настанова буде оновлена в 2015 році.

Коментар робочої групи: в Україні станом на 02.10.2015 року тенофовір дизопроксил (АТС-код: J05AF07), тельбівудин (АТС-код: J05AF11), препарати з фіксованою комбінацією тенофовіру дизопроксилу + емтрицитабіну + ефавіренз(ц)у (АТС-код: J05AR06) у відповідності з інструкціями до застосування лікарських засобів не показані для лікування дітей; адефовіру дизопроксил (АТС-код: J05AF08), емтрицитабін (АТС-код: J05AF09), ентекавір (АТС-код: J05AF10), препарати з фіксованою комбінацією тенофовіру дизопроксилу + ламівудину + ефавіренз(ц)у (АТС-код: J05AR11) не зареєстровані.

Вставка 6.1 Ключові моменти в консультуванні та підготовці пацієнта до початку лікування

Дивіться також главу 5, Вставку 5.1: Ключові моменти в первинній оцінці осіб з ХГВ перед лікуванням.

Підготовка до початку лікування: пацієнтів слід проконсультувати щодо показань до лікування, в тому числі можливу користь і побічні ефекти, готовність до довготривалого лікування і необхідність візитів до лікаря для подальшого моніторингу під час і поза лікуванням; важливість повного дотримання лікування, щоб воно було ефективними і був менший ризик медикаментозної резистентності і фінансових наслідків.

Примітка: при використанні АН з високим бар'єром до резистентності проводити генотипування ВГВ і тестування резистентності не потрібне.

Вимірювання вихідної ниркової функції^{ff} і оцінку вихідного ризику дисфункції^{gg} нирок слід розглядати у всіх осіб до початку противірусного лікування *(див. главу 9.2).*

^{ff} Вимірювання вихідної ниркової функції включає: рівні креатиніну в сироватці крові, і розрахунок розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ), використовуючи формулу Кокрофт-Голта або модифікацію дієти при хворобах нирок (MDRD). Онлайн калькулятор доступний на <http://nephron.com/cgi-bin/CGSI.cgi>. Для дітей може бути використана формула Шварца або аналогічна формула: <http://nephron.com/bedsidepedsnic.cgi>.

Формула Кокрофт-Голта = (140 – вік) × (вага в кг) × 0,85 (якщо жінка) / (72 × креатинін в мг%).

Формула MDRD =ШКФ = 175 × креатинін сироватки^{-1.154} × вік^{-0.203} × 1,212 (якщо пацієнт чорношкірий) × 0,742 (якщо жінка). Оцінка ШКФ на основі цих формул може недооцінювати ступінь ниркової дисфункції, якщо м'язова маса менше від вікових і статевих стандартів, як це часто буває у ВІЛ-інфікованих осіб (1).

^{gg} Фактори, пов'язані з високим ризиком ниркової дисфункції включають: декомпенсований цироз печінки, кліренс креатиніну <50 мл/хв, похилий вік, індекс маси тіла (ІМТ) <18,5 кг/м² (або маса тіла <50 кг), погано контрольована гіпертензія, протеїнурія, неконтрольований діабет, активний гломерулонефрит, супутнє застосування нефротоксичних ліків або збільшення інгібітора протеази для ВІЛ, і трансплантація солідних органів.

6.1. Передумови

За останні три десятиліття результати лікування ХГВ покращилися – спочатку ІФН-альфа, а зараз АН (2) (див. главу 3.8 і таблицю 3.2). В даний час, сім протівірусних засобів (шість АН – ламівудин, адефовір, ентекавір, тельбівудин, тенофовір, емтрицитабін, а також стандартні і два пегільованих ІФН були затверджені і широко ліцензовані для лікування ХГВ. Хоча всі АН діють на полімеразу ВГВ, на додаток до їх фармакокінетики відрізняється їх механізм дії, інгібіторна потужність і резистентність. Широке поширення застосування АН з низьким генетичним бар'єром до резистентності, таких як ламівудин, призвело до високих показників резистентності у тих, хто отримував лікування ХГВ.

Метою протівірусної терапії ХГВ є зменшення (або реверс) некрозапальних змін і фіброзу печінки, які призводять до прогресування хвороби печінки, цирозу печінки, декомпенсованого цирозу і печінкової недостатності, ГЦК та смерті. Проте, є обмежені докази клінічних досліджень щодо впливу протівірусної терапії на ці клінічні результати. Тому для оцінки ефективності використовувалися сурогатні дані довгострокових результатів лікування. Вони включають біохімічні показники (нормалізація АЛТ як сурогатний показник полегшення некрозапалення печінки) та вірусологічні маркери (зниження ДНК ВГВ до рівня, що не визначається тест-системами, втратою HBeAg і появою анти-HBe або, рідко, за втратою HBsAg і появою анти-HBs).

Хоча АН є сильними інгібіторами реплікації ДНК ВГВ, вони не призводять до одужання, бо протівірусна терапія не може усунути форму ковалентнобезперервної кільцевої ДНК в ядрі, яка є зразком для транскрипції вірусної РНК. Таким чином, в даний час довгострокова перспектива (потенційно довічна) терапії АН потрібна для більшості осіб. Хоча існують деякі переваги ІФН-терапії, такі як обмежена тривалість лікування і, можливо, більш висока швидкість втрати HBsAg, вона є менш можлива в умовах з обмеженими ресурсами, оскільки потребує введення шляхом ін'єкції, це дорого коштує, незручно у використанні, гірше переноситься і вимагає ретельного моніторингу. Отже, ІФН не розглядається як варіант лікування в цій настанові. ІФН також не може застосовуватися у немовлят до 1-го року і у вагітних жінок.

6.2. Резюме доказів

Питання: Метою огляду доказів (див. Web Додаток 2: SRs6a, 6b, 6c і 6d) було оцінити ефективність лікування сильними АН з високим бар'єром резистентності (тенофовір, ентекавір) порівняно з АН з більш низькими бар'єрами резистентності (ламівудин, адефовір і тельбівудин) у HBeAg-позитивних і HBeAg-негативних дорослих з ХГВ, які не отримували нуклеозиди. Основними результатами були нормалізація рівнів АЛТ, стійко невизначувані рівні ДНК ВГВ, сероконверсія щодо HBeAg, втрата HBsAg, реверс стадії фіброзу, зниження летальності та серйозних негативних ефектів і розвиток резистентності до протівірусних препаратів.

ІФН і ПЕГ-ІФН були виключені з розгляду в цій настанові, оскільки вони менш доступні для застосування в умовах обмежених ресурсів. Крім того, ІФН не може застосовуватись у осіб з декомпенсованим цирозом печінки, вагітністю, хворобами щитовидної залози, у осіб з психічними станами, у тих, хто отримує імуносупресивну терапію з приводу супутніх станів або у дітей віком до 1 року.

Систематичні огляди і мережевий мета-аналіз

Огляд доказів включав сім систематичних оглядів (див Web Додаток 2: SRs6a і 6c) на основі 47 досліджень (англ. trial) і 21-го когортного дослідження; два додаткових рандомізованих дослідження, в яких порівнювали ентекавір з адефовіром (3), ентекавір з ламівудином (4), ентекавір з ламівудином плюс адефовіром (5); тенофовір з адефовіром (6). Були також два систематичні огляди досліджень серед пацієнтів з декомпенсованим цирозом, які порівнювали ентекавір з ламівудином (7) або з ламівудином плюс адефовіром (8), а також 12 досліджень з довгостроковою ефективністю та безпеки ентекавіру або тенофовіру (9–19). Був один систематичний огляд 23 досліджень застосування тенофовіру у

осіб з ВГВ/ВІЛ (20) і одне опубліковане дослідження, проведене серед дітей та/або підлітків (21).

Оскільки тенофовір і ентекавір не порівнювали безпосередньо в РКД, був проведений мережевий мета-аналіз (ММА) (*Web Додаток 2: SR6b*) для того, щоб безпосередньо порівняти і оцінити відносну ефективність та ранжувати різні схеми противірусного лікування, засновані на іншому систематичному огляді всіх РКД та інших відповідних даних (як непрямих, так і прямих порівнянь моно і комбінованої терапії) (6, 22–54), використаних при розробці настанови NICE з ХГВ (55).

Порівняльні дослідження ентекавіру і тенофовіру (ентекавір проти адефовіру або ламівудину, або ламівудин + адефовір; тенофовір проти адефовіру): систематичний огляд ефективності ентекавіру проти адефовіру (3) і порівняння ентекавіру з ламівудином (4) показав, що високий відсоток осіб, які отримували ентекавір досягли таких рівнів ДНК ВГВ, що не визначаються тест-системами, покращення гістології печінки (*середня якість доказів*) і нормалізували сироваткові рівні АЛТ (*низька якість доказів*) на 48 і 72 тижнях спостереження. Подальший систематичний огляд (5), який порівнював ентекавір з ламівудином плюс адефовір, не показав ніяких відмінностей у цих результатах на 96 тижні, але ентекавір збільшив імовірність втрати HBeAg і появи анти- HBeAg (ВР 2,83; 95% ДІ 1,27–6,33). Одне дослідження у HBeAg-позитивних осіб (6) показало значний вплив тенофовіру (порівняно з адефовіром) на супресію ДНК ВГВ (<400 копій/мл) [ВР 5,71; 95% ДІ 3,35–9,73 (73,8% проти 12,8%)] і нормалізацію рівня АЛТ (ВР 1,25; 95% ДІ 1,01–1,55) на 48 тижні. У відкритому несліпому спостереженні цього дослідження і у тих, у кого робили біопсію на початку і на 5-му році, була регресія фіброзу у 51%; 76% осіб з цирозом печінки на початку вже не мали цирозу.

Мережевий мета-аналіз: для мережевого мета-аналізу (ММА) (*див. Web Додаток 2: SR6c*) всього було включено 21 РКД з 5 073 HBeAg-позитивними особами, які не отримували нуклеозиди і 16 досліджень, що включають 2 604 HBeAg-негативних осіб, які не отримували нуклеозиди. На підставі наявних доказів РКД ММА показав, що особи, які отримували тенофовір моно, мали високу імовірність досягнення такого рівня ДНК ВГВ, що не визначається тест-системами в кінці 1-го року лікування. Цей результат спостерігався як у HBeAg-позитивних (94,1%, 95% ДІ: 74,7–98,9%), так і HBeAg-негативних осіб (97,6%; 95% ДІ: 56,7–99,9%). У осіб, які отримували ентекавір, він був 64,5% (95% ДІ: 49,1–80,5%) у HBeAg-позитивних і 91,9% (95% ДІ: 87,3–95,1%) у HBeAg-негативних осіб відповідно. Всі інші противірусні схеми лікування показали дуже низьку імовірність досягнення цього результату. Якість прямих доказів була оцінена від високої до дуже низької на основі контрольного списку Технічного відділу NICE для оцінки ММА.

Вплив при декомпенсованому цирозі печінки (див. Web Додаток 2: SR6c): Ефективність ентекавіру була продемонстрована у дорослих осіб з декомпенсованим цирозом печінки, які не отримували нуклеозиди, на основі систематичного огляду 13 досліджень ентекавіру порівняно з ламівудином (7) і 7 досліджень ентекавіру порівняно з ламівудином та адефовіром (8). Ентекавір значно покращив бали задавненої хвороби печінки в обох оглядах (7, 8), а також інші результати, в тому числі рівні ДНК ВГВ, що не визначаються тест-системами, сероконверсію щодо HBeAg і медикаментозну резистентність (ВР 0,10; 95% ДІ 0,04–0,24) порівняно з ламівудином (7), але не при порівнянні з ламівудином плюс адефовір (8). Щодо летальності не було ніякої різниці. Якість доказів для цих досліджень була від низької до помірної. Докази з тенофовіру очікуються.

Довготривала ефективність ентекавіру і тенофовіру: оцінка довготривалої (через 3 та/або 5 років) ефективності ентекавіру і тенофовіру у дорослих, які не отримували нуклеозиди, заснована на семи дослідженнях ентекавіру (10–15, 56, 57), і п'яти дослідженнях тенофовіру (9, 16–20), які включали дані з трьох довготривалих спостережних досліджень без засліплення (6), які порівнювали тенофовір з адефовіром (18, 19). Через 3 і 5 років лікування ентекавіром або тенофовіром була низька летальність (з ентекавіром: 3% і 3,8%; тенофовіром: 0,7% і 1,4%, відповідно), ГЦК (з ентекавіром: 3,9% і 6,6%; тенофовіром: 1,4% і

2,4% відповідно) і генотипічна резистентність до ентекавіру на 5-му році лікування (0,8–1,2%) (11–13, 15). Результати трьох проспективних досліджень тенофовіру були аналогічні, але більшість учасників цих досліджень не мали цирозу. Довготривалі дані спостережень хворих, які отримували лікування ентекавіром, показали зниження ризику всіх клінічних результатів (ГЦК, летальність через хвороби печінки і летальність від усіх причин) порівняно з особами, які не отримували лікування, особливо з особами з цирозом (57, 58). Якість доказів усіх результатів в цілому оцінюється як низька.

Інші популяції

Тенофовір у осіб з ВГВ/ВІЛ коінфекцією: систематичний огляд 23 проспективних і ретроспективних досліджень (у тому числі 6 РКД) тенофовіру у осіб з ВГВ і ВІЛ-інфекцією (20) показав збільшення пропорції осіб з пригніченим ДНК ВГВ з часом [1 рік, 57,4% (95% ДІ: 53,0–61,7%); 3 роки, 85,6% (95% ДІ: 79,2–90,7%)], що вище у НВеАg-негативних порівняно з НВеАg-позитивними особами (20). Цей огляд був доповнений також існуючими оглядами, проведеними для консолідованої настанови ВООЗ 2013 року з АРТ (59) (*див. главу 7.2*, де показано, що комбінація тенофовіру + ламівудину (або емтрицитабіну) + ефавіренз(ц)у один раз в день показала кращу вірусологічну і кращу відповідь на лікування порівняно з п'ятьма іншими схемами раз або два рази на день.

Дослідження у дітей та підлітків: Мало доказів доступно з двох досліджень. Вони включають плацебо-контрольовані РКД тенофовіру у підлітків, який показав високу вірусологічну відповідь (89%) і нормалізацію АЛТ на 72 тижні лікування і не спостерігалось резистентності (21). Інше плацебо-контрольоване дослідження ентекавіру у дітей досі триває (A1463189 дослідження), але на основі даних, представлених для нового застосування препарату до FDA США, ентекавір кращий, ніж плацебо у зниженні рівня ДНК ВГВ до <50 МО/мл, викликаючи сероконверсію НВеАg (24% проти 2%) і нормалізацію рівнів АЛТ (67% проти 27%) на 48 тижні.

6.3. Обґрунтування рекомендацій

Баланс користі і шкоди щодо застосування тенофовіру або ентекавіру

Мета противірусної терапії ХГВ – це зниження хворобливості та летальності у зв'язку з прогресуючою хворобою печінки. ГРН настійно рекомендує застосування противірусних препаратів з високим бар'єром резистентності (тенофовіру або ентекавіру) в якості пріоритетів лікування першої лінії, щоб уникнути шкідливих ефектів медикаментозної резистентності (Таблиця 6.1а) з кількох причин:

1. Тенофовір і ентекавір є потужними інгібіторами реплікації вірусу гепатиту В і на основі даних систематичних оглядів і ММА, які є найбільш ефективними противірусними засобами для досягнення таких рівнів ДНК ВГВ, що не визначаються тест-системами, і нормалізації рівнів АЛТ у НВеАg-позитивних та НВеАg-негативних осіб з ХГВ, які не отримували нуклеозиди (і у осіб з ВГВ/ВІЛ-коінфекцією) (у порівнянні з ламівудином або адефовіром).
2. Також було зареєстровано гістологічне покращення фіброзу печінки. Хоча ці короткострокові результати ще не переведені у різницю в летальності у клінічних дослідженнях, ГРН вважає, що ефективна і міцна супресія реплікації ДНК ВГВ може розглядатися як первинна кінцева точка і сурогатний маркер відповіді на лікування (*див. главу 8*). Окрім того, хоча сероконверсія щодо НВеАg (у НВеАg-позитивних осіб) відбувається у меншості випадків (10–15% на рік) і втрата НВеАg зустрічається рідко, навіть з сильними інгібіторами реплікації ВГВ, пролонгована супресія ДНК ВГВ може знизити прогресування хвороби, хоча величина цього ефекту залишається невизначеною. АН можуть також поліпшити клінічні результати у осіб з декомпенсованою хворобою печінки.
3. Ці препарати мають високий генетичний бар'єр резистентності і дуже низькі показники спостережуваної медикаментозної резистентності впродовж тривалого (5 років) спостереження (на відміну від високих показників з ламівудином та іншими

препаратами з низьким бар'єром резистентності. Проте, резистентність до ентекавіру часто зустрічається у осіб з резистентністю до ламівудину.

4. Серйозною проблемою довготривалої терапії АН є вибір резистентних до ліків мутацій, зокрема з ламівудином, адефовіром і телбівудином – АН, які мають низький генетичний бар'єр резистентності. Акумуляція кількох мутацій знижує ефективність препарату, що призводить до перехресної резистентності, яка обмежує майбутні можливості для лікування. Ламівудин призводить до високих показників резистентних мутацій до 70–80% з щорічною частотою приблизно 20% (44, 60, 61). Особи з гепатитом В, резистентним до множинних лікарських засобів, можуть отримувати послідовну монотерапію, тобто послідовне застосування ламівудину, адефовіру і ентекавіру. Амінокислотні заміни в полімеразі ДНК ВГВ, які асоціюються з резистентністю, не повідомляються стосовно тенофовіру; прориви були віднесені до недотримання лікування. В результаті дуже низькі показники резистентності були зареєстровані з застосуванням тенофовіру та ентекавіру. Проте, резистентність до ентекавіру часто зустрічається у осіб з резистентністю до ламівудину, що обмежує його застосування в Азії, де застосування ламівудину було широко поширене.
5. Зручність введення (один раз на день перорально), низький рівень побічних реакцій і мінімальна потреба у моніторингу токсичності тенофовіру та ентекавіру сприяють їх доступності в КНСД (див. також главу 9.2). При застосуванні АН з високим бар'єром резистентності тестування резистентності ВГВ не потрібне.
6. Було показано, що тенофовір і ентекавір ефективні у дітей, хоча противірусне лікування показане лише для невеликої кількості дітей. Тенофовір ліцензований для застосування у дітей віком 12 років або старше, ентекавір у дітей старше 2-х років (див. таблицю 6.1 б).
7. Застосування тенофовіру також показує хороший потенціал для гармонізації лікування у різних популяціях, оскільки тенофовір + ламівудин (або емтрицитабін) є кращим нуклеозидним інгібітором зворотної транскриптази (НІЗТ) основою для осіб з ВІЛ та ВГВ-коінфекцією, а також може застосовуватися у осіб з туберкульозом та вагітних жінок.

Серед ВГВ/ВІЛ-інфікованих осіб (див також главу 11.2): у консолідованій настанові ВООЗ 2013 року з АРТ (59) рекомендується спрощена схема тенофовіру + ламівудину (або емтрицитабіну) + ефавіренз(ц)у як пріоритетної схеми у всіх ВІЛ-інфікованих дорослих, включаючи вагітних жінок і дорослих з туберкульозом (ТБ) і ВГВ коінфекцією з наступних причин:

- ця схема має кращу вірусологічну відповідь порівняно з іншими схемами один раз або два рази на день;
- немає підвищеного ризику вроджених дефектів з ефавіренз(ц)ем порівняно з іншими препаратами для АРТ, що застосовуються на першому триместрі вагітності;
- ця схема може включати прийом однієї таблетки, як комбінації фіксованої дози, один раз на день;
- схема також пропонує хороший потенціал для гармонізації лікування різних популяцій, оскільки тенофовір + ламівудин (або емтрицитабін) є кращим основним нуклеозидним інгібітором зворотної транскриптази (НІЗТ) для осіб з ВІЛ та ВГВ-коінфекцією, а також може застосовуватися у осіб з туберкульозом та вагітних жінок. Ефавіренз(ц) є кращим ненуклеозидним інгібітором зворотної транскриптази (НІЗТ) з ВГВ/ВІЛ коінфекцією, оскільки має менший ризик гепатотоксичності порівняно з невірапіном.

Баланс переваг і недоліків для використання АН проти ІФН

Основною перевагою АН над ІФН (який не розглядався в цій настанові) є зручність дозування (один раз на день перорально), переносимість і доступність. Недоліки АН в тому, що вони потребують довічної терапії у більшості осіб і пов'язані з високими сукупними витратами (див. також главу 12) і ризиком медикаментозної резистентності.

ГРН визнала, що можуть бути дуже специфічні обставини, коли може розглядатися застосування ІФН, наприклад, коли доступні методи визначення вірусного навантаження ДНК ВГВ і генотипування, доступний і дешевий ІФН або є коінфекція ВГД, оскільки він дає можливість обмеженого короткого курсу лікування. Проте, необхідно враховувати кілька абсолютних і відносних протипоказань до ІФН, які включають наявність декомпенсованого цирозу і гіперспленізму, хвороби щитовидної залози, аутоімунні хвороби, тяжке ураження коронарних артерій, хворобу трансплантованої нирки, вагітність, судоми та психічні хвороби, одночасний прийом деяких лікарських засобів, ретинопатію, тромбоцитопенію або лейкопенію. ІФН також не може застосовуватися у немовлят до 1-го року.

Значення та переваги

Профіль побічних реакцій, зручність (один раз на день перорально) і мінімальна вимога моніторингу токсичності тенофовіру та ентекавіру сприяють їх широкій доступності для осіб і працівників охорони здоров'я в більшості країн, особливо в КНСД. Вимога тривалого (довічного) лікування у більшості осіб (див. главу 8 і 9.2) являє собою проблему щодо довгострокового дотримання лікування серед пацієнтів і для постійного моніторингу надавачами медичних послуг, особливо при відсутності чіткої користі щодо клінічних результатів і виживаності. Проте, тенофовір ефективно пригнічує реплікацію ВГВ до <15 МО/мл у більшості НВеАг-позитивних і НВеАг-негативних осіб, у тому числі з високим вірусним навантаженням ДНК ВГВ, що зводить до мінімуму необхідність регулярного моніторингу ДНК ВГВ в умовах обмежених ресурсів.

Розгляд ресурсів

В цілому, генеричний тенофовір широко доступний за низькою вартістю в багатьох КНСД, зокрема, в рамках національних програм АРТ, хоча щорічна вартість на людину може варіюватися від \$50 до \$350 США на рік, і до \$500 США в деяких частинах Азії. Витрати в даний час вищі на ентекавір, але він має потенціал виготовлення за набагато нижчу ціну, оскільки він незапатентований і добова доза низька (див. главу 12). Висока вартість тенофовіру і ентекавіру в багатьох ситуаціях є причиною того, що інші препарати, такі як ламівудин продовжують широко застосовуватись, незважаючи на додаткові витрати, понесені у зв'язку з розвитком резистентності до препарату. ГРН також висловила стурбованість з приводу більш обмеженого доступу до тенофовіру осіб без ко-інфекції ВІЛ поза програми АРТ в багатьох країнах. Тенофовір має потенціал більш широкої доступності в КНСД через доступ до пільгових цін через низку механізмів, в тому числі ліцензійні угоди, підписані з Medicines Patent Pool для застосування при ВІЛ (а також при ВГВ).

У осіб на потужних АН з високим бар'єром резистентності з кількома побічними ефектами у вигляді однієї таблетки на день, вимоги до моніторингу та внесок надавачів послуг може бути зведений до мінімуму. Проте, вимірювання вірусного навантаження ДНК ВГВ дороге (від \$100 до \$400 США), і навіть у країнах, де тестування ДНК ВГВ не є рутинним, існує невизначеність щодо мінімальних вимог до моніторингу відповіді на лікування і ниркової токсичності.

Таблиця 6.1.a

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

Препарат	Доза
Тенофовір	300 мг ^{hh} один раз в день
Тенофовір плюс емтрицитабін	Тенофовір 245 мг; емтрицитабіном 200 мг
Ентекавір (дорослі з компенсованою хворобою печінки, які не приймали ламівудин)	0,5 мг один раз на день

^{hh} Тенофовіру дизопроксилу фумарат 300 мг еквівалентний тенофовіру дизопроксилу 245 мг або тенофовіру 136 мг.

Препарат	Доза
Ентекавір (дорослі з декомпенсованою хворобою печінки)	1 мг один раз на день

Тенофовіру алафенаміду фумарат – це оральні біодоступні проліки тенофовіру з меншою нирковою і кістковою токсичністю порівняно тенофовіром.

Таблиця 6.1.в

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

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

Таблиця 6.2

Інші препарати, що застосовуються при лікуванні ХГВ та їх дози у дорослих

Препарат	Доза
Тельбівудин	600 мг один раз на день
Ламівудин	300 мг один раз на день
Адефовір	10 мг один раз на день
Пегільований інтерферон альфа-2a ^{jj}	180 мкг один раз на тиждень ^{kk}
Пегільований інтерферон альфа-2b ^{bb}	0,5 або 1,0 мкг/кг в тиждень

Вставка 6.2 Оцінка до початку протівірусного лікування

Ретельна оцінка та консультування пацієнта має вирішальне значення для успішної протівірусної терапії. Вставка 5.1 розділу 5 містить узагальнені ключові моменти в консультуванні та підготовці перед початком протівірусної терапії. Вони включають: оцінку тяжкості хвороби печінки; рівень вірусної реплікації; наявність супутніх хвороб; профілактичні втручання щодо зменшення передачі іншим ВГВ; консультування зі способу життя; специфічні консультування і підготовку до початку лікування; оцінка факторів ризику дисфункції нирок і вимірювання початкової функції нирок.

Вставка 6.3 Моніторинг дотримання протівірусної терапії

Мета моніторингу дотримання протівірусної терапії має важливе значення для ефективного довготривалого лікування ХГВ. Кожен візит до клініки є можливістю оцінки та підтримки дотримання лікування і може потребувати комбінації підходів, залежно від

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

^{jj} Низка відносних і абсолютних протипоказань до ІФН також існує і включає наявність декомпенсованого цирозу і гіперспленізму, захворювання щитовидної залози, аутоімунних захворювань, тяжких хвороб коронарної артерії, хворобу трансплантованої нирки, вагітність, судоми та психічні хвороби, одночасний прийом деяких лікарських засобів, ретинопатію, тромбоцитопенію або лейкопенію. ІФН також не застосовується у дітей віком до 1-го року.

^{kk} Зниження до 135 мкг, якщо кліренс креатиніну менше 30 мл/хв.

місцевого контексту.

Самозвіт: опитування людей або осіб, які здійснюють догляд про те, скільки доз ліків пропущено впродовж певної кількості днів у минулому або з їх останнього візиту, може допомогти оцінити недотримання. Проте, хоча цей метод зазвичай використовується, люди можуть точно не запам'ятати пропущені дози або можуть не повідомити про пропущені дози. Регулярні консультації щодо важливості запам'ятовування і/або документування доз протівірусних ліків, а також створення клінічного середовища, яке буде сприяти чесній звітності про недотримання, мають вирішальне значення для ефективного оперативного контролю дотримання.

Моніторинг вірусного навантаження: хоча доступ до моніторингу вірусного навантаження ДНК ВГВ є оптимальним способом діагностики та підтвердження невдачі лікування, неефективність лікування часто спричиняється недотриманням антиретровірусної терапії, а також іншими факторами (такими як відсутність ліків або порушення всмоктування). Моніторинг вірусного навантаження дає можливість постачальникам послуг контролювати недотримання в режимі реального часу і, отже, повинен бути доповнений іншими підходами.

Записи про отримання ліків в аптеці забезпечують інформацію про те, коли людина на протівірусній терапії отримували свої препарати. Коли люди отримують ліки в аптеці не регулярно, це може вказувати на недотримання; проте, у багатьох медичних закладах люди можуть отримати свої ліки при отриманні допомоги, незалежно від рівня дотримання. Тому медичні працівники можуть переоцінити дотримання на основі записів аптеки про отримання ліків і, тому повинні поєднати це з іншими інструментами.

Пацієнти на тривалому лікуванні тенофовіром і ентекавіром потребують постійного моніторингу відповіді на лікування і ниркової токсичності. *Дивись главу 9.2.*

Прогалини досліджень

- Оцінити вплив протівірусної терапії ХГВ на хворобливість і летальність, пов'язаних з хворобою печінки і летальність від усіх причин, особливо в КНСД.
- Провести дослідження з лікування та економічної ефективності застосування тенофовіру і ентекавіру у осіб з ХГВ, особливо в Африці на південь від Сахари і також дітей, у яких показано протівірусне лікування.
- Розробити та оцінити протівірусні стратегії для досягнення стійкого кліренсу (одужання) інфекції ВГВ і дозволяють припинити лікування. Вони можуть включати засоби, які націлені безпосередньо на інфіковані клітини, а також нові імунотерапевтичні стратегії, які підвищують ВГВ-специфічну адаптивну імунну відповідь або активують вроджений внутрішньопечінковий імунітет.

7. РЕКОМЕНДАЦІЇ: ДРУГА ЛІНІЯ ПРОТИВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ ДЛЯ УПРАВЛІННЯ НЕЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ

Рекомендації

• У осіб з підтвердженою або підозрюваною противірусною резистентністю^{ll,mm,nn} (тобто історія попередньої експозиції або первинної відсутності відповіді) до ламівудину, ентекавіру, адефовіру^{oo} або телбівудину рекомендується перейти на тенофовір^{pp}. (*Сильна рекомендація, низька якість доказів*).

7.1. Передумови

Головною проблемою довготривалої терапії АН є відбір мутацій медикаментозної резистентності. ВГВ має високий показник реплікації з 10^{10-12} мутаціями, отримуваними щодня. Більш високі показники резистентності спостерігаються у осіб з початково високими рівнями ДНК ВГВ, більшою тривалістю лікування і повільнішим, пов'язаним з лікуванням, зниженням рівнів ДНК ВГВ (1, 2). Деякі мутації, що призводять до медикаментозної резистентності в полімеразі вірусу гепатиту В знижують ефективність до більш ніж одного АН, що призводить до перехресної резистентності до кількох препаратів, що обмежує майбутні варіанти лікування. Це особливий ризик у людей, які послідовно отримують АН з низьким бар'єром резистентності (ламівудин, адефовір і телбівудин) в якості монотерапії (3–8). Якщо вже є мутації, що призводять до лікарської резистентності, вони зберігаються в популяції вірусів і швидко обираються, якщо ті ж самі, або знову вводиться перехресно реактивний противірусний засіб.

Поява резистентності до противірусних засобів зазвичай призводить до збільшення концентрації ДНК ВГВ або відсотку вірусу після початкової відповіді під час лікування, за якою, імовірно, буде слідувати біохімічний прорив з підвищенням рівня АЛТ і, в деяких випадках, спалахом гепатиту і прогресуванням до печінкової декомпенсації (6). Загалом, ведення пацієнтів, які раніше отримували ламівудин, адефовір або телбівудин засновується на встановленій *in vitro* або *in vivo* ефективності потужних АН, тенофовіру і ентекавіру, і знанні закономірностей перехресної резистентності різних АН (1, 7, 8).

З шести затверджених АН (ламівудин, адефовір, ентекавір, телбівудин, тенофовір, емтрицитабін) ламівудин, асоціюється з найвищим рівнем резистентності, ентекавір з дуже низьким рівнем резистентності (за винятком осіб, які раніше отримували ламівудин і адефовір), і в даний час тенофовір з жодним. Широке застосування ламівудину у осіб з ХГВ і

^{ll} Неефективність лікування: може бути первинною чи вторинною.

У закладах з доступом до тестування ДНК ВГВ: первинна неефективність противірусної терапії може бути визначена як неефективність препарату у зниженні рівня ДНК ВГВ на $\geq 1 \log_{10}$ МО/мл впродовж 3-х місяців після початку лікування. Вторинна неефективність противірусного лікування може бути визначена як збільшення рівнів ДНК ВГВ в $\geq 1 \log_{10}$ МО/мл від найнижчого попереднього рівня у осіб, у яких попередньо противірусне лікування було ефективним (зниження $\geq 1 \log_{10}$ МО/мл в сироватці ДНК ВГВ).

У закладах без доступу до тестування ДНК ВГВ: неефективність лікування та резистентність до ліків може бути запідозрена на підставі таких особливостей: прийом противірусних препаратів з низьким бар'єром до резистентності разом з документально підтвердженим або підозрюваним недотриманням; лабораторні дані, такі як збільшення сироваткових амінотрансфераз та/або доказів прогресуючої хвороби печінки. Примітка: підвищення рівня АЛТ, як правило, відбувається пізно і є відносно поганим прогностичним маркером резистентності. Підтвердження неефективності противірусного препарату може бути встановлено послідовністю полімерази ДНК ВГВ та ідентифікації специфічних генетичних маркерів резистентності до противірусних препаратів.

^{mm} Дотримання лікування повинно бути посилене у всіх осіб з підтвердженою або підозрюваною резистентністю до противірусних препаратів. *Дивіться також глава 6, вставка 6.2.*

ⁿⁿ Деякі країни і медичні заклади можуть розглянути питання про перехід осіб на тенофовір з існуючих противірусних схем з низьким бар'єром до резистентності перед доказами неефективності лікування, але в цій настанові не зроблено рекомендації.

^{oo} При резистентності до адефовіру може бути розглянуто перехід на тенофовір або ентекавір.

^{pp} На сьогоднішній день, не було зареєстровано резистентності до тенофовіру. Якщо є первинна відсутність відповіді, то дотримання лікування повинно бути посилено і контролюватися. В даний час, отже, не існує ніяких показань до переходу на альтернативні схеми лікування.

високим рівнем ДНК ВГВ в деяких країнах призвело до високого рівня гепатиту В, резистентного до ламівудину. Резистентність до ламівудину має особливе значення в Азіатсько-Тихоокеанському регіоні, де поширеність інфекції гепатиту В висока, інфекції, набутої, в основному, перинатально або в ранньому дитинстві і ламівудин і адефовір широко застосовувались без доступу до схем другої лінії (1, 2, 9–15).

7.2. Резюме доказів

Питання: метою огляду доказів була оцінка найбільш ефективних схем лікування для управління невдачею лікування через резистентність у осіб, які раніше отримували окремі препарати з низьким бар'єром резистентності (ламівудин, адефовір або телбівудин) (*див. Web Додаток 2: SRs7, 6b і 6d*). Проаналізовані втручання включають перехід на лікування засобами з високим бар'єром резистентності (тенофовір або ентекавір) порівняно з додаванням другого засобу (комбінована терапія) або продовженням схеми з низьким бар'єром резистентності (ламівудин, адефовір або телбівудин). Основними результатами були показники нормалізації рівнів АЛТ, такого рівня ДНК ВГВ, що не визначається тест-системами, сероконверсії, втрата HBeAg, повернення стадії фіброзу, летальність, тяжкі побічні реакції і противірусна резистентність.

Систематичний огляд і мережевий мета-аналіз

Систематичний огляд (*див. Web Додаток 2: SR7*) засновувався на даних з одного існуючого систематичного огляду (16), який включав п'ять РКД і три нерандомізовані дослідження в Китаї та Південній Кореї разом з кількома рандомізованими дослідженнями у людей з резистентністю до ламівудину або частковою відповіддю на ламівудин (17–23). Включені дослідження порівнювали ефекти ентекавіру з продовженням ламівудину або з комбінацією ламівудину плюс адефовіру, або з застосуванням ламівудину плюс адефовір проти продовження ламівудину плюс адефовір.

Переведення на ентекавір (порівняно з продовженням ламівудину) значно поліпшило вірусологічні і біохімічні результати за понад 96 тижнів (17–20). Проте, високі показники резистентності до ентекавіру спостерігалися впродовж 5-ти років. Якість доказів цих результатів була помірною у зв'язку з неточністю. У систематичному огляді порівняння ентекавіру з ламівудином плюс адефовір не було ніяких відмінностей в будь-яких з оцінюваних результатів (рівень ДНК ВГВ, що не можна визначити тест-системами, нормалізація АЛТ і сероконверсія щодо HBeAg) через 48 тижнів (16). Якість доказів цих результатів була низькою або дуже низькою.

Мережевий мета-аналіз: Оскільки тенофовір і ентекавір не порівнювали безпосередньо в РКД, (*див. Web Додаток 2: SR6b*) було проведено ММА, щоб включити пряме порівняння і оцінку відносної ефективності та ранжування лікування різними противірусними засобами, на основі іншого систематичного огляду даних відповідних РКД (як непрямих, так і прямих порівнянь монотерапії, комбінованої та послідовної терапії) (18, 24–32), використаних у розробці настанови NICE з ХГВ (33). Лікування, які оцінювали, були: переведення на АН з високим бар'єром резистентності, продовження лікування або додавання до терапії таких препаратів: тенофовір, ентекавір, адефовір, ламівудин, телбівудин і емтрицитабін (у комбінації з тенофовіром).

Були включені сім РКД з парних порівнянь за участі 919 HBeAg-позитивних резистентних до ламівудину осіб щодо результату такого рівня ДНК ВГВ, що не можна визначити тест-системами, [<300 копій/мл (тобто 60 МО/мл)], і шість досліджень за участю 771 особи щодо результату сероконверсії (33). Комбінована терапія тенофовіром, за яким слідував ентекавір плюс адефовір, мали високу імовірність досягнення такого рівня ДНК ВГВ, що не можна визначити тест-системами, (66,2% і 33,8%, відповідно) і сероконверсії (39,8% і 31,2% відповідно) в кінці 1-го року лікування серед усіх, у кого оцінювали лікування. Після 1-го року лікування тенофовіром 89% (95% ДІ: 51,8–98,2%) осіб, резистентних до ламівудину, можна було б очікувати домогтися такого рівня ДНК ВГВ, що не можна визначити тест-системами, і 17,6% (95% ДІ: 1,4–74,9%) сероконверсії HBeAg. У

резистентних до ламівудину HBeAg-негативних осіб ММА не проводився. Якість прямих доказів (парні порівняння) була оцінена як від помірної до дуже низької.

7.3. Обґрунтування рекомендацій

Баланс користі і шкоди

ГРН визнала, що в деяких країнах широке застосування ламівудину та інших АН з низьким бар'єром резистентності в якості першої лінії терапії ХГВ призвело до великої кількості резистентного ХГВ. В цілому, ГРН схвалила принцип, що для лікування резистентного ХГВ повинні використовуватися найбільш потужний засіб і засіб, який не проявляє перехресної резистентності. Тому ГРН рекомендує перехід на монотерапію тенофовіром, як найбільш ефективну противірусну терапію, у осіб з підтвердженою або підозрюваною резистентністю до ламівудину з кількох причин, які зазначені нижче.

1. Незважаючи на відсутність прямих доказів РКД з оцінки тенофовіру у осіб з ВГВ, резистентним до ліків, дані, отримані з ММА показали, що з усіх розглянутих противірусних препаратів тенофовір асоціюється з найбільшою імовірністю досягнення низького або такого рівня ДНК ВГВ, що не визначається тест-системами у осіб з резистентним до ламівудину ВГВ впродовж 1-го року. ГРН вважає, що та ж стратегія переведення на тенофовір буде також застосовуватися до HBeA-негативних осіб, хоча жодних ММА не було доступно для цієї групи. Це матиме благотворний вплив на прогресування хвороби, а також зменшить можливість передачі резистентності.
2. Є шкідливі наслідки триваючого лікування неефективними противірусними засобами, а продовження реплікації ВГВ підвищує ризик прогресування хвороби в цироз печінки, термінальну стадію хвороби печінки і ГЦК.
3. Застосування тенофовіру, який не проявляє перехресної резистентності, дозволило б уникнути відбору подальших компенсаторних мутацій і розвитку лікарської резистентності з запасом стійких мутантів ВГВ. Клінічні та молекулярні докази показують, що резистентність до ламівудину (L180M + M204V/I) дає перехресну резистентність до телбівудину і ентекавіру, але не до тенофовіру. Окрім того, рідко буває неефективне лікування та розвиток резистентності у осіб, які отримували ентекавір, резистентність до ентекавіру більш поширена у осіб з резистентністю до ламівудину. Тому ГРН рекомендує, щоб ентекавір не застосовувався в якості рятівної терапії у людей з відомою або підозрюваною резистентністю до ламівудину (34).
4. Первинна відсутність відповіді (визначається як зниження $< 1 \log_{10}$ рівнів ДНК ВГВ після 3-х місяців лікування, в умовах, коли тестування ДНК ВГВ доступне) рідкісне у осіб на ентекавірі або тенофовірі, але може бути у осіб на ламівудині, адефовірі або телбівудині. Послідовне лікування осіб з ХГВ, резистентним до ламівудину, адефовіром або телбівудином, або ентекавіром може призвести до відбору гепатиту В, резистентного до мультипрепаратів і його слід уникати.
5. Переведення на монотерапію тенофовіром осіб, у яких розвинулась резистентність до ламівудину, адефовіру, телбівудину або ентекавіру спрощує управління та клінічні закупівлі ліків.
6. Було мало доказів з систематичного огляду щодо переваги додавання АН або комбінованого застосування АН у випадках резистентності до ламівудину.
7. Тенофовір має потенціал бути більш широко доступним і дешевими в КНСД через доступ до пільгових цін через низку механізмів, включаючи ліцензійні угоди з Medicines Patent Pool для використання при ВІЛ-інфекції (але також інфекції ВГВ).
8. Також ГРН визнала, що найчастішою причиною вірусологічного прориву є погане дотримання. Отже, повинні бути регулярні консультації щодо важливості дотримання лікування, особливо у осіб з підтвердженим вірусологічним проривом.

Також ГРН визнала, що найбільш ефективною стратегією мінімізації майбутнього тягара від резистентності до ламівудину, є більш широке застосування АН з високим бар'єром резистентності в першій лінії терапії. ГРН вважає, що деякі країни і лікарі можуть

розглянути питання про перехід людей на тенофовір з існуючих антивірусних схем з низьким бар'єром резистентності раніше, ніж будуть отримані докази неефективності лікування, але ніякої офіційної рекомендації не було зроблено.

Аналіз ресурсів

Витрати на ліки: див. главу 6.

Діагностика неефективності лікування: визначення рівня ДНК ВГВ і тестування на резистентність до ліків є основоположними для підтвердження неефективності лікування та генотипової резистентності ВГВ, але є дуже обмежений доступ до них в КНСД. У цих умовах встановлення розвитку резистентності значною мірою засновується на клінічній картині, а в деяких випадках на збільшенні сироваткових рівнів амінотрансфераз. Проте, підвищення АЛТ, як правило, відбувається пізно і було показано, що є відносно поганим маркером резистентності (35). У країнах, де тестування резистентності не доступне, перехід на тенофовір не понесе додаткових витрат, хоча це не може бути застосовано в Азії.

Вставка 7.1 Діагностика неефективності лікування

Об'єктивний моніторинг дотримання противірусної терапії має важливе значення для ефективного довготривалого лікування ВГВ. Кожен візит до клініки дає можливість оцінки та підтримки дотримання лікування і може потребувати комбінованих підходів, залежно від місцевого контексту.

Дотримання лікування повинно бути посилене у всіх осіб з підтвердженою або підозрюваною резистентністю. *Див. також главу 6, вставку 6.2.*

Визначення неефективності лікування

В умовах, де доступне тестування ДНК ВГВ: первинна неефективність противірусного лікування може визначатися як неефективність противірусного препарату для зниження рівня ДНК ВГВ на $\geq 1 \log_{10}$ МО/мл впродовж 3-х місяців. Вторинна противірусна неефективність лікування може бути визначена як підвищення рівнів ДНК ВГВ $\geq 1 \log_{10}$ МО/мл від найнижчого рівня у осіб з початковою противірусною ефективністю лікування (зниження ДНК ВГВ в сироватці $\geq 1 \log_{10}$ МО/мл).

В умовах, коли аналіз ДНК ВГВ не доступний, неефективність лікування та лікарська резистентність можуть бути запідозрені на підставі наступних ознак: прийом противірусних препаратів з низьким бар'єром резистентності разом з підтвердженим або підозрюваним поганим дотриманням лікування і лабораторними даними, такими як підвищення сироваткового рівня амінотрансфераз та/або доказами прогресування хвороби печінки.

Примітка: Підвищення рівня АЛТ, як правило, відбувається пізно і є відносно поганим прогностичним маркером резистентності.

Підтвердження неефективності противірусних препаратів може бути встановлено секвенуванням полімерази ДНК ВГВ і виявлення специфічних генетичних маркерів резистентності до противірусних препаратів.

Прогалини досліджень

- Оцініть далі корисність і прогностичну цінність моніторингу рівнів АЛТ та інших маркерів, щоб визначити розвиток генотипової або фенотипової резистентності.

- Оцініть вплив лікування АН з високим генетичним бар'єром резистентності у осіб з неефективністю лікування і на інші важливі результати, такі як покращення гістології, розвиток подальшої резистентності до препарату і побічні ефекти.

8. РЕКОМЕНДАЦІЇ: КОЛИ ПРИПИНИТИ ЛІКУВАННЯ

Дивіться також главу 9 та главу 6: вставка 6.2.

Рекомендації

Довічне лікування АН

- Всі особи з цирозом⁹⁹ на основі клінічних доказів (або оцінок APRI >2 у дорослих) потребують довічного лікування АН і не повинні припиняти протівірусну терапію через ризик реактивації, яка може призвести до серйозних (від гострих до хронічних) уражень печінки. *(Сильна рекомендація, низька якість доказів)*

Припинення

- Припинення терапії АН може розглядатися виключно у:
 - осіб без клінічних проявів цирозуⁱⁱ (або на основі оцінок APRI ≤2 у дорослих);
 - і тих, хто може бути довгий час під ретельним спостереженням з приводу реактивації;
 - і, якщо є докази втрати HBeAg і сероконверсії до анти-HBe (у осіб, які спочатку були HBeAg-позитивні) і після завершення, принаймні, одного додаткового року лікування;
 - і в зв'язку зі стійко нормальним рівнем АЛТⁱⁱⁱ і стійкими рівнями ДНК ВГВ, що не визначаються тест-системами (де тестування доступно).

- Там, де тестування ДНК ВГВ не доступно: припинення терапії АН може розглядатися у людей, які мають докази стійкої втрати HBeAg і після завершення принаймні одного року лікування, незалежно від статусу HBeAg. *(Умовна рекомендація, низька якість доказів)*

Повторне лікування

- Рецидив може виникнути після завершення лікування АН. Повторне лікування рекомендується, якщо є послідовні ознаки реактивації (HBeAg або HBeAg стає позитивним, АЛТ підвищується або починає знову визначатися ДНК ВГВ) *(де можливе проведення тестування на ДНК ВГВ^{ss})* *(Сильна рекомендація, низька якість доказів)*

8.1. Передумови

Основною метою протівірусної терапії ХГВ є поліпшення виживаності і якості життя, запобігання прогресуванню до тяжкої хвороби печінки (декомпенсованого цирозу і печінкової недостатності), ГЦК і смерті. Це може бути досягнуто шляхом супресії ДНК ВГВ до таких рівнів, що не визначаються тест-системами. Втрата HBeAg та/або сероконверсія вважаються оптимальною метою протівірусної терапії, а також маркером стійкої відповіді на лікування як у HBeAg-позитивних, так і HBeAg-негативних осіб, хоча це трапляється у меншості HBeAg-позитивних осіб (10–15% після 5 років) і рідко у HBeAg-негативних. Сероконверсія щодо HBeAg у HBeAg-позитивних осіб може також розглядатися як потенційна точка, коли можна розглядати питання про припинення лікування, але знову ж таки, буває нечасто навіть з потужними АН.

Хоча АН є сильними інгібіторами реплікації ДНК ВГВ, вони не призводять до одужання, бо АН терапія не усуває реплікативну матричну ковалентно замкнену кільцеву ДНК (сссДНК) в ядрі або інтегрованому вірусному геномі. Таким чином, хоча є значні переваги кінцевої терапії АН як для пацієнтів, так і політиків, зокрема в КНСД, як правило,

⁹⁹ Клінічні ознаки декомпенсованого цирозу: портальна гіпертензія (асцит, кровотеча з варикозно розширених вен і печінкова енцефалопатія), коагулопатія або печінкова недостатність (жовтяниця). Інші клінічні ознаки задавненої хвороби печінки/цирозу можуть включати: гепатомегалію, спленомегалію, свербіж, втому, біль у суглобах, еритему долонь і набряк.

ⁱⁱⁱ Рівні АЛТ коливаються у осіб з ХГВ і для визначення тенденції вимагають поздовжнього моніторингу. Верхні межі норми АЛТ були визначені як нижче 30 Од/л для чоловіків і 19 Од/л для жінок (на основі більшої чутливості, яка спостерігається при гепатиті С з гістологічним підтвердженням хвороби печінки), хоча мають застосовуватися місцеві лабораторні діапазони норми (1). Стійко нормальні/аномальні рівні можуть бути визначені як три визначення АЛТ нижче або вище верхньої межі норми, зроблені в довільні проміжки часу впродовж 6–12 місяців або через певні інтервали впродовж 12-місячного періоду.

^{ss} Див. главу 9.1. Хоча доказова база обмежена, АЛТ і ДНК ВГВ можуть вимірюватись щомісяця впродовж перших 3-х місяців, потім кожні три місяці впродовж першого року щодо виявлення серйозних загострень.

знадобиться довготривала підтримуюча терапія. Кінцева тривалість лікування може бути в деяких HBeAg-позитивних осіб з досягненням сероконверсії – появі анти-HBe і стійкого вірусного навантаження ДНК ВГВ в кількості, що не визначається тест-системами. Проте, в умовах обмежених ресурсів, де є обмежений доступ до моніторингу ДНК ВГВ, залишається неясним, як довго повинна продовжуватися терапія і коли АН терапія може бути припинена.

8.2. Резюме доказів

Питання: метою огляду доказів було оцінити, які критерії повинні використовуватися, щоб припинити лікування (*див. Web Додаток 2: SRs8a і 8b*). Огляд розглянув докази тривалості відповіді на лікування після припинення протівірусної терапії, як у HBeAg-позитивних, так і у HBeAg-негативних осіб, а також фактори, які прогнозують тривалу відповідь. Результатами виступали: сероконверсія HBeAg, втрата HBsAg, рівні ДНК ВГВ, що не визначаються тест-системами, хворобливість, пов'язана з печінкою (фіброз, цироз, термінальна стадія хвороби печінки, ГЦК), прогресування хвороби печінки, реверсія стадії фіброзу і летальність, тяжкі побічні реакції і протівірусна резистентність.

Не було ніяких систематичних оглядів або РКД, які безпосередньо порівнювали тривалість лікування різними протівірусними засобами (тобто припинення лікування в певні моменти часу проти продовження лікування). Замість цього пошук виявив 26 проспективних і ретроспективних обсерваційних досліджень і одне РКД, які повідомляли частоту рецидивів після припинення різних протівірусних препаратів: ламівудину (2–19), адефовіру (20–22), ентекавіру (23, 24) і багато інших протівірусних препаратів (25–28), після лікування різної тривалості і відповіді. Неоднорідність тривалості лікування та спостереження після припинення лікування, критерії щодо припинення лікування і оцінка рецидиву виключають аналіз спільних результатів.

Загалом, вірусологічні відповіді не були тривалими і частота рецидивів після припинення лікування (з різними визначеннями) на першому році були від 40% до 95% (2–20, 25–27), якщо тривалість консолідованого лікування була менше року. Після припинення ламівудину частота рецидивів збільшується з тривалістю спостереження (1 рік: 16–66%; 3 роки: 26–52%; 5 років: 30–56%) і стабілізувалася від 12 до 24 місяців і далі. У подальшому дослідженні припинення після сероконверсії HBeAg 90% мали рецидив вірусемії і 38% з них мали спалахи АЛТ порівняно з тими, хто продовжував терапію (28). На основі декількох досліджень, які вивчали частоту рецидивів після припинення АН з високим бар'єром резистентності (три з ентекавіру, але жодного з тенофовіру), частота рецидивів також була високою. Тільки 3% осіб з HBeAg-негативною вірусологічною відповіддю отримували ентекавір приблизно 1 рік мали стійку відповідь (рівень ДНК ВГВ <300 копій/мл) через 6 місяців після припинення (24). В подальшому проспективному дослідженні частота рецидивів впродовж 1 року (підвищення рівнів ДНК ВГВ і АЛТ) була 53% і 29% відповідно (23). Більшість рецидивів сталося більше, ніж через 6 місяців після припинення лікування.

Незалежні фактори, пов'язані з підвищеною імовірністю рецидиву після припинення лікування, включали наявність цирозу, похилий вік, більш коротку тривалість терапії та рівні ДНК ВГВ вище, ніж при попередньому лікуванні (29–32). Загальна якість доказів з рецидивів та факторів ризику після припинення протівірусної терапії з цих досліджень була оцінена як дуже низька.

8.3. Обґрунтування рекомендацій

Баланс користі і шкоди

ГРН розглянула загальні користь і ризики припинення протівірусної терапії. Перевагами припинення АН терапії є обмежена тривалість лікування з поліпшеним дотриманням і продовженням лікування, зниження витрат і мінімізація токсичності нирок і кісток. Недоліками є ризик реактивації пригніченої хвороби з припиненням лікування, в результаті чого може бути непередбачуване погіршення хвороби і можливий швидкий розвиток гепатиту з розвитком (від гострої до хронічної) печінкової недостатності, а також ризик розвитку резистентності, пов'язаної зі «стоп-старт» терапією. Особи, у яких

припиняється лікування, також вимагають ретельного довготермінового спостереження щодо раннього виявлення рецидиву. ГРН зазначила, що доказова база з правил припинення лікування була обмежена. (див. главу 9.1).

ГРН наполегливо рекомендує, щоб особи з цирозом ніколи не припиняли противірусного лікування. Вони мають високий ризик реактивації, а також мають набагато менший резерв печінки для загрозованої життю печінкової недостатності після загострення хвороби. ГРН вважає, що у цій групі осіб ризику припинення лікування (і переваги продовження лікування) переважають будь-які переваги обмеженого лікування. Люди з ВГВ/ВІЛ-коінфекцією, у яких розпочато лікування, повинні залишатися на довготривалій супресивній терапії ВГВ.

ГРН розглянула, чи є якісь критерії або підгрупа пацієнтів, у яких терапія може бути припинена, зокрема, у HBeAg-позитивних осіб, які досягають сероконверсії щодо HBsAg або втрати HBsAg, яка оптимальна мета лікування і сурогатні маркери стійкої противірусної відповіді. В цілому, докази показують, що лікування навіть потужними АН (ентекавір або тенофовір) нерідко призводить до сероконверсії щодо HBeAg і втрати HBsAg у HBeAg-позитивних осіб і, більш рідко, до втрати HBsAg або сероконверсії до появи анти-HBs у HBeAg-негативних осіб. До того ж, рецидиви виникають у значної кількості осіб після припинення лікування навіть потужними АН і після сероконверсії щодо HBsAg. Немає чітких доказів, що частота рецидивів після припинення лікування нижче у тих, хто приймає тенофовір порівняно з ентекавіром.

Враховуючи обмежений доступ до моніторингу рівня ДНК ВГВ, а також регулярного моніторингу серологічних HBsAg або HBeAg в умовах обмежених ресурсів, ГРН вважає, що в довгостроковій перспективі противірусне лікування буде необхідне для більшості і рекомендує дуже консервативний підхід до припинення лікування – тільки у невеликій кількості ретельно відібраних HBeAg-позитивних чи HBeAg-негативних осіб без цирозу. Припинення терапії можна розглядати виключно у осіб з доказами стійкої втрати HBsAg, HBeAg або у HBsAg-позитивних осіб з сероконверсією до появи анти-HBe після принаймні 1-го року продовження лікування; мають рівні ДНК ВГВ, що не визначаються тест-системами (де тестування доступне) і нормальні рівні АЛТ. Додатковою вимогою було те, що у цих осіб необхідно ретельно стежити за рівнями АЛТ і ДНК ВГВ відразу після і впродовж 1-го року після припинення лікування через високий ризик раннього рецидиву (визначається як підвищення ДНК ВГВ і сироваткових концентрацій АЛТ або серореверсії в HBeAg-позитивність) і необхідність поновлення лікування активної хвороби. ГРН визнала, що неконтрольована реплікація ВГВ може бути шкідливою для пацієнтів, і припинення лікування може виявитися поганою альтернативою безперервному лікуванню. Глава 9.1 узагальнює рекомендації та обґрунтування мінімальної частоти моніторингу після припинення лікування. Незважаючи на обмежену доказову базу, АЛТ і ДНК ВГВ можуть вимірюватись щомісяця впродовж перших 3-х місяців, кожні 3 місяці впродовж першого року, щоб уникнути тяжких загострень.

Значення та переваги

Обмежене лікування має переваги порівняно з необмеженим або довготривалим лікуванням для пацієнтів, працівників і організаторів охорони здоров'я. Проте, початковий успіх лікування може виявитися зворотнім у осіб з реактивацією хвороби і рецидивом після припинення лікування. Враховуючи більш обмежений доступ до моніторингу в КНСД, як пацієнти, так і надавачі медичної допомоги потребують тривалої міцної відповіді при перерві в лікуванні, щоб мінімізувати ризик подальшого прогресування після припинення лікування. Пацієнти, які роблять перерву в лікуванні (на додаток до тих, які продовжують лікування) після сероконверсії щодо HBsAg або супресії ДНК ВГВ, але залишаються HBsAg-позитивними потребують продовження довготривалого спостереження і ретельного моніторингу. (див. главу 9.1).

Аналіз ресурсів

Можливість відстежувати відновлення реплікації вірусу гепатиту В у всіх осіб після припинення лікування потребує моніторингу ДНК ВГВ. Тестування на ДНК ВГВ відносно дороге і недоступне в більшості КНСД. Доказова база для моніторингу тільки печінкових ферментів, який є менш дорогим, обмежена і не може рекомендуватися в даний час для лікування рецидиву хвороби. Тестування на резистентність вірусу гепатиту В не вимагається для управління лікуванням при застосуванні АН з високим бар'єром резистентності.

Є також фінансові наслідки довгострокового лікування тенофовіром або ентекавіром. Хоча генеричний тенофовір широко доступний за низькою вартістю в багатьох КНСД, зокрема в рамках національних програм АРТ, річна вартість на людину може коливатися від \$50 США до \$350 США, найвища в деяких частинах Азії – \$500 США. Вартість ентекавіру в даний час вища, але вона має потенціал виробництва за набагато нижчою вартістю, оскільки він незапатентований і добова доза низька. (див. главу 12).

Прогаляни досліджень

- Необхідно проведення рандомізованих порівняльних досліджень різних стратегій лікування тенофовіром і ентекавіром: продовження/припинення лікування після сероконверсії щодо HBeAg, щоб сформулювати правила припинення лікування і вимоги до моніторингу. Вони повинні включати дослідження у підлітків і дітей.

- Провести поздовжні дослідження для визначення підгруп HBeAg-позитивних і HBeA-негативних осіб з низьким (високим) ризиком триваючої реактивації, серореверсії або конверсії в анти-HBe-позитивних пацієнтів з активною хворобою після лікування тенофовіром або ентекавіром, щоб краще визначити кандидатів для ранньої відміни лікування АН.

- Оцінити низьку вартість і контрольні точки лікування аналізів для кількісного визначення ДНК ВГВ і HBsAg як потенційних маркерів для визначення правил припинення лікування та моніторингу рецидиву.

9. РЕКОМЕНДАЦІЇ: МОНІТОРИНГ

9.1. Моніторинг прогресування хвороби та відповідь на лікування у осіб з ХГВ до, під час і після лікування

9.2. Моніторинг токсичності тенофовіру і ентекавіру

9.3. Моніторинг гепатоцелюлярної карциноми

9.1. Моніторинг прогресування хвороби та відповідь на лікування у осіб з ХГВ до, під час і після лікування

Рекомендації

- Рекомендується контролювати, принаймні щорічно, наступне:
 - АЛТ (і АСТ для APRI), HBeAg^a, HBeAg^b і ДНК ВГВ (де тестування на ДНК ВГВ доступне);
 - неінвазивні тести (APRI або FibroScan) на предмет наявності цирозу печінки у тих, у кого спочатку не було цирозу;
 - якщо особа лікується, під час кожного візиту слід регулярно контролювати дотримання^c. (*Сильна рекомендація, середня якість доказів*).

Більш частий моніторинг

- **У осіб, які ще не відповідають критеріям для протівірусного лікування:** більш частий моніторинг прогресування хвороби може бути показаний у осіб, які періодично мають аномальні рівні АЛТ^d або ДНК ВГВ, які коливаються між 2 000 МО/мл і 20 000 МО/мл^e (де тестування на ДНК ВГВ доступне) і у осіб з ВІЛ-коінфекцією^f. (*Умовна рекомендація, низька якість доказів*).
- **У осіб, які лікуються або після відміни лікування:** більш частий моніторинг впродовж лікуванні (принаймні, кожні 3 місяці впродовж першого року) показаний у осіб з більш пізніми стадіями хвороби (компенсований або декомпенсований цироз^g); впродовж першого року лікування для оцінки відповіді на лікування та дотримання; де дотримання лікування є проблемою; у осіб з ВІЛ-коінфекцією^f і у людей після припинення лікування. (*Умовна рекомендація, дуже низька якість доказів*).

Вставка 9.1 Мета моніторингу

У осіб, які не відповідають критеріям щодо протівірусної терапії: метою моніторингу є виявлення змін в клінічному стані (тобто розвиток клінічних ознак цирозу) або балів APRI >2 у дорослих, розвитку ГЦК або підвищення рівнів АЛТ або ДНК ВГВ, що може вказувати на прогресування хвороби в активну стадію, що вимагає лікування.

У осіб на лікуванні або після припинення лікування: мета моніторингу під час і

^a У осіб, які лікуються, слід контролювати втрату HBeAg (хоча це відбувається рідко), серореверсію до HBeAg-позитивності після припинення лікування.

^b Моніторинг HBeAg/анти-HBe в основному стосується тих, хто спочатку був HBeAg-позитивним. Проте, хто вже досяг сероконверсії щодо HBeAg і є HBeAg-негативним і анти-HBe-позитивним може змінити серологічну специфічність.

^c Див. Глава 6: вставка 6.2.

^d Рівні АЛТ коливаються у осіб з ХГВ і для визначити тенденції потрібен поздовжній моніторинг. Верхні межі нормального АЛТ були визначені, як показано <30 МО/л для чоловіків і <19 МО/л для жінок, хоча повинні застосовуватися значення норми місцевої лабораторії (1). Стійко аномальний або нормальний рівень може бути визначений як три визначення АЛТ вище або нижче верхньої межі норми, зроблені в довільні інтервали часу впродовж 6–12 місяців або в зумовлені інтервали впродовж 12-місячного періоду.

^e Дивись Глава 5.

^f Моніторинг відповіді на АРТ і діагноз невдачі лікування (глава 7.3). В Консолідованій настанові з АРТ для лікування і профілактики ВІЛ-інфекції: рекомендації для підходу в охороні здоров'я. Женева: ВООЗ; 2013. Настанова буде оновлена в 2015 році.

^g Декомпенсований цироз визначається розвитком портальної гіпертензії (асцит, кровотечі з варикозно розширених вен і печінкова енцефалопатія), коагулопатії або печінкова недостатність (жовтяниця). Інші клінічні ознаки задоволеної хвороби/цирозу можуть включати: гепатомегалію, спленомегалію, свербіж, втому, біль у суглобах, еритему долонь і набряк.

після лікування – це оцінка ефективності відповіді на лікування, дотримання лікування, побічних ефектів лікування, прогресування хвороби печінки та розвиток ГЦК, потенціалу для припинення лікування і визначення ранньої реактивації після припинення лікування. (див. главу 6: вставка 6.2)

9.1.1. Передумови

Хронічний гепатит В – це динамічна хвороба, і людина з ХГВ потребує моніторингу до, під час і після припинення протівірусної терапії щодо прогресування хвороби і розвиток ГЦК, відповіді на лікування і токсичності. До початку лікування мета моніторингу полягає у виявленні змін структури і прогресування хвороби, визначення початку терапії. Це може бути встановлено шляхом поздовжнього контролю АЛТ і, де це можливо, рівнів HBeAg і ДНК ВГВ. Коливання або стійко аномальні сироваткові рівні АЛТ і ДНК ВГВ >20 000 МО/мл можуть вказувати на прогресуючу хворобу і необхідність лікування. З іншого боку, спонтанне покращення може статися зі зниженням реплікації ВГВ з нормалізацією рівня АЛТ і сероконверсією HBeAg-позитивних (поява анти-HBe). Це дає хороший прогноз і не потребує лікування. Аналогічно, особи (з неактивною хворобою), які HBeAg-негативні з нормальним рівнем АЛТ і низькими рівнями ДНК ВГВ (раніше називалися неактивними носіями HBsAg) вимагають регулярного моніторингу ДНК ВГВ і рівнів АЛТ, щоб переконатися, що вони залишаються неактивними носіями або для визначення часу лікування, будь-якого підвищення рівнів АЛТ або ДНК ВГВ або ознак прогресування цирозу. Постійний моніторинг під час лікування і після припинення лікування потрібен, щоб оцінити ефективність відповіді на лікування, дотримання лікування та потенційні побічні ефекти, виявити потенційні точки припинення і реактивації рано після припинення лікування (2). Особи з ХГВ також вимагають контролю щодо розвитку ГЦК (див. Глава 9.3).

Оптимальні строки і періодичність контролю серологічних маркерів (HBeAg і анти-HBe, АЛТ і ДНК ВГВ) з метою встановлення зміни в хворобі перед лікуванням та оцінки відповіді на лікування не дуже добре встановлені, оскільки доказова база обмежена (2). Тести, які повинні бути використані, і частота тестування залежать від серологічного профілю пацієнта (HBeAg-позитивні або HBeAg-негативні) і рівнів ДНК ВГВ.

9.1.2. Резюме доказів

Питання: Метою огляду доказів було визначити оптимальні строки і частоту моніторингу щодо прогресування хвороби у осіб, які проходять протівірусного лікування; відповідь на лікування у тих, хто лікується; виявлення рецидиву після припинення лікування (див. Web Додаток 2: SRs5a і 9a). Жодних досліджень, які безпосередньо порівнюють різні підходи до моніторингу і його частоти для оцінки прогресування або відповіді на лікування, не було виявлено. Тому резюме доказів засновувалося на непрямих доказах з когортних досліджень, які досліджували прогресування хвороби і прогностичні фактори майбутньої реактивації у осіб, які ще не перебувають на лікуванні, або на різних фазах ХГВ (3, 4). Окрім того, чотири систематичні огляди (5–8), два клінічні дослідження (9,10), і три ретроспективні обсерваційні дослідження (11–13) оцінювали результати в різний час до або в ході протівірусного лікування. Повний огляд базових прогностичних факторів з ключових результатів, пов'язаних з хворобами печінки, доступні в главі 6.

Моніторинг до лікування (див. Web Додаток 2: SR5a і главу 5.2).

Стійко нормальні рівні АЛТ і ДНК ВГВ, які ніколи не перевищують 20 000 МО/мл, пов'язані з більш низьким рівнем некрозапалення печінки і фіброзу у великих проспективних популяційних когортах (14–16), у той час, як поріг ДНК ВГВ 200 000 МО/мл значно асоціювався з гістологічно значущою хворобою печінки порівняно з рівнем <2 000 МО/мл. Порогові значення 2 000–20 000 і 20 000–200 000 МО/мл не асоціювалися з вираженим фіброзом. Когортне дослідження з Тайваню також показало, що у HBeA-негативних осіб стійко нормальний рівень АЛТ асоціювався з хорошим довготривалим прогнозом, в той час,

як рівень АЛТ, принаймні в два рази вище верхньої межі норми впродовж періоду спостереження асоціювався з підвищеним ризиком цирозу (17).

Неактивні носії (HBeAg-негативні і нормальні рівні АЛТ): Дослідження з моніторингу рівня АЛТ для прогнозу майбутніх спалахів АЛТ або підвищення (18) показують, що мінімальний термін моніторингу – 3 місяці – визначає близько 90% людей зі спалахом, але докази не враховували осіб, які вийшли з-під спостереження. Менше 3% осіб з рівнем ДНК ВГВ 2 000 МО/мл мали підвищені рівні АЛТ на 6-му місяці або 1-му році. Обсерваційні дослідження дали дуже обмежені докази з частоти моніторингу щодо реактивації і тому докази були оцінені як низької або дуже низької якості через опосередованість (жодне дослідження безпосередньо не досліджувало різну частоту моніторингу) і неточність у зв'язку з невеликою кількістю подій або ризиком помилки.

Моніторинг під час лікування (див. Web Додаток 2: SR9a): чотири систематичні огляди (5–8), два клінічні дослідження (9, 10) і три ретроспективні обсерваційні дослідження (11–13) оцінювали результати в різні моменти часу в ході противірусної терапії. Ці дані показали, що більшість (близько 80%) HBeAg-позитивних осіб (і 50–70% HBeAg-негативних осіб) досягли відповіді на лікування (як рівень ДНК ВГВ, що не визначається тест-системами, так і нормалізовані рівні АЛТ) з потужними АН (ентекавір і тенофовір) на 48-му тижні лікування (5–8), навіть у пацієнтів з декомпенсованим цирозом (8). Було відзначено, що результати були засновані на моніторингу схем в 3-й фазі дослідження і це може не відповідати клінічній практиці або доступності в КНСД.

9.1.3. Обґрунтування рекомендацій

Баланс користі і шкоди

Моніторинг до лікування: у осіб, які ще не відповідають критеріям щодо противірусної терапії відповідно до цієї настанови^a (див. главу 5). Метою періодичного моніторингу є проведення поточної оцінки стабільності хвороби або ідентифікація прогресування хвороби в активну фазу, що вимагає лікування. Відсутність моніторингу може призвести до не розпізнаного прогресування в термінальну стадію хвороби печінки та пов'язаних з ним ускладнень, яким можливо запобігти при ранньому виявленні прогресуючої хвороби і своєчасному противірусному лікуванні. ГРН визнала, що доказова база для визначення оптимальної частоти моніторингу для відслідковування зміни в структурі захворюваності, обмежена. Частота моніторингу повинна бути відповідною стадії хвороби (і швидкості прогресування) і досить частою, щоб виявити значне прогресування і будь-який мінучий спалах АЛТ, що вимагає лікування і уникнення втрати з-під спостереження, але не призводити до гіперінтерпретації коливань АЛТ в сироватці, особливо за відсутності супутнього визначення ДНК ВГВ, яке може збільшуватися або зменшуватися. Моніторинг HBeAg корисний з кількох причин: вказує на наявність активної реплікації вірусу гепатиту В і підвищеного інфікування; спонтанне покращення може статися після HBeAg-позитивної сероконверсії (поява анти-HBe) зі зниженням реплікації ВГВ і нормалізацією рівня АЛТ, що дає хороший прогноз і не потребує лікування.

Тому ГРН рекомендує, принаймні щорічний, моніторинг HBeAg і сироваткових рівнів АЛТ і ДНК ВГВ, щоб визначити будь-яку стійку аномалію рівнів АЛТ або ДНК ВГВ (на основі порогів підвищених рівнів ДНК ВГВ і АЛТ щодо подальшого ризику прогресування хвороби), а також щодо розвитку цирозу на підставі клінічних ознак або НІТ (APRI >2 у дорослих), які є показанням для противірусного лікування (див. главу 5). Повторна НІТ також може бути виконана на предмет прогресивних змін в балах APRI і FibroScan, які можуть

^a Див. главу 5. Противірусна терапія **не** рекомендується і може бути відкладена у осіб без клінічних або інших ознак цирозу (або на основі балів APRI ≤ 2) і з постійно нормальними рівнями АЛТ і низькими рівнями реплікації ДНК ВГВ (ДНК ВГВ <2 000МО/мл), незалежно від статусу HBeAg чи віку. (Сильна рекомендація, низька якість доказів).

Там, де тестування на ДНК ВГВ недоступне: лікування може бути відкладено у HBeAg-позитивних осіб віком 30 або менше років і стійко нормальними рівнями АЛТ. (Умовна рекомендація, низька якість доказів).

вказувати на прогресування цирозу – показання для лікування, незалежно від рівнів ДНК ВГВ або АЛТ.

Більш частий контроль рекомендується умовно на основі обмежених даних у тих, хто вже має підвищені рівні АЛТ або ДНК ВГВ (між 2 000 МО/мл і 20 000 МО/мл), оскільки вони мають більш високий ризик розвитку активного гепатиту і потребують лікування. Моніторинг у осіб з ВГВ/ВІЛ повинен здійснюватись кожні 6–12 місяців відповідно до настанови ВООЗ з АВТ (19). Ця настанова буде оновлена в 2015 році.

Моніторинг під час лікування і після припинення лікування: Моніторинг під час лікування потрібен для оцінки дотримання, для оцінки стійкості супресії вірусу (де можна виміряти ДНК ВГВ), для перевірки наявності прогресування хвороби печінки, для визначення показань до припинення лікування та необхідності знову розпочати. Дані з декількох клінічних досліджень показують, що сильні АН з високим бар'єром резистентності (тобто тенофовір і ентекавір) пригнічують реплікацію ДНК ВГВ до низького або такого, що неможливо виявити тест-системами рівня у більшості осіб до 24–48 тижнів лікування з низьким рівнем резистентності (але з обмеженим успіхом у досягненні довгострокових кінцевих точок, зокрема втрати HBeAg у HBeAg-позитивних осіб або втрати HBsAg). Хоча мінімальна та оптимальна частота моніторингу відповіді на лікування під час терапії безпосередньо у клінічних дослідженнях не оцінювалася, ці дані дозволяють припустити, що, якщо належне дотримання лікування може бути підтверджено, моніторинг може проводитися порівняно рідко. Тому ГРН рекомендує, принаймні щорічний, моніторинг АЛТ, HBeAg [до сероконверсії (поява анти-HBe)] і рівнів ДНК ВГВ (де тестування доступне), а також НІТ, таких як APRI на предмет прогресування до цирозу. ВГВ-генотипування і тестування резистентності не потрібне для прийняття рішень щодо корекції лікування.

Більш частий і ретельний моніторинг рекомендується умовно на основі обмежених доказів серед наступних груп: у осіб з більш давньою хворобою (компенсований або декомпенсований цироз печінки), оскільки ризик розвитку ГЦК зменшується, але не усувається лікуванням; у осіб з високим ризиком несприятливих реакцій; впродовж першого року лікування для оцінки ефективності лікування; де дотримання лікування викликає занепокоєння і після припинення лікування. ГРН зазначила, що якщо моніторинг проводиться занадто рідко, існує ризик втрати з-під спостереження, ризик переривання лікування або у деяких осіб ризик непотрібного продовження лікування. Моніторинг дотримання, зокрема, особливо важливий в умовах обмежених ресурсів, де рівень ДНК ВГВ не може бути визначений під час лікування (див. главу 6: вставка 6.2). Підходи до моніторингу побічних ефектів під час лікування наведені в главі 9.2.

Після припинення лікування необхідний довготривалий моніторинг (див. главу 8). Хоча доказова база досить обмежена, АЛТ і ДНК ВГВ може вимірюватися щомісяця впродовж перших 3-х місяців, потім кожні три місяці впродовж першого року, щоб виявити тяжкі загострення. Повторне лікування рекомендується, якщо є відповідні ознаки реактивації (HBsAg або HBeAg стає позитивним, рівні АЛТ підвищені або знову виявляється ДНК ВГВ).

Аналіз ресурсів

Є фінансові наслідки щодо регулярного моніторингу АЛТ та ДНК. Там, де обмежений доступ до аналізів ДНК ВГВ, наприклад, в КНСД (особливо в сільських районах), моніторинг потребує, як мінімум, сироваткових рівнів АЛТ, щоб встановити ризик прогресування. Проте, інтерпретація стадії та загострення хвороби у HBeAg-позитивних і HBeAg-негативних людей вимагає не тільки тестування сироваткових рівнів АЛТ, але також вимірювання концентрацій ДНК ВГВ. НІТ (такі як APRI) також можуть бути використані для постійної оцінки стадії хвороби печінки і ознак прогресування, але повинні використовуватися разом з клінічними критеріями та іншими лабораторними критеріями (АЛТ і рівні ДНК ВГВ), щоб визначити, хто потребує лікування, оскільки їх ППЗ для виявлення осіб з цирозом печінки низький. Додаткова користь інтеграції регулярного моніторингу щодо ГЦК разом з рутинним моніторингом прогресування хвороби в тому, що

вона забезпечує додаткову можливість виявляти розвиток цирозу та починати протівірусне лікування, щоб запобігти прогресуванню ГЦК або печінкової недостатності (див. главу 9.3).

Існує потенціал допомоги в громаді і під керівництвом медсестри клініки особам з неактивною хворобою і стабільних осіб на лікуванні, а спеціалізована допомога зарезервована для осіб з давньою хворобою, цирозом печінки, не зрозумілим прогресуванням або у тих, у кого показання для лікування невизначені. Додаткове навчання працівників охорони здоров'я будуть необхідні для інтерпретації лабораторних результатів, якщо допомога і спостереження надаються не лікарями.

9.2. Моніторинг токсичності тенофовіру і ентекавіру

Рекомендації

- Вимірювання початкової ниркової функції^a і оцінка початкового ризику дисфункції нирок^b слід розглядати у всіх осіб до початку протівірусної терапії.
- Ниркова функція повинна контролюватися щорічно у осіб на довготривалій терапії тенофовіром або ентекавіром, а у дітей ретельно контролюватися ріст. (Умовна рекомендація, дуже низька якість доказів).

Вставка 9.2 Оцінка і моніторинг ниркової функції

1. На початку слід розглянути або ухилення від тенофовіру та замість нього застосування ентекавіру, або зниження дози тенофовіру (керуючись таблицею 9.1), якщо швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) становить <50 мл/хв або у пацієнтів з факторами ризику дисфункції нирок, у тому числі довготривалого діабету, неконтрольованої артеріальної гіпертензії або тяжкої остеопенії/остеопорозу. Застосування тенофовіру не рекомендується дітям віком 2–12 років, або у будь-якої дитини з порушеннями функції нирок.
2. Застосування тенофовіру слід уникати з одночасним/недавнім застосуванням адефовіру або інших нефротоксичних препаратів (наприклад, аміноглікозидів, амфотерицину В, фоскарнету, ганцикловіру, ванкомицину, цидофовіру) у зв'язку з підвищеним ризиком ниркових побічних реакцій.
3. Під час лікування слід розглянути питання про коригування інтервалу дозування тенофовіру або переривання лікування (керуючись таблицею 9.1) і здійснювати ретельний моніторинг ниркової функції, якщо кліренс креатиніну падає <50 мл/хв, або в разі прогресивного зниження функції нирок, коли ніяка інша причина не була визначена.
4. Якщо лікування припинено, слід ретельно контролювати функцію печінки, оскільки повідомили про тяжкі загострення гепатиту при припиненні лікування, тому може знадобитися відновлення протівірусної терапії.
5. Моніторинг під час АН терапії може включати: діагностичні тест-смужки сечі на протеїнурію і глюкозурію (при відсутності діабету або де рівень глюкози в крові добре контролюється), білок сироватки, зниження ШКФ, фосфати сироватки, співвідношення білка до креатиніну в сечі (або фракційної екскреції фосфату, за

^a Вимірювання вихідної ниркової функції включає: креатинін сироватки крові, розрахунок кліренсу креатиніну/клубочкової фільтрації (ШКФ) з використанням формул Кокрофт-Голта або модифікації дієти при нирковій хвороби (MDRD) формули. Онлайн калькулятор доступний на <http://nephron.com/cgi-bin/CGSI.cgi>. Для дітей може бути використана формула Шварца або аналогічна формула: <http://nephron.com/bedsidepedsnic.cgi>.

Формула Кокрофта-Голта: $\text{ШКФ} = (140 - \text{вік}) \times (\text{вага в кг}) \times 0,85$ (для жінок) / $(72 \times \text{креатинін в мг\%})$.

Формула MDRD: $\text{ШКФ} = 175 \times \text{креатинін сироватки}^{-1,154} \times \text{вік}^{-0,203} \times 1,212$ (якщо пацієнт чорношкірий) $\times 0,742$ (якщо жінка). Оцінка ШКФ на основі цих формул може недооцінювати ступінь ниркової дисфункції, якщо м'язова маса нижче стандартної для віку і статі, як це часто буває у ВІЛ-інфікованих осіб (1).

^b Фактори, пов'язані з більш високим ризиком ниркової дисфункції включають: декомпенсований цироз печінки, кліренс креатиніну <50 мл/хв, літній вік, індекс маси тіла (ІМТ) <18,5 кг/м² (або маса тіла <50 кг), погано контролюється гіпертензія, протеїнурія, неконтрольований діабет, активний гломерулонефрит, одночасне застосування нефротоксичних препаратів або зростання інгібітора протеази ВІЛ, і трансплантація солідних органів.

наявності), а також ріст у дітей на тенофовірі. У людей з нормальною функцією нирок мінімальний пакет моніторингу може включати щорічне тестування сечі і вимірювання креатиніну щодо ШКФ, де це можливо.

6. Частота моніторингу під час терапії АН залежить від наявності факторів ризику ниркової дисфункції і повинна бути більш частою у осіб з підвищеним ризиком.
 - а. Особи з високим ризиком ниркової токсичності: кожні 6 місяців, якщо є погіршення. Більш ретельний моніторинг нирок потрібен у осіб з кліренсом креатиніну <50 мл/хв.
 - б. Особи з низьким ризиком ниркової токсичності: або ніякого рутинного моніторингу функції нирок або кожні 12 місяців, якщо немає доказів погіршення.
7. Якщо мінеральна щільність кісткової тканини низька або підозрюється через виявлений перелом, то повинні бути отримані відповідні консультації.

Коментар робочої групи: станом на 08.10.2015 року фоскарнет (АТС-код: J05AD01) та цидофовір (АТС-код: J05AB12) в Україні не зареєстровані.

Таблиця 9.1.

Рекомендовані дози у дорослих з нирковою недостатністю

Препарат	Рекомендоване зниження дози або інтервали доз			
	Кліренс креатиніну (мл/хв) ^a			
	≥50	30–49	10–29	<10, гемодіаліз або CAPD
Тенофовір^{b,c}	Одна таблетка 300 мг щодоби (7,5 мірних ложечок порошку кожні 24 години)	Одна таблетка 300 мг кожні 48 годин [або 160 мг (3 ложечки) порошку кожні 24 години]	Одна таблетка 300 мг кожні 72–96 годин [або 60 мг (1,5 ложечки) порошку) кожні 24 години]	Кожні 7 днів або одна таблетка 300 мг після завершення приблизно кожні 12 годин діалізу [або 20 мг (0,5 ложечки) порошку після завершення приблизно кожні 12 годин діалізу]
Ентекавір	0,5 мг один раз на день ^d	0,25 мг один раз на день АБО 0,5 мг кожні 48 годин	0,15 мг один раз на день АБО 0,5 мг кожні 48 годин	0,05 мг один раз на день АБО 0,5 мг кожні 7 днів
Ентекавір (декомпенсована хвороба печінки)	1 мг один раз на день	0,5 мг один раз на день АБО 1 мг кожні 48 годин	0,3 мг один раз на день АБО 1 мг кожні 72 години	0,1 мг один раз на день АБО 1 мг кожні 7 днів

CAPD – постійний амбулаторний перитоніальний діаліз (англ. continuous ambulatory peritoneal dialysis).

9.2.1. Передумови

Тенофовір виводиться нирками і має профіль побічних ефектів, який характеризується дисфункцією проксимальних тубулярних клітини. Діапазон тяжкості – від легкої дисфункції тубулярних клітин нирок і гіпофосфатемії з субклінічним зниженням функції нирок до класичного синдрому Фанконі і порушення клубочкової фільтрації (1–4). Також повідомлялося про невелике зниження мінеральної щільності кісткової тканини з остеопенією або остеопорозом на ранніх етапах лікування (5–8) і, більш рідко, про лактоацидоз або тяжку гепатомегалію зі стеатозом, які можуть бути фатальними. Відомі фактори ризику розвитку тенофовір-індукованої нефротоксичності включають ниркову

^a Розраховано з м'язової маси тіла

^b Дізопроксілфумарат тенофовіру (тенофовір) 300 мг еквівалентно дізопроксилу тенофовіру 245 мг або 136 мг тенофовіру.

^c Тенофовір також доступний в формі гранул (33 мг/г в 60 г в упаковці) для простоти проковтування. Дозування те ж саме що і таблеток.

^d Для доз менше 0,5 мг рекомендується розчин для орального прийому. Ентекавір не рекомендується у осіб з резистентністю до ламівудину.

дисфункцію, низьку кількість CD4 і низьку масу тіла (9–11). Механізми, що лежать в основі ниркової токсичності, повністю не зрозумілі, хоча має місце дисфункція тубулярних клітин. Генетична мінливість в гені *MRP7* може вплинути на транспорт тенофовіру через ниркові каналці і зробити свій внесок в розвиток токсичності (12). Хоча тубулярна дисфункція є оборотною, в більшості випадків після відміни тенофовіру, повідомлялися стійкі порушення функції нирок (13). Ентекавір також виводиться через нирки, але дисфункція проксимальних тубулярних клітин зустрічається рідше. На додаток до впливу протівірусної терапії інфекція вірусу гепатиту В може також вплинути на функцію нирок (14, 15).

9.2.2. Резюме доказів

Питання: Метою огляду доказів (*див. Web Додаток 2: SR9b*) була оцінка оптимального типу і частоти контролю токсичності у дорослих, підлітків і дітей на тенофовірі або ентекавірі з приводу ХГВ. Початковий пошук літератури не виявив клінічних досліджень або інших досліджень, які безпосередньо порівнювали результати різних стратегій моніторингу токсичності, тому огляд зосереджувався на довготривалих ниркових побічних ефектах, пов'язаних з тенофовіром і ентекавіром у пацієнтів, які отримували і не отримували нуклеозиди. Він включав вісім досліджень серед дорослих, які отримували лікування тенофовіром, два з яких були у ВГВ/ВІЛ-інфікованих пацієнтів; чотири дослідження серед тих, хто отримував ентекавір (9, 16–22, 24, 26–32). Не було визначено досліджень серед дітей. Оскільки дані отримані від неконтрольованих обсерваційних досліджень, якість доказів була оцінена як дуже низька.

Ніякі дослідження не порівнювали стратегії моніторингу у людей, які отримують тенофовір, такі як стратегія рутинного моніторингу токсичності порівняно з відсутністю моніторингу або цільового моніторингу у разі клінічної необхідності. Клінічне дослідження з розробки антиретровірусної терапії в Африці [DART – Development of AntiRetroviral Therapy in Africa (trial)] у ВІЛ-інфікованих дорослих порівнювало клінічний моніторинг з лабораторним і показало, що особи, які отримують тенофовір, мали більший ризик зниження ШКФ, але не підвищення ризику ниркової недостатності впродовж 5-ти років спостереження (низька якість доказів) (23).

Кілька проспективних досліджень повідомляли про функцію нирок після 2–5 років лікування тенофовіром (16–19, 24). В цілому, більш високий відсоток (8,9%) пацієнтів мав збільшення креатиніну в сироватці (зазвичай визначається як $>0,5$ мг/дл) впродовж першого року лікування, але був нижчим впродовж більш тривалих періодів спостереження до: 0,8% на другому році і 0% на третьому році. На 5-му році спостереження 1% або менше осіб мали рівень креатиніну в сироватці вище вихідних значень або зниження кліренсу креатиніну, або сироваткового фосфату (19). У пацієнтів з декомпенсованою хворобою печінки 9% пацієнтів, які отримували тенофовір впродовж 48 тижнів, мали збільшення концентрації сироваткового креатиніну, але припинення лікування відбувалося рідко (20). В дослідженнях довготривалої (3–5 років) ефективності ентекавіру були обмежені повідомлення про несприятливі результати (25–31). В одному РКД 1,6% пацієнтів, які отримували монотерапію ентекавіром, мали збільшення в сироватці креатиніну через 96 тижнів (32).

При ВГВ/ВІЛ коінфекції: Частота тенофовір-пов'язаної дисфункції нирок серед ВІЛ-інфікованих осіб є також низькою в короткі і середні строки (9–11, 14, 22). Це не зважаючи на високий тягар хронічних хвороб нирок (у 25% тих, хто почав АРТ, мали зниження розрахункової ШКФ), у тому числі ВІЛ-асоційовану нефропатію (33). Проспективні когортні дослідження впродовж 5-ти років спостереження показують, що у близько 3% пацієнтів спостерігалось збільшення рівня креатиніну сироватки з незначним зниженням функції нирок (зміна ШКФ $-9,8$ мл/хв/1,73 м² на 4,5 року), а також мінеральної щільності кісткової тканини, але клінічна значущість цих побічних ефектів, особливо на тривалій терапії, досі не встановлена (9, 20).

Незалежні фактори ризику, які значною мірою асоціюються зі зниженням ШКФ у осіб з моноінфекцією ВГВ і з ВГВ/ВІЛ-коінфекцією, включають збільшення віку, неафриканське

походження, нижчу базову ШКФ, тривалість терапії тенофовіром і рівень ДНК ВГВ >2 000 МО/мл (8–10).

У дітей і підлітків: зменшення мінеральної щільності кісткової тканини, пов'язане з тенофовіром, спостерігалось у дітей, хоча неясно, як зменшена мінеральна щільність кісткової тканини може вплинути на майбутній ріст або ризик переломів кісток. В РКД тенофовіру серед підлітків (від 12 до <18 років) жоден пацієнт не відповідав критеріям кінцевої точки безпеки 6% зниження мінеральної щільності кісткової тканини хребта на 72тижні (34). Існує невизначеність щодо того, як найкраще вимірювати і контролювати кісткову токсичність, пов'язану з тенофовіром у дітей. Двохенергетична рентгенівська абсорбціометрія не можлива в більшості закладів, тому остеомалаяція не може бути виявлена, але рекомендується ретельний моніторинг росту під час лікування дітей тенофовіром. Профіль безпеки ентекавіру у дітей узгоджується з профілем безпеки у дорослих без повідомлень про ниркові побічні ефекти за 48 тижнів у дослідженні ентекавіру, яке продовжується, повідомляється в додатку FDA (A1463289 дослідження).

Аналізи для контролю нефротоксичності: існують обмежені дані з оптимального тестування для спостереження ниркової токсичності, пов'язаної з тенофовіром. Дані показують, що деякі особи можуть мати нормальні рівні сироваткового креатиніну, але мати порушення функції нирок, тому надмірне покладання на абсолютне значення сироваткового креатиніну може призвести до призначення тенофовіру особам з уже існуючою хворобою нирок. Висока частота глюкозурії також була виявлена у людей без діабету, які перенесли біопсію на нефротоксичність тенофовіру зі збільшенням креатиніну в сироватці крові порівняно з особами з нормальною ШКФ, які отримували тенофовір, припускаючи, що тестування на глюкозурію діагностичними смужками може бути економічно ефективним скринінговим тестом на предмет серйозного ураження нирок, пов'язаного з тенофовіром (35).

9.2.3. Обґрунтування рекомендацій

Баланс користі і шкоди

Хоча тенофовір асоціюється з ризиком нефротоксичності, гіпофосфатемії, втрати кісткових мінералів і остеопенії, огляд доказів показав низький ризик цих побічних ефектів (від 0,3% до 2% для нефротоксичності) при тривалому застосуванні тенофовіру або ентекавіру, навіть серед ВІЛ-інфікованих осіб, особливо за відсутності факторів ризику. ГРН зробила умовну рекомендацію з базової оцінки функції нирок і категоризації базового ризику дисфункції нирок у осіб з моноінфекцією ВГВ; щорічного моніторингу функції нирок та росту дітей на основі обмежених даних.

Базова оцінка: базова оцінка функції нирок і категоризація базового ризику ниркової дисфункції дозволяє коригувати дозу тенофовіру або застосовувати альтернативний ентекавір в разі зниження ШКФ, а також цільовому підвищенню моніторингу тих, хто має більш високий ризик ниркової недостатності [тобто з декомпенсованим цирозом печінки, хворобою нирок (кліренс креатиніну <50 мл/хв), низький ІМТ і старший вік]. Докази диференційованої ниркової токсичності тенофовіру порівняно з ентекавіром не розглядаються детально, але ентекавір вважався кращим варіантом у осіб з ШКФ <50 мл/хв. Тенофовіру алафенаміду фумарат (ТАФ) – це орально біодоступний пролікарський засіб тенофовіру, який може мати меншу ниркову і кісткову токсичність. Було відзначено, що в консолідованій настанові ВООЗ 2013 року з АРТ (36), базовий вимір креатиніну не є вимогою для початку АРТ переважно тенофовіром у осіб з ВІЛ-інфекцією. Ця настанова буде оновлюватися в 2015 році.

Моніторинг: частота прогресування до помірної або тяжкої ниркової дисфункції була низькою у осіб на тенофовірі; були обмежені порівняльні докази користі та економічності ефективності рутинного моніторингу порівняно з відсутністю або випадковим моніторингом у осіб з гепатитом В. Проте, ГРН вважає, що моніторинг ниркової функції для виявлення змін в ШКФ після початку терапії тенофовіром важливий, щоб запобігти розвитку або

прогресуванню хвороби нирок. Це особливо важливо в КНСД, де є обмежений доступ до діалізу для тих, які прогресували до термінальної стадії ниркової хвороби. У осіб з низьким ризиком ниркової токсичності періодичний контроль функції нирок було рекомендовано кожні 12 місяців. Більш частий моніторинг (кожні 6 місяців) було рекомендовано людям з порушенням ШКФ на початку дослідження (<50 мл/хв) та іншим групам підвищеного ризику ниркової токсичності (тобто у тих, хто старше або має інші ниркові хвороби, тривалий діабет або неконтрольовану артеріальну гіпертензію, або які отримують супутню терапію з посиленням ПЕГ-ІФН або нефротоксичні препарати), або у тих, у кого є ознаки погіршення функції нирок під час лікування. Більшість випадків тубулярної дисфункції зворотні, і тому ризик ниркової недостатності також може бути знижений, якщо відповідні коригування дози проводити на основі контролю ниркової функції.

Аналізи: ГРН визнала наявність обмежених даних щодо того, які тести необхідно виконувати для моніторингу хвороби нирок, особливо в закладах з обмеженими ресурсами. Ниркова токсичність тенофовіру, як правило, діє на каналці; гломерулярні функціональні тести не дозволяють адекватно оцінити тубулярну дисфункцію і до теперішнього часу немає інших простих тестів для виявлення тубулярної ниркової токсичності. Окрім того, деякі особи можуть мати нормальні рівні сироваткового креатиніну, але порушення функції нирок і покладання на абсолютні значення креатиніну в крові може призвести до введення тенофовіру особам з вже існуючими хворобами нирок. Моніторинг може включати низку тестів, у тому числі сироваткові рівні креатиніну і, де це можливо, ШКФ за допомогою формули MDRD для оцінки сироваткового фосфату і тест-смужки сечі на протеїнурію та глюкозурію. У дітей та підлітків на тенофовірі повинен контролюватися зріст.

Аналіз ресурсів

Вимірювання і довготривалий моніторинг сироваткового креатиніну і рівня сироваткового фосфату і сканування мінеральної щільності кісткової тканини збільшує витрати на лікування та догляд. Доступ до тестування на креатинін може бути обмеженим в деяких ситуаціях; просте тестування сечі діагностичними смужками є простішою і дешевшою альтернативою в КНСД. Також є проблеми в забезпеченні відповідної лабораторної інфраструктури та людських ресурсів для довічного лікування і спостереження (див. главу 12).

Прогалини в дослідженнях

- Оцінити відносний вплив та економічну ефективність рутинного лабораторного скринінгу та моніторингу ниркової функції у всіх осіб на тенофовірі та ентекавірі або тільки в групах високого ризику, таких як: з гіпертензією або цукровим діабетом; у тих, хто використовує посилені інгібіторами протеази.
- Розробити та оцінити (у тому числі дослідження економічної ефективності) спрощені інструменти моніторингу, такі як комбінація оцінки сироваткового креатиніну на основі ШКФ і діагностичних смужок сечі для виявлення осіб, які піддаються найбільшому ризику токсичності, пов'язаної з тенофовіром.
- Встановити довгострокову безпеку, ефективність і токсичність тенофовіру алафенаміду порівняно з тенофовіру дизопроксилу фумаратом в популяціях з моноінфекцією ВГВ і ВГВ/ВІЛ коінфекцією.

9.3. Моніторинг щодо гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК)

Рекомендації

- Рекомендується регулярне УЗД спостереження черевної порожнини щодо ГЦК і тестування АФП кожні шість місяців у:
 - осіб з цирозом печінки, незалежно від віку чи інших факторів ризику (*Сильна рекомендація, низька якість доказів*);
 - осіб з ГЦК в сімейному анамнезі (*Сильна рекомендація, низька якість доказів*);

- осіб віком понад 40 років (молодший вік може застосовуватися відповідно до регіональної захворюваності на ГЦК^a) без клінічних ознак цирозу (або на основі APRI ≤ 2) і рівня ДНК ВГВ $> 2\,000$ МО/мл (де доступне тестування на ДНК ВГВ). (Умовна рекомендація, низька якість доказів).

9.3.1. Передумови

Хронічна інфекція вірусом гепатиту В призводить до підвищеного ризику смерті від цирозу і раку печінки, за оцінками 650 000 щорічних випадків смерті від ГЦК (1). У закладах з обмеженими ресурсами і високим тягарем ВГВ діагноз гепатиту В часто ставлять тільки тоді, коли людина вперше потрапила до лікаря з ГЦК. У той час, як у більшості з них (80–90%) є цироз на момент постановки діагнозу ГЦК, іноді вони може бути без цирозу; це особливо вірно для ГЦК через ВГВ. Ще однією важливою проблемою ГЦК є те, що вона швидко прогресує і може мати безсимптомний перебіг до тих пір, поки він не опиняється на пізній клінічній стадії. Варіанти лікування пізніх стадій ГЦК обмежені, і загальна виживаність надзвичайно погана. Прогноз ГЦК залежить від розміру і кількості пухлин і функції печінки і покращується, якщо лікування може бути розпочато на ранній стадії хвороби, коли пухлина ще невелика. Тому потрібно спостереження для виявлення ГЦК на ранній стадії (пухлина розміром < 3 см в діаметрі) і збільшення шансів на ефективність лікування. Ефективні програми спостереження вимагають коштів для лікування невеликої ГЦК в КНСД, визнаючи, що доступ до трансплантації печінки або резекції залишається обмеженим, навіть при високому рівні доходів. Ці методи лікування включають ін'єкції спирту або радіочастотну абляцію малих пухлин. Поточні інструменти спостереження включають УЗД і/або виміри АФП, але не існує консенсусу з найкращої стратегії або частоти моніторингу щодо ГЦК у людей з ХГВ, хоча існуючі дані свідчать про те, що спостереження кожні півроку дозволяє виявляти ГЦК на ранній стадії і покращує виживаність.

9.3.2. Резюме доказів

Питання: метою огляду доказів (див. *Web Додаток 2: SR9c*) було визначення найбільш ефективної стратегії спостереження осіб з ХГВ щодо раннього виявлення невеликих ГЦК. Втручання включали наступні методи або комбінації методів в різних інтервалах моніторингу: УЗД черевної порожнини і сироваткові рівні АФП порівнювали з відсутністю втручання або з одним з цих скринінгових втручань. Результати включали летальність від конкретної хвороби або від усіх причин; діагноз ГЦК; розмір і стадію виявленої ГЦК (< 3 см або ≥ 3 см в діаметрі) і економічну ефективність. Дослідження включались тільки тоді, коли $\geq 50\%$ осіб відповідали критеріям визначення ХГВ.

В огляд були включені вісім досліджень, п'ять з яких були клінічними дослідженнями (два РКД проведені в Китаї (2, 3), але представлені в різних публікаціях (2, 4–7); два в Кореї (8, 9); і одне в Канаді (10); три економічні оцінки [по одній з США (11), Колумбії (12) і Великобританії (13)], з кокранівським оглядом, проведеним в 2012 році (14). Кожне з клінічних досліджень досліджувало різні порівняння скринінгів: АФП кожні 6 місяців порівняно з відсутністю втручання (3); УЗД та АФП кожні 6 місяців проти АФП кожні 6 місяців (10); УЗД та АФП кожні 6 місяців проти відсутності втручання (2); або УЗД та АФП ≤ 6 місяців порівняно з УЗД та АФП через > 6 місяців (8). В цілому, була обмежена кількість досліджень з кожного порівняння скринінгу і жодного, яке б включало дітей, вагітних жінок або осіб з ВГВ/ВІЛ-коінфекцією. Більшість учасників дослідження були чоловіки. Загальна якість доказів було оцінена як низька або дуже низька.

Підходи до скринінгу на ГЦК: в цілому, дані показали вплив на летальність УЗД та АФП кожні 6 місяців порівняно з відсутністю втручання (СШ 0,57, 95% ДІ: 0,37–0,89) або

^a Проект GLOBOCAN Міжнародного агентства з раку (МАВР) (<http://globocan.iarc.fr/ia/World/atlas.html>) забезпечує сучасні оцінки захворюваності, летальності та поширеності основних типів раку, в тому числі ГЦК на національному рівні, в 184 країнах світу. Оцінки GLOBOCAN представлені в 2012 році, окремо для кожної статі. Одно-, три- і п'ятирічні дані поширеності доступні для дорослого населення (віком 15 років і старше).

УЗД та АФП ≤ 6 місяців (СШ 0,63, 95% ДІ: 0,40–0,98), окрім лише АФП кожні 6 місяців порівняно з відсутністю втручання. Окрім того, на 5-річну виживаність краще впливає скринінг кожні 6 місяців порівняно з відсутністю втручання (31,4% проти 23,3%; $p=0,026$). Хоча не було виявлено статистично значущих відмінностей в кількості виявлених нових випадків ГЦК, було значно раніше виявлення ГЦК з точки зору стадії і меншого розміру ураження (<3 см або <5 см в діаметрі) з УЗД та АФП кожні 6 місяців (11,2; 95% ДІ: 6,73–18,72) або скринінгу >6 місців (СШ 2,13; 95% ДІ: 1,42–3,18), а також лише з АФП кожні 6 місяців порівняно з відсутністю втручання. Обсерваційне дослідження також показало, що скринінг АФП кожні 6 місяців був ефективний у виявленні більшості пухлин ГЦК в резектабельній стадії і значно продовжує виживаність (15) порівняно з відсутністю втручання. Систематичний огляд, опублікований після завершення цього огляду (16), визначив два додаткові відповідні обсерваційні дослідження (17, 18) – одне порівнювало УЗД плюс АФП з відсутністю скринінгу (17), а інше – УЗД з відсутністю скринінгу (18). Обидва показали користь скринінгу порівняно з відсутністю скринінгу щодо загальної виживаності, що узгоджується з результатами головного огляду. З трьох досліджень економічної оцінки (11–13) два виявили, що скринінг кожні 6 місяців (використовуючи як рівень АФП, так і УЗД) є найбільш економічно ефективною стратегією (12, 13). Третє дослідження, що проводилось в сільських регіонах Аляски, повідомило, що обмеження УЗД лише у осіб з підвищеним рівнем АФП було менш дорогим і більш економічно ефективним порівняно з УЗД один раз на 6 місяців у всіх осіб (11).

Хто повинен проходити скринінг на ГЦК? Ключові докази щодо факторів ризику (або комбінацій факторів), специфічних для розвитку ГЦК (див. главу 5; Таблицю 5.1), були отримані з великого популяційного когортного дослідження REVEAL-HBV з Тайваню (19–23), а також з низки інших проспективних (24–28) і ретроспективних когортних досліджень (29–31), досліджень пацієнтів з ВГВ/ВІЛ-коінфекціями (32) і одного систематичного огляду (33). Ці поздовжні когорти показують, що найбільш важливими факторами ризику розвитку ГЦК є: наявність цирозу, HBeAg- позитивність, стійкий високий рівень ДНК ВГВ, сімейний анамнез ГЦК, вік >40 років (як сурогат, що відображає тривалість інфекції і ступінь накопичених уражень печінки), АЛТ >45 МО/л та ВІЛ і ВГС. У дослідженні когорти REVEAL порівняно з особами віком <40 років ВР ГЦК склав 3,6 (2,0–6,4) у осіб віком 40–49 років; 5,1 (2,0–8,9) у осіб 50–59 років і 8,3 (4,6–15,0) у тих хто старше 60 років; для HBeAg-позитивності 4,3 (3,2–5,9) (див. главу 5, таблицю 5.1) (22). Окрім того, існує постійне і лінійне збільшення захворюваності на ГЦК з базовим рівнем ДНК ВГВ $>10\,000$ копій/мл (2 000 МО/мл) незалежно від наявності цирозу. Ті, у кого є в сімейному анамнезі ГЦК мають втричі вищий ризик; це був найвищий показник серед HBeAg-позитивних (ВР=45,52; 95% ДІ: 22,9–90,6) (Таблиця 9.1) (22). Інші фактори, пов'язані з підвищеним ризиком розвитку ГЦК, – це етнічна приналежність (ризик розвитку ГЦК більший у людей африканського або азійського походження), тривалість інфекції (ризик вищий у осіб з неонатальною/перинатальною та дитячою інфекцією), у осіб з генотипом С і ядерні промоутери мутантів і у осіб з куріння в анамнезі, високим споживанням алкоголю і діабетом.

Були розроблені калькулятори ризику, які забезпечують просту формулу прогнозування ризику ГЦК з моделей (34–36), які включають вік, стать, рівень альбуміну, білірубіну і АЛТ, статус HBeAg, рівні ДНК ВГВ та наявність цирозу. Ці моделі були отримані в основному з поздовжніх когортних даних з Азії і не були широко підтверджені у неазіатів. Докази були оцінені як високої, помірної якості (через неточності чи обмеження в оцінці результатів). Більш обмежені дані були доступні у осіб з ВГВ/ВІЛ-коінфекцією, але низька кількість клітин CD4+ і триваліший кумулятивний час з таким рівнем РНК ВІЛ, що визначається тест-системами асоціювалися з підвищеним ризиком розвитку ГЦК.

Кумулятивна частота гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) відповідно до сімейного анамнезу ГЦК, базового рівня ДНК ВГВ і статусу HBeAg (22)

	Кумулятивна частота (%)	Скореговане відношення ризиків (95% довірчий інтервал)
Немає в сімейному анамнезі	7,5	Референтне знеачення
ГЦК в сімейному анамнезі	15,8	2,46 (1,63–3,72)
Немає в сімейному анамнезі ДНК ВГВ <10 000 копій/мл	2,5	Референтне знеачення
HBeAg-позитивні з ГЦК в сімейному анамнезі	40	45,52 (22,86–90,63)
HBeAg-позитивні без ГЦК в сімейному анамнезі	19,1	13,91 (9,31–20,77)
HBeAg-негативні з ГЦК в сімейному анамнезі ДНК ВГВ >10 000 копій/мл	17,6	9,90 (4,52–21,37)
HBeAg-негативні без ГЦК в сімейному анамнезі ДНК ВГВ >10 000 копій/мл	10,3	4,43 (3,02–6,50)
HBeAg-негативні ГЦК в сімейному анамнезі ДНК ВГВ <10 000 копій/мл	5,4	Не зачуше

Усі дані у HBeAg-позитивних осіб з ХГВ

9.3.3. Обґрунтування рекомендацій

Баланс користі і шкоди

Підходи до скринінгу: в цілому, РКД та економічна оцінка доказів була на користь комбінації УЗД та моніторингу АФП приблизно кожні 6 місяців порівняно з відсутністю моніторингу для виявлення ГЦК на ранніх стадіях, щоб поліпшити загальну виживаність завдяки ранньому проведенню потенційно ефективних методів лікування. ГРН також вважає, що загальна користь від скринінгу у осіб з ХГВ з високим ризиком переважає потенційну шкоду. У осіб з ураженням розвивається ГЦК в середині-кінці дорослого життя; летальність від ГЦК впливає на ресурси охорони здоров'я та потенціал в КНСД, де поширений ВГВ. ГЦК, як правило, мовчить до появи симптомів (як правило, коли велика, тобто >10 см в діаметрі) і прогноз вкрай поганий у осіб з симптоматичними пухлинами пізніх стадій і дисфункцією печінки. Додаткова користь від інтеграції регулярного моніторингу ГЦК разом з рутинним моніторингом прогресування хвороби в тому, що моніторинг забезпечує додаткову можливість виявити розвиток цирозу та почати противірусне лікування, щоб запобігти прогресуванню в ГЦК або печінкову недостатність (див. главу 9.1). Проте, ГРН визнала, що спостереження буде ефективним у покращенні виживаності, тільки якщо КНСД також будуть планувати, як лікувати невеликі ГЦК, наприклад, абляція, ін'єкція алкоголю, хіміоемболізація або резекція, а також застосування противірусної терапії та лікування ускладнень за давних хвороб печінки. В даний час існує дуже обмежений доступ до таких втручань при таких станах. Противірусна терапія знижує ризик ГЦК (37) і має користь навіть у осіб з ГЦК, включаючи зниження ризику рецидиву після лікування ГЦК, зниження некрозаплення і зниження ризику декомпенсації печінки.

Потенційна шкода скринінгу включає хибнопозитивні результати обстеження на АФП і УЗД виявлення невеликих уражень, окрім пухлин, таких як регенеративні вузли в цирозній печінці, які можуть не розвинути в злоякісну ГЦК, яка потребуватиме непотрібних і дорогих втручань, а також незручність візитів для скринінгу. Існує також узгодженість щодо тривалості інтервалів між скринінговими дослідженнями. Якщо інтервали занадто довгі, це

може затримати виявлення ГЦК, особливо у осіб без цирозу. Протилежно, якщо частіше проводити спостереження на ГЦК, буде збільшення вартості на діагностику.

Хто повинен проходити скринінг? Дані з поздовжніх досліджень показують, що найбільш важливими факторами ризику розвитку ГЦК (приблизно в чотири рази вищий ризик) є наявність цирозу, HBeAg-позитивність і ГЦК в сімейному анамнезі. Більшість осіб (80–90%) також мають цироз на момент постановки діагнозу ГЦК і тому ГРН вважає, що особи з цирозом печінки, а також з ГЦК в сімейному анамнезі є найбільш важливими групами високого ризику в цільовому скринінгу. Хоча вік >40 років асоціюється з підвищеним ризиком ГЦК в азіатських популяціях, ГРН вважає, що оптимальний вік, у якому має розпочатися моніторинг ГЦК, не можна поки встановити з впевненістю, оскільки захворюваність на ГЦК змінюється з віком в залежності від регіону, і буває в молодшому середньому віці у африканців порівняно з азіатами (див. <http://globocan.iarc.fr/ia/World/atlas.html> MAIP GLOBOCAN). Таким чином, для скринінгу не рекомендуються жодні конкретні вікові пороги.

Використання ресурсів і міркування щодо імплементації

Для забезпечення ефективності спостереження щодо покращення виживаності повинні бути засоби для лікування невеликої ГЦК. Це включає доступ до спеціалістів з абляції, хіміоемболізації або резекції (і трансплантації), а також ведення задавленої хвороби печінки та проведення противірусної терапії, щоб запобігти розвитку ГЦК або рецидиву пухлини після резекції. Спостереження за ГЦК повинно бути інтегроване в існуючий моніторинг щодо прогресування хвороби, відповіді на лікування і токсичності у тих, хто отримує противірусну терапію. Також буде необхідність у додатковому навчанні щодо використання та експертної інтерпретації УЗД-зображень невеликої ГЦК.

Прогалини досліджень

- Визначити фактори ризику (у тому числі вік) і порогові значення щодо ГЦК і природної історії в африканських популяціях через поздовжні когортні дослідження в Африці на південь від Сахари.
- Провести подальші РКД прямих порівнянь між різними стратегіями спостереження за ГЦК, особливо в Африці на південь від Сахари.
- Оцінити дешеві стратегії лікування, в тому числі ін'єкції спирту при невеликих ГЦК в КНСД.
- Оцінка впливу терапії АН на безрецидивну виживаність після резекції або абляції невеликих ГЦК.

«HEPATITIS B VIRUS (HBV) INFECTION. DYNA MED, 2015»

Ускладнення вірусного гепатиту В можуть включати: цироз^a, декомпенсацію печінкової функції^a, гепатоцелюлярну карциному^a, сировотково-подібний синдром^b, вузликовий періартеріт (гострий некротизуючий васкуліт)^b, мембранозний гломерулонефрит^b, папульозний акродерматит у дітей (синдром Джаноті-Крості)^b. Інші ускладнення можуть включати поліартикулярний біль, поліартрит, полірадикулоневрит, IgA-нефропатію, гостру кропив'янку, червоний плескатий лишай ротової порожнини, алергічний васкуліт, ревматоїдну пурпура, увеїт, неходжкінську лімфому [[Rheum Dis Clin North Am 2009 Feb;35\(1\):125](#)]

^a Lok AS, McMahon BJ. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Practice Guideline Update. Chronic hepatitis B: update 2009. [Hepatology. 2009 Sep;50\(3\):661-2 PDF commentary can be found in Hepatology 2010 Mar;51\(3\):1087](#)

^b Liang TJ. Hepatitis B: the virus and disease. [Hepatology. 2009 May;49\(5 Suppl\):S13-21 full-text](#)

«GUIDELINES FOR THE PREVENTION, CARE AND TREATMENT OF PERSONS WITH CHRONIC HEPATITIS B INFECTION, WHO 2015»

10. РЕКОМЕНДАЦІЇ З ІСНУЮЧИХ НАСТАНОВ ВООЗ: ПРОФІЛАКТИКА

10.1. Щеплення дітей і новонароджених проти гепатиту В

Рекомендації

Існуючі рекомендації для дітей і новонароджених¹

- Всі діти повинні отримувати першу дозу вакцини проти гепатиту В якомога швидше після народження, переважно впродовж 24 годин^{kkk}, а потім дві або три дози.

¹ ВООЗ. Вакцини проти гепатиту В. *Wkly Epidemiol Rec.* 2009; 84: 405–20.

Перше щеплення проти гепатиту В (*джерело: Існуюча позиція ВООЗ щодо вакцини проти гепатиту В [2009]*) (1).

Серія імунізації проти гепатиту В умовно складається з трьох доз вакцини (тобто однієї одновалентної дози при народженні, потім двох одновалентних або комбінованих доз вакцини). Проте, чотири дози можуть бути введені з програмних причини (наприклад, одна одновалентна доза при народженні з подальшими трьома одновалентними або комбінованими дозами вакцини), відповідно до графіків національної програми планової імунізації. У дітей старшого віку і дорослих застосовується первинна серія з трьох доз з дотриманням відповідних інтервалів.

У країнах, де існує висока ендемічність хвороби і де вірус гепатиту В в основному поширюється від матері до дитини при народженні або від дитини до дитини в ранньому дитинстві, введення першої дози при народженні має вирішальне значення. В умовах, коли велика кількість HBsAg-позитивних матерів також HBeAg-позитивні, виключення дози в графіку імунізації проти гепатиту В при народженні може призводити до значної кількості (до 90%) дітей, народжених від цих матерів, вже хронічно інфікованими вірусом гепатиту В до першої запланованої дози вакцини на 4–8 тижні. Після дози при народженні повинні слідувати дві або три дози для завершення початкової серії. В більшості випадків, один з наступних двох варіантів вважається придатним: (і) схема з трьох доз вакцини проти гепатиту В з першою дозою (моновалентної) вводиться при народженні, а друга і третя (моновалентної або комбінованої вакцини) вводиться одночасно з першою і третьою дозою вакцини проти дифтерії, правця і кашлюку або (ii) чотири дози, де після дози моновалентної вакцини при народженні слідують три дози моно- або комбінованої вакцини, як правило, які вводяться з іншими плановими щепленнями у дитини. Продукти комбінованої вакцини, які включають ВГВ, широко використовуються в розширеній програмі імунізації/національних програмах імунізації, але тільки моновалентна вакцина проти ВГВ може вводиться при народженні.

Вставка 10.1 Програмні заходи щодо підвищення ефективності імплементації щеплення проти ВГВ при народженні (впродовж 24 годин після народження) (2, 3)

1. Збільшення кількості дітей, народжуваних в установах чи відвідуваних навченими співробітниками системи охорони здоров'я з метою покращення охоплення щепленням при народженні.
2. Гарантія того, що є координація між послугами з імунізації і медичними послугами для матерів полягає в тому, щоб вакцина була доступна на місці пологів або безпосередньо після народження.
3. Розширення системи управління та іноваційного охоплення вакцинами, щоб забезпечити щеплення в умовах домашніх пологів так, щоб вакцина проти гепатиту

^{kkk} У країнах, де існує висока ендемічність хвороби і де вірус гепатиту В в основному поширюється від матері до дитини при народженні або від дитини до дитини в період раннього дитинства, надання першої дози при народженні, зокрема, важливо навіть у країнах з проміжною або низькою ендемічністю. Значний відсоток хронічних інфекцій отримується через ранню передачу.

- була доступна в місцях, де відбуваються пологи;
4. Розробка нової термостійкої і стабільної при замороженні вакцини проти гепатиту В;
 5. Зусилля щодо зміцнення здоров'я, спрямовані на батьків, навчання, для постачальників щодо підвищення обізнаності про важливість введення вакцини проти гепатиту В впродовж 24 годин після народження;
 6. Наявність вакцини проти гепатиту В не в комбінації з іншими вакцинами у дітей так, щоб дозу проти вірусу гепатиту В можна було вводити окремо при народженні;
 7. Доставка вакцини проти гепатиту В впродовж 24 годин після народження повинна бути індикатором ефективності всіх програм імунізації; звітність та системи моніторингу повинні бути посилені, щоб підвищити якість даних про отримання щеплення при народженні.

Пасивна імунізація проти гепатиту В імуноглобуліном проти гепатиту В (ІГГВ): Тимчасовий імунітет набувається шляхом введення ІГГВ для профілактики після контакту. Профілактика ІГГВ в комбінації з щепленням проти ВГВ може мати додаткову користь для: новонароджених, чий матері HBsAg-позитивні, особливо якщо вони також і HBeAg-позитивні. У новонароджених в повний термін, народжених від матерів, які HBsAg-позитивні, але HBeAg-негативні, захист від перинатальної інфекції, який досягається негайним (впродовж 24 годин) щепленням проти вірусу гепатиту В, не може бути значно покращений шляхом додавання ІГГВ.

Стратегії надолуження щеплення проти гепатиту [source: Existing WHO position on hepatitis B vaccine (2009)] (1).

У країнах з проміжною або низькою ендемічністю може бути суттєве обтяження хвороби від гострої і хронічної інфекції, набутої дітьми старшого віку, підлітками і дорослими, багато з яких, можливо, народилися до запровадження загального щеплення. У цих країнах імплементація планової імунізації дітей буде продукувати імунітет до інфекції ВГВ у широких мас і в кінцевому підсумку запобігати передачі серед всіх вікових груп. Проте, можуть бути необхідні обмежені в часі стратегії надолуження, спрямовані на нещеплених людей старших вікових груп, щоб прискорити розвиток імунітету серед населення і швидше зменшити захворюваність на гострий гепатит В.

Можливі цільові групи для надолуження упущеної імунізації включають певні вікові когорти (наприклад, підлітків) та осіб з факторами ризику набутого ВГВ. Дослідження з нагляду за гострим гепатитом В і HBsAg щодо ВГВ можуть допомогти у визначенні груп найвищого ризику інфікування (наприклад, медичні працівники, мандрівники в області, де інфекція гепатиту поширена, у СІН, гомосексуалістів і осіб з декількома статевими партнерами). Щеплення та інші профілактичні зусилля можуть бути спрямовані на ці групи.

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

Дивіться також главу 5 і главу 11.

Противірусне лікування

- У вагітних жінок з моноінфекцією ВГВ показання для лікування такі ж, як у інших дорослих^{III}; рекомендується тенофовір^{mmmm}. Ніяких рекомендацій не було зроблено щодо рутинного застосування противірусної терапії для запобігання передачі ВГВ від матері до дитини.

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

- У ВІЛ-інфікованих вагітних жінок і у жінок, які годують груддю (у тому числі вагітних жінок в першому триместрі вагітності та жінок дітородного віку) рекомендується фіксована доза один раз на день тенофовіру +ламівудину (або емтрицитабіну)

^{III} Дивіться також главу.

^{mmmm} Дивіться також главу 6.

+ефавіренз(ц)у в якості першої лінії АРТ. Ця рекомендація стосується і довічного лікування і АРТ для попередження трансмісії від матері до дитини, а потім припинити. (*Сильна рекомендація, якість доказів від низької до помірної*).

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

10.2.1. Передумови

У високо ендемічних районах щодо вірусу гепатиту В найчастіше передається від матері до дитини при народженні з материнської крові і виділень при пологах або від дитини до дитини в ранньому дитинстві (5). У районах з низькою поширеністю, перинатальна або в ранньому дитинстві передача ВГВ може відповідати за понад третину хронічних інфекцій (6). Передача на початку життя також пов'язана з більш високим ризиком (протягом всього життя) хронічної інфекції (7). Тому важливо, щоб найбільш ефективні заходи, щоб запобігти передачі ВГВ від матері до дитини були визначені і використані. Рекомендована практика зі зменшення перинатальної передачі від матері до дитини або горизонтальної передачі ВГВ покладається на щеплення проти вірусу гепатиту В і в деяких країнах на одночасне введення ІГТВ, хоча практика скринінгу та профілактика, яку отримують немовлята, різні в різних країнах (8) (*див. також главу 10.1*). Щеплення проти гепатиту В вважається безпечним і ефективним і запобігає передачі інфекції у 80–95% випадків (9, 10). У період внутрішньоутробного розвитку передача відносно рідка і не є основним способом передачі вірусу гепатиту В від матері до дитини, хоча це може статися, якщо виникає внутрішньоутробна плацентарна кровотеча в результаті загрози передчасних пологів (11). Деякі діти, народжені від HBsAg-позитивних матерів, набувають вірусний гепатит В, незважаючи на щеплення проти гепатиту В та/або профілактику ІГТВ. Оцінки ризику передачі, незважаючи на щеплення проти гепатиту В і ІГТВ, різняться, але пов'язані з рівнем материнської віремії вірусу гепатиту В. Дуже високі концентрації материнського ДНК ВГВ зазвичай спостерігаються у HBeAg-позитивних жінок, з 10% або вищим ризиком передачі, незважаючи на ІГТВ і щеплення (11–14).

У ВІЛ-інфікованих вагітних жінок ризик передачі ВІЛ від матері до дитини може суттєво зменшитися під час вагітності та пологів, грудного вигодовування та на 1–2% за рахунок використання АРТ під час вагітності (15). Схеми, що містять тенофовір, рекомендовані ВООЗ, також досить ефективні проти ВГВ. Невелика, але зростаюча кількість даних свідчить про те, що лікування матері АН в третьому триместрі вагітності на додаток до щеплення та ІГТВ у дитини також може знизити передачу вірусу гепатиту В дитині. Це може допомогти у вирішенні питання недотримання графіку щеплення новонароджених і, зокрема, введення першої дози вакцини при народженні (з або без ІГТВ) у новонароджених, які народилися від матерів з високим ступенем віремії. Проте, хоча деякі країни прийняли політику лікування вагітних жінок з високим ступенем віремії, особливо в Азії, ламівудином, тельбівудином або тенофовіром, ефективність ад'ювантної терапії матері противірусними препаратами в третьому триместрі вагітності не з'ясована. Таке лікування повинно бути впродовж обмеженого періоду з метою зменшення ризику інфікування дитини. Якщо жінка потребує лікування на основі її власного клінічного стану, то лікування буде тривати впродовж вагітності. Ламівудин є найбільш широко вивченим засобом серед тих, які активні проти ВІЛ та ВГВ; є також значна кількість даних у жінок, які отримували тенофовір в рамках схем АРТ.

10.2.2. Резюме доказів

Питання: метою огляду доказів (*див. Web Додаток 2: SR10*) було оцінити клінічні та економічні докази ефективності противірусного лікування впродовж третього триместру вагітності (визначається як 27–40 тижнів вагітності) щодо зниження материнської передачі інфекції ВГВ і визначити найбільш ефективні методи лікування (тенофовір, ламівудин, телбівудин, емтрицитабін плюс тенофовір/тенофовір плюс емтрицитабін, ентекавір,

адефовір) порівняно один з одним (в якості монотерапії або комбінованої терапії), плацебо або відсутністю втручання (з або без використання дози вакцини при народженні). Основні результати були: передача HBsAg, HBsAg- та HBeAg-серопозитивність у новонароджених і дітей (0–9 місяців і 9–15 місяців); позитивність ДНК ВГВ; вроджені аномалії; несприятливі події (у матері або дитини); резистентність до противірусних препаратів; економічна ефективність.

В цілому було виявлено 35 досліджень (12, 16–54). Було 12 РКД, 19 обсерваційних досліджень і два систематичних огляди (53, 54); які оцінювали телбівудин або ламівудин порівняно з відсутністю лікування на додаток до чотирьох економічних оцінок (47–50). Не було жодного дослідження у осіб з ВІЛ-коінфекцією. Більшість досліджень включали призначення (введення) у немовлят як вакцини проти гепатиту В, так і ІГТВ.

В цілому, результати показують, що лікування матерів ламівудином або телбівудином впродовж третього триместру вагітності може бути клінічно і економічно ефективним у зниженні вертикальної передачі інфекції гепатиту В порівняно з відсутністю лікування або плацебо. Проте, є тільки один результат – позитивність у новонароджених ДНК ВГВ (менш надійний вимір передачі від матері до дитини, ніж HBsAg серопозитивність), де якість за GRADE з аналізу РКД ламівудину була оцінена як висока, підтверджує цей висновок, зі статистично значущою перевагою на користь лікування ламівудином порівняно з відсутністю втручання або плацебо (СШ 0,25; 95% ДІ: 0,16–0,37). Не-РКД також підтримують цей висновок (СШ 0,03; 95% ДІ: 0,00–0,46) на основі помірних оцінок GRADE. Схожі статистично значущі результати спостерігалися з телбівудином проти відсутності втручання або плацебо на основі семи не-РКД. Інші результати, що асоціювалися зі статистично значущими відмінностями на користь ламівудину і телбівудину, але з низькими балами GRADE, такі: позитивність ДНК у немовлят і HBsAg-позитивність у новонароджених і немовлят. З часу проведення огляду інше велике дослідження повідомило про зниження передачі вірусу гепатиту В і HBsAg-позитивності у дітей, народжених від HBsAg-позитивних матерів на телбівудині або ламівудині [2,2% (95% ДІ: 0,6–3,8%) проти 7,6% (95% ДІ: 4,9–10,3%) в контрольній групі на 52 тижні] (55).

Економічна ефективність: В цілому, чотири економічних оцінки (три з США і одна з Тайваню) оцінювали ламівудин проти відсутності противірусного лікування, ІГТВ і два інших противірусних лікування (47–50). Всі дослідження показали, що поєднання материнської та неонатальної профілактики не зменшує економічних витрат та не є економічно ефективним порівняно лише з неонатальною профілактикою в попередженні вертикальної передачі гепатиту В.

Безпека під час вагітності: серед потенційних побоювань з приводу безпеки противірусних препаратів, в тому числі тенофовіру, є несприятливі результати пологів. Систематичний огляд (56) оцінював токсичність тенофовіру для плода під час вагітності. Огляд даних з реєстру антиретровірусного лікування вагітних показує, що поширеність вроджених дефектів в цілому з впливом тенофовіру в першому триместрі була 2,4% серед 1 612 живонароджених і не відрізнялася від показників у США (57). Обмежена кількість досліджень показала відсутність різниці в довжині тіла плода між немовлятами, що піддавалися або не піддавалися впливу тенофовіру (58, 59). Тенофовір обмежено проникає в грудне молоко, що обмежує потенційну токсичність для грудного вигодовування немовляти.

10.2.3. Обґрунтування висновків

Баланс користі і шкоди

ГРН визнала, що найбільш важливою стратегією запобігання передачі ВГВ від матері до дитини є введення першої дози вакцини проти гепатиту В якомога швидше після народження, переважно впродовж 24-х годин, відповідно до існуючої рекомендації Консультативної стратегічної експертної групи ВООЗ (SAGE) (1). Щеплення проти гепатиту В вважається безпечним і ефективним; запобігає передачі в 80–95% випадків (1). Національні стратегії профілактики перинатальної передачі повинні включати забезпечення

вакциною проти гепатиту В при народженні та забезпечення високого рівня охоплення народжених дозами через комбінацію посиленої допомоги матерям та малюкам при народженні кваліфікованими медичними працівниками, які повинні проводити щеплення, і новаторське охоплення, щоб забезпечити щеплення дітям, народженим вдома (див. також вставку 10.1). Окрім того, роблячи доступною вакцину проти ВГВ, яка не комбінується з іншими вакцинами у малюків у всіх країнах має вирішальне значення для стратегії введення дози при народженні. Профілактика ІГГВ в поєднанні з щепленням проти гепатиту В може бути додатковою перевагою для новонароджених, чиї матері HBsAg-позитивні, особливо, якщо вони також HBeAg-позитивні, але може виявитися неможливою в більшості закладів через постачання, безпеку та вартість.

ГРН також визнала, що відсоток дітей, народжених матерями з дуже високою материнською концентрацією ДНК ВГВ, набувають гепатит В, незважаючи як на щеплення проти гепатиту В, так і/або профілактику ІГГВ; розглянула доказову базу щодо додаткової користі противірусного лікування. ГРН не зробила офіційну рекомендацію в результаті обмеженої низької якості доказової бази і трьох досліджень, які в даний час продовжуються (одне завершене, але не опубліковане), доповідь буде в 2015–2016, а також обмеженої оцінки потенційної шкоди від застосування противірусних препаратів у вагітних і відсутність консенсусу щодо програмних наслідків політики більш широкого поширення противірусних препаратів під час вагітності, враховуючи досить обмежений доступ до аналізів вірусного навантаження. В цілому, дані були обмежені щодо порівняння різних противірусних препаратів; відповідні дані були визначені тільки для трьох різних противірусних препаратів: ламівудину, телбівудину і тенофовіру. Огляд показав, що лікування матері ламівудином або телбівудином в третьому триместрі вагітності може бути клінічно і економічно ефективним в подальшому зниженні вертикальної передачі інфекції гепатиту В порівняно з відсутністю лікування або плацебо на додаток до вакцини проти ВГВ і ІГГВ у новонародженого. Проте, для ламівудину був тільки один результат – позитивність ДНК ВГВ у новонародженого з показником високої якості за GRADE; всі дані з відносної ефективності телбівудину порівняно з ламівудином були оцінені як низької якості. Окрім того, хоча тенофовір повинен розглядатися як переважний противірусний препарат через його високу активність, високий бар'єр резистентності і докази безпеки під час вагітності (нижчий тератогенний ризик), дані ефективності були обмежені одним обсерваційним дослідженням і якість доказів була оцінена як дуже низька. Дослідження продовжуються і будуть представлені в 2015 році.

Деяку потенційну шкоду противірусних препаратів під час вагітності необхідно більш повно оцінити. Потенційна шкода включає ризик розвитку лікарської резистентності до препаратів проти ВІЛ та ВГВ, якщо менш потужні препарати, такі як ламівудин, телбівудин або адефовір використовуються у матерів з високим вірусним навантаженням (ДНК ВГВ), особливо якщо тривалість терапії недостатня, щоб зменшити вірусемію до низьких рівнів і ризик токсичності для дитини, в тому числі через грудне вигодовування. HBsAg може бути виявлено в грудному молоці. Не повідомлялося про будь-які відмінності в показниках інфекції вірусу гепатиту В між грудним вигодовуванням і штучним вигодовуванням (60), і годування груддю не протипоказано у ВГВ-позитивних матерів. Проте, мало відомо про вплив АН на дитину під час грудного вигодовування (61, 62). Існує також ризик загострення або післяпологового спалаху у матері після припинення противірусної терапії. Цироз буває порівняно рідко в групі вагітних жінок більш молодого віку з хорошою функцією печінки, але є невеликий підвищений ризик спалахів АЛТ в сироватці під час вагітності і після пологів. Летальні випадки, на щастя, бувають рідко (63, 64). ГРН дійшла висновку, що основним показанням до лікування матерів під час вагітності має бути необхідність лікування ВГВ у матері (див. главу 5). У жінок, які вже на терапії і завагітніли, лікування може не припинятися.

Прогалини досліджень

- Слід провести високоякісні, прямі порівняльні РКД серед вагітних жінок, щоб встановити відносну ефективність різних противірусних схем разом з ІГГВ для зниження

передачі ВІЛ від матері до дитини ВГВ і оптимальний поріг ДНК ВГВ для противірусної терапії.

- Визначити ризик загострення або післяпологового спалаху у матері після припинення противірусного лікування, а також встановити оптимальну тривалість продовження лікування після пологів (4 тижні або 12 тижнів).

- Встановити безпеку впливу різних видів лікування АН під час вагітності та годування груддю за допомогою додаткових програм спостереження, особливо в КНСД.

10.3. Профілактика передачі гепатиту В і заходи зі зниження прогресування хвороби у осіб з ХГВ

Вставка 10.2 Профілактика передачі гепатиту В і заходи зі зниження прогресування захворювання у осіб з ХГВ

Дивіться також главу 5, вставку 5.1.

Особи з ХГВ повинні отримати консультацію про можливі супутні фактори, які можуть прискорити прогресування хвороби (наприклад, алкоголь), ризик і способи подальшої передачі і необхідність довготривалого спостереження.

1. Загальні заходи зі зниження передачі вірусу гепатита В

Особи, які HBsAg-позитивні повинні: правильно і постійно використовувати презервативи під час статевого акту, якщо партнер не був щеплений проти ВГВ; не користуватись чужою бритвою, зубною щіткою або іншими предметами особистої гігієни; не бути донором крові, сперми або органів; і дотримуватися стандартних універсальних запобіжних заходів проти порізів або кровотечі.

2. Щеплення проти побутового та сексуальних контактів ВГВ (джерело: Існуючі положення ВООЗ щодо вакцин проти гепатиту В [2009]) (1)

Члени сім'ї та статеві партнери осіб з ХГВ піддаються підвищеному ризику ВГВ і повинні бути щеплені, якщо вони негативні на HBsAg, анти-HBs і IgG анти-HBs. Схеми дозування залежать від типу вакцини, віку при введенні, необхідності швидкої імунізації, попередньої відсутності відповіді на щеплення проти ВГВ. Також доступні комбіновані вакцини проти гепатиту А і В. Хоча приблизно 10% здорових дорослих не дають анти-HBs відповідь (≥ 10 мЛМО/мл) до схеми первинної імунізації, тестування після щеплення на анти-HBs не рекомендується в жодній з настанов. Проте, у деяких груп, таких як працівників охорони здоров'я та осіб з сексуальними контактами з HBsAg-позитивними партнерами, тестування після імунізації на анти-HBs бажано, і резистентні особи повинні отримати повторний курс щеплення з трьох доз (з інтервалом в 1 місяць). Це підвищує захисні рівні антитіл у 44–100% осіб. Особи, у яких не розвиваються захисні рівні антитіл до HBsAg через 1–2 місяці після ревакцинації, можуть розглядатися на повторне щеплення (0, 1 і 2 місяців з 6-місячною ревакцинацією) з подвійною стандартною дозою вакцини (1).

3. Зменшення споживання алкоголю знижує прогресування хвороби [джерело: Існуючі настанови ВООЗ з догляду та лікування осіб, інфікованих ВГС (2014)] (65)

Значне споживання алкоголю (>20 г/день у жінок і >30 г/день у чоловіків) може прискорити прогресування цирозу печінки, пов'язаного з ВГВ і ВГС. В настанові ВООЗ 2014 року зі скринінгу, догляду та лікування осіб з гепатитом С (65) рекомендується коротка оцінка споживання алкоголю у всіх осіб з інфекцією ВГС з подальшою рекомендацією зниження споживання алкоголю у осіб з помірним до високого споживанням алкоголю. Ця рекомендація заснована на систематичному огляді осіб з гепатитом С, а також на включених дослідженнях осіб з ХГВ. Таким чином, аналогічний підхід буде застосовуватися до осіб з ХГВ.

Пакет ВООЗ ASSIST (скринінговий тест на алкоголь, куріння і психоактивні речовини) вважається відповідною основою для розробки втручань скринінгу на алкоголь і заходів щодо зниження споживання, оскільки він заснований на доказах, пропонує стандартизований підхід і спрямований на первинні заклади охорони здоров'я (66). Пакет ВООЗ ASSIST включає інструменти для проведення оцінки рівня споживання алкоголю та

інших речовини та інструкції щодо впровадження втручання коротких консультацій.

10.4. Профілактика передачі гепатиту В і С у медичних закладах [джерело: Існуючі настанови ВООЗ (67–69)]

Таблиця 10.1.

Рекомендації ВООЗ з профілактики інфекції ВГВ у медичних закладахⁿⁿⁿ

Рекомендації
• гігієна рук: в тому числі хірургічна підготовка рук, миття рук і використання рукавичок
• безпечне поводження та утилізація гострих предметів і відходів
• безпечне очищення обладнання
• тестування донорської крові
• покращення доступу до безпечної крові
• навчання медичного персоналу

Безпека ін'єкцій у медичних закладах

Практика ін'єкцій у всьому світі, і особливо в КНСД включає множинну небезпечну практику, якої можна уникнути, що, в кінцевому рахунку, призводить до великомасштабної передачі з кров'ю вірусів серед пацієнтів, медичних працівників та суспільства в цілому. Небезпечна практика включає, але не обмежується тільки цим, будь-які ризиковані практики:

- 1) повторне використання ін'єкційного обладнання для уколів більш, ніж у однієї людини, у тому числі повторного використання ін'єкційного обладнання в багатодозових флаконах, повторне використання циліндрів шприців або усього шприца, неправильне очищення та інша практика;
- 2) випадкові пошкодження голкою у медичних працівників під час ін'єкції або після ін'єкції, в тому числі закривання забрудненої голки і обробка інфікованих гострих предметів до і після використання;
- 3) надмірне використання ін'єкцій там, де доступні пероральні засоби і рекомендуються в якості першої лінії лікування;
- 4) небезпечне зберігання гострих відходів, яке є небезпечним для медичних працівників, працівників, які утилізують відходи, та суспільства в цілому. Небезпечна утилізація гострих відходів включає неповне спалювання, заховання в кар'єрах або звалищах, залишення використаного ін'єкційного обладнання у пральнях лікарень, інші методи, які не забезпечують утилізацію інфікованих гострих відходів.

Настанова ВООЗ в 2015 році надає рекомендації з використання безпечних шприців для внутрішньом'язових, внутрішньошкірних та підшкірних терапевтичних ін'єкцій в медичних закладах (www.who.int/injection_safety/en). Ця настанова допоможе запобігти повторному використанню шприців пацієнтами і зменшенню пошкоджень голками працівників охорони здоров'я, які пов'язані з такими процедурами. Це доповнить існуючу кращу практику ВООЗ та інструментарій для ін'єкцій і пов'язані з ними процедури,

ⁿⁿⁿ Додаткові загальні рекомендації з постконтактної профілактики ВГВ після пошкодження голкою/сексуального контакту/через ураження (укусу) слизової або шкіри:

- рану слід промити водою з милом, а слизові оболонки промити водою;
- особа, яка є джерелом інфекції, повинна бути обстежена на HBsAg, ВІЛ і антитіла до ВГС;
- HBsAg, анти-HBs і анти-HBc (IgG) слід перевіряти у осіб, які піддалися впливу, щоб оцінити, наскільки особа заражена, імунна або не імунна до гепатиту В;
- якщо особа, яка є джерелом інфекції, є HBsAg- позитивною або статус невідомий, ІГТВ (0,06 мл/кг або 500 МО) дається внутрішньом'язово і починається активне щеплення (0, 1 і 2 місяці), якщо особа, яка піддалася впливу є неімунною, ін'єкції ІГТВ і вакцина повинні бути введені в різні місця. ІГТВ повторюється через 1 місяць, якщо контакт є HBeAg-позитивним, має високі рівні ДНК ВГВ або, якщо ця інформація не відома. Якщо особа, яка піддалася впливу, відома як така, що не відповідає на щеплення проти ВГВ, то дві дози ІГТВ слід ввести з інтервалом в 1 місяць;
- титри анти-HBs слід вимірювати через 1–2 місяці після щеплення.

опубліковані ВООЗ в 2010 році (69), де зазначається важливість достатніх запасів шприців гарантованої якості та відповідних безпечних коробок.

10.5 Профілактика гепатиту В і С і передачі статевим шляхом серед СІН (джерело: Існуючі настанови ВООЗ) (66, 70, 71)

Передача ВГВ через інфіковане ін'єкційне обладнання серед СІН, є важливим шляхом передачі ВГВ і ВГС в деяких країнах. Таким чином, зниження цього ризику передачі є важливим компонентом догляду. Існуючі рекомендації ВООЗ рекомендують комплексний пакет заходів щодо зниження шкоди, які включають дев'ять заходів спеціально для СІН (70) (див. Таблиці 10.2 і 10.3). Скринінг і тестування на супутні хвороби серед СІН, має вирішальне значення для інформування плану лікування (взаємодії лікарських засобів, потенціал гепатотоксичності, серед інших).

Таблиця 10.4 узагальнює рекомендації ВООЗ щодо запобігання статевої передачі інфекції ВГВ.

Таблиця 10.2.

Загальний пакет взаємодії WHO/UNODC*/UNAIDS** для запобігання, лікування та допомоги СІН з ВІЛ (70)

Рекомендації
<ol style="list-style-type: none"> 1. Програми з голок і шприців. 2. Замісна терапія та інші види лікування наркозалежності. 3. Тестування на ВІЛ та консультування. 4. Антиретровірусна терапія. 5. Профілактика та лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом. 6. Програми щодо забезпечення презервативами СІН та їх сексуальних партнерів. 7. Цільова інформація, освіта та комунікація для СІН, і їх сексуальних партнерів. 8. Щеплення, діагностика та лікування вірусного гепатиту. 9. Профілактика, діагностика та лікування туберкульозу.
* Управління Організації Об'єднаних Націй з наркотиків і злочинності
** Об'єднана програма ООН з ВІЛ/СНІДу

Таблиця 10.3.

Рекомендації ВООЗ з профілактики ВГВ і ВГС серед СІН (71)

Рекомендації
<ul style="list-style-type: none"> • Запропонуйте СІН, схеми швидкого щеплення проти гепатиту В. • Запропонуйте СІН, стимули для збільшення отримання і завершення щеплення проти гепатиту В. • Запровадження програми стерильних голок і шприців, які також забезпечують низьке використання використаних шприців СІН. • Запропонуйте СІН, однакові втручання, щоб знизити захворюваність на вірусний гепатит. • Запропонуйте людям на опіоїдній замісній терапії лікування опіоїдної залежності щоб знизити ризик ВГС і передачі через вживання ін'єкційних наркотиків; підвищення дотримання лікування ВГС. • Інтегруйте лікування опіоїдної залежності з медичними послугами щодо гепатиту.

Таблиця 10.4.

Рекомендації ВООЗ з профілактики передачі статевим шляхом ВГВ (72, 73)

Рекомендації
<ul style="list-style-type: none"> • Сприяння правильному і постійному використанню презервативів. • Регулярна перевірка працівників секс-бізнесу в умовах високої поширеності. • Орієнтація працівників секс-бізнесу на охоплення стратегіями імунізації проти ВГВ, в умовах, коли імунізація немовлят не досягла повного охоплення.

- Комплексні заходи з ліквідації дискримінації та гендерного насильства і збільшення доступу до медичних та соціальних послуг для вразливих осіб.

11. ПРИНЦИПИ ВЕДЕННЯ ПЕВНИХ ГРУП НАСЕЛЕННЯ

Дивіться також главу 5 і главу 6.

Комплексний підхід до ведення включає заходи щодо запобігання подальшої передачі гепатиту В, скринінгу на ВІЛ, гепатит С і D, проведення щеплення проти гепатиту В, та загального догляду та лікування. Ведення також потребує вивчити додаткові потреби особливих груп населення з ХГВ, у тому числі осіб з коінфекцією ВІЛ, ВГD або ВГC; осіб з давньою або декомпенсованою хворобою печінки, а також з позапечінковими проявами, осіб з гострим ВГВ, а також дітей і підлітків, вагітних жінок і СІН. Наступна глава дає короткий виклад основних принципів лікування і догляду цих популяцій для імплементації рекомендацій, представлених в главах від 4 до 10.

11.1 Коінфекції

ВГВ, ВІЛ, ВГC мають однакові шляхи передачі. Супутнє інфікування цими вірусами зазвичай призводить до більш тяжкої і прогресуючої хвороби печінки, і вищої захворюваності на цироз, ГЦК та летальності. Тому людина з коінфекцією, швидше за все, потребує лікування. Загалом, повинен бути визначений домінуючий вірус, відповідальний за хвороби печінки, тому початкове лікування, повинно спрямовуватися на цей вірус. Наприклад, якщо ВГC є домінуючим, лікування повинно бути спочатку дано для досягнення кліренсу ВГC і одужання з наступним визначенням того, чи потрібно проводити лікування гепатиту В на основі рівнів АЛТ і концентрації ДНК ВГВ.

11.1.1. ВГВ/ВІЛ коінфекція

Дивіться також глави 3.9, 5.2, 6.2, 9.2.2, 10.2.

Було показано, що наявність ВІЛ-коінфекції має глибокий вплив майже на кожен аспект природного перебігу інфекції ВГВ і включає більш швидке прогресування цирозу печінки та ГЦК, високу летальність від хвороби печінки і зниження відповіді на лікування порівняно з особами без ВІЛ-коінфекції (1–7). Інші проблеми з коінфекцією включають перехресну резистентність між препаратами проти ВІЛ та ВГВ (8, 9) збільшення уражень печінки через пряму гепатотоксичність (10, 11) або пов'язаних з АРТ, в результаті якої виникає імунна відповідь гепатиту з підвищенням АЛТ і навіть фульмінантний гепатит, якщо АРТ адекватно не охоплює обидві інфекції ВІЛ і ВГВ (12–14).

Скринінг і щеплення проти ВГВ: (див. також главу 10.1) Ризик інфікування ВГВ може бути вищим у ВІЛ-інфікованих дорослих, тому у всіх осіб з недавно діагностованою ВІЛ-інфекцією необхідно провести скринінг на HBsAg і анти-HBs, щоб визначити тих, у кого є ХГВ і провести щеплення тим, хто неімунний (тобто не має маркера зникнення ВГВ – HBsAg і анти-HBs-позитивності). Відповідь на вакцини проти гепатиту нижче у осіб з ВІЛ або з низькою кількістю клітин CD4; метааналіз показав, що схеми чотирьох подвійних (40 мкг) доз вакцини забезпечують більший захисний титр анти-HBs, ніж регулярні стабільні схеми трьох доз 20 мкг (15). У 2015 році з'являться нові рекомендації ВООЗ щодо стратегій скринінгу на гепатит В і С і будуть оновлені рекомендації щодо щеплення проти ВГВ від SAGE.

Коли починати АРТ у осіб з ВГВ/ВІЛ-коінфекцією: у настанові ВООЗ 2013 року з АРТ (16), АРТ було рекомендовано починати у всіх ВІЛ-інфікованих дорослих з кількістю клітин CD4 <500 клітин/мм³ (незалежно від стадії хвороби печінки); у всіх вагітних або матерів-годувальниць, незалежно від кількості клітин CD4 і у всіх дітей до 5-ти років, незалежно від кількості CD4. У людей з ознаками тяжкої хронічної хвороби печінки, які піддаються найбільшому ризику прогресування і летальності від хвороб печінки, початок АРТ рекомендується незалежно від кількості клітин CD4. Початок АРТ у осіб з цирозом печінки може поліпшити загальну виживаність, і тому настійно рекомендується.

Було недостатньо доказів та/або сприятливих профілів користі-ризиків, щоб підтримати початок АРТ у кожного з коінфекцією ВІЛ та ВГВ з CD4 >500 клітин/мм³ або незалежно від кількості клітин CD4 або клінічної стадії ВООЗ. Таким чином, у осіб без доказів тяжкої хронічної хвороби печінки початок АРТ повинен відповідати тим же

принципам та рекомендаціям, що і у інших дорослих (тобто забезпечувати АРТ при кількості CD4 <500 клітин/мм³). Використання подвійної анти-ВІЛ та анти-ВГВ терапії спрощує рекомендації для розширення застосування тенофовіру з емтрицитабіном або ламівудином у ВГВ/ВІЛ коінфікованих осіб, незалежно від імунологічних вірусологічних або гістологічних міркувань.

Інші аспекти: підвищення рівня АЛТ у ВІЛ-коінфікованих осіб може бути результатом опортуністичних інфекцій (наслідок ВІЛ), гепатотоксичності від АРТ або протитуберкульозних препаратів, вживання алкоголю, кліренсу вірусу гепатиту В, відновлення імунітету, появи лікарської резистентності, реактивації після відміни препарату або суперінфекції вірусних гепатитів D, А, С або Е в ендемічних регіонах. При прогресуванні хвороби може бути підвищення рівнів препарату ефавіренз(ц)у, що збільшує ризик токсичності для центральної нервової системи. Окрім того, деякі антиретровірусні препарати, такі як типранавір або невірапін мають підвищений ризик гепатотоксичності і їх слід уникати у осіб з давньою хворобою печінки.

Коментар робочої групи: станом на 12.10.2015 року типранавір (АТС-код: J05AE09) в Україні не зареєстрований.

Таблиця 11.1.

Резюме існуючих рекомендацій щодо того, коли починати АРТ у дорослих та підлітків, в тому числі осіб з ВГВ/ВІЛ (16)

Рекомендації
<ul style="list-style-type: none"> • АРТ слід починати у всіх осіб з тяжкою або давньою клінічною ВІЛ-інфекцією (клінічна стадія 3 або 4 ВООЗ) та осіб з CD4 \leq350 клітин/мм³. <i>(Сильна рекомендація, середня якість доказів).</i>
<ul style="list-style-type: none"> • АРТ слід починати у всіх осіб з ВІЛ з CD4 \leq500 клітин/мм³, незалежно від клінічної стадії ВООЗ. <i>(Сильна рекомендація, середня якість доказів)⁰⁰⁰</i>
<ul style="list-style-type: none"> • АРТ слід починати у всіх осіб, які живуть з ВІЛ, незалежно від клінічної стадії або CD4 ВООЗ в таких ситуаціях: <ul style="list-style-type: none"> - у осіб з ВІЛ та активною формою туберкульозу <i>(Сильна рекомендація, низька якість доказів);</i> - у осіб з коінфекцією ВІЛ та ВГВ з ознаками тяжкої хронічної хвороби печінки⁰⁰⁰ <i>(Сильна рекомендація, низька якість доказів);</i> - у партнерів з ВІЛ з серодискордантної пари повинна бути запропонована АРТ, щоб зменшити передачу ВІЛ неінфікованим партнерам <i>(Сильна рекомендація, висока якість доказів);</i> - у вагітних та матерів-годувальниць з ВІЛ.^{PPP}
<ul style="list-style-type: none"> • У всіх ВІЛ інфікованих дітей до 5-ти років, незалежно від числа CD4 або клінічної стадії ВООЗ: <ul style="list-style-type: none"> - у немовлят з встановленим діагнозом на першому році життя <i>(Сильна рекомендація, середня якість доказів);</i>

⁰⁰⁰ Важкі хронічні захворювання печінки включають цироз і термінальну стадію хвороби печінки і розділені на компенсовану і декомпенсовану стадії. Декомпенсований цироз визначається розвитком клінічно очевидних ускладнень портальної гіпертензії (асцит, спонтанний бактеріальний перитоніт, кровотеча з варикозних розширених вен і печінкова енцефалопатія), сепсис або печінкова недостатність (жовтяниця).

^{PPP} Всі вагітні та ВІЛ інфіковані жінки мають почати потрібний режим АРТ, який повинен підтримуватися, принаймні протягом періоду ризику передачі ВІЛ від матері до дитини. Критерії відповідності жінок, яким слід розяснювати їм право на позитивну АРТ (сильна рекомендація, помірні якість доказів).

З програмних і оперативних міркувань, особливо при генералізованій епідемії, всі вагітні і жінки, які годують груддю з ВІЛ інфекцією повинні почати АРТ як довічне лікування *(Умовна рекомендація, низька якість доказів).*

У деяких країнах у жінок, яким не підходить АРТ з причин їх власного здоров'я, можна розглядати припинення схеми АРТ після завершення періоду ризику передачі ВІЛ від матері до дитини (умовна рекомендація, низька якість доказів).

- у ВІЛ-інфікованих дітей 1–5 років (*Умовна рекомендація, дуже низька якість доказів*); з тяжкою або давньою симптоматичною хворобою (клінічна стадія ВООЗ 3 або 4), незалежно від віку і числа лімфоцитів CD4 (*Сильна рекомендація, середня якість доказів*).

Вибір схеми АРТ: у 2013 році ВООЗ оновила свої рекомендації з застосування АРТ у дорослих, підлітків, вагітних жінок і дітей (16), в тому числі у осіб з ВІЛ/ВГВ коінфекціями. Ця настанова рекомендує одночасне лікування ВІЛ та ВГВ-інфекції і отримання АРТ, яка активна проти обох вірусів, щоб знизити ризик розвитку резистентності. Схеми лікування на основі тенофовіру є рекомендованою терапією, яка повинна включати тенофовір/ламівудин або тенофовір/емтрицитабін (за умови, що немає протипоказань до тенофовіру), разом з третім препаратом ефавіренз(ц)ем, щоб запобігти виділення ВІЛ-стійких мутантів. Тенофовір доступний в комбінації з ламівудином або емтрицитабіном і ефавіренз(ц)ом. Ця стратегія лікування досягла високих показників супресії ДНК ВГВ (90%), втрати HBeAg (46%) і втрати HBsAg (12%) у HBeAg-позитивних пацієнтів через 5 років лікування без ознак резистентності і зниження прогресування в цироз печінки (17) без будь-яких істотних відмінностей у відповіді у пацієнтів з або без наявності ВІЛ коінфекції (18). На сьогоднішній день не була описана вірусна резистентність до тенофовіру *in vivo*, хоча резистентні штами були ідентифіковані *in vitro*. Хоча ризик розвитку цирозу є незначним у осіб з ВГВ/ВІЛ-коінфекцією на довготривалому тенофовірі у комбінації з ламівудином або емтрицитабіном, ризик ГЦК зберігається, але є низьким.

Ниркову функцію (і, можливо, функцію кісток) слід перевіряти, принаймні, щорічно через вплив на нирковий і кістковий метаболізм (*див. главу 9.2 і таблицю 9.1*). Якщо відбувається ниркова токсичність, пов'язана з тенофовіром, дозу тенофовіру слід скоректувати відповідно до ниркового кліренсу. Якщо тенофовір абсолютно протипоказаний, є мало даних щодо кращого альтернативного лікування. Ентекавір може бути варіантом як частина активної схеми АРТ (і тільки через його слабку противірусну активність проти ВІЛ) у людей, у яких тенофовір протипоказаний і, які ніколи не отримували ламівудин (або не мають ламівудин-асоційованої резистентності полімерази ВГВ).

Лікування ВІЛ без застосування тенофовіру в схемі може призвести до спалаху гепатиту В через асоційоване з АРТ відновленням імунітету. Аналогічно, припинення лікування, особливо ламівудином, асоціювалося з реактивацією ВГВ, підвищенням АЛТ і, в окремих випадках, печінковою декомпенсацією. Якщо антиретровірусний препарат необхідно замінити через медикаментозну резистентність, ВІЛ або токсичність ліків, то тенофовір і ламівудин або тенофовір/емтрицитабін слід продовжувати разом з новими антиретровірусним препаратом (16).

Діти: Додаткові проблеми лікування дітей з ВГВ/ВІЛ-коінфекцією включають вибір схеми АРТ у дітей, які почали АРТ з приводу ВІЛ-інфекції у них, але які не потребують лікування ВГВ. У дітей віком до 12 років тенофовір не може застосовуватися і складно використовувати схему без ламівудину. У цих дітей може бути доцільним використання стандартної схеми АРТ (яка може включати застосування ламівудину) з подальшою зміною на схему на основі тенофовіру, коли дитині виповнюється 12 років.

Таблиця 11.2.

Резюме схем АРТ першої лінії у дорослих підлітків, вагітних і жінок, які годують груддю, а також дітей, в тому числі з ВГВ/ВІЛ коінфекцією (16)

АРТ першої лінії	Бажані схеми першої лінії	Альтернативні схеми першої лінії ^{q99,r11}
------------------	---------------------------	---

^{q99} ABC або посилені інгібітори протеази (ATV/r, DRV/r, LPV/r) можуть бути використані в особливих обставинах.

^{r11} Країни повинні припинити використання d4T в схемах першої лінії через його добре відому метаболічну токсичність (*Сильна рекомендація, середня якість доказів*). У дорослих, застосування d4T в якості опції першої лінії лікування слід припинити та обмежити в особливих випадках, в яких не можуть бути використані інші антиретровірусні препарати і в найкоротші терміни при ретельному моніторингу. У дітей, застосування d4T має

АРТ першої лінії	Бажані схеми першої лінії	Альтернативні схеми першої лінії ^{q99,r11}
Дорослі та підлітки (в тому числі вагітні і матері-годувальниці, також дорослі конфекцією ТБ)	TDF + 3TC (or FTC) + EFV як фіксована комбінація (Сильна рекомендація, середня якість доказів)	AZT + 3TC + EFV AZT + 3TC + NVP TDF + 3TC (or FTC) + NVP (Сильна рекомендація, середня якість доказів)
Діти ≥ 3 років	ABC + 3TC + EFV	ABC + 3TC + NVP AZT + 3TC + EFV AZT + 3TC + NVP TDF + 3TC (or FTC) + EFV TDF + 3TC (or FTC) + NVP
Діти < 3 років	ABC (чи AZT) + 3TC + LPV/г	ABC + 3TC + NVP AZT + 3TC + NVP

3TC – ламівудин; ABC – абакавір; ATV – атазанавір; AZT – зидовудин; d4T – ставудин; DRV – дарунавір; EFV – ефавіренз(ц); FTC – емтрицитабін; LPV – лопінавіром; NVP – невірапін; г – ритонавір; TDF – тенофовір.

Коментар робочої групи: станом на 12.10.2015 року атазанавір (ATC-код: J05AE08) в Україні не зареєстрований.

11.1.2. Коінфекція ВГВ/ВГD

(див. також главу 3.9)

Є два основних типи інфекції ВГD: гостра коінфекція (люди інфіковані одночасно ВГВ і ВГD, яка може призвести до від легкої до важкої або навіть фульмінантного гепатиту (19,20), але одужання зазвичай буває повним і розвиток хронічного гепатиту D буває рідко (21). Протилежно, суперінфекція ВГD (у людей вже з хронічною інфекцією ВГВ), прискорює хід хронічної хвороби у всіх вікових групах, яка розвивається у 70-90% осіб з суперінфекцією ВГD (22-25). Активна інфекція або хронічна коінфекція ВГD діагностується високими титрами IgG IgM і анти-ВГD і підтверджується виявленням РНК ВГD в сироватці (26,27). Проте, діагностика ВГD не є широко доступною і також обмежена стандартизація аналізів на РНК ВГD (26,28), які також можуть бути використані для моніторингу відповіді на противірусну терапію. Профілактика та контроль ВГD потребують профілактики ВГВ через імунізацію проти гепатиту В (29), хоча немає ніякого захисту проти ВГD у тих, хто вже заражений ВГВ.

Є обмежені дані для інформування певних настанов з ведення осіб з інфекцією вірусного гепатиту D. Стійка реплікація вірусу гепатиту D є найбільш важливим предиктором летальності і потреби в противірусній терапії. ПЕГ-ІФН – єдиний ефективний препарат проти ВГD (29–33); противірусні АН не мають або мають обмежений ефект на реплікацію вірусу гепатиту D (33, 34). Оптимальна тривалість терапії добре не визначена і не відомо як довго пацієнти повинні бути негативними на РНК вірусу гепатиту D після закінчення лікування для досягнення стійкої відповіді, але може бути необхідною терапія впродовж понад 1-го року. Загальний рівень стійкої вірусологічної відповіді залишається низьким, у тому числі у дітей (31, 32), і у більшості пацієнтів розвивається рецидив після припинення лікування (33). Необхідні нові терапевтичні засоби і стратегії; нові препарати, такі як пренилювання або інгібітори входу вірусу гепатиту В, показали ранню ефективність.

11.1.3. Коінфекції ВГВ/ВГC

(див. також главу 3.9)

У ВГВ-інфікованих осіб одночасний ВГC прискорює прогресування хвороби та збільшує ризик ГЦК (35–37). Рівні ДНК ВГВ, як правило, низькі або такі, що не визначаються тест-системами і, оскільки ВГC відповідає за активність хронічного гепатиту у більшості осіб, вони, як правило, повинні отримувати початкове лікування ВГC. Якщо немає доступу до визначення вірусного навантаження ВГC і ВГВ, може бути важко визначити,

бути обмежене ситуаціями, в яких є підозра або підтверджена токсичність AZT і відсутній доступу до ABC або TDF. Тривалість терапії цим препаратом повинна бути обмежена найкоротшими термінами.

який вірус відповідає за аномальні рівні амінотрансфераз, тому може буде потрібно лікувати від обох інфекцій. Оптимальні схеми не визначені, тому необхідно більше досліджень з лікування осіб з коінфекціями. ПЕГ-ІФН і рибавірин можуть бути ефективними (38–41), але лікування гепатиту В і С в даний час значною мірою засновується на лікуванні протівірусними препаратами прямої дії у відповідності до поточних настанов ВООЗ (42). Потрібен моніторинг ДНК ВГВ, оскільки є потенційний ризик реактивації ВГВ під час лікування або після кліренсу ВГС, які можна лікувати АН (37).

11.1.4. ВГВ/Туберкульоз

(див. також главу 3.9)

Групи підвищеного ризику інфекції ВГВ також мають ризик інфікування туберкульозом, значною мірою тому, що вони живуть в регіонах світу, які є ендемічними щодо обох інфекцій. Це може представляти особливу проблему для клінічного ведення і потребувати додаткової клінічної уваги (43). Ін'єкційні наркомани і ув'язнені мають високий ризик інфікування ВГВ і ВГС, а також піддаються підвищеному ризику інфікування туберкульозом (43, 44). Скринінг ВІЛ-позитивних пацієнтів рекомендується з використанням алгоритм скринінгу на чотири симптоми, щоб виключити активний туберкульоз. При відсутності кашлю, втрати ваги, гарячки і нічної пітливості активний туберкульоз можна з упевненістю виключити. В іншому випадку рекомендуються подальші дослідження на ТБ та інші хвороби (45–47). Ураження печінки, спричинене медикаментами, з підвищенням сироваткових амінотрансфераз в три–шість разів вище у осіб, інфікованих ВГВ, ВГС і ВІЛ, які отримують протитуберкульозні препарати, через гепатотоксичність ізоніазиду, рифампіцину і піразинаміду (48).

11.2. Декомпенсований цироз і за давніми хвороби печінки

Консолідована настанова з гепатиту, що запланована на 2016 рік, буде включати рекомендації щодо більш детального лікування ускладнень за давніми хвороб печінки, у тому числі асцит, бактеріального перитоніту, кровотеч верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, з варикозно-розширених вен стравоходу і енцефалопатію (див. розділи 6 і 7). Літні люди, зокрема, можуть мати цироз печінки та ускладнення хронічних хвороб печінки і ГЦК. Печінкова недостатність і ГЦК рідко зустрічаються раніше, ніж через 20 років після інфікування. Компенсований цироз печінки може прогресувати з плином часу в декомпенсований цироз з пов'язаною з ним втратою маси тіла, слабкістю, виснаженням, набряками, темною сечею і жовтяницею, асцитом, гепатомегалією, спонтанним бактеріальним перитонітом, варикозним розширенням вен стравоходу або енцефалопатією і, в кінцевому рахунку, печінковою недостатністю, нирковою недостатністю і сепсисом, всі з яких є небезпечними для життя. З прогресуванням хвороби та розвитком цирозу лабораторні тести стають все більш нормальними. Існує збільшення співвідношення АСТ:АЛТ; низька кількість тромбоцитів (свідчить про розвиток портальної гіпертензії); підвищення лужної фосфатази і гамма-глутамілтрансферази, зниження сироваткового альбуміну і збільшення протромбінового часу з погіршенням гепатоцелюлярної функції. Гіпербілірубінемія зі зниженим альбуміном і подовженням протромбінового часу є несприятливими прогностичними даними при ХГВ і асоціюються з підвищеним ризиком смерті від хвороб печінки. Загострення асоціюються або зі зниженням реплікації вірусу, або з реактивацією реплікації вірусу і рецидив хвороби може бути дуже серйозним і небезпечним для життя. Дійсно, картина типу реактивації з декількома ремісіями і рецидивами є особливо тяжкою формою ХГВ, який часто призводить до цирозу і печінкової недостатності.

Регулярний клінічний огляд і моніторинг (кожні 6–12 місяців) сироваткового білірубіну, альбуміну, міжнародного співвідношення нормалізації та УЗД печінки, перед і під час лікування є невід'ємною частиною тривалого догляду за особами з цирозом, пов'язаним з ВГВ, з метою виявлення подальшого прогресування хвороби, у тому числі декомпенсації та доказів ГЦК. Всі особи з декомпенсованим цирозом печінки повинні розглядатися на невідкладне протівірусне лікуванням тенофовіром або ентекавіром, навіть, якщо рівень ДНК ВГВ низький або такий, що не визначається тест-системами для того, щоб

поліпшити клінічні результати і запобігти спалахам/реактивації (див. глави 6 і 7). Супресія ДНК ВГВ також зменшує ризик рецидиву гепатиту В після трансплантації печінки. У нестабільних осіб з погіршенням ниркової функції ентекавір може застосовуватись в рекомендованій дозі (1 мг/день); пацієнти повинні контролюватися на лактоацидоз. Терапія АН повинна продовжуватись у осіб з цирозом. У них високий ризик розвитку ГЦК навіть з ефективною терапією АН і тому довготривале спостереження щодо ГЦК є обов'язковим. Лікування ІФН, як правило, протипоказане через значні побічні реакції, пов'язані із серйозними бактеріальними інфекціями та можливе загостренням хвороби печінки навіть при низьких дозах. Ведення осіб з ускладненнями цирозу і за давніми хворобами печінки, оцінка та лікування варикозного розширення вен стравоходу і профілактика варикозних кровотеч і спонтанного бактеріального перитоніту також вимагають спеціально навченого персоналу.

11.3. Позапечінкові прояви

HBsAg-позитивні особи з позапечінковими проявами ВГВ (шкірні прояви, вузликовий періартеріт і гломерулонефрит) і активна реплікація ВГВ може відповісти на противірусну терапію АН. Порівняльних досліджень з противірусної терапії не вистачає, а ефективність в доповідях різна. Ламівудин найбільш широко використовується, а ентекавір і тенофовір мають вищу ефективність у цієї групи. ПЕГ-ІФН може погіршити деякі іммуноопосередковані позапечінкові прояви, тому бажано його застосування уникати.

11.4. Гострий гепатит В

Антивірусна терапія не є необхідною при неускладненому симптоматичному гострому гепатиті В, оскільки у >95% імунокомпетентних дорослих спонтанно зникає інфекція ВГВ (49). Особи з фулмінантним або тяжким гострим гепатитом можуть отримати користь від терапії АН ентекавіру або тенофовіру, щоб поліпшити виживаність і зменшити ризик повторного гепатиту В (50–52). Тривалість лікування не встановлена, але продовження противірусної терапії, принаймні, впродовж 3-х місяців після сероконверсії до появи анти-HBs або, принаймні, впродовж 12-ти місяців після сероконверсії до появи анти-HBe без втрати HBsAg, як правило, рекомендується.

11.5. Діти та підлітки

(див. також главу 3.9)

ХГВ, як правило, має доброякісний та безсимптомний перебіг у дітей, оскільки вони, як правило, в імуно-толерантній фазі. Окрім того, існують низькі показники відповіді на лікування АН (що вимагає тривалої терапії) та ІФН і є побоювання з приводу довготривалої безпеки і ризику резистентності до лікарських препаратів. З цих причин, як правило, показаний консервативний підхід до лікування, якщо немає інших критеріїв для лікування, таких як цироз або тяжка некрозапальна хвороба за даними біопсії печінки. Хоча більшість дітей не потребують противірусної терапії, раннє виявлення та моніторинг дітей, схильних до ризику прогресування хвороби печінки за даними гістології печінки і сімейного анамнезу ГЦК, залишається важливим. Використання НІТ та ідентифікації відповідних порогів поки не визначані у дітей. Тільки звичайний ІФН, ламівудин та адефовір були оцінені на забезпечення безпеки і ефективності, але діти, як правило, мають таку ж відповідь, як і дорослі (53–56). ІФН не може бути використаний у дітей віком до 1-го року. FDA затвердила тенофовір у підлітків і дітей віком старше 12-ти років для лікування гепатиту (і 3-х років і старше для лікування ВІЛ-інфекції). У березні 2014 року FDA схвалила ентекавір у дітей з ХГВ старше 2-х років. Таким чином, варіанти лікування дітей, які не досягли 12-ти років, і особливо до 2-х років, залишаються обмеженими. Дослідження з АН тривають, щоб краще визначити стратегії лікування.

11.6. Вагітні жінки

(див. також главу 5, 6, 10.2.)

Показання для лікування дорослих пацієнтів з ХГВ також застосовні до вагітних жінок. Грунтуючись на даних безпеки з Реєстру антиретровірусної вагітності у ВІЛ-позитивних вагітних жінок, які отримували тенофовір та або ламівудин або емтрицитабін (16), тенофовір є кращим противірусним засобом, оскільки він має кращий профіль резистентності і більш докладні дані про безпеку у вагітних жінок з ВГВ. Безпека ентекавіру під час вагітності не відома і терапія на основі ІФН протипоказана.

Для запобігання передачі ВГВ від матері до дитини найбільш важливою стратегією є надання першої дози вакцини проти гепатиту В якомога швидше після народження, переважно впродовж 24-х годин з подальшими, щонайменше двома своєчасними наступними дозами, відповідно до чинної рекомендації Стратегічною консультативною Група експертів ВООЗ (SAGE) (57). ГРН не зробила офіційної рекомендації щодо використання противірусного лікування для запобігання передачі від матері до дитини, оскільки ключові дослідження ще тривають і є відсутність консенсусу щодо програмних наслідків політики більш широкого противірусного застосування під час вагітності. Якщо вагітна жінка залишається без лікування або лікування ВГВ припинено під час вагітності або одразу після пологів з будь-якої причини, необхідний ретельний моніторинг, оскільки існує ризик спалахів печінкових хвороб, особливо після пологів.

11.7. Споживачі ін'єкційних наркотиків (СІН)

(див. також главу 10.5)

Застосування ін'єкційних наркотиків поширене у багатьох країнах по всьому світу, що впливає на людей в країнах з низьким, середнім і високим рівнем доходу. СІН знаходяться в групі підвищеного ризику гострої і хронічної інфекції вірусу гепатиту В (на додаток до ВІЛ і ВГС) і хвороб печінки, а також хворобливості і летальності від усіх причин і, отже, вимагають додаткового лікування. При наданні допомоги СІН слід дотримуватись принципів поваги і недискримінації, а також додаткової відповідності і психологічної підтримки, в міру необхідності.

11.8. Пацієнти на діалізі та з трансплантацією нирок

(див. Табл. 9.1)

ВГВ поширений серед осіб з термінальною стадією ниркової недостатності, в тому числі у реципієнтів нирок, які повинні бути обстежені на наявність інфекції ВГВ і щеплених осіб з серонегативним ВГВ. Всі АН (ламівудин, тенофовір і ентекавір) вимагають регулювання дози і повинні застосовуватися з обережністю у осіб з нирковою недостатністю або трансплантованими нирками. Ниркова функція повинна контролюватися під час противірусної терапії. Несподіване погіршення функції нирок під час противірусної терапії може потребувати зміни лікування або подальшого регулювання дози. ІФН-терапія не рекомендується у реципієнтів трансплантації нирок через ризик відторгнення нирок. Всі HbsAg-позитивні особи, які піддаються трансплантації нирки повинні отримати профілактичне лікування АН, щоб запобігти реактивації ВГВ.

11.9. Медпрацівники

(див. також главу 10.4)

Медпрацівники потребують особливої уваги щодо скринінгу на ВГВ і щеплення проти ВГВ; проте, це не широко реалізовано в КНСД. HbsAg-позитивні особи, які мають справу з виконанням процедур, такі як хірурги, гінекологи, медсестри, обслуговуючий персонал, маніпуляційні медсестри, санітари та стоматологи повинні бути розглянуті щодо противірусної терапії, щоб зменшити пряму передачу людям. Відповідно до рекомендацій з АРТ 2013 року (16), вони повинні отримувати потужні противірусні засоби з високим бар'єром резистентності (тобто ентекавір або тенофовір) для зниження рівня ДНК ВГВ в ідеалі до такого рівня, що не визначається тест-системами або принаймні <2 000 МО/мл, перед процедурами. Профілактика після контакту повинна бути розглянута після уколу голкою або інших шкідливих впливів.

11.10. Корінні народи

Корінні народи – це особлива популяція, яка складається з осіб, яким є рідний регіон, в якому вони живуть і зберігають соціальні, культурні, економічні та політичні характеристики, які відрізняються від домінуючих в громаді, в якій вони живуть. Поширені по всьому світу від Арктики до південної частини Тихого океану, вони є нащадками – згідно до загального визначення – тих, хто населяв країну або географічну область в той час, коли туди прийшли люди різних культур і національностей. Вони також є групою з високим рівнем поширеності інфекції ВГВ в багатьох частинах світу. Ця група включає народи Арктики, Північної та Південної Америки, Майорки і аборигенів Австралії та Нової Зеландії (58–61). Ці групи населення також часто відчують себе виключеними з медичних послуг і, оскільки вони можуть жити у віддалених громадах далеко від лікарні і добре обладнаних клінік, мають обмежений доступ до медичної допомоги. Потреби цих громад мають розглядатися, коли країни планують програми лікування гепатиту і імплементувати рекомендацій з лікування.

12. ІМПЛЕМЕНТАЦІЯ РЕКОМЕНДАЦІЙ ДЛЯ НАЦІОНАЛЬНИХ ПРОГРАМ

12.1. Введення

Успішна імплементація рекомендацій, що містяться в цій настанові і створення доступних програм скринінгу і лікування та догляду в державному і приватному секторах у осіб з ХГВ (С) в КНСД буде залежати від добре спланованою процесу адаптації та інтеграції в відповідні регіональні й національні програми та настанови. Є кілька ключових питань для національних зацікавлених сторін та осіб, які приймають рішення. Ця глава забезпечує основу оцінки для використання в плануванні на національному рівні, щоб визначити, які витрати і системи в даний час наявні і які області потребують додаткових інвестицій. Шість будівельних блоків для систем охорони здоров'я, виявлених ВООЗ, дають корисну основу (1). Багато таких же проблем були розглянуті в програмах АРТ і боротьби з туберкульозом, аналогічні підходи можуть застосовуватися до програм гепатиту.

12.2. Основні принципи

Основні принципи підвищення ефективності та життєздатності програм гепатиту включають наступне:

- 1) врахування національних відповідей щодо догляду та лікування гепатиту в більш широкому контексті охорони здоров'я та розвитку, які включають зміцнення зв'язків з іншими програмами в галузі охорони здоров'я та інших галузях (2);
- 2) забезпечення права людини та принципів етичної справедливості, рівності і терміновості щодо управління розвитком національної політики лікування так, щоб бар'єри в доступі до послуг з обстеження, профілактики та лікування, особливо серед певних групи населення, були зруйнованими;
- 3) визначення потреб програми на основі широкого всеосяжного і прозорого консультативного процесу;
- 4) забезпечення необхідних фінансових ресурсів і політичної підтримки, необхідних для реалізації цих рекомендацій.

12.3. Основні принципи підтримки планування в країні та прийняття рішень

Рішення про те, як адаптувати і застосовувати цю настанову на рівні країни, повинно засновуватися на ретельній оцінці епідеміологічної ситуації в країні, витрат, людських ресурсів та вимог до інфраструктури, в тому числі, як вони повинні вирішуватися. Окрім того, увага має приділятися можливості доступу на рівні пацієнта, за підтримки державного фінансування, страхування або інших джерел та існуючих послуг або інфраструктури для лікування ВГВ. Рішення про національну адаптацію цієї настанови також повинно прийматися через прозорий відкритий і поінформований процес з широкою взаємодією з зацікавленими сторонами, щоб гарантувати, що національні програми ефективні, прийнятні й справедливі і враховують потреби громади. Визнається, що в даний час багато КНСД, особливо в Африці на південь від Сахари, не мають доступу до базової інфраструктури, діагностики і препаратів для реалізації догляду та лікування хронічного гепатиту В і С. Контрольний список 12.1 наводить перелік ключових питань всієї системи охорони здоров'я щодо планування та оцінки ресурсів, необхідних для імплементації рекомендацій з ведення ВГВ.

Ключовими програмними компонентами надання послуг з догляду та лікування ХГВ є адекватна клінічна інфраструктура, людські ресурси (лікарі, медсестри, навчені особи з забезпечення тестування та консультування), система направлень, лабораторні та діагностичні послуги, надійні поставки ліків, моніторинг, оцінка та участь громади.

Інфраструктура, надання послуг та людські ресурси

Заклад, інфраструктура та операційні наслідки надання довгострокової протівірусної терапії всім відповідним дорослим, підліткам і дітям з ХГВ, які необхідно розглянути в першу чергу. Країни повинні забезпечити, щоб системи були на місцях так, щоб особи з задавленою хворобою печінки мали пріоритет. Для цього може бути доцільним поетапний

підхід з дослідження ранньої стадії до повного тестування та лікування. Для покращення доступу до лікування і оптимізації ресурсів рекомендується спиратися на інші та інтегрувати з іншими програмами в галузі охорони здоров'я або існуючими послугами з тестування та лікування, які вже встановлені для надання послуг особам з ВІЛ і ТБ або важкодоступному населенню, тобто СІН.

Модель спеціалізованої медичної допомоги країн з високим рівнем доходів особам з гепатитом з високим співвідношенням *лікар:пацієнт* і наявність лабораторного моніторингу ДНК ВГВ на даний час не можлива в КНСД. Плани надання допомоги повинні бути відповідним чином адаптовані, у тому числі щодо прийняття спрощеного підходу громадської охорони здоров'я до допомоги, що дозволяє успішному розширенню догляду та лікуванню осіб, інфікованих туберкульозом та ВІЛ в багатьох КНСД.

Багато працівників охорони здоров'я мають обмежену підготовку та досвід в оцінці осіб з хронічною хворобою печінки або у наданні противірусної терапії ХГВ. Щоб успішно взяти на себе відповідальність за забезпечення довічної противірусної терапії осіб з ХГВ необхідні національно стандартизоване навчання, наставництво та контроль всіх медичних працівників, які беруть участь у наданні допомоги особам з ВГВ. Також необхідні стратегії з моніторингу та підтримки дотримання лікування і повторного залучення до лікування тих, хто відсіявся з-під спостереження, щоб оптимізувати довготривалі результати лікування.

Лабораторні та діагностичні послуги

Рекомендації цієї настанови вимагають збільшення доступу до лабораторних і діагностичних послуг. Потрібна наступна лабораторна інфраструктура та діагностичні послуги: (i) навчання персоналу з лабораторних аналізів та належної лабораторної практики в обробці клінічних зразків і біологічно небезпечних відходів; (ii) встановлення національної політики щодо використання ліцензійних *in-vitro* діагностичних пристроїв для всіх лабораторних тестів; (iii) участь у програмах забезпечення якості та міжлабораторних порівнянь для того, щоб послуги тестування були точними і надійними, з національною акредитацією навіть, якщо аналізи проводяться вдома через обмеження ресурсів.

Доступні аналізи: лабораторії, на додаток до тестування HbsAg, повинні мати можливість перевірити HBeAg і анти-HBe. Кількісне визначення ДНК ВГВ важливо для прийняття рішень про початок противірусної терапії та моніторингу осіб на противірусній терапії. Проте, аналізи щодо вірусного навантаження ДНК ВГВ (а також тестування на резистентність до противірусних препаратів) не можуть бути широко доступні в КНСД. Доступ може бути полегшений шляхом використання тієї ж платформи поточного широкого використання для моніторингу вірусного навантаження ВІЛ і через доступ до аналізів на ДНК ВГВ. Там, де вимірювання вірусного навантаження ДНК ВГВ можливе, висновки повинні бути стандартизовані в МО/мл (1 МО/мл \approx 5,3 копій/мл).

Стадіювання хвороби печінки: необхідна точна оцінка рівнів АСТ, АЛТ і тромбоцитів для обчислення балів APRI, що рекомендуються НІТ в КНСД для виявлення осіб з найбільшим ризиком прогресування хронічних хвороб печінки, хто отримає найбільшу користь від противірусної терапії. Їх легко виконати і інтерпретувати. Оцінки АСТ і АЛТ сприятимуть оцінці FIB-4, додатковому НІТ. В умовах, коли вартість і ресурси не є обмеженими, рекомендованим НІТ є транзиторна еластографія (FibroScan), але вона вимагає регулярного обслуговування/калібрування обладнання і навчених операторів.

Для того, щоб контролювати потенційну ниркову токсичність після застосування тенофовіру або ентекавіру, лабораторії повинні мати потенціал для оцінки рівня сироваткового креатиніну і розрахунку ШКФ. Тест-смужки сечі для тестування протеїнурії та глюкозурії можуть використовуватися в якості швидких тестів; рівні сироваткового фосфату і мінеральної щільності кісткової тканини є додатковими інструментами моніторингу, де ресурси не обмежені. Щоб полегшити спостереження для раннього виявлення ГЦК при ХГВ, виміри АФП в поєднанні з УЗД повинні бути доступні.

Постачання ліків і аптеки

Необхідні міцні системи управління закупівлями і постачанням для забезпечення постійної наявності необхідних діагностичних, лікарських препаратів (тенофовіру або ентекавіру) та інших товарів на різних рівнях системи охорони здоров'я. Об'єднані або спільні закупівлі можуть бути використані для забезпечення більш низьких витрат за рахунок економії внаслідок масштабної закупівлі, і ретельне прогнозування попиту є ключем до мінімізації втрат. ВООЗ і організації зі співробітництва розробили різні інструменти, щоб допомогти визначити необхідну кількість препаратів для АРТ і керувати поставками, які можуть бути адаптовані для використання протівірусних препаратів при ХГВ. Інтегровані системи постачання повинні допомагати при плануванні децентралізації, спираючись на те, що існує, і зміцнення потенціалу, де це необхідно. Відповідні аптеки і об'єкти для зберігання ліків повинні бути також розглянуті в ході планування.

Розрахунок вартості і планування

Ключовою перешкодою в лікуванні гепатиту В умовах обмежених ресурсів є вартість лікарських засобів (у тому числі податки, імпорتنі збори), а також витрати на послуги діагностики та моніторингу і персонал. Хоча генеричний тенофовір в комбінації з іншими антиретровірусними препаратами (для ВІЛ) в даний час широко доступні і є доступними в якості першої лінії терапії у осіб з ВГВ/ВІЛ коінфекцією в рамках національних програм АРТ, в даний час немає міжнародної програми закупівель державного сектора для тих, у кого тільки інфекція ВГВ. Кілька генеричних продуктів, заснованих на тенофовірі і ламівудині були затверджені в програмі забезпечення прекваліфікації ВООЗ. Вартість лише генеричного тенофовіру може варіюватися в широких межах від близько \$50 США на рік лікування до \$350 США (і \$500 США в деяких частинах Азії), а генеричного ламівудину \$25 США на рік. Ентекавір є поза патентом, але його наявність і вартість широко варіюють (як правило, вище, ніж тенофовіру), починаючи з \$30 до \$70 в місяць в Індії до \$450 в місяць в Південній Африці. Проте, при низькій добовій дозі в 0,5 мг з недорогою сировиною існує потенціал набагато дешевшого виготовлення і, отже, витрат на лікування. Вищі витрати на тенофовір і ентекавір в багатьох ситуаціях є причиною того, що інші препарати, такі як ламівудин продовжують широко використовуватися, незважаючи на додаткові витрати, понесені у зв'язку з розвитком лікарської резистентності. Тенофовір має потенціал бути більш широко доступним і дешевими в КНСД через доступ до зниження ціни через низку механізмів, у тому числі ліцензійних угод, укладених з Medicine Patent Pool для застосування при ВІЛ (але також доступним для ВГВ).

Тестування на ДНК ВГВ залишається дорогим (\$100–400 США за тест) і, отже, недоступним і умовах обмежених ресурсів. Існує гостра необхідність в доступності діагностики і лікарських препаратів за більш доступними цінами в КНСД через переговори національних урядів щодо ціни і спільних закупівель.

Вставка 12.1 Імплементация переліку ключових питань системи охорони здоров'я**1. Комунікація, управління та захист інтересів**

- Хто повинен відповідати за розробку та оновлення національних настанов і протоколів з лікування та моніторингу стану пацієнта і навчальних матеріалів для медичних працівників?
- Як повідомляється про рекомендації (1) медичним установам, в тому числі громадськості, неприбутковим і приватним установам; (2) працівникам охорони здоров'я; і (3) іншим зацікавленим сторонам, таким, як люди, які живуть з ХГВ?
- Хто повинен брати відповідальність за загальний захист інтересів із зацікавленими сторонами, такими як політичні лідери, працівники охорони здоров'я та засоби мас-медіа?

2. Кадрове забезпечення та людські ресурси

- Скільки додаткових медичних працівників необхідно для імплементції рекомендацій? Які кадри медичних працівників (лікарі, керівники охорони здоров'я, медсестри, акушерки, медичні працівники громад та лаборанти) необхідні і як їх можна набирати?
- Як можна використовувати доручення іншим/розподіл для оптимізації наявних людських ресурсів і розширення надання послуг?
- Яке навчання, нарощування потенціалу та навичок необхідні і для кого? Як воно буде надаватися і оплачуватися?
- Які стратегії будуть введені в дію для моніторингу та підтримки довічного дотримання терапії і знову залучати тих, хто відсіявся з-під спостереження?

3. Препарати та приладдя

- Які системи необхідні для потреб лікування та закупівлі рекомендованих препаратів (тенофовіру та/або ентекавіру) та інших товарів за кращими можливими цінами?
- Чи був розроблений план поетапного переходу з неоптимальних препаратів (наприклад, ламивудину, адефовіру або тельбівудину) на тенофовір і ентекавір?
- Чи системи постачання повинні бути посилені, щоб управляти збільшенням попиту на діагностичні і лікарські засоби?
- Чи є процес регулювання на місцях щоб затвердити і зареєструвати ці діагностичні і лікарські препарати своєчасно? Хто несе відповідальність за його управління?
- Чи є контроль якості лабораторій і зовнішні системи забезпечення якості на місцях і повністю функціональні?
- Чи національні закони дозволяють закупівлю і ввезення всіх необхідних товарів? Є патентні питання?

4. Система організації

- Чи адекватні зв'язки та системи направлень між послугами тестування та лікування?
- Чи повинні бути інтегровані послуги і/або децентралізовані, щоб підтримувати імплементацию рекомендацій
- Чи були розроблені плани доступу до лікування в консультації з керівниками інших відповідних програм (АРТ, туберкульоз, здоров'я матері і дитини, і послуги з наркозалежності)?
- Які стратегії будуть введені в дію на рівні політики і надання послуг з метою забезпечення рівності в доступі до лікування?
- Які системи повинні бути на місцях, щоб гарантувати, що найтяжчі пацієнти будуть мати пріоритет?
- Які втручання будуть впроваджені з метою заохочення і посилення дотримання і повернення до лікування?

Вставка 12.1 Імплементація переліку ключових питань системи охорони здоров'я**5. Інфраструктура**

- Яка додаткова інфраструктура (площа клініки, лабораторії, аптеки, управління та обладнання) необхідна для підтримки імплементації? Це доступно з існуючих програм АРТ або інших програм у галузі охорони здоров'я або це вимагає нових інвестицій?
- Яка додаткова транспортна інфраструктура (наприклад, транспортні засоби) необхідна?
- Яка додаткова комунікаційна інфраструктура необхідна, в тому числі між об'єктами охорони здоров'я, медичними працівниками, працівниками лабораторії та пацієнтами?
- Які навчальні програми та інструменти необхідні для підтримки Програми ведення ВГВ?

6. Витрати

- Який розрахунковий загальний обсяг щорічних інвестицій в реалізацію нових рекомендацій?
- Які питомі витрати на:
 - противірусні препарати;
 - щеплення проти гепатиту новонароджених і немовлят;
 - тестування на гепатит, стадіювання та консультування;
 - загальна допомога при гепатиті, у тому числі лікування прогресуючої хвороби печінки;
 - клінічний і лабораторний моніторинг;
 - навчання, наставництво, контроль якості та моніторинг;
 - послуги на рівні громади?

7. Фінансування

- Звідки будуть надходити кошти, наприклад, з державного бюджету, соціального забезпечення або медичного страхування, з своєї кишені або приватних фондів?
- Що буде зроблено для залучення додаткових ресурсів для задоволення передбачуваних інвестиційних потреб?
- Яка потенційна економія може бути досягнута за рахунок економії на масштабі або синергії з іншими втручаннями та програмами?

8. Моніторинг та оцінка

- Які індикатори необхідні на рівні об'єкту та/або програми, щоб був адекватний моніторинг охоплення та оцінка впливу противірусної терапії та інших втручань і програм?
- Які вимоги до людських ресурсів, техніки та інфраструктури?
- Чи системи моніторингу та оцінки сумісні (між місцевим і національним рівнями), щоб уникнути дублювання і гарантувати узгодженість?
- Які системи контролю якості, гарантій якості та поліпшення якості на місцях, щоб оптимізувати надання послуг?

9. Впровадження плану

- Чи має план часову мету?
- Чи містить план конкретні результати?
- Чи план чітко визначає ролі та обов'язки різних зацікавлених сторін (наприклад, уряду на центральному, регіональному та місцевому рівнях, неурядових організацій, технічних партнерів, спільноти та осіб з хронічним гепатитом), які беруть участь в процесі розширення лікування?

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

CHAPTER 1

1. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Geneva: World Health Organization; 2014.
2. WHO Global Hepatitis Programme. Prevention and control of viral hepatitis infection: interim strategy for global action 2012–2014. Geneva: World Health Organization; 2013.
3. WHO. Hepatitis B vaccines. *Wkly Epidemiol Rec.* 2009;84:405–20.
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 June.
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;368:505–10.

CHAPTER 2

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

CHAPTER 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):97–107.115

2. McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Semin Liver Dis.* 2004;24 (Suppl 1):17–21.
3. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology.* 2007;45(4):1056–75.
4. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2007;45(2):507–39.
5. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection—natural history and clinical consequences. *N Engl J Med.* 2004;350(11):1118–29.
6. Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis.* 2003;23(1):47–58.
7. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology.* 2004;127:S35–S50.
8. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B: natural history and treatment. *Semin Liver Dis.* 2006;26(2):130–41.
9. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine.* 2012;30(12):2212–19.
10. Zarski JP, Marcellin P, Leroy V, Trepoc C, Samuel D, Ganne-Carrie N, et al. Characteristics of patients with chronic hepatitis B in France: predominant frequency of HBe antigen negative cases. *J Hepatol.* 2006;45(3):355–60.
11. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380(9859):2095–128.
12. Goldstein ST, Zhou F, Hadler SC, Bell BP, Mast EE, Margolis HS. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *Int J Epidemiol.* 2005;34(6):1329–39.
13. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol.* 2006;45(4):529–38.
14. Kew MC, Kramvis A, Yu MC, Arakawa K, Hodgkinson J. Increased hepatocarcinogenic potential of hepatitis B virus genotype A in Bantu-speaking sub-saharan Africans. *J Med Virol.* 2005;75(4):513–21.
15. WHO. Hepatitis B vaccines. *Wkly Epidemiol Rec.* 2009;84:405–20.
16. Do EC, Ghany MG. Hepatitis B virology for clinicians. *Med Clin North Am.* 2010;14:397–408.
17. McMahon BJ. The influence of hepatitis B virus genotype and subgenotype on the natural history of chronic hepatitis B. *Hepatol Int.* 2009;3(2):334–42.
18. Kim BK, Revill PA, Ahn SH. HBV genotypes: relevance to natural history, pathogenesis and treatment of chronic hepatitis B. *Antivir Ther.* 2011;16(8):1169–86.
19. Alexopoulou A, Karayiannis P. HBeAg negative variants and their role in the natural history of chronic hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol.* 2014;20(24):7644–52.
20. Mast EE, Alter MJ, Margolis HS. Strategies to prevent and control hepatitis B and C virus infections: a global perspective. *Vaccine.* 1999;17(13-14):1730–3.
21. Beasley RP, Hwang LY, Lee GC, Lan CC, Roan CH, Huang FY, et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet.* 1983;2(8359):1099–102.
22. McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, Heyward WL, Bender TR, Francis DP, et al. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis.* 1985;151(4):599–603.
23. Szmunn W. Recent advances in the study of the epidemiology of hepatitis B. *Am J Pathol.* 1975;81(3):629–50.
24. Bertolotti A, Kennedy PT. The immune tolerant phase of chronic HBV infection: new perspectives on an old concept. *Cell Mol Immunol.* 2014; Sep 1. doi: 10.1038/cmi.2014.79. [Epub ahead of print].
25. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2001;34(4 Pt 1):617–24.
26. Brunetto MR, Oliveri F, Coco B, Leandro G, Colombatto P, Gorin JM, et al. Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon treated and untreated patients: a long term cohort study. *J Hepatol.* 2002;36(2):263–70.
27. McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology.* 2009;49(5 Suppl):S45–55.
28. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology.* 2009;50(3):661–2.

29. Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Moriconi F, Ciccorossi P, Coco B, et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology*. 2010;139(2):483–90.
30. Chen CJ, Iloeje UH, Yang HI. Long-term outcomes in hepatitis B: the REVEAL-HBV study. *Clin Liver Dis*. 2007;11(4):797–816, viii.
31. Saldanha J, Gerlich W, Lelie N, Dawson P, Heermann K, Heath A, et al. An international collaborative study to establish a World Health Organization international standard for hepatitis B virus DNA nucleic acid amplification techniques. *Vox Sang*. 2001;80(1):63–71.
32. Shyamala V, Cottrell J, Arcangel P, 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):361–5.
35. Zhang YG, Wang BE, Wang TL, Ou XJ. Assessment of hepatic fibrosis by transient elastography in patients with chronic hepatitis B. *Pathol Int*. 2010;60(4):284–90.116
36. Blood donor selection: guidelines on assessing donor suitability for blood donation Geneva: World Health Organization; 2012.
37. Screening for hepatitis during the domestic medical examination for newly arrived refugees. Atlanta, GA: Centres for Disease Control and Prevention; 2014.
38. Hepatitis B and C: ways to promote and offer testing to people at increased risk of infection London: National Institute for Health and Care Excellence; 2012.
39. Liaw YF, Leung N, Kao JH, Piratvisuth T, Gane E, Han KH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatol Int*. 2008;2(3):263–83.
40. 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):669–77.
43. Bam RA, Yant SR, Cihlar T. Tenofovir alafenamide is not a substrate for renal organic anion transporters (OATs) and does not exhibit OAT-dependent cytotoxicity. *Antivir Ther*. 2014;19(7):687–92.
44. Sax PE, Zolopa A, Brar I, Elion R, Ortiz R, Post F, et al. Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate in single tablet regimens for initial HIV-1 therapy: a randomized phase 2 study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;67(1):52–8.
45. Kapoor R, Kotttilil S. Strategies to eliminate HBV infection. *Future Virol*. 2014;9(6):565–85.
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):1306–10.
47. Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, Antunes F, Ledergerber B, Katlama C, et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS*. 2005;19(6):593–601.
48. Puoti M, Spinetti A, Ghezzi A, Donato F, Zaltron S, Putzolu V, et al. Mortality for liver disease in patients with HIV infection: a cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000;24(3):211–17.
49. Hawkins C, Christian B, Ye J, Nagu T, Aris E, Chalamilla G, et al. Prevalence of hepatitis B co-infection and response to antiretroviral therapy among HIV-infected patients in Tanzania. *AIDS*. 2013;27(6):919–27.
50. Wandeler G, Gsponer T, Bihl F, Bernasconi E, Cavassini M, Kovari H, et al. Hepatitis B virus infection is associated with impaired immunological recovery during antiretroviral therapy in the Swiss HIV cohort study. *J Infect Dis*. 2013;208(9):1454–8.
51. Weber R, Sabin CA, Friis-Moller N, Reiss P, El-Sadr WM, Kirk O, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med*. 2006;166(15):1632–41.
52. Salmon-Ceron D, Lewden C, Morlat P, Bevilacqua S, Jouglu E, Bonnet F, et al. Liver disease as a major cause of death among HIV infected patients: role of hepatitis C and B viruses and alcohol. *J Hepatol*. 2005;42(6):799–805.

53. Joshi D, O'Grady J, Dieterich D, Gazzard B, Agarwal K. Increasing burden of liver disease in patients with HIV infection. *Lancet*. 2011;377(9772):1198–209.
54. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R, Phair J, Visscher B, Munoz A, et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet*. 2002;360(9349):1921–6.
55. 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):837–8.
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):111–15.
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):185–93.
58. Nikolopoulos GK, Paraskevis D, Hatzitheodorou E, Moschidis Z, Sypsa V, Zavitsanos X, et al. Impact of hepatitis B virus infection on the progression of AIDS and mortality in HIV-infected individuals: a cohort study and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2009;48(12):1763–71.
59. Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J Hepatol*. 2006;44(1 Suppl):S6–9.
60. Hoffmann CJ, Thio CL. Clinical implications of HIV and hepatitis B co-infection in Asia and Africa. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(6):402–9.
61. Modi AA, Feld JJ. Viral hepatitis and HIV in Africa. *AIDS Rev*. 2007;9(1):25–39.
62. Easterbrook P, Sands A, Harmanci H. Challenges and priorities in the management of HIV/HBV and HIV/HCV coinfection in resource-limited settings. *Semin Liver Dis*. 2012;32(2):147–57.
63. Rizzetto M, Canese MG, Arico S, Crivelli O, Trepo C, Bonino F, et al. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. *Gut*. 1977;18(12):997–1003.
64. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet*. 2011;378(9785):73–85.
65. Mumtaz K, Hamid SS, Adil S, Afaq A, Islam M, Abid S, et al. Epidemiology and clinical pattern of hepatitis delta virus infection in Pakistan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20(10):1503–7.
66. Zaidi G, Idrees M, Malik FA, Amin I, Shahid M, Younas S, et al. Prevalence of hepatitis delta virus infection among hepatitis B virus surface antigen positive patients circulating in the largest province of Pakistan. *Virology*. 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. *Virology*. 2011;8:420.117
68. Wedemeyer H, Heidrich B, Manns MP. Hepatitis D virus infection--not a vanishing disease in Europe! *Hepatology*. 2007;45(5):1331–2; author reply 2–3.
69. Gaeta GB, Stroffolini T, Smedile A, Niro G, Mele A. Hepatitis delta in Europe: vanishing or refreshing? *Hepatology*. 2007;46(4):1312–13.
70. Cross TJ, Rizzi P, Horner M, Jolly A, Hussain MJ, Smith HM, et al. The increasing prevalence of hepatitis delta virus (HDV) infection in South London. *J Med Virol*. 2008;80(2):277–82.
71. Torres JR. Hepatitis B and hepatitis delta virus infection in South America. *Gut*. 1996;38 (Suppl 2):S48–55.
72. Yurdaydin C, Idilman R, Bozkaya H, Bozdayi AM. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. *J Viral Hepat*. 2010;17(11):749–56.
73. Caredda F, Antinori S, 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):977–9.
74. Smedile A, Farci P, Verme G, Caredda F, Cargnel A, Caporaso N, et al. Influence of delta infection on severity of hepatitis B. *Lancet*. 1982;2(8305):945–7.
75. Farci P, Smedile A, Lavarini C, Piantino P, Crivelli O, Caporaso N, et al. Delta hepatitis in inapparent carriers of hepatitis B surface antigen. A disease simulating acute hepatitis B progressive to chronicity. *Gastroenterology*. 1983;85(3):669–73.
76. Bortolotti F, Di Marco V, Vajro P, Crivellaro C, Zancan L, Nebbia G, et al. Long-term evolution of chronic delta hepatitis in children. *J Pediatr*. 1993;122(5 Pt 1):736–8.
77. Farci P, Barbera C, Navone C, Bortolotti F, Vajro P, Caporaso N, et al. Infection with the delta agent in children. *Gut*. 1985;26(1):4–7.
78. Fattovich G, Giustina G, Christensen E, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep). *Gut*. 2000;46(3):420–6.
79. Pontisso P, Ruvoletto MG, Fattovich G, Chemello L, Gallorini A, Ruol A, et al. Clinical and virological profiles in patients with multiple hepatitis virus infections. *Gastroenterology*. 1993;105(5):1529–33.

80. Liu CJ, Liou JM, Chen DS, Chen PJ. Natural course and treatment of dual hepatitis B virus and hepatitis C virus infections. *J Formos Med Assoc.* 2005;104(11):783–91.
81. Potthoff A, Manns MP, Wedemeyer H. Treatment of HBV/HCV coinfection. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11(6):919–28.
82. Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer.* 1998;75(3):347–54.
83. 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):110–15.
84. Kew MC, Yu MC, Kedda MA, Coppin A, Sarkin A, Hodgkinson J. The relative roles of hepatitis B and C viruses in the etiology of hepatocellular carcinoma in southern African blacks. *Gastroenterology.* 1997;112(1):184–7.
85. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Geneva: World Health Organization; 2014.
86. Jonas MM, Block JM, Haber BA, Karpen SJ, London WT, Murray KF, et al. Treatment of children with chronic hepatitis B virus infection in the United States: patient selection and therapeutic options. *Hepatology.* 2010;52(6):2192–205.
87. Jonas MM, Kelly D, Pollack H, Mizerski J, Sorbel J, Frederick D, et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of adefovir dipivoxil in children and adolescents (age 2 to <18 years) with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2008;47(6):1863–71.
88. Jonas MM, Little NR, Gardner SD, International Pediatric Lamivudine Investigator G. Long-term lamivudine treatment of children with chronic hepatitis B: durability of therapeutic responses and safety. *J Viral Hepat.* 2008;15(1):20–7.
89. Sokal EM, Kelly D, Wirth S, Mizerski J, Dhawan A, Frederick D. The pharmacokinetics and safety of adefovir dipivoxil in children and adolescents with chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Pharmacol.* 2008;48(4):512–17.

CHAPTER 4

1. Goodman ZD. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *J Hepatol.* 2007;47(4):598–607.
2. Basar O, Yimaz B, Ekiz F, Ginis Z, Altinbas A, Aktas B, et al. Non-invasive tests in prediction of liver fibrosis in chronic hepatitis B and comparison with post-antiviral treatment results. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2013;37(2):152–8.
3. Cardoso AC, Carvalho-Filho RJ, Stern C, Dipumpo A, Giuly N, Ripault MP, et al. Direct comparison of diagnostic performance of transient elastography in patients with chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. *Liver Int.* 2012;32(4):612–21.
4. Castera L, Bernard PH, Le Bail B, Foucher J, Trimoulet P, Merrouche W, et al. Transient elastography and biomarkers for liver fibrosis assessment and follow-up of inactive hepatitis B carriers. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(4):455–65.
5. Ceylan B, Mete B, Fincanci M, Aslan T, Akkoyunlu Y, Ozgunes N, et al. A new model using platelet indices to predict liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B infection. *Wien Klin Wochenschr.* 2013;125(15-16):453–60.
6. Chan HLY, Wong GLH, Choi PCL, Chan AWH, Chim AML, Yiu KKL, et al. Alanine aminotransferase-based algorithms of liver stiffness measurement by transient elastography (Fibroscan) for liver fibrosis in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat.* 2009;16(1):36–44.
7. Chen B, Ye B, Zhang J, Ying L, Chen Y. RDW to platelet ratio: a novel noninvasive index for predicting hepatic fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B. *PLoS One.* 2013;8(7):118.
8. Chen J, Liu C, Chen H, Liu Q, Yang B, Ou Q. Study on noninvasive laboratory tests for fibrosis in chronic HBV infection and their evaluation. *J Clin Lab Anal.* 2013;27(1):5–11.
9. Chen YP, Liang XE, Dai L, Zhang Q, Peng J, Zhu YF, et al. Improving transient elastography performance for detecting hepatitis B cirrhosis. *Dig Liver Dis.* 2012;44(1):61–6.
10. Chen YP, Liang XE, Zhang Q, Peng J, Zhu YF, Wen WQ, et al. Larger biopsies evaluation of transient elastography for detecting advanced fibrosis in patients with compensated chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27(7):1219–26.
11. Cho HJ, Seo YS, Lee KG, Hyun JJ, An H, Keum B, et al. Serum aminotransferase levels instead of etiology affects the accuracy of transient elastography in chronic viral hepatitis patients. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26(3):492–500.

12. Chrysanthos NV, Papatheodoridis GV, Savvas S, Kafiri G, Petraki K, Manesis EK, et al. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index for fibrosis evaluation in chronic viral hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006;18(4):389–96.
13. Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, Asselineau J, Voitot H, et al. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). *J Hepatol.* 2010;53(6):1013–21.
14. Dogan U, Akin M. AST-platelet ratio index may be a useful marker in the exclusion of cirrhosis in patients with CHB. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28:915.
15. Erdogan S, Dogan HO, Sezer S, Uysal S, Ozhamam E, Kayacetin S, et al. The diagnostic value of non-invasive tests for the evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis B patients. *Scand J Clin Lab Invest.* 2013;73(4):300–8.
16. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Donato MF, Ronchi G, Conte D, et al. Etiology-related determinants of liver stiffness values in chronic viral hepatitis B or C. *J Hepatol.* 2011;54(4):621–8.
17. Fung J, Lai CL, Cheng C, Wu R, Wong DKH, Yuen MF. Mild-to-moderate elevation of alanine aminotransferase increases liver stiffness measurement by transient elastography in patients with chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(3):492–6.
18. Gaia S, Carezzi S, Barilli AL, Bugianesi E, Smedile A, Brunello F, et al. Reliability of transient elastography for the detection of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease and chronic viral hepatitis. *J Hepatol.* 2011;54(1):64–71.
19. Ganne-Carrie N, Ziol M, De Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Castera L, et al. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology.* 2006;44(6):1511–17.
20. Goyal R, Mallick SR, Mahanta M, Kedia S, Shalimar, Dhingra R, et al. Fibroscan can avoid liver biopsy in Indian patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28(11):1738–45.
21. Gui 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):259–67.
22. Gumusay O, Ozenirler S, Atak A, Sonmez C, Ozkan S, Tuncel AF, et al. Diagnostic potential of serum direct markers and non-invasive fibrosis models in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Res.* 2013;43(3):228–37.
23. Guzelbulut F, Sezikli M, Akkan-Cetinkaya Z, Yasar B, Ozkara S, Kurdas-Ovunc AO. AST-platelet ratio index in the prediction of significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *Turk J Gastroenterol.* 2012;23(4):353–8.
24. Hongbo L, Xiaohui L, Hong K, Wei W, Yong Z. Assessing routine and serum markers of liver fibrosis in CHB patients using parallel and serial interpretation. *Clin Biochem.* 2007;40(8):562–6.
25. Jia JD, Hou JL, Ding HG, Chen JM, Xie Q, Wang YM, et al. Liver stiffness measured by transient elastography can predict liver fibrosis in Chinese patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Int.* 2010;4(1):22.
26. Kim BK, Kim DY, Park JY, Ahn SH, Chon CY, Kim JK, et al. Validation of FIB-4 and comparison with other simple noninvasive indices for predicting liver fibrosis and cirrhosis in hepatitis B virus-infected patients. *Liver Int.* 2010;30(4):546–53.
27. Kim BK, Kim HS, Park JY, Kim do Y, Ahn SH, Chon CY, et al. Prospective validation of ELF test in comparison with Fibroscan and FibroTest to predict liver fibrosis in Asian subjects with chronic hepatitis B. *PLoS One.* 2012;7(7):e41964.
28. Kim BK, Kim SA, Park YN, Cheong JY, Kim HS, Park JY, et al. Noninvasive models to predict liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int.* 2007;27(7):969–76.
29. Kim BK, Kim SU, Kim HS, Park JY, Ahn SH, Chon CY, et al. Prospective validation of Fibrotest in comparison with liver stiffness for predicting liver fibrosis in Asian subjects with chronic hepatitis B. *PLoS One.* 2012;7(4).
30. Kim DY, Kim SU, Ahn SH, Park JY, Lee JM, Park YN, et al. Usefulness of FibroScan for detection of early compensated liver cirrhosis in chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci.* 2009;54(8):1758–63.
31. Kim SU, Ahn SH, Park JY, Kang W, Kim DY, Park YN, et al. Liver stiffness measurement in combination with noninvasive markers for the improved diagnosis of B-viral liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43(3):267–71.
32. Kongtawelert P, Chanmee T, Pothacharoen P, Wisedopa N, Kranokpiruk P, Poovorawan K, et al. Diagnostic accuracy of liver stiffness measurement and serum hyaluronic acid for detecting liver fibrosis in chronic hepatitis B with respect to ALT levels. *Asian Biomedicine.* 2013;7(5):609–17.

33. Kumar M, Rastogi A, Singh T, Bihari C, Gupta E, Sharma P, et al. Analysis of discordance between transient elastography and liver biopsy for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis B virus infection. *Hepatol Int*. 2013;7(1):134–43.
34. Kwok R, Gonzalez-Arce V, Kim A, Ngu MC, Lee AU. Evaluation of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B using transient elastography. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24:A283.
35. Lee IC, Chan CC, Huang YH, Huo TI, Chu CJ, Lai CR, et al. Comparative analysis of noninvasive models to predict early liver fibrosis in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45(3):278–85.
36. Lemoine M, Shimakawa Y, Goldin R, Khalil M, Lloyd J, Suso P, et al. Validation and comparison of non-invasive markers of liver fibrosis in West-African patients with chronic hepatitis B living in the Gambia. *J Hepatol*. 2014;1:S414–S415.119.
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):916–20.
38. Li J, Gordon SC, Rupp LB, Zhang T, Boscarino JA, Vijayadeva V, et al. The validity of serum markers for fibrosis staging in chronic hepatitis B and C. *J Viral Hepat*. 2014;21(12):930–7.
39. Lin CS, Chang CS, Yang SS, Yeh HZ, Lin CW. Retrospective evaluation of serum markers APRI and AST/ALT for assessing liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B and C patients with hepatocellular carcinoma. *Intern Med*. 2008;47(7):569–75.
40. Liu HB, Zhou JP, Zhang Y, Lv XH, Wang W. Prediction on liver fibrosis using different APRI thresholds when patient age is a categorical marker in patients with chronic hepatitis B. *Clin Chim Acta*. 2011;412(1–2):33–7.
41. Ma J, Jiang Y, Gong G. Evaluation of seven noninvasive models in staging liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25(4):428–34.
42. Mallet V, Dhalluin-Venier V, Roussin C, Bourliere M, Pettinelli ME, Giry C, et al. The accuracy of the FIB-4 index for the diagnosis of mild fibrosis in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(4):409–15.
43. Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, De Ledinghen V, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int*. 2009;29(2):242–7.
44. Miallhes P, Pradat P, Chevallier M, Lacombe K, Bailly F, Cotte L, et al. Proficiency of transient elastography compared to liver biopsy for the assessment of fibrosis in HIV/HBV-coinfected patients. *J Viral Hepat*. 2011;18(1):61–9.
45. Myers RP, Elkashab M, Ma M, Crotty P, Pomier-Layrargues G. Transient elastography for the noninvasive assessment of liver fibrosis: a multicentre Canadian study. *Can J Gastroenterol*. 2010;24(11):661–70.
46. Myers RP, Tainturier MH, Ratziu V, Piton A, Thibault V, Imbert-Bismut F, et al. Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2003;39(2):222–30.
47. Ogawa E, Furusyo N, Murata M, Ohnishi H, Toyoda K, 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):1178–88.
48. Osakabe K, Ichino N, Nishikawa T, Sugiyama H, Kato M, Kitahara S, et al. Reduction of liver stiffness by antiviral therapy in chronic hepatitis B. *J Gastroenterol*. 2011;46(11):1324–34.
49. Papalavrentios L, Sinakos E, Manolakopoulos S, Papatheodoridis GV, Papageorgiou MV, Papachrysos N, et al. Transient elastography (Fibroscan) in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol (Hong Kong)*. 2012;1(11):311–14.
50. Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Margariti A, Papageorgiou MV, Kranidioti H, Katoglou A, et al. The usefulness of transient elastography in the assessment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat*. 2014;21(7):517–24.
51. Poynard T, Ngo Y, Marcellin P, Hadziyannis S, Ratziu V, Benhamou Y. Impact of adefovir dipivoxil on liver fibrosis and activity assessed with biochemical markers (FibroTest-ActiTest) in patients infected by hepatitis B virus. *J Viral Hepat*. 2009;16(3):203–13.
52. Raftopoulos SC, George J, Bourliere M, Rossi E, de Boer WB, Jeffrey GP, et al. Comparison of noninvasive models of fibrosis in chronic hepatitis B. *Hepatol Int*. 2012;6(2):457–67.
53. Sebastiani G, Halfon P, Castera L, Pol S, Thomas D, Mangia A, et al. The effect of prevalence of liver fibrosis stages in performance of noninvasive fibrosis biomarkers in chronic liver diseases (CLDS): results of an independent, international study. *Dig Liver Dis*. 2011;43: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):525–31.

55. Seto WK, Lee CF, Lai CL, Ip PPC, Fong DYT, Fung J, et al. A new model using routinely available clinical parameters to predict significant liver fibrosis in chronic hepatitis B. *PLoS One*. 2011;6(8):e23077.
56. Shin WG, Park SH, Jang MK, Hahn TH, Kim JB, Lee MS, et al. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI) can predict liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Dig Liver Dis*. 2008;40(4):267–74.
57. 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):196–9.
59. Sim SJ, Cheong JY, Cho SW, Kim JS, Lim TY, Shin DH, et al. [Efficacy of AST to platelet ratio in predicting severe hepatic fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B infection]. *Korean J Gastroenterol*. 2005;45:340–7.
60. Sinakos E, Manolakopoulos S, Papatheodoridis G, Papalavrentios L, Papageorgiou MV, Papachrysos N, et al. Transient elastography (FibroScan) in patients with chronic hepatitis B in everyday clinical practice. *J Hepatol*. 2011;54: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):4832–7.
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):430–8.120.
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):1076–81.
66. Uyar C, Akcam FZ, Ciris M, Kaya O, Kockar C, Isler M. Comparison of FibroTest-ActiTest with histopathology in demonstrating fibrosis and necroinflammatory activity in chronic hepatitis B and C. *Indian J Pathol Microbiol*. 2010;53(3):470–5.
67. 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):353–62.
68. Wang H, Xue L, Yan R, Zhou Y, Wang MS, Cheng MJ, et al. Comparison of FIB-4 and APRI in Chinese HBV-infected patients with persistently normal ALT and mildly elevated ALT. *J Viral Hepat*. 2013;20(4):e3–e10.
69. Wang Y, Xu MY, Zheng RD, Xian JC, Xu HT, Shi JP, et al. Prediction of significant fibrosis and cirrhosis in hepatitis B e-antigen negative patients with chronic hepatitis B using routine parameters. *Hepatol Res*. 2013;43(5):441–51.
70. Wong GLH, Wong VWS, Choi PCL, Chan AWH, Chan HLY. Development of a non-invasive algorithm with transient elastography (Fibroscan) and serum test formula for advanced liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(10):1095–103.
71. Wong GLH, Wong VWS, Choi PCL, Chan AWH, Chim AML, Yiu KKL, et al. Evaluation of alanine transaminase and hepatitis B Virus DNA to predict liver cirrhosis in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B using transient elastography. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(12):3071–81.
72. Wong GLH, Wong VWS, Choi PCL, Chan AWH, Chim AML, Yiu KKL, et al. On-treatment monitoring of liver fibrosis with transient elastography in chronic hepatitis B patients. *Antiviral Ther*. 2011;16(2):165–72.
73. Wu SD, Ni 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):360–8.
74. Zeng DW, Liu YR, Zhang JM, Zhu YY, Lin S, You J, et al. Serum ceruloplasmin levels correlate negatively with liver fibrosis in males with chronic hepatitis B: a new noninvasive model for predicting liver fibrosis in HBV-related liver disease. *PLoS One*. 2013;8(10).
75. Zhang YX, Wu WJ, Zhang YZ, Feng YL, Zhou XX, Pan Q. Noninvasive assessment of liver fibrosis with combined serum aminotransferase/platelet ratio index and hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol*. 2008;14(46):7117–21.
76. Zhou K, Gao CF, Zhao YP, Liu HL, Zheng RD, Xian JC, et al. Simpler score of routine laboratory tests predicts liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(9):1569–77.

77. Zhu CL, Li WT, Li Y, Gao RT. Serum levels of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 are correlated with liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *J Dig Dis.* 2012;13(11):558–63.
78. Zhu X, Wang LC, Chen EQ, Chen XB, Chen LY, Liu L, et al. Prospective evaluation of fibroscan for the diagnosis of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepato 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):454–8.
80. Bottero J, Lacombe K, Guechot J, Serfaty L, Mialhes P, Bonnard P, et al. Performance of 11 biomarkers for liver fibrosis assessment in HIV/HBV co-infected patients. *J Hepatol.* 2009;50(6):1074–83.
81. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G, et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut.* 2007;56(7):968–73.

CHAPTER 5

1. Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med.* 2002;137(1):1–10.
2. Saldanha J, Gerlich W, Lelie N, Dawson P, Heermann K, Heath A. An international collaborative study to establish a World Health Organization international standard for hepatitis B virus DNA nucleic acid amplification techniques. *Vox Sang.* 2001;80:63–71.
3. The Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST): manual for use in primary care. Geneva: World Health Organization.
4. Shimakawa Y, Yan HJ, Tsuchiya N, Bottomley C, Hall AJ. Association of early age at establishment of chronic hepatitis B infection with persistent viral replication, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: a systematic review. *PLoS One.* 2013;8(7):e69430.
5. Tohme RA, Bulkow L, Homan CE, Negus S, McMahon BJ. Rates and risk factors for hepatitis B reactivation in a cohort of persons in the inactive phase of chronic hepatitis B - Alaska, 2001–2010. *J Clin Virol.* 2013;58(2):396–400.
6. Chen G, Lin W, Shen F, Iloeje UH, London WT, Evans AA. Chronic hepatitis B virus infection and mortality from non-liver causes: results from the Haimen City cohort study. *Int J Epidemiol.* 2005;34(1):132–7.
7. Oh JK, Shin HR, Lim MK, Cho H, Kim 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):1747–54.121
10. Loomba R, Liu J, Yang HI, Lee MH, Lu SN, Wang LY, et al. Synergistic effects of family history of hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus infection on risk for incident hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(12):1636–45.
11. Chen CF, Lee WC, Yang HI, Chang HC, Jen CL, Iloeje UH, et al. Changes in serum levels of HBV DNA and alanine aminotransferase determine risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2011;141(4):1240–8, 8.
12. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology.* 2006;130(3):678–86.
13. Liu J, Yang HI, Lee MH, Lu SN, Jen CL, Wang LY, et al. Incidence and determinants of spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance: a community-based follow-up study. *Gastroenterology.* 2010;139(2):474–82.
14. McMahon BJ, Bulkow L, Simons B, Zhang Y, Negus S, Homan C, et al. Relationship between level of hepatitis B virus DNA and liver disease: a population-based study of hepatitis B e antigen-negative persons with hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(4):701–6.
15. Chen CJ, Yang HI. Natural history of chronic hepatitis B REVEALed. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26(4):628–38.
16. Yuen MF, Yuan HJ, Wong DK, Yuen JC, Wong WM, Chan AO, et al. Prognostic determinants for chronic hepatitis B in Asians: therapeutic implications. *Gut.* 2005;54(11):1610–14.
17. Chu CM, Liaw YF. Predictive factors for reactivation of hepatitis B following hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2007;133(5):1458–65.
18. Chu CM, Chen YC, Tai DI, Liaw YF. Level of hepatitis B virus DNA in inactive carriers with persistently normal levels of alanine aminotransferase. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(6):535–40.

19. Kim JH, Lee JH, Park SJ, Bae MH, Kim JH, Kim dY, et al. Factors associated with natural seroclearance of hepatitis B surface antigen and prognosis after seroclearance: a prospective follow-up study. *Hepatogastroenterology*. 2008;55(82-83):578–81.
20. Lin CL, Liao LY, Liu CJ, Yu MW, Chen PJ, Lai MY, et al. Hepatitis B viral factors in HBeAg-negative carriers with persistently normal serum alanine aminotransferase levels. *Hepatology*. 2007;45(5):1193–8.
21. Montazeri G, Rahban M, Mohamadnejad M, Zamani F, Hooshyar A, Fazlolahi A, et al. Liver histology and HBV DNA levels in chronically HBV infected patients with persistently normal alanine aminotransferase. *Arch Iranian Med*. 2010;13(3):193–202.
22. Nakazawa T, Shibuya A, Takeuchi A, Shibata Y, Hidaka H, Okuwaki Y, et al. Viral level is an indicator of long-term outcome of hepatitis B virus e antigen-negative carriers with persistently normal serum alanine aminotransferase levels. *J Viral Hepat*. 2011;18(7):e191–e9.
23. Papatheodoridis GV, Chrysanthos N, Hadziyannis E, Cholongitas E, Manesis EK. Longitudinal changes in serum HBV DNA levels and predictors of progression during the natural course of HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat*. 2008;15(6):434–41.
24. Tai DI, Lin SM, Sheen IS, Chu CM, Lin DY, Liaw YF. Long-term outcome of hepatitis B e antigen-negative hepatitis B surface antigen carriers in relation to changes of alanine aminotransferase levels over time. *Hepatology*. 2009;49(6):1859–67.
25. Wong GL, Wong VW. Risk prediction of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma in the era of antiviral therapy. *World J Gastroenterol*. 2013;19(39):6515–22.
26. Ganne-Carrie N, Williams V, Kaddouri H, Trinchet JC, Dziri-Mendil S, Alloui C, et al. Significance of hepatitis B virus genotypes A to E in a cohort of patients with chronic hepatitis B in the Seine Saint Denis District of Paris (France). *J Med Virol*. 2006;78(3):335–40.
27. Hann HW, Fu X, Myers RE, Hann RS, Wan S, Kim SH, et al. Predictive value of alpha-fetoprotein in the long-term risk of developing hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus infection--results from a clinic-based longitudinal cohort. *Eur J Cancer*. 2012;48(15):2319–27.
28. Krarup H, Andersen S, Madsen PH, Christensen PB, Laursen AL, Bentzen-Petersen A, et al. HBeAg and not genotypes predicts viral load in patients with hepatitis B in Denmark: a nationwide cohort study. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46(12):1484–91.
29. Ribes J, Cleries R, Rubio A, Hernandez JM, Mazzara R, Madoz P, et al. Cofactors associated with liver disease mortality in an HBsAg-positive Mediterranean cohort: 20 years of follow-up. *Int J Cancer*. 2006;119(3):687–94.
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):124–30.
31. Tseng TC, Liu CJ, Yang WT, Chen CL, Yang HC, Su TH, et al. Hepatitis B surface antigen level complements viral load in predicting viral reactivation in spontaneous HBeAg seroconverters. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(6):1242–9.
32. Yang HI, Yuen MF, Chan HL, Han KH, Chen PJ, Kim DY, et al. Risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B (REACH-B): development and validation of a predictive score. *Lancet Oncol*. 2011;12(6):568–74.
33. Chen YC, Chu CM, Liaw YF. Age-specific prognosis following spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010;51(2):435–44.
34. Lin SM, Yu ML, Lee CM, Chien RN, Sheen IS, Chu CM, et al. Interferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2007;46(1):45–52.
35. Seo Y, Yoon S, Truong BX, Kato H, Hamano K, Kato M, et al. Serum hepatitis B virus DNA levels differentiating inactive carriers from patients with chronic hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17(7):753–7.
36. Tseng KC, Cheng PN, Wu IC, Chang CK, Chou AL, Liu WC, et al. HBV DNA level as an important determinant of e antigen seroconversion of chronic hepatitis B during adefovir dipivoxil therapy. *Hepatogastroenterology*. 2009;56(91-92):813–18.
37. Chen CJ, Iloeje UH, Yang HI. Long-term outcomes in hepatitis B: the REVEAL-HBV study. *Clin Liver Dis*. 2007;11(4):797–816, viii.122

38. Manolakopoulos S, Bethanis S, Koutsounas S, Goulis J, Vlachogiannakos J, Christias E, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil in hepatitis B e antigen-negative patients developing resistance to lamivudine. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27(3):266–73.
39. Park H, Lee JM, Seo JH, Kim HS, Ahn SH, Kim DY, et al. Predictive value of HBsAg quantification for determining the clinical course of genotype C HBeAg-negative carriers. *Liver Int.* 2012;32(5):796–802.
40. Kumar M, Sarin SK, Hissar S, Pande C, Sakhuja P, Sharma BC, et al. Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus-infected asymptomatic patients with persistently normal ALT. *Gastroenterology.* 2008;134(5):1376–84.
41. Lee IC, Huang YH, Chan CC, Huo TI, Chu CJ, Lai CR, et al. Impact of body mass index and viral load on liver histology in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Clin Nutr.* 2011;30(5):647–52.
42. Gobel T, Erhardt A, Herwig M, Poremba C, Baldus SE, Sagir A, et al. High prevalence of significant liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B patients with normal ALT in central Europe. *J Med Virol.* 2011;83(6):968–73.
43. Zheng MH, Shi KQ, Fan YC, Liu WY, Lin XF, Li LF, et al. Upper limits of normal for serum alanine aminotransferase levels in Chinese Han population. *PLoS One.* 2012;7(9).
44. Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Liaw YF, Lok A. Follow-up and indications for liver biopsy in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: a systematic review. *J Hepatol.* 2012;57(1):196–202.
45. Yang R, Gui X, Xiong Y, Gao S, Zhang Y, Deng L, et al. Risk of liver-associated morbidity and mortality in a cohort of HIV and HBV coinfecting Han Chinese. *Infection.* 2011;39(5):427–31.
46. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med.* 2004;351(15):1521–31.
47. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet.* 2013;381(9865):468–75.
48. Wong GL, Chan HL, Mak CW, Lee SK, Ip ZM, Lam AT, et al. Entecavir treatment reduces hepatic events and deaths in chronic hepatitis B patients with liver cirrhosis. *Hepatology.* 2013;58(5):1537–47.
49. Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, et al. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology.* 2013;58(1):98–107.
50. 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.

CHAPTER 6

1. Rule AD. Understanding estimated glomerular filtration rate: implications for identifying chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2007;16(3):242–9.
2. Dusheiko G. Treatment of HBeAg positive chronic hepatitis B: interferon or nucleoside analogues. *Liver Int.* 2013;33 (Suppl 1):137–50.
3. Zhao 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):883–90.
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.* 142–4.
6. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2008;359(23):2442–55.
7. Ye XG, Su QM. Effects of entecavir and lamivudine for hepatitis B decompensated cirrhosis: meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2013;19(39):6665–78.
8. Peng H, Liu J, Yang M, Tong S, Yin W, Tang H, et al. Efficacy of lamivudine combined with adefovir dipivoxil versus entecavir monotherapy in patients with hepatitis B-associated decompensated cirrhosis: a meta-analysis. *J Clin Pharmacol.* 2014;52(2):189–200.
9. Snow-Lampart A, Chappell B, Curtis M, Zhu Y, Myrick F, Schawalder J, et al. No resistance to tenofovir disoproxil fumarate detected after up to 144 weeks of therapy in patients monoinfected with chronic hepatitis B virus. *Hepatology.* 2011;53(3):763–73.

10. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, Pokornowski KA, Eggers BJ, Fang J, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology*. 2009;49(5):1503–14.
11. Chang TT, Lai CL, Kew YS, Lee SS, Coelho HS, Carrilho FJ, et al. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010;51(2):422–30.
12. Yokosuka O, Takaguchi K, Fujioka S, Shindo M, Chayama K, Kobashi H, et al. Long-term use of entecavir in nucleoside-naïve Japanese patients with chronic hepatitis B infection. *J Hepatol*. 2010;52(6):791–9.
13. Yuen MF, Seto WK, Fung J, Wong DK, Yuen JC, Lai CL. Three years of continuous entecavir therapy in treatment-naïve chronic hepatitis B patients: Viral suppression, viral resistance, and clinical safety. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(7):1264–71.
14. Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, et al. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2013;58(1):98–107.
15. Seto WK, Lam YF, Fung J, Wong DK, Huang FY, Hung IF, et al. Changes of HBsAg and HBV DNA levels in Chinese chronic hepatitis B patients after 5 years of entecavir treatment. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(5):1028–34.123.
16. Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2011;140(1):132–43.
17. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet*. 2013;381(9865):468–75.
18. Kitrinou KM, Corsa A, Liu Y, Flaherty J, Snow-Lampart A, Marcellin P, et al. No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate after 6 years of therapy in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2014;59(2):434–42.
19. de Vries-Sluijs TE, Reijnders JG, Hansen BE, Zaaijer HL, Prins JM, Pas SD, et al. Long-term therapy with tenofovir is effective for patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis B virus. *Gastroenterology*. 2010;139(6):1934–41.
20. Price H, Dunn D, Pillay D, Bani-Sadr F, de Vries-Sluijs T, Jain MK, et al. Suppression of HBV by tenofovir in HBV/HIV coinfecting patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(7):e68152.
21. Murray KF, Szenborn L, Wysocki J, Rossi S, Corsa AC, Dinh P, et al. Randomized, placebo-controlled trial of tenofovir disoproxil fumarate in adolescents with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2012;56(6):2018–26.
22. Yao G, Chen C, Lu W, Ren H, Tan D, Wang Y, et al. Efficacy and safety of entecavir compared to lamivudine in nucleoside-naïve patients with chronic hepatitis B: a randomized double-blind trial in China. *Hepatol Int*. 2007;1(3):365–72.
23. Akarca US, Ersoz G, Gunsar F, Karasu Z, Saritas E, Yuce G, et al. Interferon-lamivudine combination is no better than lamivudine alone in anti-HBe-positive chronic hepatitis B. *Antiviral Ther*. 2004;9(3):325–34.
24. Barbaro G, Zechini F, Pellicelli AM, Francavilla R, Scotto G, Bacca D, et al. Long-term efficacy of interferon alpha-2b and lamivudine in combination compared to lamivudine monotherapy in patients with chronic hepatitis B. An Italian multicenter, randomized trial. *J Hepatol*. 2001;35(3):406–11.
25. Chan HL, Heathcote EJ, Marcellin P, Lai CL, Cho M, Moon YM, et al. Treatment of hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis with telbivudine or adefovir: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;147(11):745–54.
26. Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2006;354(10):1001–10.
27. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perrillo RP, Hann HW, Goodman Z, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med*. 1999;341(17):1256–63.
28. Dikici B, Bosnak M, Kara IH, Dogru O, Dagli A, Gurkan F, et al. Lamivudine and interferon-alpha combination treatment of childhood patients with chronic hepatitis B infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20(10):988–92.
29. Dikici B, Bosnak M, Bosnak 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):1087–91.
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):127–33.
31. Kansu A, Doganci T, Akman SA, Artan R, Kuyucu N, Kalayci AG, et al. Comparison of two different regimens of combined interferon-alpha2a and lamivudine therapy in children with chronic hepatitis B infection. *Antiviral Ther*. 2006;11(2):255–61.

32. Fung J, Lai CL, Yuen J, Cheng C, Wu R, Wong DK, et al. Randomized trial of lamivudine versus entecavir in entecavir-treated patients with undetectable hepatitis B virus DNA: outcome at 2 years. *Hepatology*. 2011;53(4):1148–53.
33. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet*. 2005;365(9454):123–9.
34. Jonas MM, Kelly DA, Mizerski J, Badia 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):358–70.
35. Jonas MM, Kelley DA, Mizerski J, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB, et al. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2002;346(22):1706–13.
36. Jonas MM, Kelly D, Pollack H, Mizerski J, Sorbel J, Frederick D, et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of adefovir dipivoxil in children and adolescents (age 2 to <18 years) with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2008;47(6):1863–71.
37. Jonas MM, Little NR, Gardner SD, Alonso EM, Alvarez F, Areias J, et al. Long-term lamivudine treatment of children with chronic hepatitis B: durability of therapeutic responses and safety. *J Viral Hepat*. 2008;15(1):20–7.
38. Jonas MM, Block JM, Haber BA, Karpen SJ, London WT, Murray KF, et al. Treatment of children with chronic hepatitis B virus infection in the United States: patient selection and therapeutic options. *Hepatology*. 2010;52(6):2192–205.
39. Jonas MM, Kelly DA, Pollack H, Mizerski J, Sorbel J, Mondou E, et al. Prolonged therapy with adefovir dipivoxil in children with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2011;54:703A.
40. Jonas MM, Kelly D, Pollack H, Mizerski J, Sorbel J, Frederick D, et al. Efficacy and safety of long-term adefovir dipivoxil therapy in children with chronic hepatitis B infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(6):578–82.
41. Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 1998;339(2):61–8.
42. Izzo F, Cremona F, Ruffolo F, Palaia R, Parisi V, Curley SA, et al. Outcome of 67 patients with hepatocellular cancer detected during screening of 1125 patients with chronic hepatitis. *Ann Surg*. 1998;227(4):513–18.
43. Lok AS, Trinh HN, Carosi G, U.S. A, Gadano A, Habersetzer F, et al. Entecavir (ETV) monotherapy for 96 weeks is comparable to combination therapy with ETV plus tenofovir (TDF) in nucleos(t)ide-naïve patients with chronic hepatitis B (CHB): the BELOW study. *Hepatology*. 2011;54:471A.
44. Liaw YF, Gane E, Leung N, Zeuzem S, Wang Y, Lai CL, et al. Two-year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2009;136(2):486–95.124.
45. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2003;348(9):808–16.
46. Marcellin P, Chang T, Lim S, Sievert W, Tong M, Arterburn S, et al. Increasing serologic, virologic and biochemical response over time to adefovir dipivoxil (ADV) 10 mg in HBeAg+ chronic hepatitis B (CHB) patients. *J Hepatol*. 2005;42 (Suppl 2):31–2.
47. Marcellin P, Lau GKK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Piratvisuth T, et al. Sustained response to peginterferon 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):185–6.
48. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Sievert W, Tong M, Arterburn S, et al. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2008;48(3):750–8.
49. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane 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):468–75.
51. Peters MG, Andersen J, Lynch P, Liu T, Alston-Smith B, Brosgart CL, et al. Randomized controlled study of tenofovir and adefovir in chronic hepatitis B virus and HIV infection: ACTG A5127. *Hepatology*. 2006;44(5):1110–16.
52. Rapti I, Dimou E, Mitsoula P, Hadziyannis SJ. Adding-on versus switching-to adefovir therapy in lamivudine-resistant HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007;45(2):307–13.

53. Suh DJ, Um SH, Herrmann E, Kim JH, Lee YS, Lee HJ, et al. Early viral kinetics of telbivudine and entecavir: results of a 12-week randomized exploratory study with patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(3):1242–7.
54. Zheng MH, Shi KQ, Dai ZJ, Ye C, Chen YP. A 24-week, parallel-group, open-label, randomized clinical trial comparing the early antiviral efficacy of telbivudine and entecavir in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B virus infection in adult Chinese patients. *Clin Ther.* 2010;32(4):649–58.
55. Hepatitis B (chronic): diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people and adults [CG165]. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2013.
56. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han K, Lai CL, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/ cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2010;52(3):886–93.
57. Wong GL, Chan HL, Mak CH, Lee SK, Ip ZM, Lam AT, et al. Entecavir treatment reduces hepatic events and deaths in chronic hepatitis B patients with liver cirrhosis. *Hepatology.* 2013;58(5):1537–47.
58. Hosaka T, Suzuki F, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, Akuta N, et al. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2013;58:98–107.
59. 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):1302–6.
61. Honkoop P, Niesters HG, de Man RA, Osterhaus AD, Schalm SW. Lamivudine resistance in immunocompetent chronic hepatitis B. Incidence and patterns. *J Hepatol.* 1997;26(6):139–5.

CHAPTER 7

1. Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, Bartholomeusz A, Ghany MG, Pawlotsky JM, et al. Antiviral drug-resistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. *Hepatology.* 2007;46(1):254–65.
2. Locarnini S. Primary resistance, multidrug resistance, and cross-resistance pathways in HBV as a consequence of treatment failure. *Hepatol Int.* 2008;2:147–51.
3. Fung SK, Chae HB, Fontana RJ, Conjeevaram H, Marrero J, Oberhelman K, et al. Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2006;44(2):283–90.
4. Yim HJ, Hussain M, Liu Y, Wong SN, Fung SK, Lok AS. Evolution of multi-drug resistant hepatitis B virus during sequential therapy. *Hepatology.* 2006;44(3):703–12.
5. Lee JM, Park JY, Kim do Y, Nguyen T, Hong SP, Kim SO, et al. Long-term adefovir dipivoxil monotherapy for up to 5 years in lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Antivir Ther.* 2010;15(2):235–41.
6. Lok AS, Lai CL, Leung N, Yao GB, Cui ZY, Schiff ER, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2003;125(6):1714–22.
7. Allen MI, Deslauriers M, Andrews CW, Tipples GA, Walters KA, Tyrrell DL, et al. Identification and characterization of mutations in hepatitis B virus resistant to lamivudine. Lamivudine Clinical Investigation Group. *Hepatology.* 1998;27(6):1670–7.
8. Pallier C, Castera L, Soulier A, Hezode C, Nordmann P, Dhumeaux D, et al. Dynamics of hepatitis B virus resistance to lamivudine. *J Virol.* 2006;80(2):643–53.
9. Liaw YF, Leung N, Kao JH, Piratvisuth T, Gane E, Han KH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatol Int.* 2008;2(3):263–83.
10. Leung N. Recent data on treatment of chronic hepatitis B with nucleos(t)ide analogues. *Hepatol Int.* 2008;2(2):163–78.
11. Chan HL, Wang H, Niu J, Chim AM, Sung JJ. Two-year lamivudine treatment for hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B: a double-blind, placebo-controlled trial. *Antivir Ther.* 2007;12(3):345–53.125.
12. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med.* 2004;351(15):1521–31.
13. Leung NW, Lai CL, Chang TT, Guan R, Lee CM, Ng KY, et al. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy. *Hepatology.* 2001;33(6):1527–32.
14. Liaw YF, Chien RN, Yeh CT, Tsai SL, Chu CM. Acute exacerbation and hepatitis B virus clearance after emergence of YMDD motif mutation during lamivudine therapy. *Hepatology.* 1999;30(2):567–72.

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

CHAPTER 8

1. Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med.* 2002;137(1):1–10.
2. Byun KS, Kwon OS, Kim JH, Yim HJ, Chang YJ, Kim JY, et al. Factors related to post-treatment relapse in chronic hepatitis B patients who lost HBeAg after lamivudine therapy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005;20(12):1838–42.126
3. Chien RN, Yeh CT, Tsai SL, Chu CM, Liaw YF. Determinants for sustained HBeAg response to lamivudine therapy. *Hepatology.* 2003;38(5):1267–73.
4. Dienstag JL, 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):748–55.
5. Fung J, Lai CL, Tanaka Y, Mizokami M, Yuen J, Wong DK, et al. The duration of lamivudine therapy for chronic hepatitis B: cessation vs. continuation of treatment after HBeAg seroconversion. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(8):1940–6.
6. Fung SK, Wong F, Hussain M, Lok AS. Sustained response after a 2-year course of lamivudine treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *J Viral Hepat.* 2004;11(5):432–8.
7. Jin YJ, Kim KM, Yoo DJ, Shim JH, Lee HC, Chung YH, et al. Clinical course of chronic hepatitis B patients who were off-treated after lamivudine treatment: analysis of 138 consecutive patients. *Virology.* 2012;9:239.
8. Kim JH, Lee SJ, Joo MK, Kim CH, Choi JH, Jung YK, et al. Durability of antiviral response in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients who maintained virologic response for one year after lamivudine discontinuation. *Dig Dis Sci.* 2009;54(7):1572–7.
9. Kwon JH, Jang JW, Choi JY, Park CH, Yoo SH, Bae SH, et al. Should lamivudine monotherapy be stopped or continued in patients infected with hepatitis B with favorable responses after more than 5 years of treatment? *J Med Virol.* 2013;85(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):669–74.
11. Lee HW, Lee HJ, Hwang JS, Sohn JH, Jang JY, Han KJ, et al. Lamivudine maintenance beyond one year after HBeAg seroconversion is a major factor for sustained virologic response in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2010;51(2):415–21.
12. Liang Y, Jiang J, Su M, Liu Z, Guo W, Huang X, et al. Predictors of relapse in chronic hepatitis B after discontinuation of anti-viral therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(3):344–52.
13. Paik YH, Kim JK, Kim dY, Park JY, Ahn SH, Han KH, et al. Clinical efficacy of a 24-months course of lamivudine therapy in patients with HBeAg negative chronic hepatitis B: a long-term prospective study. *J Korean Med Sci.* 2010;25(6):882–7.
14. Ryu SH, Chung YH, Choi MH, Kim JA, Shin JW, Jang MK, et al. Long-term additional lamivudine therapy enhances durability of lamivudine-induced HBeAg loss: a prospective study. *J Hepatol.* 2003;39(4):614–19.
15. Santantonio T, 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):300–6.
16. Song BC, Suh DJ, Lee HC, Chung YH, Lee YS. Hepatitis B e antigen seroconversion after lamivudine therapy is not durable in patients with chronic hepatitis B in Korea. *Hepatology.* 2000;32(4 Pt 1):803–6.
17. Wang L, Liu F, Liu YD, Li XY, Wang JB, Zhang ZH, et al. Stringent cessation criterion results in better durability of lamivudine treatment: a prospective clinical study in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B patients. *J Viral Hepat.* 2010;17(4):298–304.
18. Yoon SK, Jang JW, Kim CW, Bae SH, Choi JY, Choi SW, et al. Long-term results of lamivudine monotherapy in Korean patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: response and relapse rates, and factors related to durability of HBeAg seroconversion. *Intervirology.* 2005;48(6):341–9.
19. Liu F, Wang L, Li XY, Liu YD, Wang JB, Zhang ZH, et al. Poor durability of lamivudine effectiveness despite stringent cessation criteria: a prospective clinical study in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26(3):456–60.
20. Jung HW, Choi MS, Kim KH, Park SH, Yeon KK, Lee JH, et al. Virologic response to adefovir dipivoxil monotherapy is not durable in HBeAg-positive, lamivudine-resistant chronic hepatitis B patients. *Korean J Hepatol.* 2009;15(1):52–8.
21. Jung YK, Yeon JE, Lee KG, Jung ES, Kim JH, Kim JH, et al. Virologic response is not durable after adefovir discontinuation in lamivudine-resistant chronic hepatitis B patients. *Korean J Hepatol.* 2011;17(4):261–7.

22. Hadziyannis SJ, Sevestianos V, Rapti I, Vassilopoulos D, Hadziyannis E. Sustained responses and loss of HBsAg in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B who stop long-term treatment with adefovir. *Gastroenterology*. 2012;143(3):629–36.
23. Jeng WJ, Sheen IS, Chen YC, Hsu CW, Chien RN, Chu CM, et al. Off-therapy durability of response to entecavir therapy in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients. *Hepatology*. 2013;58(6):1888–96.
24. Shouval D, Lai CL, Chang TT, Cheinquer H, Martin P, Carosi G, et al. Relapse of hepatitis B in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients who discontinued successful entecavir treatment: the case for continuous antiviral therapy. *J Hepatol*. 2009;50(2):289–95.
25. Kim YJ, Kim K, Hwang SH, Kim SS, Lee D, Cheong JY, et al. Durability after discontinuation of nucleos(t)ide therapy in chronic HBeAg negative hepatitis patients. *Clin Mol Hepatol*. 2013;19(3):300–4.
26. Reijnders JG, Perquin MJ, Zhang N, Hansen BE, Janssen HL. Nucleos(t)ide analogues only induce temporary hepatitis B e antigen seroconversion in most patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2010;139(2):491–8.
27. Song MJ, Song DS, Kim HY, Yoo SH, Bae SH, Choi JY, et al. Durability of viral response after off-treatment in HBeAg positive chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol*. 2012;18(43):6277–83.
28. 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):865–70.
29. Fung SK, Andreone P, Han SH, Rajender Reddy K, Regev A, Keeffe EB, et al. Adefovir-resistant hepatitis B can be associated with viral rebound and hepatic decompensation. *J Hepatol*. 2005;43(6):937–43.
30. Fontana RJ, Hann HW, Perrillo RP, Vierling JM, Wright T, Rakela J, et al. Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy. *Gastroenterology*. 2002;123(3):719–27.
31. Chien RN, Lin CH, Liaw YF. The effect of lamivudine therapy in hepatic decompensation during acute exacerbation of chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2003;38(3):322–7.
32. Lim SG, Wai CT, Rajnakova A, Kajiji T, Guan R. Fatal hepatitis B reactivation following discontinuation of nucleoside analogues for chronic hepatitis B. *Gut*. 2002;51(4):597–9.

CHAPTER 9.1

1. Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med*. 2002;137(1):1–10.
2. Andersson KL, Chung RT. Monitoring during and after antiviral therapy for hepatitis B. *Hepatology*. 2009;49(5 Suppl):S166–S173.
3. Chu CM, Liaw YF. Predictive factors for reactivation of hepatitis B following hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2007;133(5):1458–65.
4. Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Moriconi F, Ciccorossi P, Coco B, et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology*. 2010;139(2):483–90.
5. Liang J, Tang YF, Wu FS, Deng X. Entecavir versus lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B: a systematic review. *Pharmazie*. 2012;67(11):883–90.
6. Liu H, Wang X, Wan G, Yang Z, Zeng H. Telbivudine versus entecavir for nucleos(t)ide-naive HBeAg-positive chronic hepatitis B: a meta-analysis. *Am J Med Sci*. 2014;347(2):131–8.
7. Su QM, Ye XG. Effects of telbivudine and entecavir for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2012;18(43):6290–301.
8. Ye XG, Su QM. Effects of entecavir and lamivudine for hepatitis B decompensated cirrhosis: meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(39):6665–78.
9. Heo J, Park JY, Lee HJ, Tak WY, Um SH, Kim DY, et al. A 96-week randomized trial of switching to entecavir in chronic hepatitis B patients with a partial virological response to lamivudine. *Antivir Ther*. 2012;17(8):1563–70.
10. Hyun JJ, Seo YS, Yoon E, Kim TH, Kim DJ, Kang HS, et al. Comparison of the efficacies of lamivudine versus entecavir in patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *Liver Int*. 2012;32(4):656–64.
11. Bang SJ, Kim BG, Shin JW, Ju HU, Park BR, Kim MH, et al. Clinical course of patients with insufficient viral suppression during entecavir therapy in genotype C chronic hepatitis B. *Dig Liver Dis*. 2013;45(7):600–5.

12. Hass HG, Bock T, Nehls O, Kaiser S. Rapid HBV DNA decrease (week 12) is an important prognostic factor for first-line treatment with adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *J Gastroenterol.* 2009;44(8):871–7.
13. Reijnders JG, Leemans WF, Hansen BE, Pas SD, de Man RA, Schutten M, et al. On-treatment monitoring of adefovir therapy in chronic hepatitis B: virologic response can be assessed at 24 weeks. *J Viral Hepat.* 2009;16(2):113–20.
14. McMahon BJ, Bulkow L, Simons B, Zhang Y, Negus S, Homan C, et al. Relationship between level of hepatitis B virus DNA and liver disease: a population-based study of hepatitis B e antigen-negative persons with hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(4):701–6.
15. Tohme RA, Bulkow L, Homan CE, Negus S, McMahon BJ. Rates and risk factors for hepatitis B reactivation in a cohort of persons in the inactive phase of chronic hepatitis B - Alaska, 2001–2010. *J Clin Virol.* 2013;58(2):396–400.
16. Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Liaw YF, Lok A. Follow-up and indications for liver biopsy in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: a systematic review. *J Hepatol.* 2012;57(1):196–202.
17. Tai DI, Lin SM, Sheen IS, Chu CM, Lin DY, Liaw YF. Long-term outcome of hepatitis B e antigen-negative hepatitis B surface antigen carriers in relation to changes of alanine aminotransferase levels over time. *Hepatology.* 2009;49(6):1859–67.
18. Feld JJ, Ayers M, El-Ashry D, Mazzulli T, Tellier R, Heathcote EJ. Hepatitis B virus DNA prediction rules for hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2007;46(4):1057–70.
19. 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.

CHAPTER 9.2

1. Fernandez-Fernandez B, Montoya-Ferrer A, Sanz AB, Snachez-Nino M, Izquierdo M, Poveda J, et al. Tenofovir nephrotoxicity: 2011 update. *AIDS Res Treat.* 2011; Article ID 354908:<http://dx.doi.org/10.1155/2011/354908>.
2. Rule AD. Understanding estimated glomerular filtration rate: implications for identifying chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2007;16(3):242–9.
3. Rodriguez-Novoa S, Alvarez E, Labarga P, Soriano V. Renal toxicity associated with tenofovir use. *Expert Opin Drug Saf.* 2010;9(4):545–59.
4. Sax PE, Gallant JE, Klotman PE. Renal safety of tenofovir disoproxil fumarate. *AIDS Read.* 2007;17(2):90–2, 9–104, C3.
5. Mateo L, Holgado S, 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):825–31.128
7. Brown TT, McComsey GA, King MS, Qaqish RB, Bernstein BM, da Silva BA. Loss of bone mineral density after antiretroviral therapy initiation, independent of antiretroviral regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;51(5):554–61.
8. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JM, Miller MD, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *J Am Med Assoc.* 2004;292(2):191–201.
9. Pradat P, Le Pogam MA, Okon JB, Trolliet P, Mialhes P, Brochier C, et al. Evolution of glomerular filtration rate in HIV-infected, HIV-HBV-coinfected and HBV-infected patients receiving tenofovir disoproxil fumarate. *J Viral Hepat.* 2013;20(9):650–7.
10. Scherzer R, Estrella M, Li Y, Choi AI, Deeks SG, Grunfeld C, et al. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS.* 2012;26(7):867–75.
11. Tourret J, Deray G, Isnard-Bagnis C. Tenofovir effect on the kidneys of HIV-infected patients: a double-edged sword? *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(10):1519–27.
12. Pushpakom SP, Liptrott NJ, Rodriguez-Novoa S, Labarga P, Soriano V, Albalater M, et al. Genetic variants of ABCC10, a novel tenofovir transporter, are associated with kidney tubular dysfunction. *J Infect Dis.* 2011;204(1):145–53.
13. Yoshino M, Yagura H, Kushida H, Yonemoto H, Bando H, Ogawa Y, et al. Assessing recovery of renal function after tenofovir disoproxil fumarate discontinuation. *J Infect Chemother.* 2012;18(2):169–74.

14. Mocroft A, Neuhaus J, Peters L, Ryom L, Bickel M, Grint D, et al. Hepatitis B and C co-infection are independent predictors of progressive kidney disease in HIV-positive, antiretroviral-treated adults. *PLoS One*. 2012;7(7):e40245.
15. Mweemba A, Zanolini A, Mulenga L, Emge D, Chi BH, Wandeler G, et al. Chronic hepatitis B virus coinfection is associated with renal impairment among Zambian HIV-Infected adults. *Clin Infect Dis*. 2014;59(12):1757–60.
16. Petersen J, Heyne R, Mauss S, Schlaak J, Schiffelholz W, Eisenbach C. Effectiveness of tenofovir for chronic hepatitis B in field practice – 2-year interim results from the prospective German Multicenter Non-Interventional Study (GEMINIS). *J Hepatol*. 2013(58):S313.
17. Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2011;140(1):132–43.
18. Lampertico P, Soffredini R, Viganò M, Yurdaydin C, 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):468–75.
20. Liaw YF, Sheen IS, Lee CM, Akarca US, Papatheodoridis GV, Suet-Hing WF, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/ TDF, and entecavir in patients with 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):1934–41.
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;16:1011–20.
24. Seto WK, Liu K, Wong DK, Fung J, Huang FY, Hung IF, et al. Patterns of hepatitis B surface antigen decline and HBV DNA suppression in Asian treatment-experienced chronic hepatitis B patients after three years of tenofovir treatment. *J Hepatol*. 2013;59(4):709–16.
25. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han K, Lai CL, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/ cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010;52(3):886–93.
26. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, Pokornowski KA, Eggers BJ, Fang J, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology*. 2009;49(5):1503–14.
27. 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):933–44.
28. Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, et al. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2013;58(1):98–107.
29. Yokosuka O, Takaguchi K, Fujioka S, Shindo M, Chayama K, Kobashi H, et al. Long-term use of entecavir in nucleoside-naïve Japanese patients with chronic hepatitis B infection. *J Hepatol*. 2010;52(6):791–9.
30. Yuen MF, Seto WK, Fung J, Wong DK, Yuen JC, Lai CL. Three years of continuous entecavir therapy in treatment-naïve chronic hepatitis B patients: viral suppression, viral resistance, and clinical safety. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(7):1264–71.
31. Seto WK, Lam YF, Fung J, Wong DK, Huang FY, Hung IF, et al. Changes of HBsAg and HBV DNA levels in Chinese chronic hepatitis B patients after 5 years of entecavir treatment. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(5):1028–34.
32. Lok AS, Trinh HN, Carosi G, Akarca US, Gadano A, Habersetzer F, et al. Entecavir (ETV) monotherapy for 96 weeks is comparable to combination therapy with ETV plus tenofovir (TDF) in nucleos(t)ide-naïve patients with chronic hepatitis B (CHB): the BELOW study. *Hepatology*. 2011;54:471A.
33. Naicker S. End-stage renal disease in sub-Saharan and South Africa. *Kidney Int Suppl*. 2003(83):S119–22.
34. Murray KF, Szenborn L, Wysocki J, Rossi S, Corsa AC, Dinh P, et al. Randomized, placebo-controlled trial of tenofovir disoproxil fumarate in adolescents with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2012;56(6):2018–26.

35. Bonjoch A, Echeverria P, Perez-Alvarez N, Puig J, Estany C, Ciotet B, et al. High rate of reversibility of renal damage in a cohort of HIV-infected patients receiving tenofovir-containing antiretroviral therapy. *Antiviral Res.* 2012;96(1):65–9.129
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.

CHAPTER 9.3

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380(9859):2095–128.
2. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2004;130(7):417–22.
3. Chen JG, Parkin DM, Chen QG, Lu JH, Shen QJ, Zhang BC, et al. Screening for liver cancer: results of a randomised controlled trial in Qidong, China. *J Med Screen.* 2003;10(4):204–9.
4. Yang B, Zhang B, Tang Z, Yang B, Zhang B, Tang Z. [Randomized controlled prospective study of secondary prevention for primary liver cancer]. [Chinese]. *Chung-Hua i Hsueh Tsa Chih [Chinese Medical Journal].* 1999;79(12):887–9.
5. Yang B, Zhang B, Xu Y, Yang B, Zhang B, Xu Y. [A prospective study of early detection for primary liver cancer]. [Chinese]. *Chung-Hua Chung Liu Tsa Chih [Chinese Journal of Oncology].* 1996;18(6):442–4.
6. Yang B, Zhang B, Xu Y, Wang W, Shen Y, Zhang A, et al. Prospective study of early detection for primary liver cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1997;123(6):357–60.
7. Zhang B, Yang B. [Evaluation of surveillance for high-risk population of liver cancer in Shanghai]. *Zhong Guo Zhong Liu.* 2001;10:199–203.
8. Han KH, Kim DY, Park JY, Ahn SH, Kim J, Kim 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):538–44.
9. Kim DY HK, Ahn SH, Paik YH, Lee KS, Chon CY, Moon YM. Semiannual surveillance for hepatocellular carcinoma improved patient survival compared to annual surveillance (Korean experience). *Hepatology.* 2007;46(1):403A.
10. Sherman M, Peltekian KM, Lee C, Sherman M, Peltekian KM, Lee C. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American urban population. *Hepatology.* 1995;22(2):432–8.
11. Gounder BP. Comparing the cost of screening for hepatocellular carcinoma in persons with chronic hepatitis B virus infection by ultrasound alone versus a two-step approach using alpha-fetoprotein followed by ultrasound. *Hepatology.* 2013;58 (Suppl.1):388A–9A.
12. Romero AM. Cost effectiveness analysis of a clinical pathway for the surveillance of hepatocarcinoma in Colombia. *Value in Health.* 2010;13:A40.
13. Coon JTR. Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess.* 2007;11:iii–135.
14. Aghoram R, Cai P, Dickinson JA, 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 of Cochrane Database Syst Rev. 2003;(2):CD002799; PMID: 12804438]. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;9:CD002799.
15. McMahon BJ, Bulkow L, Harpster A, Snowball M, Lanier A, Sacco F, et al. Screening for hepatocellular carcinoma in Alaska natives infected with chronic hepatitis B: a 16-year population-based study. *Hepatology.* 2000;32(4 Pt 1):842–6.
16. Kansagara D, Papak J, Pasha AS, O’Neil M, Freeman M, Relevo R, et al. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic liver disease: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2014;161(4):261–9.
17. Tong MJ, Sun HE, Hsien C, Lu DS. Surveillance for hepatocellular carcinoma improves survival in Asian-American patients with hepatitis B: results from a community-based clinic. *Dig Dis Sci.* 2010;55:826–35.
18. Yu EW, Chie WC, Chen TH. Does screening or surveillance for primary hepatocellular carcinoma with ultrasonography improve the prognosis of patients? *Cancer J.* 2004;10(5):317–25.
19. Chen JD, Yang HI, Iloeje UH, You SL, Lu SN, Wang LY, et al. Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death. *Gastroenterology.* 2010;138(5):1747–54.
20. Chen CF, Lee WC, Yang HI, Chang HC, Jen CL, Iloeje UH, et al. Changes in serum levels of HBV DNA and alanine aminotransferase determine risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2011;141(4):1240–8.

21. Chen CJ, Yang HI. Natural history of chronic hepatitis B REVEALed. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(4):628–38.
22. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *J Am Med Assoc*. 2006;295(1):65–73.
23. Loomba R, Liu J, Yang HI, Lee MH, Lu SN, Wang LY, et al. Synergistic effects of family history of hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus infection on risk for incident hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(12):1636–45.
24. Nakazawa T, Shibuya A, Takeuchi A, Shibata Y, Hidaka H, Okuwaki Y, et al. Viral level is an indicator of long-term outcome of hepatitis B virus e antigen-negative carriers with persistently normal serum alanine aminotransferase levels. *J Viral Hepat*. 2011;18(7):e191–e199.
25. Papatheodoridis GV, Chrysanthos N, Hadziyannis E, Cholongitas E, Manesis EK. Longitudinal changes in serum HBV DNA levels and predictors of progression during the natural course of HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat*. 2008;15(6):434–41.130
26. Wong GL, Wong VW. Risk prediction of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma in the era of antiviral therapy. *World J Gastroenterol*. 2013;19(39):6515–22.
27. Tai DI, Lin SM, Sheen IS, Chu CM, Lin DY, Liaw YF. Long-term outcome of hepatitis B e antigen-negative hepatitis B surface antigen carriers in relation to changes of alanine aminotransferase levels over time. *Hepatology*. 2009;49(6):1859–67.
28. Yuen MF, Yuan HJ, Wong DK, Yuen JC, Wong WM, Chan AO, et al. Prognostic determinants for chronic hepatitis B in Asians: therapeutic implications. *Gut*. 2005;54(11):1610–14.
29. Ribes J, Cleries R, Rubio A, Hernandez JM, Mazzara R, Madoz P, et al. Cofactors associated with liver disease mortality in an HBsAg-positive Mediterranean cohort: 20 years of follow-up. *Int J Cancer*. 2006;119(3):687–94.
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):124–30.
31. Hann HW, Fu X, Myers RE, Hann RS, Wan S, Kim SH, et al. Predictive value of alpha-fetoprotein in the long-term risk of developing hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus infection--results from a clinic-based longitudinal cohort. *Eur J Cancer*. 2012;48(15):2319–27.
32. Yang R, Gui X, Xiong Y, Gao S, Zhang Y, Deng L, et al. Risk of liver-associated morbidity and mortality in a cohort of HIV and HBV coinfecting Han Chinese. *Infection*. 2011;39(5):427–31.
33. Shimakawa Y, Yan HJ, Tsuchiya N, Bottomley C, Hall AJ. Association of early age at establishment of chronic hepatitis B infection with persistent viral replication, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: a systematic review. *PLoS One*. 2013;8(7):e69430.
34. Yang HI, Yuen MF, Chan HL, Han KH, Chen PJ, Kim DY, et al. Risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B (REACH-B): development and validation of a predictive score. *Lancet Oncol*. 2011;12(6):568–74.
35. Yuen MF, Tanaka Y, Fong DY, Fung J, Wong DK, Yuen JC, et al. Independent risk factors and predictive score for the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2009;50(1):80–8.
36. Wong VW, Chan SL, Mo F, Chan TC, Loong HH, Wong GL, et al. Clinical scoring system to predict hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B carriers. *J Clin Oncol*. 2010;28(10):1660–5.
37. Sherman M. Does hepatitis B treatment reduce the incidence of hepatocellular carcinoma? *Hepatology*. 2013;58(1):18–20.

CHAPTER 10

1. WHO. Hepatitis B vaccines. *Wkly Epidemiol Rec*. 2009;84:405–20.
2. Dumolard L. Implementation of newborn hepatitis B vaccination - worldwide, 2006. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep*. 2008;57:1249–52.
3. Levin CE, Nelson CM, Widjaya A, Moniaga V, Anwar C. The costs of home delivery of a birth dose of hepatitis B vaccine in a prefilled syringe in Indonesia. *Bull World Health Organ*. 2005;83(6):456–61.
4. 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):1329–39.

6. Margolis HS, Coleman PJ, Brown RE, Mast EE, Sheingold SH, Arevalo JA. Prevention of hepatitis B virus transmission by immunization. An economic analysis of current recommendations. *J Am Med Assoc.* 1995;274(15):1201–8.
7. Beasley RP, Hwang LY, Lee GC, Lan CC, Roan CH, Huang FY, et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet.* 1983;2(8359):1099–102.
8. Chen DS. Toward the elimination and eradication of hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25(1):19–25.
9. Chen DS. Hepatitis B vaccination: the key towards elimination and eradication of hepatitis B. *J Hepatol.* 2009;50(4):805–16.
10. del Canho R, Grosheide PM, Mazel JA, Heijtkink RA, Hop WC, Gerards LJ, et al. Ten-year neonatal hepatitis B vaccination program, The Netherlands, 1982–1992: protective efficacy and long-term immunogenicity. *Vaccine.* 1997;15(15):1624–30.
11. Xu DZ, Yan YP, Choi BC, Xu JQ, Men K, Zhang JX, et al. Risk factors and mechanism of transplacental transmission of hepatitis B virus: a case–control study. *J Med Virol.* 2002;67(1):20–6.
12. Li XM, Yang YB, Hou HY, Shi ZJ, Shen HM, Teng BQ, et al. Interruption of HBV intrauterine transmission: a clinical study. *World J Gastroenterol.* 2003;9(7):1501–3.
13. van Zonneveld M, van Nunen AB, Niesters HG. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat.* 2003;10(4):294–7.
14. Burk RD, Hwang LY, Ho GY, Shafritz DA, Beasley RP. Outcome of perinatal hepatitis B virus exposure is dependent on maternal virus load. *J Infect Dis.* 1994;170(6):1418–23.
15. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, 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):2083–93.
16. Xu WM, Cui YT, Wang L, Yang H, Liang ZQ, Li XM, et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Viral Hepat.* 2009;16(2):94–103.
17. Yang S, Liu M, Wang L. [Effect of high viral hepatitis B virus DNA loads on vertical transmission of hepatitis B virus in late-pregnant women]. *Zhonghua fu chan ke za zhi.* 2008;43:329–31.
18. Zhang YF. The clinical observation of effect of lamivudine on interrupting mother to infant transmission of chronic HBV on 50 mothers. *J Prat Obstet Gynecol.* 2010;26:367–8.131
19. Shi ZJ, Li XM, Yang YB, Ma L, editors. Clinical research on the interruption of mother to child transmission of HBV– a randomized, double-blind, placebo-control study. *Unite for Site 6th Annual Global Health Conference, New Haven (CT): Yale University; 2009.*
20. Guo YZ, Li SX, Ge SL, Wang JH. Effect of lamivudine treatment combined with active–passive immunization on interrupting mother to infant transmission of HBV. *Clin Focus.* 2008;23:1730–1.
21. Xiang GJ, Sun JW, Jiang SQ, Hu XB, Qu AL. Evaluation of therapeutic effect in HBV vertical transmission by lamivudine treatment combined with active–passive immunization for pregnant women. *Chinese Prac Med.* 2007;2:14–16.
22. Feng HF, Zhang SF. Effect on interruption of hepatitis B virus vertical transmission by lamivudine. *J Appl Clin Pediatr.* 2007;22:1019–20.
23. Li WF, Jiang R, Wei Z, Li Y. Clinical effect and safety of lamivudine in interruption of chronic HBV maternal to infant transmission. *Chin Hepatol.* 2006;11:106–7.
24. Han ZH, Chen YH, Li LW, Sun XW, Sun YG, Zhao H, et al. Effect and safety of preventing HBV vertical transmission by lamivudine treatment. *Chinese J Intern Med.* 2005;44:378.
25. Shi MF, Li XM, He J, Yang YB, Hou HY, Zhuang YL, et al. Study of lamivudine in interruption of HBV intrauterine infection. *Clin Med Chin.* 2005;21:77–8.
26. Chen R, Liu SR, Zhang SY, Tao CJ, Chen R, Liu Sr, et al. [Efficacy of telbivudine in blocking the vertical transmission and the safety observation of discontinuing treatment time after delivery on mother infected with HBV]. [Chinese]. *Chung Hua Kan Tsang Ping Tsa Chih.* 2012;20(9):703–4.
27. Han GR, Cao MK, Zhao W, Jiang HX, Wang CM, Bai SF, et al. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2011;55(6):1215–21.
28. Han GR, Jiang HX, Wang GJ, Yue X, Wang CM, Kan NY, et al. [Efficacy and safety of telbivudine in pregnant women to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus]. [Chinese]. *Chung Hua Kan Tsang Ping Tsa Chih.* 2012;20(3):201–5.

29. Han G-RZ. A study of the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *Hepatol Intern*. 2010;4 (Suppl. 1):58.
30. Jiang HX, Han GR, Wang CM, Ji Y. [Maternal–fetal outcomes of lamivudine treatment administered during late pregnancy to highly viremic mothers with HBeAg+ chronic hepatitis B]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2012;20(12):888–91.
31. Liu YW. Early application of telbivudine to block pregnant mother with high viral load of chronic HBV to child transmission. *Hepatology*. 2013;58 (Suppl. 1):664A.
32. Pan CZ. Real world data on the efficacy and safety of telbivudine (LDT) or lamivudine (LAM) use in late pregnancy for the prevention of perinatal transmission (VT) of hepatitis B virus (HBV) to the infants. *Hepatology*. 2012;56 (Suppl. 1):345A.
33. Tan PKC. Lamivudine in pregnancy: impact on hepatitis B flares and HBeAg seroconversion post partum. *Hepatology*. 2012;56 (Suppl. 1):335A.
34. Wu QS. Effective prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection using telbivudine in high viral load patients: a retrospective study. *Hepatology*. 2013;58 (Suppl. 1):660A–1A.
35. Xiaowen S, Meiming P, Shun T, Quanxin W, Guohong D, Yingzi T, et al. Efficacy and safety of telbivudine in HBeAg positive pregnant woman to prevent vertical transmission: a prospective and open-labeled study. *Hepatology*. 2011;54:1017A.
36. Yi WL. The efficacy of lamivudine use in the second vs. third trimester of pregnancy in preventing vertical transmission of HBV in highly viremic mothers. *Hepatology*. 2013;58 (Suppl. 1):614A.
37. Yu M, Jiang Q, Ji Y, Jiang H, Wu K, Ju L, et al. The efficacy and safety of antiviral therapy with lamivudine to stop the vertical transmission of hepatitis B virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(9):2211–18.
38. Yuen LA. Short duration of lamivudine for prevention of HBV transmission in pregnancy: lack of potency and selection of resistance mutations. *Hepatology*. 2013;58 (Suppl. 1):699A.
39. Zhang LJ, Wang L. [Blocking intrauterine infection by telbivudine in pregnant chronic hepatitis B patients]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi [Chinese Journal of Hepatology]*. 2009;17:561–3.
40. Zhou YJ, Zheng JL, Pan HJ, Jiang S. [Efficacy and safety of telbivudine in pregnant chronic hepatitis B patients]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi [Chinese Journal of Hepatology]*. 2011;19:861–2.
41. Greenup AJ, Tan PK, Nguyen V, Glass A, Davison S, Chatterjee U, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus. *J Hepatol*. 2014;61(3):502–7.
42. Pan CQ, Han GR, Jiang HX, Zhao W, Cao MK, Wang CM, et al. Telbivudine prevents vertical transmission from HBeAg-positive women with chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(5):520–6.
43. Chen XQ, Yao ZC, Wu LP, Chen MC, Zhang YP, Wu Y. Clinical study on telbivudine in preventing mother-to-infant HBV transmission during the late pregnancy. *J Clin Hepatol*. 2011;27:1282–4.
44. Yao ZC, Chen MC, Liao YP, Wu Y, Li LY, Feng J. The efficacy and safety of telbivudine in blocking intrauterine hepatitis B viral transmission. *J Clin Hepatol*. 2011;4:259–61.
45. Cao MK, Han GR, Jiang HX, Sun M, Wang CM. Effect of telbivudine treatment on placenta HBV infection pregnant women with HBeAg+ HBV DNA high titer. *Jiangsu Med J*. 2011;37:419–21.
46. Zhang YF, Hu YH. [Efficacy and safety of telbivudine in preventing mother-to-infant HBV transmission]. *ADRJ*. 2010;12:157–9.
47. Nayeri UA, Werner EF, Han CS, Pettker CM, Funai EF, Thung SF, et al. Antenatal lamivudine to reduce perinatal hepatitis B transmission: a cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(3):231–7.132.
48. Tsai PJS. Cost effectiveness of antiviral therapies in the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus (HBV) in highly viremic women. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210 (1 Suppl):S229–S230.
49. Hung HF, Chen HH. Cost-effectiveness analysis of prophylactic Lamivudine use in preventing vertical transmission of hepatitis B virus infection. *Pharmacoeconomics*. 2011;29(12):1063–73.
50. Unal ER, Lazenby GB, Lintzenich AE, Simpson KN, Newman R, Goetzl L. Cost-effectiveness of maternal treatment to prevent perinatal hepatitis B virus transmission. *Obstet Gynecol*. 2011;118(3):655–62.
51. Xu WM, Cui YT, Wang L, Yang H, Liang Z-Q, Li M, et al. Efficacy and safety of lamivudine in late pregnancy for the prevention of mother-child transmission of hepatitis B: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Hepatology*. 2004;40 (4 Suppl 1):272A–273A.
52. Yu M, Jiang Q, Ji Y, Jiang H, Wu K, Ju L. A study of antiviral therapy with lamivudine beginning in the second or last trimester of pregnancy in preventing vertical transmission of hepatitis B virus. *J Hepatol*. 2011;54: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):4321–33.

54. Liu MH, Sheng YJ, Liu JY, Hu HD, Zhang QF, Ren H. Efficacy of telbivudine on interruption of hepatitis B virus vertical transmission: a meta-analysis. *Ann Saudi Med.* 2013;33(2):169–76.
55. Zhang H, Pan CQ, Pang Q, Tian R, Yan M, Liu X. Telbivudine or lamivudine use in late pregnancy safely reduces perinatal transmission of hepatitis B virus in real-life practice. *Hepatology.* 2014;60(2):468–76.
56. 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):953–9.
58. Siberry G, Williams PL, Mendez H, Seage GR 33rd, Jacobson DL, Hazra R, et al.; Pediatric HIV/AIDS Cohort Study (PHACS). Safety of tenofovir use during pregnancy: early growth outcomes in HIV-exposed uninfected infants. *AIDS.* 2012;26(9):1151–9.
59. 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):1259–66.
60. Hill JB, Sheffield JS, Kim MJ, Alexander JM, Sercely B, Wendel GD. Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. *Obstet Gynecol.* 2002;99(6):1049–52.
61. Hill JB, Sheffield JS, Zeeman GG, Wendel GD, Jr. Hepatotoxicity with antiretroviral treatment of pregnant women. *Obstet Gynecol.* 2001;98(5 Pt 2):909–11.
62. Johnson MA, Moore KH, Yuen GJ, Bye A, Pakes GE. Clinical pharmacokinetics of lamivudine. *Clin Pharmacokinet.* 1999;36(1):41–66.
63. Yang YB, Li XM, Shi ZJ, Ma L. Pregnant woman with fulminant hepatic failure caused by hepatitis B virus infection: a case report. *World J Gastroenterol.* 2004;10(15):2305–6.
64. Rawal BK, Parida S, Watkins RP, Ghosh P, Smith H. Symptomatic reactivation of hepatitis B in pregnancy. *Lancet.* 1991;337(8737):364.
65. WHO guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Geneva: World Health Organization; 2014.
66. The Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST): manual for use in primary care. Geneva: World Health Organization.
67. 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.

CHAPTER 11

1. Hoffmann CJ, Thio CL. Clinical implications of HIV and hepatitis B co-infection in Asia and Africa. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(6):402–9.
2. Easterbrook P, Sands A, Harmanci H. Challenges and priorities in the management of HIV/HBV and HIV/HCV coinfection in resource-limited settings. *Semin Liver Dis.* 2012;32(2):147–57.
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):1306–10.133
4. Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, Antunes F, Ledergerber B, Katlama C, et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS.* 2005;19(6):593–601.
5. Puoti M, Spinetti A, Ghezzi A, Donato F, Zaltron S, Putzolu V, et al. Mortality for liver disease in patients with HIV infection: a cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2000;24(3):211–17.

6. Hawkins C, Christian B, Ye J, Nagu T, Aris E, Chalamilla G, et al. Prevalence of hepatitis B co-infection and response to antiretroviral therapy among HIV-infected patients in Tanzania. *AIDS*. 2013;27(6):919–27.
7. Wandeler G, Gsponer T, Bihl F, Bernasconi E, Cavassini M, Kovari H, et al. Hepatitis B virus infection is associated with impaired immunological recovery during antiretroviral therapy in the Swiss HIV cohort study. *J Infect Dis*. 2013;208(9):1454–8.
8. Zollner B, Petersen J, Puchhammer-Stockl E, Kletzmayr J, Sterneck M, Fischer L, et al. Viral features of lamivudine resistant hepatitis B genotypes A and D. *Hepatology*. 2004;39(1):42–50.
9. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, Di Martino V, Caumes E, Bricaire F, et al. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Hepatology*. 1999;30(5):1302–6.
10. Nunez M. Clinical syndromes and consequences of antiretroviral-related hepatotoxicity. *Hepatology*. 2010;52(3):1143–55.
11. Labarga P, Soriano V, Vispo ME, Pinilla J, Martin-Carbonero L, Castellares C, et al. Hepatotoxicity of antiretroviral drugs is reduced after successful treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *J Infect Dis*. 2007;196(5):670–6.
12. DeSimone JA, Pomerantz RJ, Babinchak TJ. Inflammatory reactions in HIV-1-infected persons after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med*. 2000;133(6):447–54.
13. Shelburne SA, 3rd, Hamill RJ, Rodriguez-Barradas MC, Greenberg SB, Atmar RL, Musher DW, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome: emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. *Medicine*. 2002;81(3):213–27.
14. Lacombe K, Rockstroh J. HIV and viral hepatitis coinfections: advances and challenges. *Gut*. 2012;61:47–58.
15. Ni JD, Xiong YZ, Wang XJ, Xiu LC. Does increased hepatitis B vaccination dose lead to a better immune response in HIV-infected patients than standard dose vaccination: a meta-analysis? *Int J STD AIDS*. 2013;24(2):117–22.
16. 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):1934–41.
18. Plaza Z, Aguilera, A, Mena A, Vispo, E, Sierra-Enguita R, Tome S, et al. Influence of HIV infection on response to tenofovir in patients with chronic hepatitis B. *AIDS*. 2013;27(14):2219–24.
19. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet*. 2011;378(9785):73–85.
20. Yurdaydin C, Idilman R, Bozkaya H, Bozdayi AM. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. *J Viral Hepat*. 2010;17(11):749–56.
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):977–9.
22. Smedile A, Farci P, Verme G, Caredda F, Cargnel A, Caporaso N, et al. Influence of delta infection on severity of hepatitis B. *Lancet*. 1982;2(8305):945–7.
23. Farci P, Smedile A, Lavarini C, Piantino P, Crivelli O, Caporaso N, et al. Delta hepatitis in inapparent carriers of hepatitis B surface antigen. A disease simulating acute hepatitis B progressive to chronicity. *Gastroenterology*. 1983;85(3):669–73.
24. Bortolotti F, Di Marco V, Vajro P, Crivellaro C, Zancan L, Nebbia G, et al. Long-term evolution of chronic delta hepatitis in children. *J Pediatr*. 1993;122(5 Pt 1):736–8.
25. Farci P, Barbera C, Navone C, Bortolotti F, Vajro P, Caporaso N, et al. Infection with the delta agent in children. *Gut*. 1985;26(1):4–7.
26. Le Gal F, Gordien E, Affolabi D, Hanslik T, Alloui C, Deny P, et al. Quantification of hepatitis delta virus RNA in serum by consensus real-time PCR indicates different patterns of virological response to interferon therapy in chronically infected patients. *J Clin Microbiol*. 2005;43(5):2363–9.
27. Richmann DD, Hayden FG, Eds. *Clinical virology: Hepatitis delta virus*. Washington DC: ASM Press; 2002:1227–40.
28. Yamashiro T, Nagayama K, Enomoto N, Watanabe H, Miyagi T, Nakasone H, et al. Quantitation of the level of hepatitis delta virus RNA in serum, by real-time polymerase chain reaction--and its possible correlation with the clinical stage of liver disease. *J Infect Dis*. 2004;189(7):1151–7.
29. Farci P. Treatment of chronic hepatitis D: new advances, old challenges. *Hepatology*. 2006;44(3):536–9.
30. Niro GA, Rosina F, Rizzetto M. Treatment of hepatitis D. *J Viral Hepat*. 2005;12(1):2-9.

31. Di Marco V, Giacchino R, Timitilli A, Bortolotti F, Crivellaro C, Calzia R, et al. Long-term interferon-alpha treatment of children with chronic hepatitis delta: a multicentre study. *J Viral Hepat.* 1996;3(3):123–8.
32. Dalekos GN, Galanakis E, Zervou E, Tzoufi M, Lapatsanis PD, Tsianos EV. Interferon-alpha treatment of children with chronic hepatitis D virus infection: the Greek experience. *Hepatogastroenterology.* 2000;47(34):1072–6.
33. Abbas Z, Khan MA, Salih M, Jafri W. Interferon alpha for chronic hepatitis D. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(12):CD006002.
34. Lau DT, Doo E, Park Y, Kleiner DE, Schmid P, Kuhns MC, et al. Lamivudine for chronic delta hepatitis. *Hepatology.* 1999;30(2):546–9.134
35. Pontisso P, Ruvoletto MG, Fattovich G, Chemello L, Gallorini A, Ruol A, et al. Clinical and virological profiles in patients with multiple hepatitis virus infections. *Gastroenterology.* 1993;105(5):1529–33.
36. Liu CJ, Liou JM, Chen DS, Chen P J. Natural course and treatment of dual hepatitis B virus and hepatitis C virus infections. *J Formos Med Assoc Taiwan.* 2005;104(11):783–91.
37. Chu CJ, Lee SD. Hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection: epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23(4):512–20.
38. Potthoff A, Wedemeyer H, Boecher WO, Berg T, Zeuzem S, Arnold J, et al. The HEP-NET B/C co-infection trial: a prospective multicenter study to investigate the efficacy of pegylated interferon-alpha 2b and ribavirin in patients with HBV/HCV co-infection. *J Hepatol.* 2008;49(5):688–94.
39. Liu CJ, Chen PJ, Lai MY, Kao JH, Jeng YM, Chen DS. Ribavirin and interferon is effective for hepatitis C virus clearance in hepatitis B and C dually infected patients. *Hepatology.* 2003;37(3):568–76.
40. Zhou J, Dore GJ, Zhang F, Lim PL, Chen YM; TREAT Asia HIV Observational Database. Hepatitis B and C virus coinfection in The TREAT Asia HIV Observational Database. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22(9):1510–18.
41. Saitta C, Pontisso P, Brunetto MR, Fargion S, Gaeta GB, Niro GA, et al. Virological profiles in hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfecting patients under interferon plus ribavirin therapy. *Antiviral Ther.* 2006;11(7):931–4.
42. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Geneva: World Health Organization; 2014.
43. Getahun H, Gunneberg C, Sculier D, Verster A, Raviglione M. Tuberculosis and HIV in people who inject drugs: evidence for action for tuberculosis, HIV, prison and harm reduction services. *Curr Opin HIV AIDS.* 2012;7(4):345–53.
44. Getahun H, Baddeley A, Raviglione M. Managing tuberculosis in people who use and inject illicit drugs. *Bull World Health Organ.* 2013;91(2):154–6.
45. Blal CA, Passos SRL, Horn C, Georg I, 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;24:41–3.
46. Patel PA, Voigt MD. Prevalence and interaction of hepatitis B and latent tuberculosis in Vietnamese immigrants to the United States. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(5):1198–203.
47. Sirinak C, Kittikraisak W, Pinjeesekikul D, Charusuntornsri P, Luanloed P, Srisuwanvilai L, et al. Viral hepatitis and HIV-associated tuberculosis: risk factors and TB treatment outcomes in Thailand. *BMC Public Health.* 2008;8:245.
48. Padmapriyadarsini C, Chandrabose J, Victor L, Hanna LE, Arunkumar N, Swaminathan S. Hepatitis B or hepatitis C co-infection in individuals infected with human immunodeficiency virus and effect of anti-tuberculosis drugs on liver function. *J Postgrad Med.* 2006;52:92–6.
49. Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Sjogren MH, Roumeliotou-Karayannis A, Gerin JL, Purcell RH. Natural history of acute hepatitis B surface antigen-positive hepatitis in Greek adults. *Gastroenterology.* 1987;92(6):1844–50.
50. Tillmann HL, Hadem J, Leifeld L, Zachou K, Canbay A, Eisenbach C, et al. Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. *J Viral Hepat.* 2006;13(4):256–63.
51. Neumann H, Malfertheiner P, Csepregi A. Tenofovir disoproxil fumarate in severe acute hepatitis B. *Z Gastroenterol.* 2008;46:A74.
52. Tillmann HL, Zachou K, Dalekos GN. Management of severe acute to fulminant hepatitis B: to treat or not to treat or when to treat? *Liver Int.* 2012;32(4):544–53.

53. Jonas MM, Block JM, Haber BA, Karpen SJ, London WT, Murray KF, et al. Treatment of children with chronic hepatitis B virus infection in the United States: patient selection and therapeutic options. *Hepatology*. 2010;52(6):2192–205.
54. Jonas MM, Little NR, Gardner SD, International Pediatric Lamivudine Investigator G. Long-term lamivudine treatment of children with chronic hepatitis B: durability of therapeutic responses and safety. *J Viral Hepat*. 2008;15(1):20–7.
55. Jonas MM, Kelly D, Pollack H, Mizerski J, Sorbel J, Frederick D, et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of adefovir dipivoxil in children and adolescents (age 2 to <18 years) with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2008;47(6):1863–71.
56. Sokal EM, Kelly D, Wirth S, Mizerski J, Dhawan A, Frederick D. The pharmacokinetics and safety of adefovir dipivoxil in children and adolescents with chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Pharmacol*. 2008;48(4):512–17.
57. Hepatitis B vaccines. *Wkly Epidemiol Rec*. 2009;84:405–20.
58. Graham S, Guy RJ, Cowie B, Wand HC, Donovan B, Akre SP, et al. Chronic hepatitis B prevalence among Aboriginal and Torres Strait Islander Australians since universal vaccination: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2013;13:403.
59. Batham A. Systematic review and meta-analysis of prevalence of hepatitis B in India. *Indian Pediatr*. 2007;44:663–74.
60. Scott JD. Chronic liver disease in aboriginal North Americans. *World J Gastroenterol*. 2008;14(29):4607–15.
61. McMahon BJ. Viral hepatitis in the Arctic. *Int J Circumpolar Health*. 2004;63(suppl 2):41–8.

CHAPTER 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