

Одобрен
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «19» ноября 2019 года
Протокол №77

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ «ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ В У ВЗРОСЛЫХ»

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код(ы) МКБ-10

Код	Название
В 18.1	Хронический гепатит В без дельта агента
В 18.0	Хронический гепатит В с дельта агентом

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2018 год (пересмотр 2019 г.)

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

АЛТ	—	аланиновая аминотрансфераза
АН	—	аналоги нуклеозидов/нуклеотидов
АСТ	—	аспарагиновая аминотрансфераза
АФП	—	альфа-фетопротеин
ВГВ	—	вирусный гепатит В
ВГН	—	верхняя граница нормы
ВГС	—	вирусный гепатит С
ВГД	—	вирусный гепатит D
ВИЧ	—	вирус иммунодефицита человека
ВО	—	вирусологический ответ
ВРВ	—	варикозно расширенные вены
ГГТП	—	гамма-глутамилтранспептидаза
ГЦК	—	гепатоцеллюлярная карцинома
ДНК	—	дезоксирибонуклеиновая кислота
ИМТ	—	индекс массы тела

ИГА	—	индекс гистологической активности
ИСТ	—	иммunoсупрессивная терапия
ИФА	—	иммуноферментный анализ
ИХЛА	—	иммунохемолюминесцентный анализ
КАИП	—	Казахская ассоциация по изучению печени
КТ	—	компьютерная томография
ЛЖВ	—	лица, живущие с ВИЧ
ЛУИН	—	лица, употребляющие инъекционные наркотики
МЕ	—	международная единица
МНО	—	международное нормализованное отношение
МРТ	—	магнитно-резонансная томография
МРХПГ	—	магнитно-резонансная холангиопанкреатография
НЭ	—	непрямая эластография (эластометрия)
ОАК	—	общий анализ крови
ОАМ	—	общий анализ мочи
ОБП	—	органы брюшной полости
ОГВ	—	острый гепатит В
ПАПД	—	противовирусные агенты прямого действия
ПБП	—	пункционная биопсия печени
ПВ	—	протромбиновое время
ПВТ	—	противовирусная терапия
ПЕГ-ИНФ	—	пегилированный интерферон
ПЦР	—	полимеразная цепная реакция
РНК	—	рибонуклеиновая кислота
СКФ	—	скорость клубочковой фильтрации
СОЭ	—	скорость оседания эритроцитов
ТП	—	трансплантация печени
ТТГ	—	тиреотропный гормон
УВО	—	устойчивый вирусологический ответ
УЗИ	—	ультразвуковое исследование
УЗДГ	—	ультразвуковая допплерография
ХБП	—	хроническая болезнь почек

ХГ	—	хронический гепатит
ХГВ	—	хронический гепатит В
ХГД	—	хронический гепатит D
ХГС	—	хронический гепатит С
ЦП	—	цирроз печени
ЩФ	—	щелочная фосфатаза
ЭГДС	—	эзофагогастродуоденоскопия
ЭКГ	—	электрокардиограмма
УД	—	уровень доказательности
AASLD	—	Американская ассоциация по изучению болезней печени
ANA	—	антинуклеарные антитела
AMA	—	антимитохондриальные антитела
APRI	—	индекс соотношения АСТ к числу тромбоцитов
anti-HAV	—	антитела к вирусу гепатита А
anti-HBs	—	антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В
anti-HBe	—	антитела к внутреннему антигену вируса гепатита В
anti-HBc	—	антитела к ядерному антигену вируса гепатита В
anti-HCV	—	антитела к вирусу гепатита С
anti-HDV	—	антитела к вирусу гепатита D
anti-HEV	—	антитела к вирусу гепатита Е
anti-HIV	—	антитела к вирусу иммунодефицита человека
EASL	—	Европейская ассоциация по изучению печени
ETV	—	энтакавир
F	—	фиброз
HAV	—	вирус гепатита А
HBV	—	вирус гепатита В
HCV	—	вирус гепатита С
HDV	—	вирус гепатита D
HEV	—	вирус гепатита Е
HBcAg	—	ядерный (сердцевинный) антиген гепатита В
HBeAg	—	внутренний (конверточный) антиген вируса гепатита В
HBsAg	—	поверхностный антиген вируса гепатита В

HIV	—	вирус иммунодефицита человека
IgG	—	иммуноглобулин G
IgM	—	иммуноглобулин M
LAM	—	ламивудин
LBx	—	биопсия печени
LdT	—	телбивудин
MELD	—	модель конечной стадии заболевания печени
NICE	—	Национальный институт здоровья и лучшей практики
TAF	—	тенофовир алафенамид фумарат
TDF	—	тенофовир дизопроксил фумарат

1.4 Пользователи протокола: гастроэнтерологи, инфекционисты, терапевты, врачи общей практики, гепатобилиарные хирурги, онкологи.

1.5 Категория пациентов: взрослые.

1.6 Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++ или +), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов
GPP	Наилучшая клиническая практика

1.7 Определение:

Хронический гепатит В – некровоспалительное заболевание печени, вызванное вирусом гепатита В, с наличием определяемого поверхностного

антигена вируса гепатита В (HBsAg) в крови или сыворотке длительностью более 6 месяцев [1-7].

1.8 Классификация:

Общепринятая классификация отсутствует. При постановке диагноза необходимо указать вирусологический статус (HBeAg-позитивный или HBeAg-негативный статус и фазу инфекции, вирусную нагрузку, наличие дельта-агента), активность (биохимическую и/или гистологическую), а также стадию заболевания (по данным непрямой эластографии или морфологического исследования) [1].

1.9 Фазы ВГВ-инфекции

В течении ВГВ-инфекции различают фазы HBeAg-позитивной инфекции и HBeAg-позитивного гепатита, HBeAg-негативной инфекции и HBeAg-негативного гепатита, а также HBsAg-негативную фазу (оккультный гепатит и паст-инфекцию) (рисунок 1, таблица 1) [5, 7].

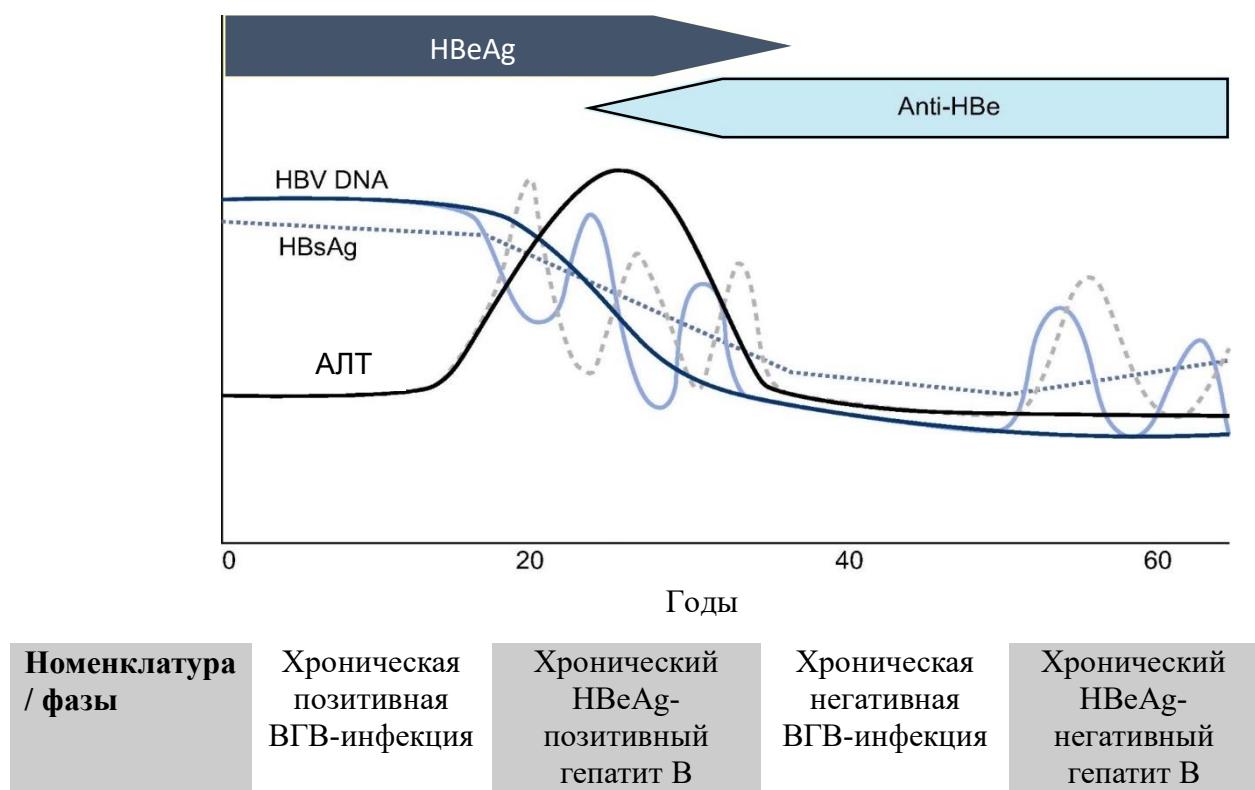


Рисунок 1. Номенклатура и фазы хронической ВГВ-инфекции

Таблица 1. Фазы ВГВ-инфекции

Фазы / Показатели	HBeAg-позитивная		HBeAg-негативная		HBsAg-негативная	
	HBeAg-позитивная инфекция	HBeAg-позитивный гепатит	HBeAg-негативная инфекция	HBeAg-негативный гепатит	Оккультный гепатит	Паст-инфекция
HBsAg	+ (высокий уровень)	+ (высокий / промежуточный уровень)	+ (низкий уровень: <1000 МЕ/мл)	+	(промежуточный уровень)	--
Anti-HBs	--	--	--	--	±	±
HBeAg	+	+	--	--	--	--
Anti-HBe	--	--	+	+	+	+
Anti-HBc	+	+	+	+	+	+
HBV ДНК	>10 ⁷ МЕ/мл	10 ⁴ -10 ⁷ МЕ/мл	<2000 (иногда до 20000) МЕ/мл	>2000 МЕ/мл	В печени: +; в сыворотке: +/-- (<200 МЕ/мл)	--
АЛТ	Норма (<40 МЕ/мл)	↑	Норма (<40 МЕ/мл)	↑	Норма / ↑	Норма
Гистология / тяжесть заболевания	Норма / минимальная	Активный гепатит, фиброз	Норма	Активный гепатит, фиброз	Активный гепатит, фиброз	Норма

1.10 Прогрессирование ХВГ и развитие ГЦК

ХВГ может прогрессировать до цирроза печени и его осложнений, а также приводить к развитию ГЦК на любой стадии заболевания. Риск развития ГЦК повышается при наличии одного или нескольких отягощающих факторов, таких как [5-9] (УД – А):

- мужской пол;
- пожилой возраст;
- азиатская раса (для мужчин старше 40 лет и женщин старше 50 лет);
- злоупотребление алкоголем;
- метаболический синдром;
- активное курение;
- отягощенный семейный анамнез по ГЦК;
- сочетание с другими хроническими вирусными гепатитами и/или ВИЧ/СПИД;
- вирус-ассоциированные факторы:
 - высокая вирусная нагрузка;
 - генотип «С» или «В»;
 - другие специфические мутации вируса.

1.11 Ассоциированные заболевания

В качестве заболеваний, вероятно ассоциированных с ВГВ-инфекцией, в литературе описаны [5, 10] (УД – А):

- узелковый полиартерит;
- апластическая анемия;
- папулезный акродерматит;
- синдром Шегрена;
- кожный васкулит;
- полиартралгии;
- миалгии;
- миокардит;
- гломерулонефрит;
- фиброзирующий альвеолит;
- криоглобулинемия.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ:

Первоначальная оценка пациентов с хроническим гепатитом В должна включать тщательный сбор жалоб, анамнеза и физикальное обследование, с акцентом на факторы риска, таких как ко-инфекции, употребление алкоголя, семейная история инфекции ВГВ и рака печени.

2.1 Жалобы:

Хронический гепатит В часто протекает бессимптомно на ранних стадиях заболевания; могут быть недомогание усталость (УД – А). На более поздних

стадиях появляются симптомы, связанные с портальной гипертензией и печеночной недостаточностью (желтуха, энцефалопатия, асцит, кровотечение из варикозных узлов и т.д.), развитием ГЦК. Могут также присутствовать жалобы, связанные с ВГВ-ассоциированными заболеваниями [1, 2] (УД – А).

2.2 Анамнез:

Необходимо уточнить следующие факторы риска заражения HBV-инфекцией [3-7] (УД – А):

- наличие у родителей HBV-инфекции;
- наличие в семье лица с HBV-инфекцией на любой стадии заболевания;
- незащищенный сексуальный контакт с HBV-носителем, ЛЖВ;
- большое количество сексуальных партнеров, в особенности у мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами;
- переливание крови, трансплантация органов и тканей;
- проведение экстракорпоральных методов детоксикации (диализ, плазмаферез и др.);
- инвазивные медицинские манипуляции с использованием многоразовых инструментов (оперативные вмешательства, иглорефлексотерапия, косметологические процедуры и др.) и оборудования (эндоскопов)
- стоматологические манипуляции;
- инвазивные немедицинские манипуляции с использованием многоразовых инструментов (народные / традиционные методы лечения, пирсинг, татуаж и др.);
- употребление инъекционных и иных наркотиков, в том числе, в прошлом;
- иммиграция из эндемичных стран по HBV-инфекцией;
- лечение в противотуберкулезных учреждениях;
- пребывание в местах заключения.

2.3 Физикальное обследование [1, 2, 7].

При физикальном осмотре симптомы могут отсутствовать или выявляются стигмы хронического заболевания печени: желтуха, гепатомегалия, спленомегалия (10%-30%), пальмарная эритема, сосудистые звездочки, полиартрит. При развитии цирроза печени отмечаются симптомы, обусловленные дисфункцией печени и портальной гипертензией (УД – А).

2.4 Лабораторные исследования

2.4.1. Основные лабораторные исследования [3-7, 11-13] (УД – А):

- ОАК с подсчетом тромбоцитов (УД – А)
 - в целях выявления цитопении у пациентов с ЦП и его осложнениями, в т.ч., анемии различного генеза;
 - в целях выявления острофазовых показателей у пациентов с инфекциями при ЦП.

- Биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, ГГТП, ЩФ, общий билирубин, прямой билирубин, непрямой билирубин, альбумин, холестерин, креатинин, мочевина, глюкоза) (УД – А)
 - с целью выявления цитолитического синдрома (активность АЛТ, как правило, выше, чем АСТ, но соотношение может меняться при прогрессирующем фиброзе и ЦП);
 - в целях оценки биохимической активности заболевания (таблица 2), холестатического синдрома, синдромов печеночно-клеточной недостаточности;
 - в целях выявления гипоальбуминемии при ЦП;
 - в целях оценки липидного и углеводного обмена.
- Коагулограмма: МНО или ПВ (УД – А)
 - в целях оценки печеночно-клеточной недостаточности (увеличения МНО или удлинения ПВ).
- Определение АФП в крови (УД – А)
 - маркер ГЦК;
 - используется в целях скрининга
- Маркерная (серологическая) диагностика (УД – А).
 - проводится с использованием ИХЛА;
 - определение маркеров ВГВ: HBsAg (качественный, количественный тест), anti-HBs, anti-HBc, HBeAg, anti-HBe (интерпретация – в таблице 3);
 - определение anti-HDV (строго обязательно у всех пациентов с ВГВ-инфекцией) в целях выявления суперинфекции ВГД интерпретация – в таблице 18);
 - определение anti-HCV, anti-HIV в целях выявления коинфекции ВГС и ВИЧ соответственно;
 - определение anti-HAV в целях определения показаний к вакцинации против ВГА;
 - определение anti-HEV с целью диагностики суперинфекции.
- Молекулярная диагностика (УД – А)
 - проводится с помощью высокочувствительной количественной (или качественной и количественной) ПЦР с нижним лимитом определения менее 15 МЕ/мл на анализаторах с автоматической подготовкой проб в режиме реального времени, с использованием тест-систем с высоким уровнем аналитической надежности;
 - определение уровня HBV ДНК у всех пациентов (интерпретация – в таблице 3);
 - определение уровня HDV РНК у anti-HDV- позитивных пациентов (интерпретация – в таблице 18).

Таблица 2. Степень биохимической активности гепатита

Степень активности	АЛТ (АСТ)
Минимальная	< ВГН
Слабовыраженная	1-5 ВГН
Умеренная	5-10 ВГН
Выраженная	> 10 ВГН

Таблица 3. Интерпретация результатов маркерной и молекулярной диагностики ВГВ

	HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc	HBeAg	Anti-HBe	HBV ДНК
Вакцинация	--	+	--	--	--	--
Паст-инфекция (реконвалесценция) с иммунитетом (в том числе, при наличии острого ВГВ в анамнезе)	--	+	+	--	±	--
Паст-инфекция (реконвалесценция) без иммунитета	--	--	+	--	+	--
HBeAg (+) инфекция или гепатит	+	--	+	+	--	+
HBeAg (-) инфекция или гепатит	+	--	+	--	+	±
Оккультный ВГВ	--	±	+	--	±	±

2.4.2. Дополнительные лабораторные обследования (УД А-В) [3-7, 11-13]:

- биохимический анализ крови (протеинограмма, липидограмма, церулоплазмин);
- 25-гидроксиэргокальцеферол, ионизированный кальций, фосфор, лактат (у пациентов, получающих АН);
- ANA, AMA M2, IgG в крови;
- железо, ферритин, фолиевая кислота, витамин В12 в крови
- определение группы крови;
- определение резус-фактора;
- ОАМ;
- Копрограмма.

2.4.3. Биомаркеры фиброза печени оцениваются с помощью исчисляемых индексов и зарегистрированных коммерческих наборов. Среди исчисляемых индексов наибольшее применение имеют APRI и FIB-4 [3, 11] (УД – В):

APRI (AST / Platelets Ratio Index) (УД А2) включает два параметра: АСТ и количество тромбоцитов. Формула расчета: APRI = (АСТ/ВГН) x 100) / Количество тромбоцитов ($10^9/\text{л}$). Имеется также электронный калькулятор: www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/apri Значения в интервале 0,3-0,5 исключают значимый фиброз и цирроз, более 1,5 - указывают на клинически значимый фиброз.

FIB-4 (Fibrosis 4 Score) включает следующие показатели: возраст, АСТ, АЛТ, уровень тромбоцитов. Формула расчета: FIB-4 = возраст (лет) x АСТ / (тромбоциты ($10^9/\text{л}$) x $\sqrt{\text{АЛТ}}$). Имеется также электронный калькулятор: <https://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4>. Интерпретация результатов: < 1.30 = F0-F1; > 2.67 = F3-F4, при сочетании с HCV и / или с HIV: < 1.45 = F0-F1; > 3.25 = F3-F4.

2.5 Инструментальные исследования

2.5.1. Основные инструментальные обследования

УЗИ позволяет оценить структуру, признаки фиброза, цирроза печени (неровный край, нодулярная структура, атрофия правой доли, наличие асцита, расширение и тромбоз сосудов печени и селезенки, наличие шунтов, спленомегалия и другие признаки портальной гипертензии), а также наличие объемных образований (ГЦК и др.) (УД – А). Для уточнения изменений кровотока проводится УЗДГ воротной, селезеночной, нижней полой, верхнебрыжеечной и печеночных вен [1] (УД – А).

Непрямая эластография (НЭ) печени имеет большее клиническое значение, чем сывороточные биомаркеры фиброза (УД – А). НЭ проводится на аппарате «FibroScan» и позволяет судить об изменении эластических свойств печени на основании отраженных вибрационных импульсов и их последующего компьютерного анализа. Интерпретация результатов непрямой эластографии представлена в таблице 4. Значение менее 5-6 кПа указывает на отсутствие или минимальный фиброз печени, а более 12-14 кПа - на цирроз печени (УД – А). В сомнительных случаях, если это повлияет на тактику ведения больного, рекомендуется биопсия печени. Среди больных хроническим гепатитом В с повышением уровня АЛТ интерпретация данных НЭ должна проводиться с осторожностью, так как данные могут быть завышенными, даже в течение 3-6 месяцев после нормализации АЛТ [11, 14, 15].

Таблица 4. Интерпретация результатов непрямой эластографии

Стадия фиброза по METAVIR	Результаты непрямой эластографии	
	АЛТ/АСТ в пределах нормы	АЛТ/АСТ > 5 ВГН
F0 – F1	2,0-5,5 кПА	2,5-6,0 кПА

F2	5,6-8,5 кПА	6,1-9,0 кПА
F3	8,6-10,9 кПА	9,1-12,0 кПА
F4	> 11,0 (11-14) кПА	> 12,0 кПА

Интерпретация результатов эластометрии затруднена в случаях (УД А1):

- ожирения (ИМТ >35 кг/м 2);
- выраженного стеатоза печени;
- высокой биохимической активности (АЛТ/АСТ выше верхнего лимита нормы в 3 и более раз).

Критерии успешного результата исследования:

- интерквартильный коэффициент (IQR) - не более 30% показателя эластичности.
- не менее 10 достоверных измерений в одной точке исследования
- не менее 60% успешных измерений.

2.5.2. Дополнительные инструментальные методы (УД – В)

Лучевые методы исследования (КТ или МРТ с внутривенным контрастным усилением) используются для детализации структуры органов брюшной полости, верификации объемных образований, а также тромбозов в системе воротной / печеночных вен [1, 7-9] (УД – А).

Эндоскопические исследования (ЭГДС, ректороманоскопия, илеоколоноскопия) проводятся для диагностики ВРВ пищевода и желудка, портальной гастропатии, других сопутствующих поражений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, а также выявления расширения геморроидальных вен. Скрининг ВРВ с помощью ЭГДС целесообразен у всех пациентов с показателями жесткости печени при непрямой эластографии более 20 кПа и одновременном снижении количества тромбоцитов менее 150 000/мкл [16, 17] (УД – А).

Пункционная биопсия печени (ПБП) [1-9] рекомендуется для определения степени воспаления, некроза и фиброза, т. к. сведения о морфологических изменениях печени являются полезным при принятии решения о начале терапии в сложных случаях с дискордантными клинико-лабораторными и инструментальными показателями (УД – А). Биопсия позволяет выявить другие возможные причины поражения печени, такие как стеатоз, стеатогепатит, атоиммунный гепатит и т.д. Несмотря на то, что биопсия печени - инвазивная процедура, риск ее тяжелых осложнений крайне низок (1:4000-10 000). Очень важно, чтобы при пункционной биопсии размер получаемого образца был достаточным для точного суждения о степени поражения печени и выраженности фиброза. ПБП возможна у пациентов с результатами НЭ в области серой зоны (от 6 до 10 кРа). В ряде случаев ее проведение

целесообразно при результатах НЭ меньше 6 кПа у пациентов в возрасте младше 30 лет с уровнем ДНК HBV выше 2000 МЕ/мл и повышенным уровнем АЛТ (≥ 30 МЕ/л у мужчин и ≥ 19 МЕ/л у женщин) по результатам 2 анализов, проведённых с интервалом в 3 месяца. Проведение ПБП не требуется пациентам с очевидными признаками ЦП, наличии абсолютных показаний к противовирусной терапии, включая случаи, когда терапия показана независимо от степени активности процесса и стадии фиброза. Проведение ПБП также не рекомендуется пациентам с результатами транзиторной эластографии менее 6 кПа, нормальной активностью АЛТ и уровнем HBV-ДНК < 2000 МЕ/мл, так как вероятность серьёзного поражения печени и необходимости проведения противовирусной терапии у таких пациентов крайне мала. Оценка результатов ПБП проводится с применением полуколичественных шкал описания степени некро-воспалительных изменений и стадии фиброза ткани печени (таблицы 5 и 6).

Таблица 5. Морфологическая диагностика степени некровоспалительной активности гепатита

Диагноз гистологический	METAVIR	Knodell (IV)	Ishak
ХГ минимальной активности	A1	0-3	0-3
ХГ слабовыраженной активности	A1	4-5	4-6
ХГ умеренной активности	A2	6-9	7-9
ХГ выраженной активности	A3	10-12	10-15
ХГ выраженной активности с мостовидными некрозами	A3	13-18	16-18

Таблица 6. Морфологическая диагностика стадии заболевания печени (выраженности фиброза)

Стадия фиброза	METAVIR	Knodell (IV)	Ishak
Нет фиброза	F0	0	0
Портальный фиброз нескольких портальных трактов	F1	1	1
Портальный фиброз большинства портальных трактов	F1	1	2
Несколько мостовидных фиброзных септ	F2	3	3
Много мостовидных фиброзных септ	F3	3	4
Неполный цирроз	F4	4	5
Полностью сформировавшийся цирроз	F4	4	6

Другими дополнительными методами исследования являются (УД – В):

- УЗИ плевральных полостей;
- ЭКГ;
- рентгенография органов грудной клетки;
- рентгеновская двуэнергетическая денситометрия поясничного отдела позвоночника и шейки бедра (у пациентов, получающих АН).

2.6 Показания для консультации специалистов (УД – В):

- инфекционист: при подозрении на острый вирусный гепатит, наличии коинфекции ВИЧ;
- онколог, хирург: при наличии ГЦК или других опухолей;
- эндокринолог: для коррекции заболеваний щитовидной железы и других эндокринных заболеваний (в контексте терапии ИФН);
- психиатр: при развитии поведенческих расстройств (в контексте терапии ИФН);
- офтальмолог (в контексте терапии ИФН);
- гематолог: для коррекции цитопении (в контексте терапии ИФН);
- консультация хирурга-трансплантолога (у пациентов с ЦП и / или ГЦК).

2.7 Алгоритм диагностики ХГВ (схема 1).

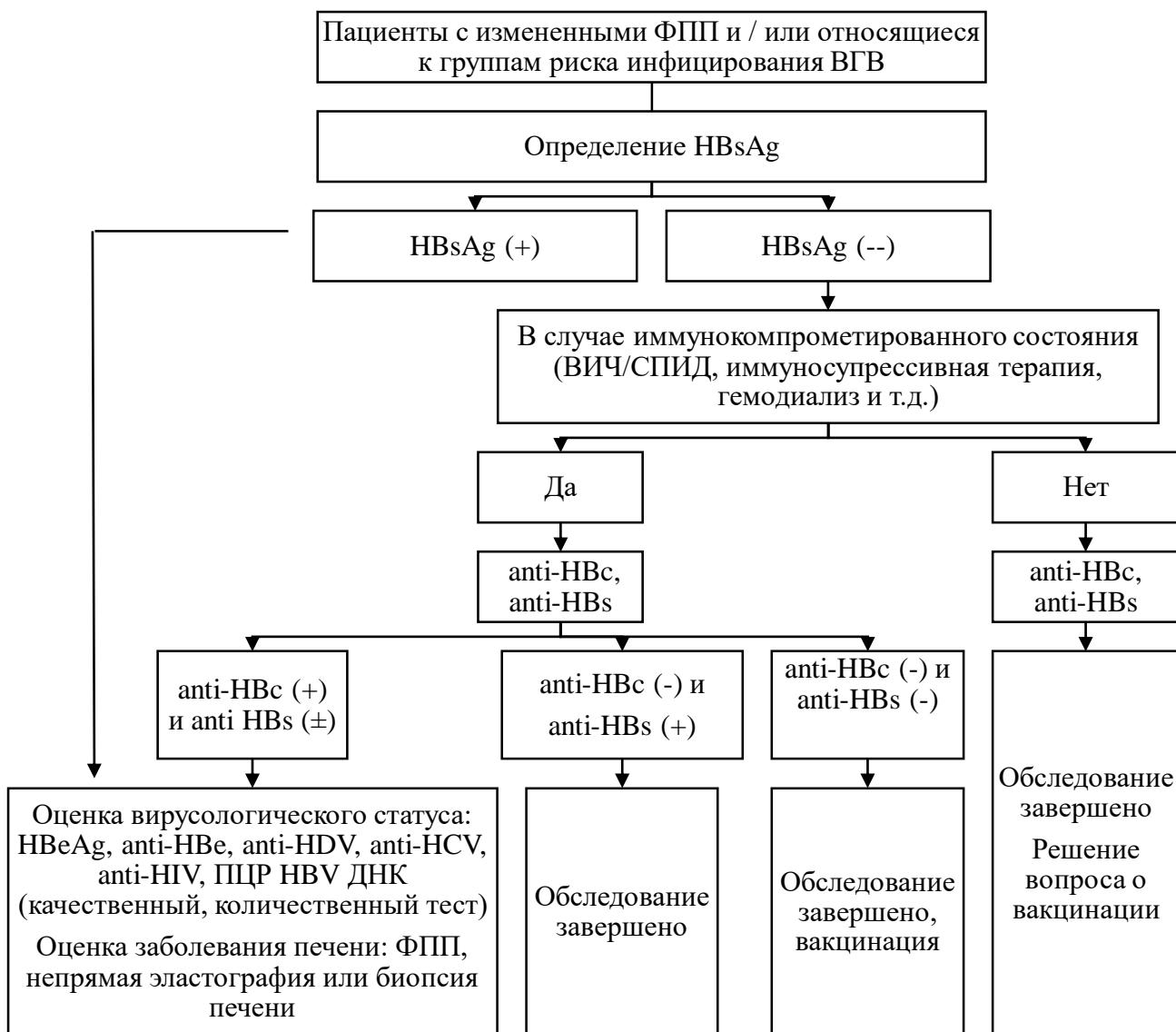


Схема 1. Алгоритм диагностики ХГВ

2.8 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований при ХГВ [1, 7].

Таблица 7. Дифференциальный диагноз ХГВ

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследование	Критерии диагноза
ОВГ	Клинико-лабораторные симптомы гепатита	anti-HAV IgM; HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBe, anti-HBc /IgM, anti-HBc /IgG, anti-HDV IgM, anti-HDV total, anti-HEV IgM, anti-HCV; ПЦР: HCV РНК, HBV ДНК	Эпиданамнез, длительность заболевания < 6 месяцев, (+) маркеры ВГ, (+) ПЦР
ХГС	Клинико-лабораторные симптомы гепатита	anti-HCV, ПЦР: HCV РНК	Наличие HCV РНК > 6 месяцев
Неалкогольный стеатогепатит	Клинико-лабораторные симптомы гепатита	Объем талии, АСТ, АЛТ, ГГТП, ЩФ, глюкоза, инсулин, липидограмма, УЗИ ОБП, мониторинг АД, ЭКГ	Наличие метаболического синдрома, стеатоза при УЗИ, (--) маркеры ВГ
Алкогольная болезнь печени	Клинико-лабораторные симптомы гепатита	АСТ, АЛТ, ГГТП, ЩФ, УЗИ ОБП, анамнез, опросники CAGE, AUDIT	Злоупотребление алкоголем в анамнезе, другие проявления алкоголизма, повышение активности ГГТП, АСТ, соотношения АСТ/АЛТ >1, макроцитоз, В12- фолиево-дефицитная анемия, гистологическая картина
АИГ	Клинико-лабораторные симптомы гепатита	АСТ, АЛТ, ГГТП, ЩФ, УЗИ ОБП, биопсия печени, анамнез, аутоантитела (AMA-M2, ANA, anti-LKM-1, anti-SLA), биопсия печени	Наличие аутоантител, цитолиз при нормальной активности ЩФ, ГГТП, характерная гистологическая картина
Лекарственное повреждение печени	Клинико-лабораторные симптомы гепатита	Связь с приемом гепатотоксичных препаратов, RUCAM и другие валидизированные шкалы,	Применение гепатотоксичных препаратов в анамнезе, генетическая

		генетические исследования, биопсия печени	предрасположенность, характерная гистологическая картина
Гемохроматоз	Клинико-лабораторные симптомы гепатита	Железо, ферритин в крови, генетические исследования, биопсия печени	Повышенные уровни сывороточного железа и ферритина, подтверждение при генетическом исследовании, наличие сидероза
Болезнь Вильсона	Клинико-лабораторные симптомы гепатита	Содержание меди в крови и моче, церулоплазмин, осмотр офтальмолога, невропатолога, биопсия печени	Неврологические нарушения, повышенное содержание меди, снижение церулоплазмина, наличие колец Кайзера-Флейшера, положительная окраска на медь в гистологическом материале

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

Выбор тактики ведения пациента с хроническим гепатитом В зависит от фазы вирусной инфекции и стадии заболевания печени: от динамического наблюдения и режимных (немедикаментозных) мероприятий при неактивной инфекции – до противовирусной терапии при активном гепатите.

3.1 Цели лечения [3-7, 18-20]:

- супрессия HBV
 - эрадикация HBV практически невозможна из-за непрерывного цикла внеклеточной и внутриклеточной (цитоплазматической и внутриядерной) репликации вируса с наличием промежуточных форм (ковалентно замкнутой кольцевой ДНК), труднодоступных для существующих противовирусных препаратов;
 - чаще удается достичь низкий или неопределляемый уровень HBV ДНК при сохраняющейся циркуляции HBsAg;
 - гораздо реже достигается неопределляемый уровень HBV ДНК с клиренсом / сероконверсией HBsAg, что трактуется как «функциональное» излечение, при котором вирус находится под постоянным иммунным контролем, аналогично резидуальной инфекции у пациентов после перенесенного ОГВ;
- замедление / прекращение прогрессирования заболевания печени;
- профилактика ЦП и его осложнений;
- профилактика ГЦК.

3.2 Компоненты лечения:

- режимные (немедикаментозные) мероприятия;
- этиотропная терапия;
- лечение прогрессирующего заболевания (осложнений ЦП) и ГЦК.

3.3 Режимные (немедикаментозные) мероприятия [3-7, 21, 37, 38]:

- соблюдение принципов рационального питания (УД – А);
- охранительный режим при наличии гепатита: избегать избыточной инсоляции, перегрева тела; в продвинутых стадиях заболевания и при портальной гипертензии – ограничение физических нагрузок, облегчение режима работы (УД – В);
- барьерная контрацепция при половых контактах с не вакцинированными партнерами (УД – А);
- вакцинация против гепатита А (УД – А);
- вакцинация половых партнеров против гепатита В (УД – А);
- индивидуальное пользование средствами личной гигиены (УД – А);

- минимизация факторов риска прогрессирования: исключение алкоголя, табака, марихуаны, гепатотоксичных лекарственных средств, включая биологически активные добавки, нормализация веса тела и т.д. (УД – А).

3.4 Медикаментозное лечение:

Основу лечения хронического гепатита В составляет противовирусная терапия (ПВТ).

3.4.1. Общие показания к ПВТ [3-7] (УД – А):

- HBV-ДНК $\geq 2\ 000$ МЕ/мл;
- АЛТ \geq верхней границы нормы (ВГН);
- активность и тяжесть заболевания печени: $\geq A2$ и/или $\geq F2$
- Кроме того, учитываются возраст, общее состояние, семейный анамнез по ЦП, ГЦК, наличие внепеченочных проявлений и принадлежность пациентов к отдельным группам (схема 2, таблица 8) [3-7].

Схема 2. Алгоритм выбора тактики лечения при ХГВ

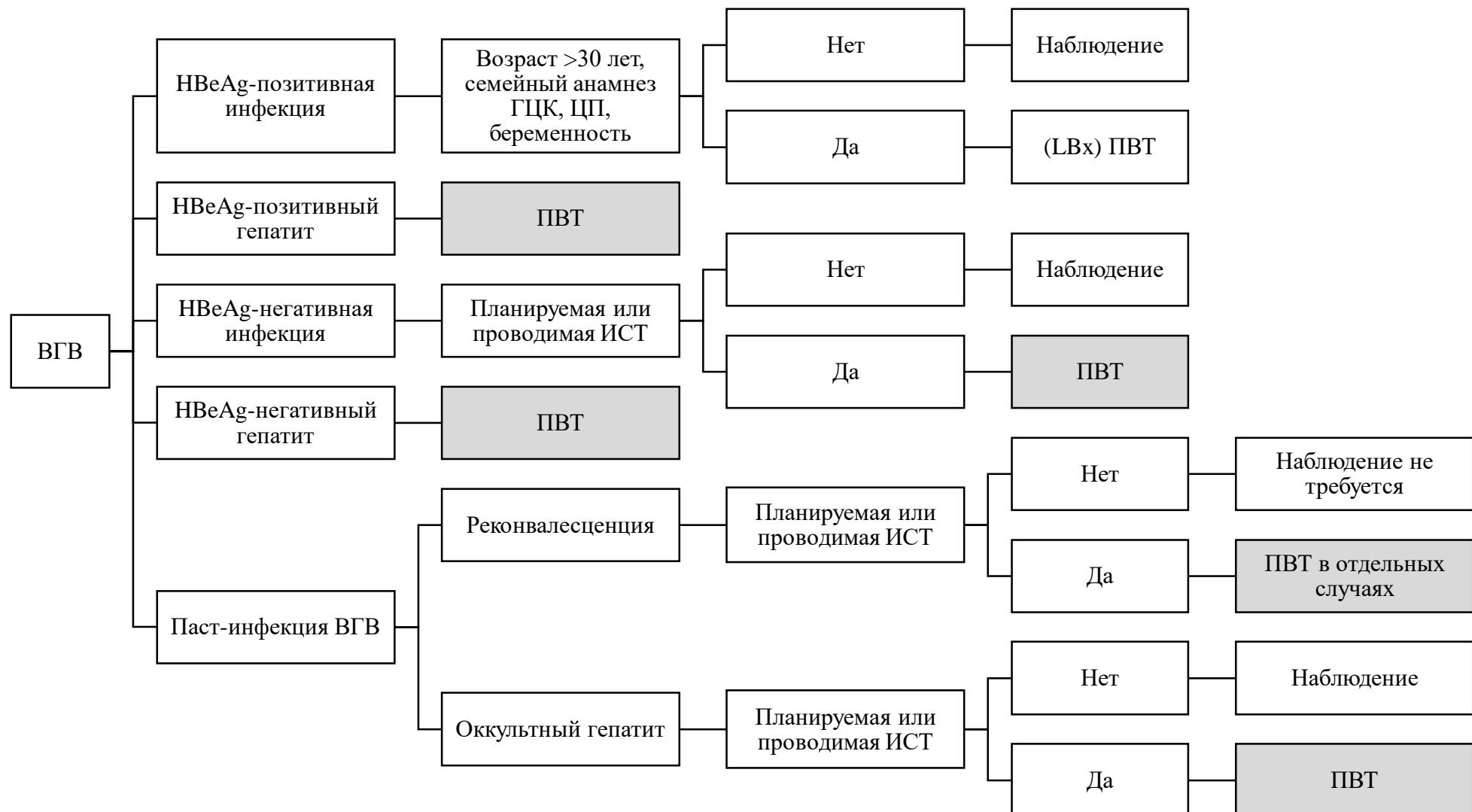


Таблица 8. Тактика лечения в зависимости от вирусологического статуса и особенностей пациента

HBeAg	HBV DNA (виреmia)	АЛТ (АСТ)	Гистология (необязательна)	НЭ печени	ГЦК, ЦП в семейном анамнезе	Возраст, особенности	Тактика
±	≥2 000 МЕ/мл	↑	(≥A2 и/или ≥F2)	≥F2			ПВТ
	+	Любое значение	(ЦП)	ЦП			ПВТ
	≥20 000 МЕ/мл	>2 ВГН	Любое значение	Любое значение			ПВТ
+	+	N	Любое значение	N		>30 лет	ПВТ
	Высокая (≥10 ⁷)	N	Любое значение	N	Имеется	Внепеченочные проявления	Возможна ПВТ
	Высокая (≥10 ⁷)	N	Любое значение	N		<30 лет	Наблюдение каждые 3-6 мес.
--	<2 000 МЕ/мл	N	Любое значение	N			Наблюдение каждые 6-12 мес.
	≥2 000 (2 000 -20 000 МЕ/мл)	N	Любое значение	N			Наблюдение каждые 3 мес. в течение 1 года и далее каждые 6 мес.

3.4.2. Стратегии ПВТ

Для ПВТ ХГВ используются две стратегии [3-7, 18, 20] (УД – А):

- фиксированный курс терапии Пег-ИФН (48 недель) и в ряде случаев – АН (данная стратегия направлена на достижение стойкого вирусологического ответа после завершения лечения);
- длительное лечение АН (данная стратегия направлена на поддержание ремиссии).

Перед проведением ПВТ пациенту должна быть предоставлена полная информация об особенностях ПЕГ-ИФН и АН для совместного принятия решения о выборе метода лечения. Характеристика, основные преимущества и недостатки стратегий ПВТ в зависимости от противовирусных агентов приведены в таблице 9.

Таблица 9. Основные стратегии ПВТ ХГВ

	Пег-ИФН	АН
Путь введения	Подкожно	Внутрь
Длительность	48 недель	Неопределенная / Завершение до достижения стоп-точек у отдельных категорий пациентов
Переносимость	Плохая	Хорошая
Безопасность при длительном применении	Возможны побочные явления (психические, неврологические, эндокринные нарушения)	Крайне редкие побочные явления (в отношении функции почек, состояния костей для некоторых АН)
Противопоказания	Множество (декомпенсированное заболевание печени, сопутствующая патология)	Практически нет (в случаях ХБП – подбор дозы в зависимости от СКФ)
Стратегия	Индукция длительного иммунного контроля посредством фиксированного курса лечения	Остановка гепатита и прогрессирования заболевания путем ингибиции репликации вируса
Уровень вирусной супрессии	Умеренный (различные виды ответа)	Универсально высокий
Эффект на потерю HBeAg	Умеренный, в зависимости от исходных характеристик	Низкий в первый годы, увеличивается во время длительной терапии
Эффект на потерю HBsAg	Различный, в зависимости от исходных характеристик (в целом, выше сравнению с АН)	Низкий: медленно возрастает по мере лечения у HBeAg-позитивных пациентов, обычно очень низкий у HBeAg-негативных пациентов

Риск рецидива после завершения терапии	Низкий при наличии УВО на 6-12 месяце после лечения	Средний, если проводится консолидирующая терапия после HBeAg-сероконверсии
Ранние стоп-точки (правила остановки терапии)	Есть	Нет
Риск развития резистентности вируса	Нет	Минимальный или отсутствует
Возможность применения при беременности	Нет	Имеется (TDF)

Перечень противовирусных лекарственных средств, рекомендованных для ПВТ ХГВ, представлен в таблице 10 [3,13].

Таблица 10. Список лекарственных средств, одобренных для лечения ХГВ, и режим дозирования

МНН	Режим дозирования
Пег-ИНФ альфа-2а	180 мкг еженедельно подкожно
Тенофовир дизопроксил фумарат (TDF)	300 мг в сутки внутрь
Тенофовир алафенамид фумарат (TAF)	25 мг в сутки внутрь
Энтекавир (ETV)	0,5 мг в сутки внутрь

Назначение ранее применяемых препаратов для лечения ХГВ – Ламивудина (LAM) и Телбивудина (LdT) – на данный момент не рекомендуется вследствие высокого уровня развития резистентности к ним (УД – А).

комбинация Пэг-ИФН с АН не повышает достижение стойкого вирусологического или серологического ответа (LAM, TDF) и может ассоциироваться с риском тяжелой полинейропатии (LdT) (УД – А); сведения об эффективности и безопасности комбинаций с TAF, ETV ограничены. Поэтому комбинации Пег-ИФН и АН, в целом, не рекомендуются.

Основания для выбора режима терапии в отдельных клинических группах представлены в таблице 11 [3-7].

Таблица 11. Выбор режима терапии ХГВ

Категории пациентов	Предпочтительные препараты
---------------------	----------------------------

Пациенты молодого и среднего возраста без ЦП, женщины, желающие вылечиться перед беременностью	Пег-ИФН альфа-2а
Декомпенсированный ЦП	АН
Трансплантация печени	АН
Патология почек (СКФ <60 мл / мин / 1,73 м ² ; альбуминурия > 30 мг / 24 ч или умеренная протеинурия; снижение фосфатов <2,5 мг / дл; пациенты на гемодиализе)	TAF, ETV
Патология костной ткани (длительное использование стероидов или других лекарственных препаратов, снижающих плотность костной ткани; переломы костей в анамнезе; остеопороз)	TAF, ETV
Беременность, женщины детородного возраста, планирующие беременность в ближайшее время	TDF
Паст-инфекция / оккультный гепатит до и вовремя проведения иммуносупрессивной терапии, химиотерапии	АН
ВГД	Пег-ИФН альфа-2а; в случае противопоказаний к ПЕГ-ИНФ альфа-2а или его неэффективности при наличии репликации HBV – АН
ВИЧ-коинфекция	Тенофовир + Эмтрицитабин

Предикторы (факторы) ответа на ПВТ различаются в зависимости от выбранной стратегии и противовирусного агента (таблица 12). Учет этих факторов полезен для принятия решений о начале и продолжении противовирусной терапии [3-7].

Таблица 12. Предикторы ответа на Пег-ИФН

Препарат	До ПВТ HBeAg(+)	Во время ПВТ	
		HBeAg(+)	HBeAg(--)
Пег-ИФН	HBe-сероконверсия ассоциирована со следующими факторами:	HBe-сероконверсия ассоциирована со следующими факторами:	Стойкий ответ ассоциирован со следующими факторами:

	<ul style="list-style-type: none"> • HBV ДНК $< 2 \times 10^{7-8}$ МЕ/мл) • АЛТ > 2-5 ВГН • ИГА $\geq A2$ • Генотипы А и В HBV по сравнению с генотипами D и C • Отсутствие ИФН-терапии в анамнезе 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ ДНК HBV $< 20\ 000$ МЕ/мл через 12 недель (50% вероятность) • ↑ АЛТ после снижения уровня HBV ДНК • ↓HBsAg < 1500 МЕ/мл через 12 недель • Уровень HBeAg через 24 недели 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ ДНК HBV $< 20\ 000$ МЕ/мл через 12 недель (50% вероятность) • ↓HBsAg
AH	<p>НВе-сероконверсия ассоциирована со следующими факторами:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HBV ДНК $< 2 \times 10^{7-8}$ МЕ/мл • Высокая активность АЛТ и высокая гистологическая активность 	<p>Низкий риск развития резистентности вируса, а также НВе-сероконверсия у НВеAg-позитивных пациентов ассоциированы со следующими факторами:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ВО на 12 неделе • ВО (неопределляемый уровень HBV ДНК) на 24 неделе 	

Во время проведения ПВТ осуществляется стандартный мониторинг в целях оценки ее эффективности и безопасности (таблица 13) [1, 4, 5, 12].

Таблица 13. Примерный мониторинг ПВТ

Исследования	Кратность	
	Пег-ИФН	АИ
ОАК с подсчетом тромбоцитов	Каждые 2 недели в первый месяц, далее каждые 4 недели	Каждые 12 недель
АЛТ, АСТ, Билирубин Альбумин, МНО	Каждые 4 недели	Каждые 12 недель
Креатинин / клиренс креатинина, Мочевина	Каждые 12 недель	У пациентов с низким риском почечных осложнений* каждые 12 недель в первый год лечения, далее – каждые 24 недели при отсутствии ухудшения). У пациентов с высоким риском почечных осложнений* – каждые 4 недели в первые 3 месяца, далее каждые 12 недель до конца первого года лечения, далее - каждые 24 недели (при отсутствии ухудшения). При клиренсе креатинина менее 60 мл/мин или уровне фосфатов сыворотки менее 2 мг/дл целесообразна более частая оценка
Фосфаты		
ТТГ	Каждые 12 недель	
АФП	Каждые 24 недели у пациентов без ЦП, каждые 12 недель у пациентов с ЦП	Каждые 24 недели у пациентов без ЦП, каждые 12 недель у пациентов с ЦП
УЗИ ОБП	Каждые 24 недели у пациентов без ЦП, каждые 12 недель у пациентов с ЦП	Каждые 24 недели у пациентов без ЦП, каждые 12 недель у пациентов с ЦП
Осмотр глазного дна	Каждые 12 недель	
HBV DNA (качественный, количественный тест)	На 12, 24 и 48 неделях ПВТ и через 24 и 48 недель после ее окончания	Каждые 12 недель для подтверждения ВО и далее каждые 12-24 недели во время ПВТ и после ее прекращения (при фиксированном курсе)
HBeAg / anti-HBe (у исходно HBeAg-позитивных пациентов)	На 24 и 48 неделях ПВТ и через 24 и 48 недель после ее окончания	Каждые 24 недели во время ПВТ и после ее прекращения (при фиксированном курсе)
HBsAg (количественный тест)	На 12 и 24 неделях ПВТ	
HBsAg / anti-HBs	Каждые 48 недель после сероконверсии HBeAg и негативации HBV ДНК у HBeAg-позитивных пациентов или негативации HBV ДНК у HBeAg-негативных пациентов	Каждые 48 недель после сероконверсии HBeAg и негативации HBV ДНК у HBeAg-позитивных пациентов или негативации HBV ДНК у HBeAg-негативных пациентов во время ПВТ и после ее завершения (при фиксированном курсе)
Другие (в зависимости от сопутствующих заболеваний и побочных явлений)	По показаниям	По показаниям

*Декомпенсированный ЦП, клиренс креатинина менее 60 мл/мин, плохо контролируемая артериальная гипертензия, протеинурия, неконтролируемый сахарный диабет, активный гломерулонефрит, сопутствующая терапия нефротоксичными препаратами, трансплантация солидного органа

3.4.3. Модификация дозы Пег-ИФН альфа-2а

В случае побочных реакций средней и тяжелой степени (клинических и/или лабораторных) обычно бывает достаточно снизить дозу до 135 мкг. Однако в некоторых случаях требуется уменьшать дозу до 90 мкг или 45 мкг (УД – В). После разрешения побочных реакций можно рассмотреть вопрос о повторном увеличении дозы, вплоть до прежней. Уменьшение дозы рекомендуется при снижении абсолютного числа нейтрофилов менее 750/мм³. У пациентов с абсолютным числом нейтрофилов менее 500 /мм³ лечение следует прервать до тех пор, пока этот показатель не превысит 1000/мм³. В дальнейшем лечение Пег-ИФН альфа-2а возможно возобновить в дозе 90 мкг/нед под контролем числа нейтрофилов. Уменьшение дозы до 90 мкг рекомендуется при снижении числа тромбоцитов менее 50000/мм³. При уменьшении тромбоцитов менее 25000/мм³ препарат следует отменить. У пациентов с ХГВ во время интеферонотерапии возможны транзиторные подъемы активности АЛТ, отражающие иммунный ответ. В эти периоды терапию Пег-ИФН можно продолжать при более частом мониторировании функции печени. Однако, в случае повышения АЛТ выше 10 ВГН, дозу Пег-ИФН следует снизить или отменить препарат до снижения АЛТ.

3.4.4. Виды ответа на ПВТ [3-7, 18-20]:

- биохимический ответ
 - нормализация АЛТ (<40 МЕ, с определением, по крайней мере, каждые 3 месяца в течение по крайней мере 1 года после лечения)
- гистологический ответ
 - снижение ИГА ≥ 2 пунктов (HAI, Ishak) без прогрессирования фиброза
- серологический ответ
 - клиренс / сероконверсия HBsAg (потеря HBsAg / потеря HBsAg с формированием anti-HBs)
 - клиренс / сероконверсия HBeAg у (потеря HBeAg / потеря HBeAg с формированием anti-HBe) у HBeAg-позитивных пациентов
- вирусологический ответ
 - о

т

Таблица14. Виды вирусологического ответа

Препараты	Виды ВО	Определение
ПегИФН а е т с я	Вирусологический ответ	Концентрация HBV ДНК < 2000 МЕ/мл (оценивается на 6 месяце, в конце лечения, а также через 6 и 12 месяцев после окончания терапии)
	Отсутствие вирусологического ответа	Концентрация HBV ДНК > 2000 МЕ/мл (оценивается на 6 месяце терапии, в конце лечения)

в

з

а

в

и

	Устойчивый вирусологический ответ	Уровень HBV ДНК < 2000 МЕ/мл спустя 12 месяцев после прекращения лечения
	Полный ответ	Устойчивый вирусологический ответ после ПВТ в сочетании с клиренсом HBsAg
АН	Вирусологический ответ	Отсутствие (неопределяемый уровень) HBV ДНК по данным высокочувствительной ПЦР (оценивается каждые 3–6 месяцев во время лечения)
	Первичное отсутствие ответа	Снижение концентрации HBV ДНК < 1 log ₁₀ МЕ/мл от первоначального через 3 месяца после начала терапии; основная причина – резистентность
	Частичный вирусологический ответ	Снижение уровня ДНК HBV > 1 log ₁₀ МЕ/мл при наличии определяемой HBV ДНК спустя по крайней мере 12 месяцев после начала терапии
	Вирусологический рецидив	Подтвержденное повышение уровня HBV ДНК > 1 log ₁₀ МЕ/мл по сравнению с наименьшим уровнем ДНК HBV, достигнутым на фоне лечения; основные причины – низкая приверженность к лечению и резистентность вируса
	Устойчивый вирусологический ответ	Сохранение уровня HBV ДНК < 2000 МЕ/мл спустя по крайней мере 12 месяцев после прекращения ПВТ
	Резистентность	Селекция мутантных штаммов HBV с заменами аминокислот в обратной транскриптазе, которые приводят к снижению чувствительности вируса к АН

3.4.5. Конечные точки ПВТ [3-7, 18-20] (УД – А):

- клиренс HBsAg (с формированием и без формирования anti-HBs) у HBeAg-позитивных и HBeAg-негативных пациентов;
- сероконверсия HBeAg;
- устойчивый вирусологический ответ
 - HBV DNA < 2000 МЕ/мл у HBeAg-негативных, а также исходно HBeAg-позитивных пациентов с устойчивой сероконверсией в случае терапии Пег-ИФН;
 - сохраняющийся отрицательный результат HBV-ДНК при использовании чувствительной ПЦР у HBeAg-позитивных пациентов, не достигших сероконверсии, а также у HBeAg-негативных пациентов во время длительной терапии АН.

ПВТ на основе Пег-ИФН проводится фиксированным курсом 48 недель с учетом стоп-точек (Схемы 3, 4) [5].

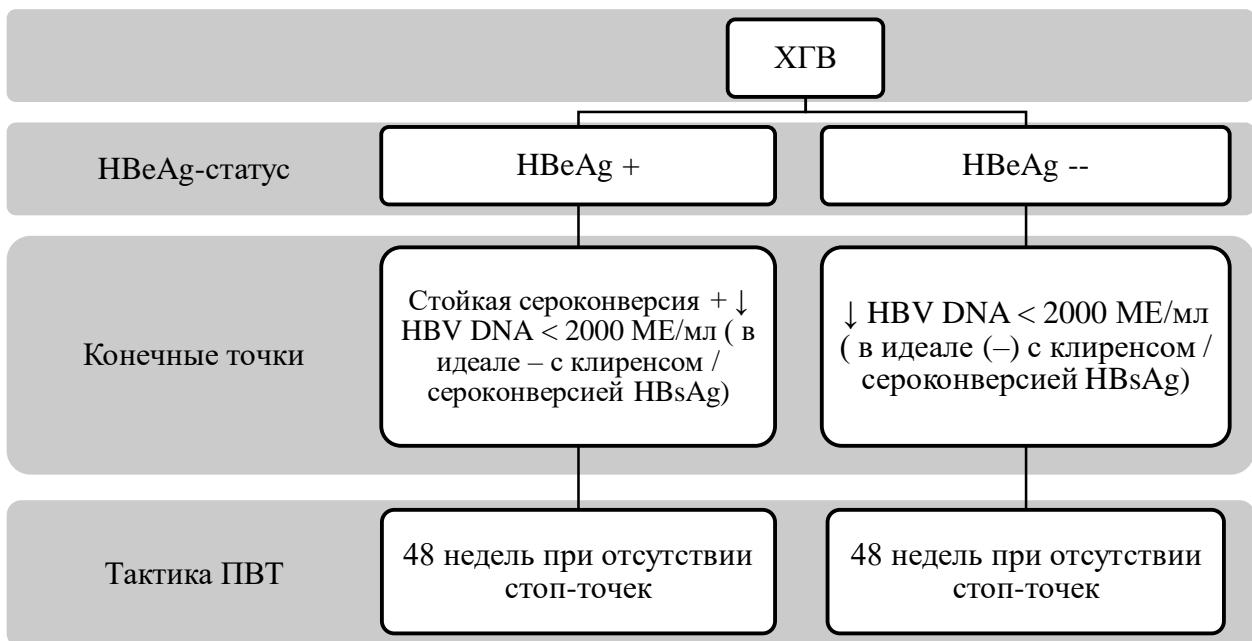


Схема 3. Алгоритм терапии ВГВ и использованием ИФН

ПВТ на основе АН обычно неопределенно длительная, но в отдельных случаях также может проводится фиксированным курсом при достижении конечных точек (Схема 5) (УД – А):

- подтвержденном клиренсе HBsAg с сероконверсией anti-HBs или без нее;
- по завершении 12-месячного курса консолидирующей терапии после стабильной сероконверсии HBeAg и неопределенном с помощью высокочувствительной ПЦР уровне HBV ДНК у пациентов с HBeAg-позитивным ХГВ без ЦП;
- длительном (≥ 3 лет) неопределенном с помощью высокочувствительной ПЦР уровне HBV ДНК у пациентов с HBeAg-негативным ХГВ без ЦП при условии тщательного последующего мониторинга.

Неудачи, стоп-точки (правила отмены) терапии и тактика при них

Мониторинг терапии ХГВ, помимо достижения конечных точек, предусматривает определение промежуточных предикторов ее неэффективности, а также неудач, включая отсутствие ответа по окончании терапии и устойчивого вирусологического ответа (при фиксированных курсах), первичное отсутствие ответа, частичный вирусологический ответ и вирусологический прорыв (при длительных курсах) (УД – А). Терапевтическая тактика в этих случаях представлена в Таблице 15 [3-7].

Схема 4. Алгоритм мониторинга и стоп-точки терапии ХГВ с использованием Пег-ИФН (EASL CPG 2017)

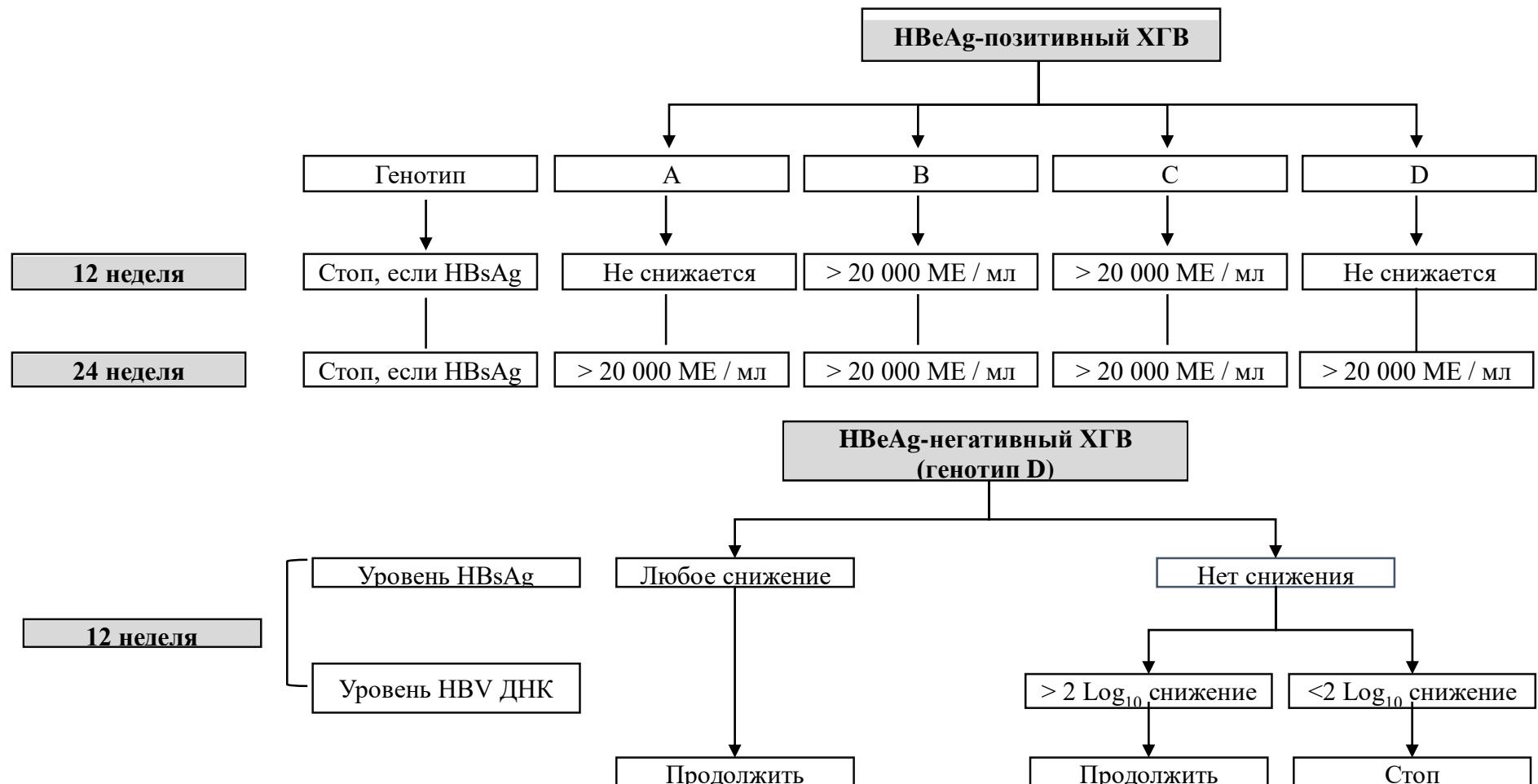


Схема 5. Алгоритм терапии ХГВ с использованием АН

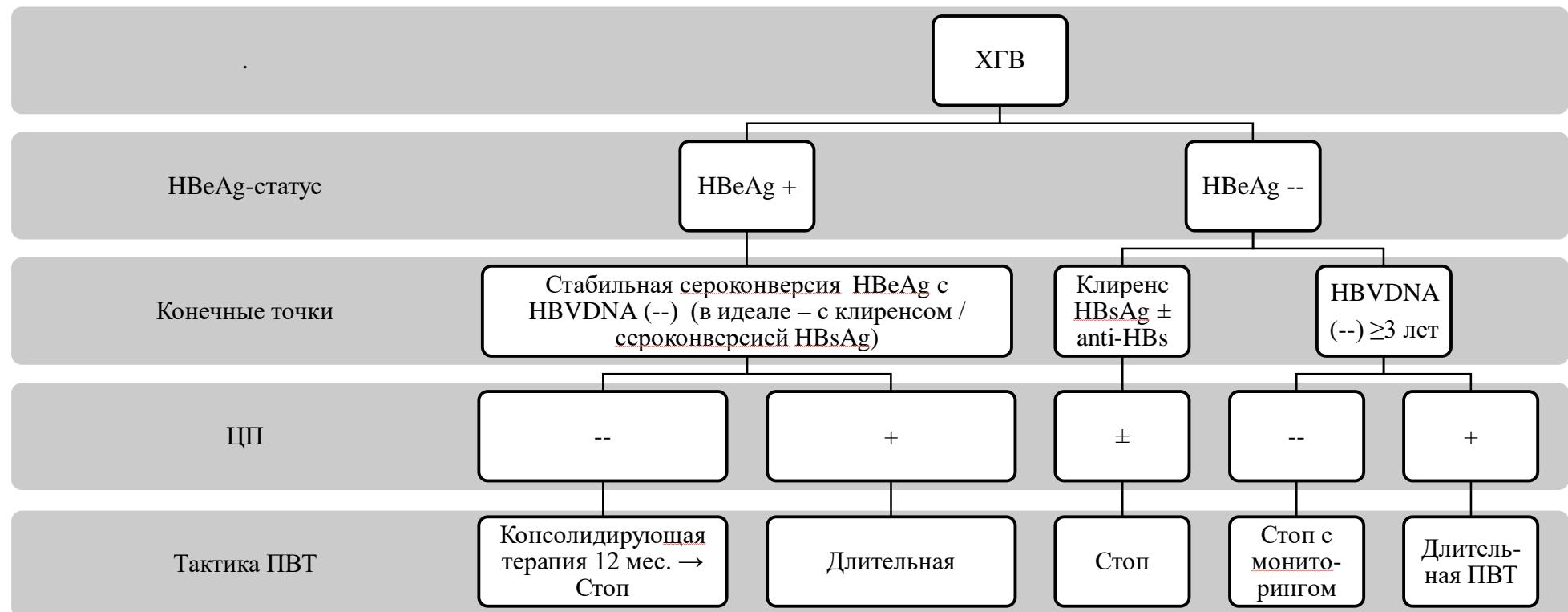


Таблица 15. Неудачи ПВТ и тактика при них

Препараторы	Период	Показатели неэффективности		Тактика
		HBeAg-позитивные пациенты	HBeAg-негативные пациенты	
Пег-ИФН	12 (24) неделя ПВТ	HBsAg > 20 000 МЕ/мл или не снижается и HBV ДНК не снижается или снижается менее чем на 2 log ₁₀ МЕ/мл	HBsAg не снижается и HBV ДНК не снижается или снижается менее чем на 2 log ₁₀ МЕ/мл	<ul style="list-style-type: none"> • Рассмотреть вопрос об отмене Пег-ИФН (особенно при генотипе D HBV) и назначении АН
	48 неделя (окончание) ПВТ и период последующего наблюдения	Определяется HBeAg или HBV ДНК > 2000 МЕ/мл	HBV ДНК > 2000 МЕ/мл	<ul style="list-style-type: none"> • Рассмотреть вопрос о назначении АН
АН	12 неделя ПВТ	Первичное отсутствие ответа		<ul style="list-style-type: none"> • Оценить приверженность к терапии и правильность приема препарата • При отсутствии нарушений режима ПВТ желательно провести генотипирование штаммов HBV для выявления возможных мутаций • Назначить АН в соответствии с профилем резистентности*
	24 неделя ПВТ	Частичный вирусологический ответ		<ul style="list-style-type: none"> • Оценить приверженность к терапии и правильность приема препарата • Назначить АН в соответствии с профилем резистентности*
	Любой период ПВТ	Вирусологический рецидив		<ul style="list-style-type: none"> • Оценить приверженность к терапии и правильность приема препарата (нарушения

			<p>режима терапии особенно вероятны у пациентов, впервые получающих АН</p> <ul style="list-style-type: none"> • Назначить АН в соответствии с профилем резистентности* • При резистентности ко многим препаратам целесообразны генотипирование вируса и применение комбинации аналогов нуклеозидов и нуклеотидов (предпочтительно тенофовира)
	Любой период после ПВТ (при ограниченном по времени курсе)	Рецидив	<ul style="list-style-type: none"> • Возобновить прием АН

*в соответствии с Таблицей 16.

Мутации ВГВ

ВГВ склонен к спонтанным и медикаментозно-индуцированным мутациям – изменениям структуры ДНК в результате ошибок репликации, которые способствуют приобретению новых свойств. В результате некоторых мутаций формируется резистентность к лекарственным препаратам, что оказывает ключевое влияние на тактику ПВТ (Таблица16) [1, 3-7] (УД – А).

Таблица16. Резистентность на фоне терапии АН и тактика при ее развитии

Ранее назначенные лекарственные препараты	Риск развития резистентности	Тактика
Ламивудин	1 год – 24% 2 год – 38% 3 год – 49% 4 год – 67% 5 год – 70%	З а м е н
Телбивудин	1 год – 4% 2 год – 17%	Заменить на TDF
Энтекавир	1 год – 0,2% 2 год – 0,5% 3 год – 1,2% 4 год – 1,2% 5 год – 1,2%	Заменить на TDF или добавить TDF
Тенофовир	Не описана	Заменить на ETV у пациентов, ранее не получавших LAM, или добавить ETV или Эмтрицитабин

Наблюдение за пациентами с ВГВ инфекцией

Пациенты с хронической ВГВ-инфекцией, включая тех, кому ПВТ не проводится, нуждаются в динамическом наблюдении в целях оценки прогрессирования заболевания и скрининга ГЦК. Кратность наблюдения и перечень обследования представлена в Таблице 17 [4, 5] (УД – А).

Таблица 17. Динамическое наблюдение за пациентами с НВВ-инфекцией

Минимальный перечень исследований	Стадия заболевания	
	F	F4 / ЦП
	F	

Общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов	Каждые 6 месяцев	Каждые 3 месяца
Функциональные пробы печени (АЛТ, АСТ, билирубин, креатинин, альбумин, МНО, щелочная фосфатаза, ГГТП)	Каждые 6 месяцев	Каждые 3 месяца
АФП	Не реже, чем каждые 6 месяцев	Не реже, чем каждые 6 месяцев
УЗИ органов брюшной полости	Не реже, чем каждые 6 месяцев	Не реже, чем каждые 6 месяцев
ПЦР: HBV ДНК (качественный тест, при положительном результате – количественный)	Каждые 6 месяцев	Каждые 3 месяца
anti-HDV	Каждые 6 месяцев	Каждые 6 месяцев
НЭ	Ежегодно	
ЭГДС		При отсутствии ВРВ пищевода, желудка при исходном обследовании каждые 1-2 года (особенно у пациентов с показателями жесткости печени при непрямой эластографии более 20 кПа и одновременном снижении количества тромбоцитов менее 150 000/мкл), при наличии варикозно расширенных вен пищевода, желудка – каждые 6-12 месяцев
Другие исследования		Исследования, проводимые при ЦП по показаниям

3.4.9. Тактика в отдельных группах

2.4.9.1. Пациенты с хронической HDV-инфекцией [3-7, 22-26]

- У всех пациентов с ХГВ проводится скрининг на HDV (дельта)-инфекцию (определение anti-HDV) (УД – А)
- При коинфекциии HBV и HDV чаще развивается острый гепатит, склонный к саморазрешению, но с более частым развитием фулминантной формы (по сравнению с моноинфекцией HBV) (УД – А)
- При суперинфекциии HDV чаще (до 90%) развивается хронический гепатит D, характеризующийся быстропрогрессирующим течением, высоким риском развития ЦП и ГЦК (4 и 2,8 % в год соответственно) (УД – А)
- Активная дельта-инфекция подтверждается наличием анти-HDV IgM и HDV РНК (таблица 18) (УД – А)
- Бессимптомные носители HDV с нормальной АЛТ, отсутствием гистологической активности и стадией заболевания < F2 нуждаются в мониторинге (УД – А)
- ПВТ при ХГД проводится в соответствии со следующими положениями:
 - Лечение показано пациентам с повышенной активностью трансаминаз и/или гистологической активностью, а также со стадией заболевания \geq F2 по шкале METAVIR (согласно данным непрямой эластометрии или гистологического исследования), при этом лечение начинают как можно раньше
 - Единственным одобренным режимом терапии ХГД является курс Пег-ИФН альфа 2а (180 мкг еженедельно подкожно) длительностью 48 недель
 - Имеются отдельные сведения о преимуществах пролонгации терапии свыше 1 года, однако, оптимальная длительность ПВТ до настоящего момента не определена
 - Высокая вирусная нагрузка HDV РНК ($> 1\ 000\ 000$ МЕ/мл) ассоциируется со снижением ответа на терапию
 - В соответствии с результатами исследования HIDIT-2, у пациентов с ЦП вирусологический ответ выше, чем у пациентов без ЦП (51% vs 25%), при этом частота развития побочных явлений достоверно выше при ЦП
 - Эффективность ПВТ может быть оценена на 3–6 месяце с помощью ПЦР, при этом отсутствие определяемого уровня HDV РНК на 6 месяце является прогностически благоприятным фактором достижения вирусологического ответа
 - У 25–30% пациентов по окончании лечения отмечается вирусологический ответ с неопределенной HDV RNA и улучшением гистологии, а у некоторых – еще и потеря HBsAg, однако, во многих случаях наблюдается рецидив в первые 6 месяцев, а также в последующий период (поздний рецидив), в связи с чем термин «Устойчивый вирусологический ответ» не может использоваться применительно к HDV-инфекции
 - В соответствии с результатами исследований HIDIT-1 и HIDIT-2, комбинация Пег-ИФН и АН не улучшает результаты терапии
 - Хотя АН непосредственно не влияют на репликацию HDV, их назначение может быть рассмотрено у пациентов с активной репликацией HBV с постоянным или флюктуирующем уровнем HBV ДНК >2000 IU/ml (при ЦП

— с любым определяемым уровнем HBV ДНК), особенно в случае неэффективности или невозможности применения Пег-ИФН.

Таблица 18. Интерпретация результатов маркерной и молекулярной диагностики вирусного гепатита D

Интерпретация	HBV							HDV		
	HBs Ag	Anti-HBs	Anti-HBc total	Anti-HBc IgM	HBs Ag	Anti-HBe	HBV DNA	Anti-HDV total	Anti-HDV IgM	HDV RNA
Острая конфекция HBV + HDV	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+
Острая / хроническая HDV-суперинфекция	+	--	+	--	+ / --	+ / --	+ / --	+	+	+
Выздоровление от острой / хронической HDV-суперинфекции	+	--	+	--	+ / --	+ / --	+ / --	+	--	--
Выздоровление от HBV и HDV-ко / суперинфекции	--	+ / --	+	--	--	+	--	+	--	--

Терапевтическая тактика у пациентов с ХГД представлена на схеме 6.



3.4.9.2. Пациенты с коинфекцией HCV [3-7, 27]

- Всем пациентам с ХГВ обязателен скрининг ВГС (anti-HCV) (УД – А)
- HCV-коинфекция ускоряет прогрессирование заболевания и повышает риск ГЦК (УД – А)
- Данная категория пациентов является приоритетной для ПВТ (УД – В)
- Лечение ХГС с использованием противовирусных агентов прямого действия может вызвать реактивацию ХГВ (УД – А)
- Ко-инфицированным пациентам, имеющим стандартные показания для терапии ХГВ, назначаются АН (УД – А)
- HBsAg-позитивным пациентам, получающим противовирусные агенты прямого действия по поводу гепатита С, необходима одновременная профилактика реактивации ХГБ с помощью АН во время лечения ХГС и на протяжении 12 недель после его окончания с тщательным мониторингом (схема 7) (УД – А)
- HBsAg-негативные anti-HBc-позитивные пациенты, получающие противовирусные агенты прямого действия по поводу гепатита С, должны тщательно наблюдаться и обследоваться на предмет реактивации ХГВ в случае повышения активности АЛТ (УД – А).

Тактика ведения пациентов с ВГВ-ВГС-коинфекцией представлена на схеме 7.

3.4.9.3. Пациенты с коинфекцией ВИЧ [3-7, 28, 29]

- У всех пациентов с ХГВ должен проводиться скрининг ВИЧ (anti-HIV) (УД – А)
- У ВИЧ-инфицированных пациентов с ХГВ повышен риск ЦП и ГЦК (УД – А)
- Всем HIV-позитивным пациентам с ХГВ показана АРВТ независимо от количества CD4 клеток (УД – А)
- Пациентам с HIV-HBV коинфекцией показаны режимы АРВТ на основе TDF или TAF (УД – А).

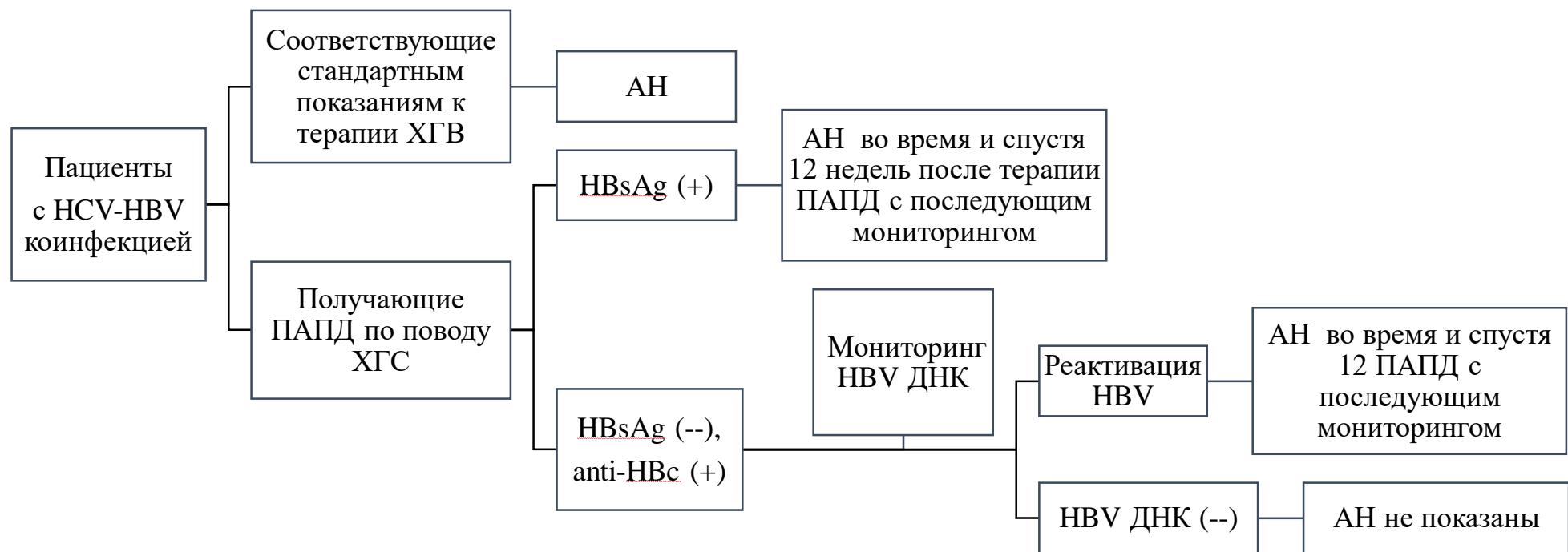
3.4.9.4. Острый гепатит В [3-7, 30]

- В некоторых случаях дифференцировать ОГВ от реактивации хронического сложно (УД – В)
- > 95% взрослых не нуждаются в ПВТ, т.к. спонтанно выздоравливают (УД – В)
- ПВТ (только АН) показаны и ТП рассматривается при тяжелом ОГВ с коагулопатией с МНО >1,5, фулминантном ОГВ (УД – А)
- Назначение АН можно рассмотреть при затянувшемся течении (персистирующих симптомах или выраженной желтухе >4 недель) (УД – В)
- Оптимальная длительность терапии АН не установлена, однако целесообразно продолжать ПВТ не менее 3 месяцев после HBsAg-

сероконверсии или не менее 12 месяцев после HBeAg-сероконверсии без исчезновения HBsAg (УД – В)

- Пег-ИФН при ОГВ противопоказан (УД – А).

Схема 7. Терапевтическая тактика у пациентов с ВГВ-ВГС-коинфекцией



4.9.5. Профилактическое лечение при проведении иммunoсупрессивной и химиотерапии [3-7, 31-34]

- Во время иммunoсупрессивной терапии (ИСТ), применяемой в лечении аутоиммунных и онкологических заболеваний, а также при проведении трансплантации костного мозга или солидных органов, имеется риск реактивации хронической HBV-инфекции (таблицы 19, 20) (УД – А)
- Всем пациентам перед планируемой иммunoсупрессивной (ИСТ) и химиотерапией необходимо провести тестирование на маркеры ВГВ (УД – А)
- В случае отрицательного результата рекомендуется вакцинация против гепатита В (УД – В)
- В случае положительных результатов на HBsAg и/или анти-HBc должны быть определены anti-HBs, уровень HBV ДНК, ФПП и стандартные инструментальные исследования (УД – А)
- Во время ИСТ и химиотерапии все HBsAg-позитивные пациенты должны получать профилактическую терапию ETV, TDF, или TAF (УД – В)
- HBsAg-негативные anti-HBc-позитивные пациенты должны получать профилактическую терапию АН в случаях высокого риска реактивации ХГ (таблицы 19, 20) (УД – А).

Тактика ведения пациентов с ВГВ-инфекцией, получающих ИСТ, представлена на схеме 8.

Таблица 19. Градация рисков реактивации у HBsAg (+) пациентов

Уровень риска	Лекарственные средства (ЛС)	Тактика
Высокий $\geq 10\%$	<ul style="list-style-type: none">• Трансплантация стволовых клеток• Анти-моноклональные ЛС• ГКС от 20 мг в сутки и срок более 4 недель• Локорегиональная терапия при ГЦК• Анти-ТНФ (с высоким потенцирующим эффектом)	Назначение АН во время терапии отмены ЛС
Средний от 1% до 10%	<ul style="list-style-type: none">• Системная химиотерапия• ГКС 10-20 мг в сутки• Анти-ТНФ (с меньшим потенцирующим эффектом)• Циклоспорин	Назначение АН во время терапии отмены ЛС
Низкий <	<ul style="list-style-type: none">• Тиопурины• Метотрексат	Мониторинг каждые 3 месяца

	<ul style="list-style-type: none"> • Короткий курс ГКС низкими дозами 	
--	--	--

Таблица 20. Градация рисков реактивации у HBsAg (-) аHBcore (+) ДНК (-) пациентов

Уровень риска	Лекарственные средства (ЛС)	Тактика
Высокий $\geq 10\%$	<ul style="list-style-type: none"> • Трансплантация стволовых клеток • Анти-моноклональные ЛС 	Назначение АН во время терапии отмены ЛС
Средний от 1% до 10%	<ul style="list-style-type: none"> • Системная химиотерапия • ГКС > 20 мг в сутки • Анти-ТНФ (с высоким потенцирующим эффектом) 	Назначение АН во время терапии + 12 мес. после отмены ЛС / Мониторинг каждые 3 месяца
Низкий <	<ul style="list-style-type: none"> • Тиопурины • Метотрексат • Умеренные и низкие дозы ГКС 	Мониторинг каждые 3 месяца

3.4.9.6. Медицинские работники [5]

- В случае ХГВ у медицинских работников назначение ПВТ проводится по общим показаниям (УД – А)
- Сама по себе HBV-инфекция не является основанием для дисквалификации инфицированных медицинских работников (УД – А)
- Медицинским работникам с уровнем HBV ДНК >200 МЕ/мл, выполняющим инвазивные процедуры, могут быть назначены АН с целью снижения риска трансмиссии (УД – А)

Схема 8. Терапевтическая тактика у пациентов с ВГВ-инфекцией, находящимся на иммуносупрессивной терапии



3.4.9.7. Планирование беременности и беременность [3-7, 35-38]

- Медицинская помощь женщинам, планирующим беременность, а также беременным с хронической ВГВ-инфекцией, основывается на следующих общих положениях (УД – А):
 - Все женщины, обратившиеся в медицинские организации в связи с планированием беременности, а также при первом обращении для постановки на учет по беременности, в обязательном порядке подлежат обследованию на наличие HBsAg
 - Беременные женщины, имеющие положительный результат скрининга на HBsAg, должны быть направлены на консультацию к гастроэнтерологу или инфекционисту, практикующим лечение вирусных гепатитов
 - Оценка тяжести заболевания печени у беременных с хронической ВГВ-инфекцией соответствует таковой в общей популяции, за исключением проведения непрямой эластометрии, противопоказанной при беременности
 - Наличие хронической ВГВ-инфекции при компенсированном состоянии печени и отсутствии осложнений (гиперспленизм, варикозное расширение вен пищевода, желудка и другие признаки портальной гипертензии) не является противопоказанием для наступления беременности, естественного родоразрешения и грудного вскармливания
 - Во время беременности следует проводить динамическое наблюдение за течением ВГВ-инфекции, включая регулярное (каждые 1-2 месяца) исследование общего анализа крови с подсчетом тромбоцитов и ФПП
 - Показания к ПВТ по поводу ХГВ у беременных, в целом, соответствуют таковым в общей популяции
 - Наличие ВГВ при беременности ассоциируется с риском вертикальной трансмиссии, особенно в случае HBeAg-позитивного статуса, вирусной нагрузки $> 200\ 000$ МЕ/мл или HBsAg $> 4 \log_{10}$ МЕ/мл (риск до 10%, несмотря на активную и пассивную иммунизацию ребенка), поэтому в конце 2 триместра необходимо исследовать вирусную нагрузку (и / или уровень HBsAg) для определения показаний к ПВТ в целях противовирусной профилактики (профилактическая ПВТ) (УД – А)
 - Единственным одобренным препаратом для терапии ХГВ и противовирусной профилактики при беременности является TDF, относящийся к категории В; Пег-ИФН противопоказан (категория X), как и другие АН (категория С)
 - До начала лечения следует обсудить вопросы планирования семьи, при этом женщина должна получить исчерпывающую информацию о безопасности и возможных рисках ПВТ во время беременности и кормления грудью
 - У женщин с ВГВ имеется риск реактивации гепатита в постнатальном периоде, особенно после отмены ранее назначенной ПВТ, в связи с чем таким женщинам целесообразно ежемесячное исследование функциональных проб печени как минимум на протяжении 6 месяцев после родов (УД – В)

- Ребёнку, рождённому женщиной с HBV-инфекцией, в первые 8 часов после родов должна быть проведена активная (вакцина) и пассивная (HBIG) иммунизация против вирусного гепатита В в соответствии с инструкциями по применению зарегистрированных в РК препаратов (УД – А)
- Грудное вскармливание не противопоказано HBsAg-позитивным женщинам, не получающим ПВТ (УД – В). Согласно международным рекомендациям (EASL 2017), грудное вскармливание также не противопоказано женщинам, находящимся на лечении или профилактическом курсе TDF, однако, такая рекомендация в РК может быть официально дана после внесения соответствующих изменений в инструкцию по применению препарата.
- Женщины репродуктивного возраста с хронической HBV-инфекцией могут принадлежать к следующим группам (Схема 9) (УД – А):
 - Женщины, планирующие беременность
 - Беременные, не получающие ПВТ
 - Женщины с беременностью, наступившей во время ПВТ.

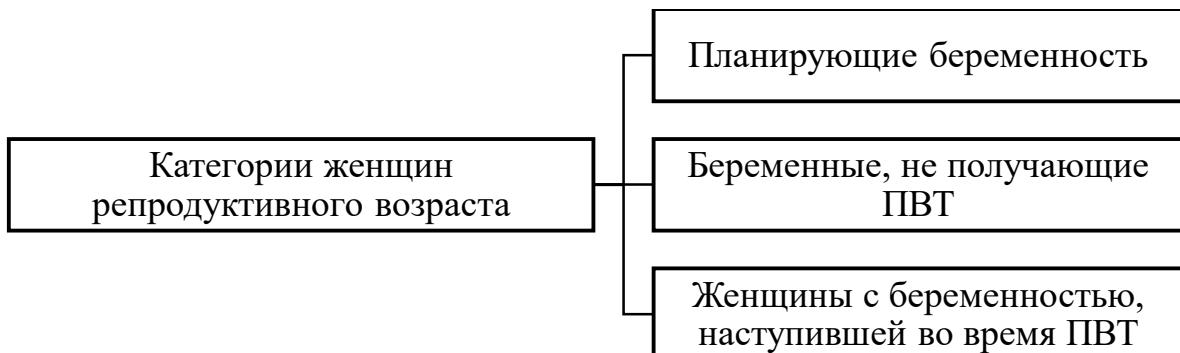


Схема 9. Категории женщин репродуктивного возраста с хронической ВГВ-инфекцией

- Тактика у женщин с хронической ВГВ-инфекцией, планирующих беременность, заключается в следующем (Схема 10):
 - При отсутствии показаний к противовирусной терапии пациентка подлежит динамическому наблюдению
 - В случае отсутствия активного заболевания печени и стадии менее F3 возможна отсрочка терапии до рождения ребенка
 - У женщин детородного возраста без тяжелого фиброза, планирующих беременность в ближайшее время, ПВТ целесообразно отложить до рождения ребенка
 - При наличии активного заболевания печени со стадией F3 и выше (тяжелом фиброзе и компенсированном ЦП) у женщин, которые согласны отложить запланированную беременность, возможно рассмотреть курсовое лечение Пег-ИФН, при этом следует помнить о необходимости эффективной контрацепции во время лечения. Другой опцией, особенно в случае

планирования беременности в ближайшее время, показана терапия TDF, которую рекомендуется продолжать во время наступившей беременности и после нее.



Схема 10. Терапевтическая тактика у женщин с хронической ВГВ-инфекцией, планирующих беременность

- Тактика у беременных с хронической ВГВ-инфекцией, не получавших ПВТ, заключается в следующем (Схема 11):
 - При отсутствии показаний к противовирусной терапии и вирусной нагрузке HBV ДНК менее 200 000 МЕ/мл пациентка подлежит динамическому наблюдению; в случае отсутствия тяжелого фиброза (F3) или ЦП и вирусной нагрузке HBV ДНК менее 200 000 МЕ/мл возможна отсрочка терапии до рождения ребенка
 - В случае отсутствия активного заболевания печени, отсутствия тяжелого фиброза (F3) или ЦП, но вирусной нагрузке HBV ДНК > 200 000 МЕ/мл (или HBsAg >4 log₁₀ МЕ/мл), показана профилактическая терапия TDF, которая должна быть начата на 24-28 неделе гестации и продолжена до 12 недели после родов; в дальнейшем необходимость в ПВТ определяется по общим показаниям
 - В случае наличия активного заболевания печени с тяжелым фиброзом или ЦП показана стандартная ПВТ с использованием TDF; по общим показаниям терапию продолжают после родов

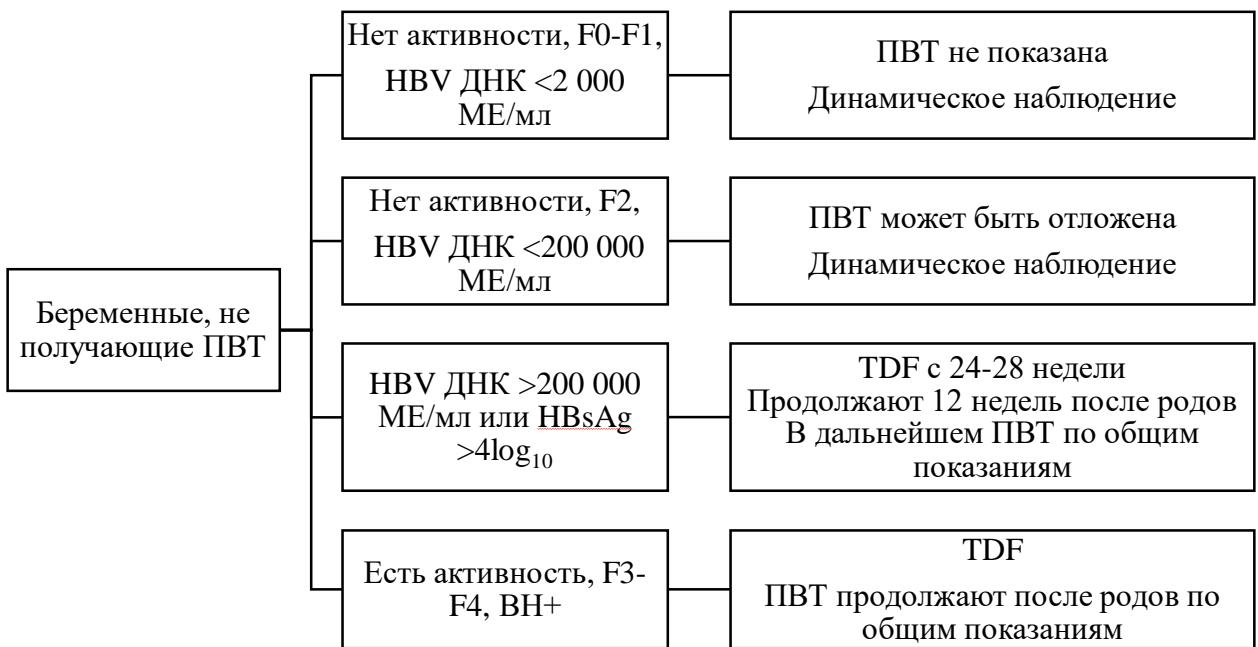


Схема 11. Терапевтическая тактика у беременных с хронической ВГВ-инфекцией, не получавших ПВТ

- Тактика у женщин с беременностью, наступившей во время ПВТ по поводу ХГВ, заключается в следующем (Схема 12):
 - В случаях, когда пациентка во время беременности продолжает принимать назначенные ранее противовирусные препараты, показания к терапии ВГВ-инфекции должны быть тщательно пересмотрены
 - В случае отсутствия тяжелого фиброза или цирроза и вирусной нагрузки HBV ДНК менее 200 000 МЕ/мл строгих показаний для продолжения противовирусной терапии нет и пациентка подлежит динамическому наблюдению
 - У беременных, принимающих TDF по поводу активного заболевания печени, тяжелого фиброза (F3) или ЦП, данная терапия должна быть продолжена во время беременности и по общим показаниям - после родов
 - В случае применения по поводу активного заболевания печени, тяжелого фиброза (F3) или ЦП ранее назначенных противовирусных препаратов, противопоказанных при беременности, пациентку следует проинформировать о возможных рисках влияния данных препаратов на плод; в дальнейшем при сохранении беременности их следует заменить на TDF; по общим показаниям терапию продолжают после родов.

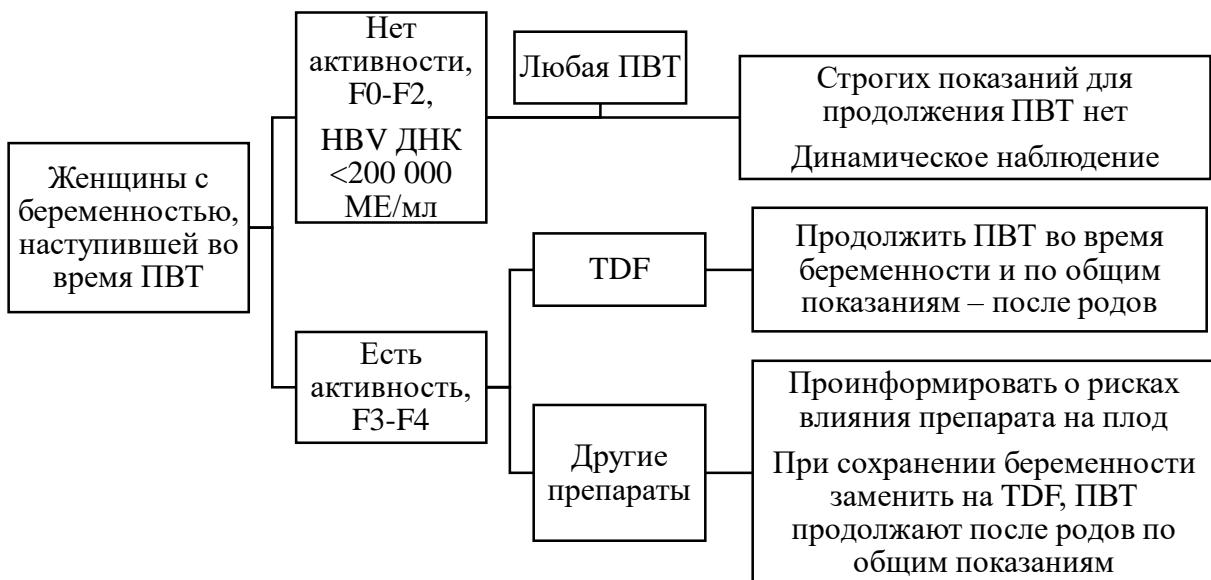


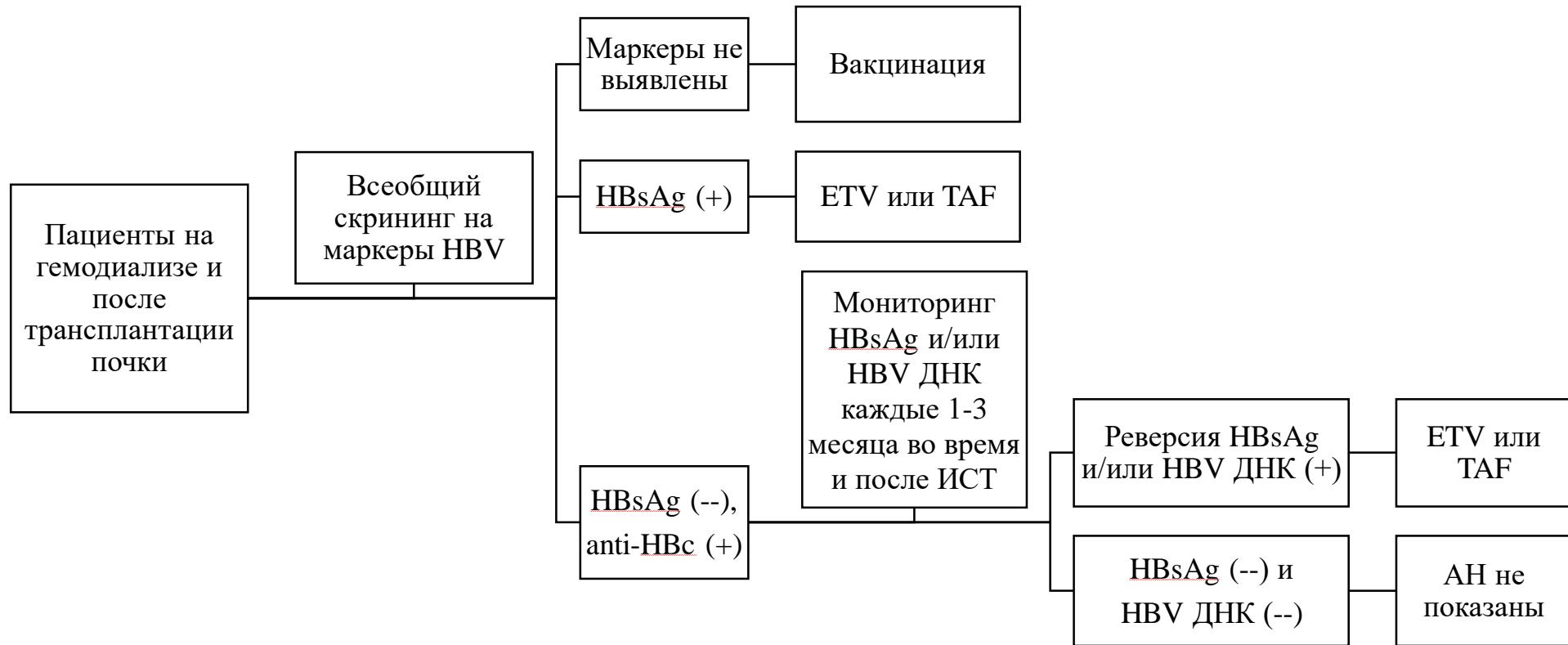
Схема 12. Терапевтическая тактика у женщин с беременностью, наступившей во время ПВТ по поводу ХГВ

3.4.9.8. Реципиенты почки и пациенты на гемодиализе [3-7, 39, 40]

- Все реципиенты почки и пациенты на гемодиализе подлежат обязательному исследованию на маркеры ХГВ (УД – А)
- Серонегативным пациентам (с отрицательными результатами маркерной диагностики) требуется вакцинация против вирусного гепатита В (УД – А)
- Пациентам с хронической болезнью почек, имеющим ХГВ, терапия проводится с использованием АН (предпочтительно ТАФ или ЕТВ), при этом необходима коррекция доз препаратов с учетом СКФ в соответствии с инструкцией по применению (УД – В)
- Всем HBsAg-позитивным пациентам, находящимся на гемодиализе, показана ПВТ на основе ЕТВ или ТАФ (УД – В)
- Всем HBsAg-позитивным пациентам после трансплантации почки показана профилактическая ПВТ на основе ЕТВ или ТАФ (УД – В)
- HBsAg-негативные anti-HBc-позитивные реципиенты почки и пациенты на гемодиализе должны тщательно наблюдаться на предмет реактивации ХГВ (УД – А).

Тактика у реципиентов почки и пациентов на гемодиализе с ВГВ-инфекцией представлена на схеме 13.

Схема 13. Терапевтическая тактика у реципиентов почки и пациентов на гемодиализе с ВГВ-инфекцией



3.4.9.9. Пациенты с декомпенсированным циррозом печени [3-7]

- Каждому пациенту с ЦП в исходе ХГВ определяются показания к ТП на основе стандартных оценочных шкал (СТР, MELD) (УД – А)
- При декомпенсированном ЦП в исходе ХГВ показана безотлагательная ПВТ с использованием АН при наличии любого определяемого уровня HBV ДНК (УД – А)
- АН назначаются на длительный период времени с регулярным мониторингом HBV ДНК, а также тщательным клинико-лабораторным мониторингом переносимости препаратов и возможных побочных эффектов (лактат-ацидоз и дисфункция почек) (УД – А)
- Пег-ИФН при декомпенсированном ЦП противопоказан (УД – А)
- У пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин дозы АН должны быть определены в соответствии с инструкцией по применению препарата (УД – А)
- Всем пациентам с ЦП, независимо от статуса терапии и ее эффективности, включая случаи достижения устойчивого вирусологического ответа и вирусологической ремиссии, обязателен регулярный (1 раз в 6 месяца) скрининг на ГЦК, с учетом существующего риска (УД – А).

3.4.9.10. Пациенты после ТП по поводу HBV-ассоциированных заболеваний печени [3-7]

- Всем пациентам с ВГВ-ассоциированным заболеванием, находящимся в листе ожидания ТП, должны быть назначены АН (УД – А)
- После ТП в целях предотвращения рецидива ВГВ показано назначение комбинации ВГВ-иммуноглобулина (HBIG) с АН (УД – А)
- У пациентов с низким риском рецидива HBIG может быть впоследствии отменен, но терапия АН должна быть продолжена (УД – В)
- У HBsAg-негативных реципиентов печени от доноров с паст-инфекцией ВГВ (anti-HBc-позитивных) ввиду риска рецидива требуется профилактический прием АН (УД – А)
- При ведении пациентов после ТП следует учитывать взаимодействие АН с препаратами ИСТ, в особенности, с ингибиторами кальцинеурина, их взаимное влияние на концентрации и потенцирование токсичности (УД – А).

3.4.9.11. Внепеченочные проявления [5, 10]

- Некоторые внепеченочные проявления могут быть ассоциированы с HBV-инфекцией (васкулиты, пурпур, узелковый полиартрит, артриты, периферическая нейропатия, гломерулонефрит) (УД – В)
- Пациенты с данными внепеченочными проявлениями и репликацией ВГВ подлежат терапии АН (УД – А)
- Пег-ИФН противопоказан при иммуноопосредованных внепеченочных проявлениях (УД – А).

3.4.10. Дополнительная терапия [1, 3-7, 37, 38]

В период ПВТ может потребоваться сопутствующая терапия ее осложнений. В частности, при использовании Пег-интерферона с целью купирования температурной реакции используется парацетамол (УД – В); при возникновении гипотиреоза или гипERTиреоза – левотироксин или тиамазол соответственно (УД – А); в случае тревожных или депрессивных расстройств – анксиолитики и антидепрессанты (УД – А); при развитии инфекций – антибиотики с наименьшей гепатотоксичностью (синтетические пенициллины, цефалоспорины, фторхинолоны) (УД – А); в случаях лейкопении – филграстим; при наличии внутрипеченочного холестаза – урсодезоксихолевая кислота (УД – В). При использовании АН в случаях гипокальциемии, остеопороза или остеопении назначают препараты кальция и / или бифосфонаты (УД – В).

В целях профилактики заражения контактных лиц и лиц из групп риска используется вакцина против гепатита В, а у детей, рожденных от ВГВ-инфицированных матерей, а также у пациентов после ТП по поводу ВГВ-ассоциированных заболеваний печени используется иммуноглобулин человека против гепатита В (УД – А).

У пациентов с ЦП и его осложнениями, терминальным заболеванием печени и ГЦК дополнительная терапия проводится согласно соответствующим протоколам диагностики и лечения (УД – А).

3.4.11. Перечень основных лекарственных средств на амбулаторном уровне представлен в таблице 21.

Таблица 21. Перечень основных лекарственных средств на амбулаторном уровне

МНН	Фармакотерапевтическая группа	Дозировка	УД
Пег-ИНФ альфа-2а	Интерфероны Код ATX L03AB11	Раствор для инъекций 180 мкг / 0,5 мл	А
Тенофовир дизопроксил фумарат (TDF)	Нуклеозиды и нуклеотиды Код ATX J05AF07	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг	А
Тенофовир алафенамид фумарат (TAF)	Нуклеозиды и нуклеотиды Код ATX J05AF	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг	А
Энтекавир (ETV)	Нуклеозиды и нуклеотиды Код ATX J05AF10	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 0,5 мг	А

3.4.12. Перечень дополнительных лекарственных средств на амбулаторном уровне представлен в таблице 22 [1,3, 5,13]

Таблица 22. Перечень дополнительных лекарственных средств на амбулаторном уровне

МНН	Фармакотерапевтическая группа	Дозировка	УД
Парацетамол	Анальгетики и антипиретики Код ATX: N02BE01	Таблетка 500 мг	A
Левотироксин	Препараты для лечения заболеваний щитовидной железы Код ATX: H03AA01	Таблетка 25 мкг, 50 мкг, 100 мкг	A
Тиамазол	Гормоны щитовидной и паратиroidальных желез, их аналоги и антагонисты (включая антитиреоидные средства) ATX: H03BB02	Таблетка 5 мг	A
Миртазапин	Антидепрессанты Код ATX: N06AX11	Таблетка 15, 30, 45 мг	B
Миансерин	Антидепрессанты Код ATX: N06AX03	Таблетка 30 мг	B
Сертралин	Антидепрессанты Код ATX: N06AB06	Таблетка (50 мг, 100 мг).	B
Амоксициллин	Бета-лактамные антибиотики – пенициллины Код ATX: J01CA04	Капсула 500 мг	A
Цефиксим	Цефалоспорины третьего поколения Код ATX: J01DD08	Таблетка 400 мг	A
Ципрофлоксацин	Противомикробные препараты Код ATX: J01MA02	Таблетка 250, 500 мг	A
Урсодезоксихолевая кислота	Препараты желчных кислот Код ATX: A05AA02	Капсулы 250, 300, 450 мг	B
Кальция карбонат, Холекальциферол (витамин Д3)	Препараты кальция в комбинации с витамином Д и/или другими препаратами Код ATX: A12AX	Таблетка: кальция карбонат 1250 мг, холекальциферол (витамин D3) 5 мкг (200 МЕ)	B
Алендронат	Бисфосфонаты Код ATX: M05BA04	Таблетка 10 мг, 70 мг	A
Ибандроновая кислота	Бисфосфонаты Код ATX: M05BA06	Таблетка 150 мг	A
Вакцина против гепатита В	Противогепатитные вакцины. Вирус гепатита В - очищенный антиген Код ATX: J07BC01	Суспензия для инъекций, 10 мкг 0,5 мл/доза и 20 мкг 1,0 мл/доза	A
Иммуноглобулин человека против гепатита В	Иммуноглобулин человека против гепатита В Код ATX: J06BB04	Раствор для инъекций 200 МЕ/0,4 мл	A

3.5. Дальнейшее ведение [3-7].

Динамическое наблюдение за пациентами с хронической ВГВ-инфекцией и ХГВ представлено в Таблице 23.

Таблица 23. Динамическое наблюдение за пациентами с хронической ВГВ-инфекцией и ХГВ

Минимальный перечень исследований	Стадия заболевания	
	F0-F3	F4 / ЦП
Общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов	Каждые 6 месяцев	Каждые 3 месяца
Функциональные пробы печени (АЛТ, АСТ, билирубин, креатинин, альбумин, МНО, щелочная фосфатаза, ГГТП)	Каждые 6 месяцев	Каждые 3 месяца
АФП	Каждые 6 месяцев	Каждые 3 месяца
УЗИ органов брюшной полости	Каждые 6 месяцев	Каждые 3 месяца
ПЦР: HBV ДНК (качественный, количественный тест)	Каждые 6 месяцев	Каждые 3 месяца
anti-HDV	Каждые 6 месяцев	Каждые 6 месяцев
НЭ	Ежегодно	
ЭГДС		При отсутствии ВРВ пищевода, желудка при исходном исследовании – каждые 1-2 года (обязательно при показателях НЭ > 20 кПа и одновременном снижении количества тромбоцитов менее 150 000/мкл), при наличии варикозно расширенных вен пищевода, желудка – каждые 6-12 месяцев
Другие исследования		Исследования, проводимые при ЦП по показаниям

3.6. Профилактические мероприятия [3-7, 37, 38]:

- обязательная вакцинация против гепатита В всем новорожденным и декретированным группам (УД – А);
- ранняя вакцинация новорожденных от HBsAg-позитивных матерей вакциной против гепатита В и иммуноглобулином человека против гепатита В (HBIG) в соответствии с инструкциями зарегистрированных в РК препаратов (УД – А);
- использование барьерных контрацептивов (презервативов) при контактах HBsAg-позитивных лиц с сексуальными партнерами, не имеющими HBV-инфекции, постинфекционного либо поствакцинального иммунитета (УД – А);
- вакцинация сексуальных партнеров и членов семьи при отсутствии у них HBV-инфекции, постинфекционного либо поствакцинального иммунитета;

вакцинация против гепатита В является безопасной и эффективной, в том числе, во время беременности [3] (УД – В);

- использование индивидуальных средства гигиены (зубные щетки, бритвы и т.д.) (УД – В);
- вакцинация пациентов, находящихся на гемодиализе лиц других групп риска, против гепатита В с последующим контролем (УД – А).

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

4.1 Показания для плановой госпитализации:

- биопсия печени и установление диагноза;
- лечение осложнений ЦП (варикозного расширения вен пищевода и желудка, асцита, ГЦК и других);
- лечение сочетанных заболеваний (ВЗК и других);
- выполнение плановых эндоскопических и других малоинвазивных; вмешательств на желчевыводящих путях;
- плановая трансплантация печени.

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- фульминатное течение;
- реактивация гепатита В с тяжелым течением;
- суперинфекция острым гепатитом Д;
- угрожающие осложнения ЦП (кровотечения из ВРВП, гепаторенальный синдром, спонтанный бактериальный перитонит и другие);
- серьезные нежелательные явления противовирусной терапии;
- выполнение экстренных эндоскопических и других малоинвазивных вмешательств;
- экстренная трансплантация печени.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

Тактика обследования и лечения на стационарном уровне, в целом, соответствует амбулаторному уровню.

5.1 Немедикаментозное лечение: смотреть п. 3.3.

5.2 Медикаментозное лечение: смотреть п. 3.4.

Перечень основных лекарственных средств: смотреть п. 3.4.11. (таблица 21).

Перечень дополнительных лекарственных средств: представлен в таблице 24.

Таблица 24. Перечень дополнительных лекарственных средств на стационарном уровне

МНН	Фармакотерапевтическая группа	Дозировка	УД
Парацетамол	Анальгетики и антипиретики Код ATX: N02BE01	Таблетка 500 мг	A
Левотироксин	Препараты для лечения заболеваний щитовидной железы Код ATX: H03AA01	Таблетка 25 мкг, 50 мкг, 100 мкг	A
Тиамазол	Гормоны щитовидной и паратиroidальных желез, их аналоги и антагонисты (включая антитиреоидные средства) ATX: H03BB02	Таблетка 5 мг	A
Филграстим	Стимуляторы гемопоэза Код ATX: L03AA02	Раствор для инъекций 30 млн ЕД / 1 мл, 48 млн ЕД / 1,6 мл	B
Миртазапин	Антидепрессанты Код ATX: N06AX11	Таблетка 15, 30, 45 мг	B
Миансерин	Антидепрессанты Код ATX: N06AX03	Таблетка 30 мг	B
Сертралин	Антидепрессанты Код ATX: N06AB06	Таблетка (50 мг, 100 мг)	B
Амоксициллин	Бета-лактамные антибиотики – пенициллины Код ATX: J01CA04	Капсула 500 мг	A
Цефексим	Цефалоспорины третьего поколения Код ATX: J01DD08	Таблетка 400 мг	A
Ципрофлоксацин	Противомикробные препараты Код ATX: J01MA02	Таблетка 250, 500 мг, раствор для инъекций 2 мг/мл	A
Цефтриаксон	Противомикробные препараты Код ATX: J01DD04	Порошок 1 г для приготовления раствора для в/в и в/м введения	B
Левофлоксацин	Противомикробные препараты Код ATX: J01MA12	Таблетка 250 мг, 500 мг; раствор для инфузий 0.5% (500 мг/100 мл)	B
Урсодезоксихолевая кислота	Препараты желчных кислот Код ATX: A05AA02	Капсулы 250, 300, 450 мг	B
Кальция карбонат, Холекальциферол (витамин D3)	Препараты кальция в комбинации с витамином Д и/или другими препаратами Код ATX: A12AX	Таблетка: кальция карбонат 1250 мг, холекальциферол (витамин D3) 5 мкг (200 МЕ)	B
Алендронат	Бисфосфонаты Код ATX: M05BA04	Таблетка 10 мг, 70 мг	A
Ибандроновая кислота	Бисфосфонаты Код ATX: M05BA06	Таблетка 150 мг, Раствор для в/в введения	A

Золедроновая кислота	Бисфосфонаты Код ATХ: M05BA08	Концентрат для приготовления раствора для инфузий 5 мл	A
Вакцина против гепатита В	Противогепатитные вакцины. Вирус гепатита В - очищенный антиген Код ATХ: J07BC01	Суспензия для инъекций, 10 мкг 0,5 мл/доза и 20 мкг 1,0 мл/доза	A
Иммуноглобулин человека против гепатита В	Иммуноглобулин человека против гепатита В Код ATХ: J06BB04	Раствор для инъекций 200 МЕ/0,4 мл	A

5.3 Хирургическое вмешательство

Хирургическое лечение может потребоваться пациентам с ВГВ-ассоциированным ЦП, терминальным заболеванием печени, ГЦК, и включает эндоскопические и другие малоинвазивные манипуляции при осложнениях ЦП и ГЦК, а также транспланацию печени при наличии показаний согласно соответствующим протоколам диагностики и лечения.

5.4 Дальнейшее ведение: смотреть п. 3.5. (таблица 23)

5.5 Индикаторы эффективности лечения [3-7, 15, 18-20]:

- достижение устойчивого вирусологического ответа;
- достижение серологического ответа;
- достижение биохимического ответа;
- достижение гистологического ответа
- регрессия / замедление прогрессирования заболевания печени.

6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

6.1 Список разработчиков протокола:

- 1) Нерсесов Александр Витальевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии АО «Национальный медицинский университет», Председатель ОО «Казахская ассоциация по изучению печени», член EASL, AASLD, APASL;
- 2) Дүйсенова Амангуль Куандыковна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней с курсом дерматовенерологии АО «Национальный медицинский университет»;
- 3) Рахметова Венера Саметовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней №3 НАО «Медицинский университет Астана», Председатель ОО «Общество специалистов гастроэнтерологического и гепатологического профиля»;
- 4) Джумабаева Алмагуль Еркиновна – магистр общественного здравоохранения, ассистент кафедры гастроэнтерологии АО «Национальный медицинский университет», руководитель Республиканского координационного центра гастроэнтерологии и гепатологии АО «Научно-

исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней», заместитель Председателя ОО «Казахская ассоциация по изучению печени», член EASL;

5) Макалкина Лариса Геннадиевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии интернатуры НАО «Медицинский университет Астана».

6.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

6.3 Рецензенты:

1) Маевская Марина Викторовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» (Семеновский Университет) МЗ РФ, Вице-президент общероссийской общественной организации «Российское общество по изучению печени», Член EASL, Москва, Россия.

2) Кошерова Бахыт Нургалиевна – доктор медицинских наук, профессор, проректор по клинической работе и непрерывному профессиональному развитию НАО «Медицинский университет Караганды».

Пациентские сообщества:

1) Бирюков Сергей Анатольевич – Председатель ОФ/NGO AGEPC (ANTIHEPATITIS C).

6.4 Условия пересмотра протокола: через 5 лет после опубликования или при наличии новых методов диагностики и лечения с доказанной эффективностью.

6.5 Список использованной литературы:

1. Hepatology: A clinical textbook. The Editors Stefan Mauss, Thomas Berg, Jürgen Rockstroh, Christoph Sarrazin, Heiner Wedemeyer, 2018.
2. Nikolaos T Pyrsopoulos. Hepatitis B Clinical Presentation. Medscape Updated: Aug 01, 2018: <https://emedicine.medscape.com/article/177632-clinical>.
3. WHO Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. March 2015: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/154590/9789241549059_eng.pdf;jsessionid=A70F8FE6BA18BA6CCBEEF1812379AB37?sequence=1.
4. WGO Practice Guideline – Hepatitis B. Feb 2015 J. Feld, H.L.A. Janssen, Z. Abbas, A. Elewaut et al. <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/hepatitis-b/hepatitis-b-english>.
5. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. Journal of Hepatology 2017 vol. 67 j 370–398
6. Norah A. Terrault, Anna S.F. Lok, Brian J. McMahon, Kyong Mi Chang. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. Hepatology, 2018; VOL. 67, NO. 4: 1560-1599.

7. Tang LSY, Covert E, Wilson E, Kottilil S. Chronic Hepatitis B Infection: A Review. *JAMA*. 2018 May 1;319(17):1802-1813.
8. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018 Jul; 69(1):182-236.
9. Omata M, Cheng AL, Kokudo N, Kudo M, Lee JM et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatol Int*. 2017 Jul;11(4):317-370.
10. Nikolaos T. Pyrsopoulos K. Rajender Reddy. Extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis. *Cur Gastroenterol Reports*. Feb 2001, Vol 3, Issue 1:71–78.
11. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015 vol. 63 j 237–264.
12. WHO Guidelines on hepatitis B and C testing. Feb 2017: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254621/9789241549981-eng.pdf?sequence=1>.
13. Amini A, Varsaneux O, Kelly H, Tang W, Chen W et al. Diagnostic accuracy of tests to detect hepatitis B surface antigen: a systematic review of the literature and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2017 Nov 1;17(Suppl 1):698.
14. Joseph K. Lim, Steven L. Flamm, Siddharth Singh, Yngve T. Falck-Ytter. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Role of Elastography in the Evaluation of Liver Fibrosis. *Gastroenterology* May 2017; Vol. 152, Issue 6: 1536–1543.
15. Facciorusso A, Garcia Perdomo HA, Muscatiello N, Buccino RV, Wong VW, Singh S. Systematic review with meta-analysis: Change in liver stiffness during anti-viral therapy in patients with hepatitis B. *Dig Liver Dis*. 2018 Aug;50(8):787-794.
16. de Franchis R; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015 Sep;63(3):743-52.
17. Moctezuma Velázquez C, Abraldes JG. Non-invasive diagnosis of esophageal varices after Baveno VI. *Turk J Gastroenterol*. 2017 May;28(3):159-165.
18. Jinhong Chang, Fang Guo, Xuesen Zhao, Ju-Tao Guo. Therapeutic strategies for a functional cure of chronic hepatitis B virus infection. *Acta Pharm Sin B*. 2014 Aug; 4(4): 248–257.
19. Lena Allweiss, Maura Dandri. The Role of cccDNA in HBV Maintenance. *Viruses*. 2017 Jun; 9(6): 156.
20. Xing T, Xu H, Cao L, Ye M. HBeAg Seroconversion in HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B Patients Receiving Long-Term Nucleos(t)ide Analog Treatment: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS One*. 2017 Jan 20;12(1):e0169444.

21. Kennedy OJ, Roderick P, Buchanan R, Fallowfield JA et al. Coffee, including caffeinated and decaffeinated coffee, and the risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and dose-response meta-analysis. *BMJ Open*. 2017 May 9;7(5):e013739..
22. Cihan Yurdaydin, Fehmi Tabak. Diagnosis, management and treatment of hepatitis delta virus infection: Turkey 2017 Clinical Practice Guidelines S84 Panel Chairmen: *Turk J Gastroenterol* 2017; 28(Suppl 2): S84-S89.
23. Lutterkort GL, Wranke A, Hengst J, Yurdaydin C et al. Viral dominance patterns in chronic hepatitis delta determine early response to interferon alpha therapy. *J Viral Hepat*. 2018 Nov;25(11):1384-1394.
24. Heidrich B, Yurdaydin C, Kabaçam G, Ratsch BA et al. Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta. *Hepatology*. 2014 Jul;60(1):87-97.
25. Heiner Wedemeyer, Cihan Yurdaydin, Stefanie Ernst, Florin Alexandru Caruntu et al. 96 weeks of pegylated-Interferon- alpha-2 alpha plus tenofovir or placebo for the treatment of hepatitis delta: the HIDIT-2 study. *Hepatology* October 2013: 58(SI):222A-223A.
26. A. Nersesov, Zh. Kaibullayeva, A.Raissova et al. Some features of chronic hepatitis d in Kazakhstan. *The Liver Week* 2014, Jeju, Korea, P. 176.
27. Jiang XW, Ye JZ, Li YT, Li LJ. Hepatitis B reactivation in patients receiving direct-acting antiviral therapy or interferon-based therapy for hepatitis C: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2018 Jul 28;24(28):3181-3191.
28. Steven M. Fine. HIV/HBV Coinfection: Guideline and Commentary. *Medscape* Updated: August 20, 2014: <https://www.medscape.com/viewarticle/830053>.
29. Siemieniuk RA, Foroutan F, Mirza R, Mah Ming J et al. Antiretroviral therapy for pregnant women living with HIV or hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017 Sep 11;7(9):e019022.
30. Wu J, Yin F, Zhou X. Efficacy of nucleoside analogues for hepatitis B virus-related liver failure: A network meta-analysis. *Acta Pharm*. 2018 Mar 1;68(1):19-30.
31. Loomba R, Liang TJ. Hepatitis B reactivation associated with immune suppressive and biological modifier therapies: Current concepts, management strategies, and future directions. *Gastroenterology*, 2017 May; 152(6):1297-1309.
32. Jiang XW, Ye JZ, Li YT, Li LJ. Hepatitis B reactivation in patients receiving direct-acting antiviral therapy or interferon-based therapy for hepatitis C: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2018 Jul 28;24(28):3181-3191.

33. Su YC, Lin PC, Yu HC, Wu CC. Antiviral prophylaxis during chemotherapy or immunosuppressive drug therapy to prevent HBV reactivation in patients with resolved HBV infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018 Sep;74(9):1111-1119.
34. Wu YT, Li X, Liu ZL, Xu Z et al. Hepatitis B virus reactivation and antiviral prophylaxis during lung cancer chemotherapy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017 Jun 22;12(6):e0179680.
35. Ma X, Sun D, Li C, Ying J, Yan Y. Chronic hepatitis B virus infection and preterm labor(birth) in pregnant women-an updated systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2018 Jan;90(1):93-100.
36. Hyun MH, Lee YS, Kim JH, Je JH et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy and safety of tenofovir to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Jun;45(12):1493-1505.
37. Whitford K, Liu B, Micallef J, Yin JK, Macartney K et al. Long-term impact of infant immunization on hepatitis B prevalence: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ*. 2018 Jul 1;96(7):484-497.
38. Eke AC, Eleje GU, Eke UA, Xia Y et al. Hepatitis B immunoglobulin during pregnancy for prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Feb 11;2:CD008545.
39. Fabrizi F, Donato FM, Messa P. Association between hepatitis B virus and chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol*. 2017 Jan-Feb 2017;16(1):21-47.
40. Mulley WR, Le ST, Ives KE. Primary seroresponses to double-dose compared with standard-dose hepatitis B vaccination in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Jan 1;32(1):136-143.