

Хронический гепатит В

Диагностика и лечение хронического гепатита В у детей, подростков и взрослых

Июнь 2013 года

Клинические рекомендации NICE #165

guidance.nice.org.uk/cg165

Введение

Хронический гепатит В характеризуется сохранением поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) в крови или сыворотке в течение более 6 месяцев. У некоторых пациентов хронический гепатит В не активен и не представляет особой угрозы для здоровья, однако у других он может прогрессировать с развитием фиброза и цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Прогрессирование поражения печени ассоциируется с более высокими уровнями HBV DNA в крови. Если не проводится противовирусная терапия, то кумулятивная частота развития цирроза печени в течение 5 лет составляет от 8% до 20%. У пациентов с циррозом печени, не получающих лечение, имеется высокий риск декомпенсации заболевания печени. Пятилетняя выживаемость больных нелеченым декомпенсированным циррозом не превышает 15%. С учетом наличия HBeAg выделяют HBeAg-позитивный и HBeAg-негативный варианты хронического гепатита В. Наличие HBeAg обычно сопровождается более высокой частотой репликации вируса и, соответственно, повышенной инфекционностью.

Цель лечения хронического гепатита В - профилактика цирроза печени, ГЦК и печеночной недостаточности. В клинической практике для оценки прогрессирования заболевания и ответа на лечение используют суррогатные маркеры, включая нормализацию сывороточной активности аланиновой аминотрансферазы (АЛТ), снижение индекса воспаления в сочетании с уменьшением или отсутствием увеличения индекса фиброза при биопсии печени, снижение сывороточной концентрации HBV DNA до неопределяемого

уровня, элиминацию HBeAg и сероконверсию HBeAg с образованием антител к HBe (anti-HBe) и элиминацию и сероконверсию HBsAg.

Противовирусная терапия подавляет репликацию HBV и вызывает уменьшение воспалительных изменений и фиброза печени, снижая вероятность развития серьезного поражения печени. Помимо интерферона альфа для лечения хронического гепатита В сегодня применяют несколько аналогов нуклеоз(т)идов и пегилированный интерферон. Учитывая наличие эффективных и безопасных препаратов, необходимо понимать, какие пациенты нуждаются в неотложном лечении, в каком порядке следует назначать противовирусные препараты, обоснована ли комбинированная терапия, в каких случаях можно отложить противовирусную терапию.

В данных рекомендациях рассматриваются следующие вопросы:

- информация, необходимая пациентам с хроническим гепатитом В и их родственникам
- где следует обследовать детей, молодых людей и взрослых с хроническим гепатитом В
- оценка заболевания печени, включая применение неинвазивных методов и определение генотипа вируса
- показания к противовирусной терапии
- эффективность, безопасность и затратная эффективность современных противовирусных препаратов
- выбор препарата первой линии
- что делать при неэффективности лечения или развитии резистентности
- обоснована ли комбинированная терапия
- когда можно прекратить лечение
- ведение беременных и вскармливающих грудью женщин и профилактика вертикальной передачи вируса
- профилактика во время иммуносупрессивной терапии
- мониторинг ответа на лечение, тяжести фиброза и скрининг ГЦК

Для HBV DNA характерна высокая частота спонтанных мутаций. Лечение аналогами нуклеоз(т)идов сопровождается селекцией мутаций в гене полимеразы, которые определяют формирование резистентности или снижение

чувствительности к этим препаратам. Перед назначением аналогов нуклеоз(т)идов следует учитывать относительный риск развития резистентности, включая уровень перекрестной резистентности к различным препаратам.

На рис. 1 изображено естественное течение хронической HBV-инфекции. В фазу иммунной толерантности при HBeAg-положительном гепатите определяются высокий уровень репликации HBV, нормальная активность АЛТ и умеренные некрвоспалительные изменения в печени. Вирус вызывает минимальный иммунный ответ, поэтому спонтанная элиминация HBeAg обычно не происходит. Эту фазу чаще наблюдают у детей. Затем начинается фаза иммунного клиренса (иммунореактивная), когда иммунная система распознает и начинает уничтожать вирус. Уровни АЛТ, как правило, повышены или меняются, а риск развития фиброза печени выше. С этой фазы заболевание чаще начинается у людей, инфицированных HBV в зрелом возрасте. Она продолжается от нескольких недель до нескольких лет и завершается сероконверсией HBeAg. После элиминации HBeAg инфекция может перейти в фазу иммунного контроля, характеризующуюся очень низкими или неопределяемыми уровнями HBV DNA, нормальной активностью АЛТ и минимальным прогрессированием фиброза. Однако у некоторых людей возможно увеличение уровней HBV DNA несмотря на отсутствие HBeAg благодаря наличию вирионов, которые не экспрессируют HBeAg вследствие генетических мутаций. В таком случае возможны развитие активных некрвоспалительных изменений и прогрессирование фиброза.

Рис. 1. Естественное течение хронической HBV-инфекции.

За последнее десятилетие был достигнут значительный прогресс в лечении хронического гепатита В, однако оптимальные сроки начала противовирусной терапии продолжают дискутироваться. Хотя современные противовирусные препараты подавляют репликацию HBV, они не вызывают элиминацию вируса, что определяет необходимость в длительном (возможно, пожизненном) лечении.

Термины

Хронический гепатит В - персистенция HBsAg в течение по крайней мере 6 мес или более после острой инфекции, вызванной HBV.

HBV DNA - уровень HBV DNA, или вирусная нагрузка, - это показатель репликации вируса. Более высокие уровни HBV DNA обычно сопровождаются повышенным риском развития заболевания печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Уровни HBV DNA обычно снижаются в ответ на эффективную противовирусную терапию.

HBsAg (поверхностный антиген вируса гепатита В) - это вирусный белок, который определяется в крови при острой и хронической HBV-инфекции.

Сероконверсия HBsAg - появление антител к HBsAg. Указывает на клиренс HBsAg и разрешение хронической инфекции.

Антиген е вируса гепатита В (HBeAg) - показатель репликации вируса, хотя некоторые варианты формы вируса не экспрессируют HBeAg (см. *HBeAg-негативный хронический гепатит В* ниже). В зависимости от наличия HBeAg выделяют HBeAg-положительный и HBeAg-негативный хронический гепатит В.

HBeAg-негативный хронический гепатит В - форма гепатита, при котором инфицированные клетки не выделяют HBeAg. Человек может быть с самого начала заражен HBeAg-негативным вирусом, или мутации вируса формируются позднее после заражения HBeAg-положительным вирусом.

Сероконверсия HBeAg - появление антител к HBeAg у людей, инфицированных HBeAg-положительным вирусом. Сероконверсия указывает на переход инфекции в неактивное носительство HBV (клиренс HBeAg, наличие anti-HBe, HBV DNA не определяется или ниже 2000 МЕ/мл). После сероконверсии у большинства людей отмечается неактивное носительство HBV (фаза иммунного контроля; см. рис. 1). Однако увеличение уровня HBV DNA и рецидив гепатита после сероконверсии указывают на появление HBeAg-негативного штамма вируса (фаза избегания иммунного ответа; см. рис. 1).

Приоритетные рекомендации

Ниже приведены рекомендации, которые необходимо выполнять в приоритетном порядке.

Обследование

В общей клинической практике взрослым пациентам, у которых определяется HBsAg, следует проводить следующие тесты:

- HBeAg/anti-HBe
- уровень HBV DNA
- IgM антитела к core антигену HBV (anti-HBc IgM)
- антитела к вирусу гепатита С (anti-HCV)
- антитела к вирусу гепатита дельта (anti-HDV)
- антитела к ВИЧ
- IgG антитела к вирусу гепатита А (anti-HAV)
- дополнительные лабораторные тесты, включая АЛТ, АСТ, гамма-глутамилтранспептидазу (ГГТ), сывороточные уровни альбумина, общего билирубина, глобулинов, развернутый анализ крови и протромбиновое время
- ультразвуковое исследование печени и уровень альфа-фетопротеина для исключения ГЦК.

Последовательность назначения противовирусных препаратов больным HBeAg-положительным гепатитом В и компенсированным заболеванием печени

- Терапия первой линии у взрослых больных HBeAg-положительным хроническим гепатитом В и компенсированным заболеванием печени - 48-недельный курс лечения пэгинтерфероном альфа-2а¹.
- Если терапия пэгинтерфероном альфа-2а не приводит к сероконверсии HBeAg, или развивается рецидив (реверсия HBeAg, т.е. его повторное появление после сероконверсии), то в качестве препарата второй линии рекомендуется применение тенофовира дизопроксила.
- Если пациент не переносит тенофовир дизопроксил или имеются противопоказания к его назначению, то в качестве альтернативного препарата можно назначить энтекавир.

Последовательность назначения противовирусных препаратов больным HBeAg-негативным гепатитом В и компенсированным заболеванием печени

- Терапия первой линии у взрослых больных HBeAg-негативным хроническим гепатитом В и компенсированным заболеванием печени - 48-недельный курс лечения пэгинтерфероном альфа-2а¹.

- Если после лечения пэгинтерфероном альфа-2а определяется HBV DNA, то в качестве препаратов второй линии рекомендуется применение энтекавира или тенофовира дизопроксила.

Беременные и женщины, вскармливающие грудью

- Если уровень HBV DNA в третьем триместре беременности превышает 10^7 МЕ/мл, то для профилактики заражения ребенка рекомендуется применение тенофовира дизопроксила².

Профилактика во время иммуносупрессивной терапии

- Если у пациента определяется HBsAg, а концентрация HBV DNA превышает 2000 МЕ/мл, рекомендуется профилактика энтекавиром или тенофовира дизопроксилем³.
 - Профилактику начинают до иммуносупрессивной терапии и продолжают в течение по крайней мере 6 мес после сероконверсии HBeAg и снижения концентрации HBV DNA до неопределяемого уровня.
- Если у пациента определяется HBsAg, а концентрация HBV DNA составляет менее 2000 МЕ/мл, показана следующая профилактика:
 - ламивудин³, если предполагаемая длительность иммуносупрессивной терапии составляет менее 6 мес
 - во время терапии ламивудином следует ежемесячно контролировать HBV DNA; если она продолжает определяться через 3 месяца, то ламивудин заменяют на тенофовир дизопроксил.
 - энтекавир или тенофовир дизопроксил³, если предполагаемая длительность иммуносупрессивной терапии превышает 6 месяцев
 - профилактику следует начать до иммуносупрессивной терапии и продолжать в течение по крайней мере 6 месяцев после ее завершения

¹ Во время беременности не следует применять пэгинтерферон альфа-2а за исключением тех случаев, которая потенциальная польза перевешивает риск. Женщины репродуктивного возраста во время терапии должны пользоваться эффективными методами контрацепции.

² На момент публикации (июнь 2013 года) тенофовир дизопроксил не был зарегистрирован в Великобритании по указанному показанию.

³ На момент публикации (июнь 2013 года) энтекавир, ламивудин и тенофовир дизопроксил не были зарегистрированы в Великобритании по указанному показанию.

1 Рекомендации

Предлагаемые рекомендации были подготовлены на основании результатов клинических исследований. К детям и подросткам отнесены люди в возрасте до 18 лет.

1.1 Информация для пациентов

1.1.1 Перед оценкой целесообразности противовирусной терапии пациентам с хроническим гепатитом В и их родственникам следует предоставить следующую информацию:

- естественное течение хронического гепатита В, включая стадии болезни и отдаленный прогноз
- образ жизни, включая употребление алкоголя, диету и массу тела
- планирование семьи
- наблюдение
- пути передачи HBV
- польза противовирусной терапии, включая снижение риска развития серьезного заболевания печени и смерти и передачи вируса другим людям
- возможные методы лечения и противопоказания к их применению, включая пэгинтерферон альфа-2а и аналоги нуклеоз(т)идов
- цели лечения в ближайшем и отдаленном периодах
- причины неэффективности терапии, включая низкую приверженность, и альтернативные методы лечения
- риск нежелательных эффектов и формирования резистентности.

1.1.2 Пациенту или его родственникам следует передать индивидуальный план лечения и длительного наблюдения.

1.1.3 Если планируется лечение пэгинтерфероном альфа-2а, то пациенту или его родственникам следует предоставить информацию о технике инъекций.

1.1.4 NICE подготовил рекомендации по обследованию пациентов с повышенным риском заражения вирусом гепатита В. Все врачи должны выполнять эти рекомендации (рекомендации NICE #43).

1.2 Обследование пациентов в общей практике

Взрослые пациенты, у которых определяется HBsAg

1.2.1 Взрослым пациентам, у которых определяется HBsAg, в общей практике следует провести следующие исследования:

- HBeAg/anti-HBe
- уровень HBV DNA
- IgM антитела к core антигену HBV (anti-HBc IgM)
- антитела к вирусу гепатита С (anti-HCV)
- антитела к вирусу гепатита дельта (anti-HDV)
- антитела к ВИЧ
- IgG антитела к вирусу гепатита А (anti-HAV)
- дополнительные лабораторные тесты, включая АЛТ, АСТ, гамма-глутамилтранспептидазу (ГГТ), сывороточные уровни альбумина, общий билирубин, глобулины, развернутый анализ крови и протромбиновое время
- ультразвуковое исследование печени и уровень альфа-фетопротеина для исключения ГЦК.

1.2.2 Всех взрослых HBsAg-положительных пациентов следует направлять на консультацию к гепатологу или инфекционисту, занимающемуся проблемами гепатологии.

1.2.3 В сопроводительных документах следует указать результаты выполненных тестов (см. рекомендацию 1.2.1).

Беременные женщины, у которых выявлен HBsAg при антенатальном скрининге

1.2.4 HBsAg-положительных беременных женщин следует направлять на консультацию к гепатологу или инфекционисту, занимающемуся проблемами гепатологии, в течение 6 недель после получения результатов теста, чтобы иметь возможность назначения терапии в третьем триместре (см. рекомендацию 1.5.39).

Взрослые с декомпенсированным заболеванием печени

1.2.5 В случае декомпенсации заболевания печени пациента следует немедленно направить на консультацию к гепатологу или инфекционисту, занимающемуся проблемами гепатологии. Симптомы декомпенсированного заболевания включают в себя асцит, энцефалопатию и желудочно-кишечное кровотечение.

HBsAg-позитивные дети и подростки

1.2.6 HBsAg-позитивным детям и подросткам следует провести следующие исследования:

- HBeAg/anti-HBe
- уровень HBV DNA
- anti-HBc IgM
- anti-HCV
- anti-HDV
- антитела к ВИЧ
- IgG anti-HAV
- дополнительные лабораторные тесты, включая АЛТ, АСТ, гамма-глутамилтранспептидазу (ГГТ), сывороточные уровни альбумина, общего билирубина, глобулинов, развернутый анализ крови и протромбиновое время
- ультразвуковое исследование печени и уровень альфа-фетопротеина для исключения ГЦК.

1.2.7 Всех HBsAg-позитивных детей и подростков следует направлять на консультацию к гепатологу или инфекционисту, занимающемуся проблемами гепатологии.

1.2.8 В сопроводительных документах следует указать результаты выполненных тестов (см. рекомендацию 1.2.6).

1.3 Обследование пациентов в специализированном учреждении

Взрослые с хроническим гепатитом В

Детальные рекомендации по противовирусной терапии приведены в разделах 1.5.3-1.5.7.

1.3.1 Врачи, которые направляют пациентов на неинвазивные исследования, предназначенные для оценки состояния печени, должны уметь интерпретировать их результаты и знать факторы, влияющие на упругость ткани печени (например, стеатоз при ожирении или злоупотреблении алкоголем).

1.3.2 Пациента следует информировать о точности и ограничениях различных методов, а также возможном риске, связанном с проведением исследования.

1.3.3 У пациентов, которые направлены на консультацию впервые, обследование следует начинать с эластографии.

1.3.4 Если показатель упругости печени составляет 11 кПА или более⁴, то противовирусная терапия может быть назначена без биопсии печени в соответствии с рекомендацией 1.5.6.

1.3.5 Если показатель упругости печени составляет от 6 до 10 кПА⁵, то для оценки степени фиброза рекомендуется проведение биопсии печени. Противовирусная терапия проводится в соответствии с рекомендациями 1.5.3-1.5.7.

1.3.6 Если показатель упругости печени составляет менее 6 кПА, то биопсия печени показана пациентам в возрасте до 30 лет, у которых уровень HBV DNA превышает 2000 МЕ/мл и повышена активность АЛТ (≥ 30 МЕ/мл у мужчин и ≥ 19 МЕ/мл у женщин) при двух измерениях подряд с интервалом 3 мес.⁶ Противовирусную терапию проводят в соответствии с рекомендациями 1.5.3-1.5.7.

1.3.7 Биопсия печени не рекомендуется взрослым пациентам, у которых показатель упругости печени составляет менее 6 кПА, активность АЛТ нормальная (менее 30 МЕ/мл у мужчин и менее 19 МЕ/мл у женщин), уровень HBV DNA составляет менее 2000 МЕ/мл, так как в таких случаях выраженные изменения печени отсутствуют, а противовирусная терапия не требуется (см. рекомендации 1.5.3-1.5.7)⁶.

1.3.8 Если противовирусная терапия не проводится, рекомендуется ежегодно проводить эластографию.

Дети и подростки с хроническим гепатитом В

1.3.9 С подростком и его родителями следует обсудить точность, ограничения и осложнения биопсии печени, которую проводят для решения вопроса о противовирусной терапии.

1.3.10 Проведение биопсии печени для оценки ее состояния и необходимости в противовирусной терапии у детей и подростков возможно, если уровень HBV

DNA превышает 2000 МЕ/мл и повышена активность АЛТ (≥ 30 МЕ/мл у мальчиков и ≥ 19 МЕ/мл у девочек) при двух измерениях подряд с интервалом 2 месяца. Маленьким детям биопсию проводят под общей анестезией.

1.4 Определение генотипа вируса

1.4.1 Для выбора стартовой терапии у больных хроническим гепатитом В определение генотипа вируса не требуется.

1.5 Противовирусная терапия

Взрослые с хроническим гепатитом В

Рекомендации 1.5.8-1.5.12 подготовлены на основании анализа различных методов лечения хронического гепатита В, проведенного NICE, а рекомендации 1.5.13-1.5.15 - на основании анализа рекомендаций NICE #96⁷. На основании имеющихся научных данных были предложены рекомендации по последовательности назначения противовирусных препаратов и комбинированной терапии (см. рекомендации 1.5.16-1.5.28). Рекомендации 1.5.8-1.5.43 не распространяются на пациентов, которые инфицированы также вирусами гепатита С, D или ВИЧ.

1.5.1 Перед началом лечения с пациентом следует обсудить возможные методы терапии, нежелательные эффекты и отдаленный прогноз.

1.5.2 Перед началом лечения следует повторно оценить риск заражения ВИЧ и при необходимости провести соответствующее исследование.

1.5.3 Противовирусная терапия рекомендуется взрослым пациентам в возрасте 30 лет и старше, у которых уровень HBV DNA превышает 2000 МЕ/мл и повышена активность АЛТ (≥ 30 МЕ/мл у мужчин и ≥ 19 МЕ/мл у женщин) при двух измерениях подряд с интервалом 3 месяца.

1.5.4 Противовирусная терапия показана взрослым пациентам в возрасте до 30 лет, у которых уровень HBV DNA превышает 2000 МЕ/мл и повышена активность АЛТ (≥ 30 МЕ/мл у мужчин и ≥ 19 МЕ/мл у женщин) при двух измерениях подряд с интервалом 3 месяца, если имеются признаки некрвоспалительных изменений или фиброза при биопсии печени или показатель упругости печени превышает 6 кПа.

1.5.5 Противовирусная терапия показана взрослым пациентам, у которых уровень HBV DNA превышает 20000 МЕ/мл и повышена активность АЛТ (≥ 30 МЕ/мл у мужчин и ≥ 19 МЕ/мл у женщин) при двух измерениях подряд с интервалом 3 месяца, независимо от возраста и тяжести поражения печени.

1.5.6 Противовирусная терапия показана взрослым больным циррозом печени, у которых определяется HBV DNA, независимо от наличия HBeAg и уровней HBV DNA и АЛТ.

1.5.7 Противовирусная терапия возможна у взрослых пациентов, у которых уровень HBV DNA превышает 2000 МЕ/мл и имеются признаки некрвоспалительных изменений или фиброза при биопсии печени.

1.5.8 Лечение взрослых больных хроническим гепатитом В (HBeAg-положительным и HBeAg-негативным) рекомендуется начинать с пэгинтерферона альфа-2а [эта рекомендация основывается на результатах анализа клинических исследований адефовира дипивоксила и пэгинтерферона альфа-2а у больных хроническим гепатитом В (NICE #96)].

1.5.9 Энтекавир может применяться для лечения больных хроническим HBeAg-положительным или HBeAg-негативным гепатитом В, нуждающихся в противовирусной терапии [эта рекомендация основывается на результатах анализа клинических исследований энтекавира у больных хроническим гепатитом В (NICE #153).]

1.5.10 Тенофовир дизопроксил может применяться для лечения больных хроническим HBeAg-положительным или HBeAg-негативным гепатитом В, нуждающихся в противовирусной терапии [эта рекомендация основывается на результатах анализа клинических исследований тенофовира дизопроксила фумарата у больных хроническим гепатитом В (NICE #173).]

1.5.11 Телбивудин не рекомендуется применять для лечения хронического гепатита В [эта рекомендация основывается на результатах анализа клинических исследований телбивудина у больных хроническим гепатитом В (NICE #154)].

1.5.12 Пациенты, получающие телбивудин, могут продолжить терапию этим препаратом до тех пор, пока врач считает это целесообразным [эта

рекомендация основывается на результатах анализа клинических исследований телбивудина у больных хроническим гепатитом В (NICE #154)].

1.5.13 Адефовир дипивоксил не рекомендуется применять для лечения хронического гепатита В.

1.5.14 Пациентов, получающих адефовир дипивоксил, следует перевести на другую терапию, в частности тенофовир дизопроксил или энтекавир в зависимости от предыдущего опыта противовирусной терапии. Тенофовир дизопроксил следует назначать пациентам с резистентностью к ламивудину.

1.5.15 Противовирусную терапию должен начинать специалист, имеющий опыт лечения вирусного гепатита. Во время терапии пациент должен находиться под наблюдением специалиста, а также врача общей практики.

Последовательность назначения противовирусных препаратов взрослым больным HBeAg-положительным хроническим гепатитом В и компенсированным заболеванием печени

1.5.16 Терапия первой линии у взрослых больных HBeAg-положительным хроническим гепатитом В и компенсированным заболеванием печени - 48-недельный курс терапии пэгинтерфероном альфа-2а.⁸

1.5.17 Если через 24 недели уровень HBV DNA снижается менее чем на 2 log₁₀ МЕ/мл и/или уровень HBsAg превышает 20000 МЕ/мл, то целесообразно прекратить терапию пэгинтерфероном альфа-2а и начать терапию второй линии в соответствии с рекомендациями 1.5.18 и 1.5.19.

1.5.18 Если после терапии первой линии пэгинтерфероном альфа-2а не происходит сероконверсия HBeAg или развивается рецидив (реверсия HBeAg, т.е. повторное появление антигена после сероконверсии), то рекомендуется назначить тенофовир дизопроксил.

1.5.19 Если пациент не переносит тенофовир дизопроксил или имеются противопоказания к его применению, то в качестве альтернативного препарата второй линии следует назначить энтекавир.

1.5.20 Если через 48 недель после начала терапии тенофовира дизопроксилом определяется HBV DNA, то необходимо оценить приверженность к лечению и при необходимости повысить ее (клинические рекомендации NICE #76). Если

HBV DNA продолжает определяться через 96 недель, а резистентность к ламивудину в анамнезе отсутствует, то можно добавить этот препарат к тенофовира дизопроксилу. У пациентов с резистентностью к ламивудину к терапии тенофовира дизопроксилем добавляют энтекавир.

1.5.21 Через 12 месяцев после сероконверсии HBeAg у пациентов без цирроза печени возможно прекращение терапии аналогами нуклеоз(т)идов.

1.5.22 У пациентов с циррозом печени не следует прекращать терапию аналогами нуклеоз(т)идов через 12 месяцев после сероконверсии HBeAg.

Последовательность назначения противовирусных препаратов взрослым больным HBeAg-негативным хроническим гепатитом В и компенсированным заболеванием печени

1.5.23 Терапия первой линии у взрослых больных HBeAg-негативным хроническим гепатитом В и компенсированным заболеванием печени - 48-недельный курс терапии пэгинтерфероном альфа-2а.⁸

1.5.24 Если через 24 недели уровень HBV DNA снижается менее чем на 2 log₁₀ МЕ/мл, а уровень HBsAg не снижается, то следует отменить пэгинтерферон альфа-2а и начать терапию второй линии в соответствии с рекомендацией 1.5.25.

1.5.25 Если после терапии первой линии пэгинтерфероном альфа-2а определяется HBV DNA, то следует назначить энтекавир или тенофовир дизопроксил.

1.5.26 Если через 48 недель продолжает определяться HBV DNA, то тенофовир дизопроксил может быть заменен на энтекавир или наоборот.

1.5.27 У пациентов без цирроза печени терапия аналогом нуклеоз(т)идов может быть прекращена через 12 месяцев после снижения концентрации HBV DNA до неопределяемого уровня и сероконверсии HBsAg.

1.5.28 У больных циррозом печени не следует прекращать терапию аналогом нуклеоз(т)идов в случае снижения концентрации HBV DNA до неопределяемого уровня и сероконверсии HBsAg.

Дети и подростки с хроническим гепатитом В и компенсированным заболеванием печени

1.5.29 Перед началом лечения с ребенком и его родителями следует обсудить возможные методы лечения, нежелательные эффекты терапии и отдаленный прогноз.

1.5.30 Перед началом лечения следует повторно оценить риск заражения ВИЧ и при необходимости провести повторное исследование.

1.5.31 Противовирусная терапия обоснована при наличии выраженного фиброза (индекс по шкале METAVIR \geq F2 или Ishak \geq 3) или повышения активности АЛТ (\geq 30 МЕ/мл у мужчин или \geq 19 МЕ/мл у женщин) при двух визитах подряд с интервалом 3 месяца.

1.5.32 У детей и подростков с хроническим гепатитом В и компенсированным заболеванием печени лечение может быть начато с 48-недельного курса терапии пэгинтерфероном альфа-2а.^{8,9}

1.5.33 Если через 24 недели уровень HBV DNA снижается менее чем на 2 log₁₀ МЕ/мл и/или уровень HBsAg превышает 20000 МЕ/мл, то целесообразно прекратить терапию пэгинтерфероном альфа-2а.

1.5.34 Если у детей и подростков после терапии первой линии продолжает определяться HBV DNA, то в качестве препаратов второй линии могут быть использованы аналоги нуклеоз(т)идов¹⁰.

Взрослые с декомпенсированным заболеванием печени

1.5.35 Пациенты с декомпенсированным заболеванием печени должны одновременно находиться под наблюдением в центре по трансплантации печени.

1.5.36 Больным с хроническим гепатитом С и декомпенсированным заболеванием печени не следует назначать пэгинтерферон альфа-2а.

1.5.37 При отсутствии резистентности к ламивудину в анамнезе у больных с декомпенсированным заболеванием печени в качестве препарата первой линии применяют энтекавир, а при наличии резистентности к ламивудину - тенофовир дизопроксил. У пациентов с нарушенной функцией почек дозу тенофовира дизопроксила следует снизить в соответствии с инструкцией по применению.

Беременные и женщины, вскармливающие грудью

1.5.38 С беременной женщиной необходимо обсудить пользу противовирусной терапии и риск приема противовирусных препаратов для самой пациентки и ее ребенка.

1.5.39 Если уровень HBV DNA превышает 10^7 МЕ/мл, то в третьем триместре беременности рекомендуется применение тенофовира дизопроксила для снижения риска заражения HBV ребенка.¹¹

1.5.40 Для диагностики постнатальной активации HBV-инфекции у женщин следует измерить уровень HBV DNA через 2 месяца после начала терапии тенофовира дизопроксилем и ежемесячно контролировать активность АЛТ.

1.5.41 Через 4-12 недель после родов целесообразно отменить тенофовир дизопроксил, если у пациентки отсутствуют показания к длительной противовирусной терапии (см. рекомендации 1.5.4-1.5.8).

1.5.42 Новорожденным следует проводить активную и пассивную иммунизацию против гепатита В в соответствии со следующими рекомендациями:

- Антенатальный скрининг гепатита В и программа иммунизация новорожденных.
- Иммунизация против инфекционных болезней.
- Гепатит В и С (рекомендации NICE #43)
- Уменьшение разницы охвата иммунизацией. Рекомендации NICE #21 (2009).

1.5.43 Женщин следует информировать о том, что угроза передачи HBV ребенку во время кормления грудью отсутствует, если выполнены рекомендации по иммунизации против гепатита В. Во время кормления грудью женщины могут продолжить противовирусную терапию.

Взрослые с коинфекцией, вызванной вирусом гепатита С

1.5.44 Взрослым с коинфекцией, вызванной вирусами гепатита В и С, рекомендуется терапия пэгинтерфероном альфа и рибавирином.⁸

Взрослые с коинфекцией, вызванной вирусом гепатита D

1.5.45 Пациентам с хроническим гепатитом В, инфицированным вирусом гепатита дельта, при наличии выраженного фиброза (индекс по шкале

МЕТАВИР \geq F2 или по шкале Ishak \geq 3) рекомендуется 48-недельная терапия пэгинтерфероном альфа-2а.⁸

1.5.46 Если через 6-12 месяцев после начала лечения не снижается уровень HDV RNA, рекомендуется прекратить терапию пэгинтерфероном альфа-2а. В противном случае целесообразно продолжить терапию и ежегодно оценивать ответ на нее.

1.5.47 После сероконверсии HBsAg терапию следует прекратить.

Профилактика во время иммуносупрессивной терапии

1.5.48 У HBsAg- и/или anti-HBc-положительных пациентов перед началом иммуносупрессивной терапии по поводу аутоиммунных или атопических заболеваний, химиотерапии, трансплантации костного мозга или солидных органов следует провести следующие тесты:

- anti-HBs
- определение уровня HBV DNA в плазме или сыворотке
- АЛТ.

1.5.49 Пациентам, у которых определяется HBsAg, а уровень HBV DNA превышает 2000 МЕ/мл, рекомендуется профилактика энтекавиром или тенофовира дизопроксилем.¹² Целесообразно начать профилактику до иммуносупрессивной терапии и продолжать в течение по крайней мере 6 месяцев после сероконверсии HBeAg и снижения концентрации HBV DNA до неопределяемого уровня.

1.5.50 Пациентам, у которых определяется HBsAg, а уровень HBV DNA составляет менее 2000 МЕ/мл, следует предложить профилактику. Если предполагаемая длительность иммуносупрессивной терапии составляет менее 6 месяцев, можно назначить ламивудин.¹² При лечении ламивудином следует ежемесячно контролировать HBV DNA. Если она продолжает определяться через 3 месяца, ламивудин следует заменить на тенофовир дизопроксил. Если иммуносупрессивную терапию планируется продолжать в течение более 6 месяцев, могут быть использованы энтекавир или тенофовир дизопроксил.¹² Профилактику начинают до иммуносупрессивной терапии и продолжают в течение минимум 6 месяцев после ее прекращения.

1.5.51 HBsAg-негативные и anti-HBc позитивные (независимо от наличия anti-HBs) пациенты, начинающие лечение ритуксимабом или другими препаратами, подавляющими В-лимфоциты:

- рекомендуется профилактика ламивудином¹²
- профилактику начинают до иммуносупрессивной терапии и продолжают в течение минимум 6 месяцев после ее прекращения.

1.5.52 HBsAg-негативные, anti-HBc-позитивные и anti-HBs-негативные пациенты, которые не получают ритуксимаб или другие препараты, подавляющие В-лимфоциты:

- следует ежемесячно контролировать HBV DNA и рекомендовать профилактику, если она начинается определяться
- применение ламивудина¹² возможно, если уровень HBV DNA составляет менее 2000 МЕ/мл, а предполагаемая длительность иммуносупрессивной терапии не превышает 6 месяцев; если HBV DNA продолжает определяться через 6 месяцев, ламивудин заменять на тенофовир дизопроксил
- энтекавир или тенофовир дизопроксил¹² рекомендуется назначать пациентам, у которых уровень HBV DNA превышает 2000 МЕ/мл и предполагаемая длительность иммуносупрессивной терапии составляет более 6 месяцев
- противовирусную терапию продолжают в течение по крайней мере 6 месяцев после прекращения иммуносупрессивной терапии.

1.5.53 Профилактика не показана HBsAg-негативным и anti-HBc и anti-HBs позитивным пациентам, которые не получают ритуксимаб и другие препараты, подавляющие В-лимфоциты.

1.6 Наблюдение

Пациенты, у которых отсутствуют показания к противовирусной терапии

Дополнительную информацию о прогрессировании хронического гепатита В см. во введении (рис. 1).

HBsAg-позитивные взрослые в фазу иммунной толерантности и иммунного клиренса

1.6.1 В фазу иммунной толерантности (активная репликация вируса и нормальная активность АЛТ [менее 30 МЕ/мл у мужчин и менее 19 МЕ/мл у женщин]) у пациентов с HBeAg-позитивным гепатитом В уровни АЛТ следует определять каждые 24 недели.

1.6.2 В случае повышения активности АЛТ уровни печеночных ферментов следует определять каждые 12 недель по крайней мере 3 раза подряд.

Взрослые с неактивным хроническим гепатитом В (фаза иммунного контроля)

1.6.3 У взрослых с неактивной HBV-инфекцией (отрицательный HBeAg при двух тестах подряд, нормальная активность АЛТ [менее 30 МЕ/мл у мужчин и менее 19 МЕ/мл у женщин] и уровень HBV DNA менее 2000 МЕ/мл) рекомендуется каждые 48 недель контролировать уровни АЛТ и HBV DNA.

- У пациентов с циррозом печени, у которых не определяется HBV DNA, возможно более частое наблюдение (например, каждые 12-24 недели).

Дети и подростки

1.6.4 У HBeAg-позитивных детей и подростков с нормальной активностью АЛТ (менее 30 МЕ/мл у мальчиков и менее 19 МЕ/мл у девочек) при отсутствии признаков выраженного фиброза (индекс по шкале METAVIR < F2 или по шкале Ishak < 3) рекомендуется определять уровень АЛТ каждые 24 недели.

1.6.5 HBeAg-негативных детей и подростков с нормальной активностью АЛТ (менее 30 МЕ/мл у мальчиков и менее 19 МЕ/мл у девочек), у которых отсутствуют признаки выраженного фиброза (индекс по шкале METAVIR < F2 или по шкале Ishak < 3), а уровень HBV DNA составляет менее 2000 МЕ/мл, необходимо обследовать ежегодно.

1.6.6 HBeAg-негативных детей и подростков с повышенной активностью АЛТ (≥ 30 МЕ/мл у мальчиков и ≥ 19 МЕ/мл у девочек) и уровнем HBV DNA более 2000 МЕ/мл следует обследовать каждые 12 недель.

Дети, подростки и взрослые, у которых после противовирусной терапии происходит сероконверсия HBeAg или HBsAg

1.6.7 В случае сероконверсии HBeAg после противовирусной терапии рекомендуется контролировать уровни HBeAg, anti-HBe, HBV DNA и

показатели функции печени через 4, 12 и 24 недели после сероконверсии, а затем каждые 6 месяцев.

1.6.8 В случае сероконверсии HBsAg после противовирусной терапии необходимо ежегодно определять HBsAg и anti-HBs; наблюдение прекращают, если anti-HBs определяются при двух тестах подряд.

Наблюдение во время противовирусной терапии

Дети, подростки и взрослые, получающие пэгинтерферон альфа-2а

1.6.9 В течение первого месяца после начала приема пэгинтерферона альфа-2а¹⁰ необходимо еженедельно проверять технику выполнения инъекций и контролировать нежелательные эффекты.

1.6.10 Перед началом лечения и через 2, 4, 12, 24, 36 и 48 недель после начала терапии пэгинтерфероном альфа-2а следует определять показатели общего анализа крови, функции печени (включая билирубин, альбумин и АЛТ) почек (включая мочевины и электролиты) и щитовидной железы (у детей - также массу тела и рост), чтобы своевременно выявить нежелательные эффекты.¹⁰

1.6.11 Перед началом лечения и через 12, 24 и 48 недель терапии пэгинтерфероном альфа-2а следует определить уровни HBV DNA и HBsAg и наличие HBeAg, чтобы оценить ответ на лечение.¹⁰

Дети, подростки и взрослые с компенсированным заболеванием печени, получающие энтекавир или ламивудин

1.6.12 У больных компенсированным заболеванием печени перед началом лечения, через 4 недели после начала терапии энтекавиром или ламивудином, а затем каждые 3 месяца следует контролировать показатели общего анализа крови, функции печени (включая билирубин, альбумин и АЛТ) и почек (включая уровни мочевины и электролитов), чтобы выявить нежелательные эффекты.¹⁰

1.6.13 Перед началом лечения и через 12, 24 и 48 недель после начала терапии энтекавиром или ламивудином, а затем каждые 6 месяцев следует контролировать уровни HBV DNA и HBsAg и статус HBeAg, чтобы оценить ответ на лечение и приверженность к приему препаратов.¹⁰

1.6.14 У пациентов с HBeAg-негативным гепатитом, которые принимали ламивудин в течение 5 лет и более, следует контролировать уровни HBV DNA каждые 12 недель.¹⁰

Дети, подростки и взрослые с компенсированным заболеванием печени, получающие тенофовир дизопроксил

1.6.15 У пациентов с компенсированным заболеванием печени перед началом приема тенофовира дизопроксила, через 4 недели после начала лечения, а затем каждые 3 месяца следует контролировать показатели общего анализа крови, функции печени (включая билирубин, альбумин и АЛТ), почек (включая уровни мочевины и электролитов и коэффициент белок/креатинин мочи) и уровни фосфатов, чтобы выявить нежелательные эффекты.¹⁰

1.6.16 Перед началом приема тенофовира дизопроксила, через 12, 24 и 48 недель терапии, а затем каждые 6 месяцев следует контролировать уровни HBV DNA и HBsAg и статус HBeAg, чтобы оценить ответ на лечение и приверженность к приему препарата.¹⁰

Дети, молодые люди и взрослые с декомпенсированным заболеванием печени, получающие энтекавир или ламивудин

1.6.17 У пациентов с декомпенсированным заболеванием печени перед началом приема энтекавира или ламивудина и еженедельно во время терапии следует контролировать показатели общего анализа крови, функции печени (включая билирубин, альбумин и АЛТ), функции почек (включая уровни мочевины и электролитов и коэффициент белок/креатинин мочи), свертывание крови, уровни HBV DNA и статус HBeAg, чтобы оценить ответ на лечение и выявить нежелательные эффекты. Если признаки декомпенсации отсутствуют, то целесообразно выполнять рекомендации по наблюдению за детьми, подростками и взрослыми с компенсированным заболеванием печени, получающими энтекавир или ламивудин.¹⁰

Дети, подростки и взрослые с декомпенсированным заболеванием печени, получающие тенофовир дизопроксил

1.6.18 У пациентов с декомпенсированным заболеванием печени перед началом приема тенофовира дизопроксила и еженедельно во время терапии следует контролировать показатели общего анализа крови, функции печени

(включая билирубин, альбумин и АЛТ), функции почек (включая уровни мочевины и электролитов и коэффициент белок/креатинин мочи), уровни фосфатов, свертывание крови, уровни HBV DNA и статус HBeAg, чтобы оценить ответ на лечение и выявить нежелательные эффекты. Если признаки декомпенсации отсутствуют, то целесообразно выполнять рекомендации по наблюдению за детьми, подростками и взрослыми с компенсированным заболеванием печени, получающими тенофовир дизопроксил.¹⁰

1.7 Скрининг гепатоцеллюлярной карциномы у взрослых с хроническим гепатитом В

1.7.1 Для исключения ГЦК у больных с выраженным фиброзом (индекс по шкале METAVIR \geq F2 или по шкале Ishak \geq 3) и циррозом необходимо каждые 6 месяцев проводить ультразвуковое исследование печени и определять уровень альфа-фетопротеина.

1.7.2 При отсутствии выраженного фиброза или цирроза (индекс по шкале METAVIR $<$ F2 или по шкале Ishak $<$ 3) скрининг ГЦК каждые 6 месяцев обоснован у пациентов в возрасте старше 40 лет с отягощенным семейным анамнезом по ГЦК и уровнем HBV DNA \geq 20000 МЕ/мл.

1.7.3 Скрининг ГЦК не рекомендуется пациентам в возрасте до 40 лет, у которых отсутствуют признаки выраженного фиброза или цирроза печени (индекс по шкале METAVIR $<$ F2 или по шкале Ishak $<$ 3), а уровень HBV DNA составляет менее 20000 МЕ/мл.

[4] У взрослых с показателем упругости печени при эластографии \geq 11 кПа имеется очень высокая вероятность цирроза печени, для подтверждения которого биопсия печени не требуется.

[5] Показатель упругости печени от 6 до 10 кПа не позволяет точно предсказать степень фиброза, для оценки которой в некоторых случаях может быть использована биопсия печени.

[6] Если показатель упругости печени составляет менее 6 кПа, то вероятность наличия выраженного фиброза низкая.

[7] Адефовир дипивоксил и пэгинтерферон альфа-2а в лечении хронического гепатита В (NICE #96), Энтекавир в лечении хронического гепатита В (NICE #153), Телбивудин в лечении хронического гепатита В (NICE #154) и Тенофовир дизопроксил фумарат в лечении гепатита В (NICE #173).

[8] Во время беременности не следует применять пэгинтерферон альфа-2а за исключением тех случаев, когда возможная польза перевешивает риск. Женщины репродуктивного возраста во время терапии должны пользоваться эффективными методами контрацепции.

[9] На момент публикации (июнь 2013 года) в Великобритании пэгинтерферон альфа-2а не был зарегистрирован у детей по этому показанию.

[10] На момент публикации (июнь 2013 года) в Великобритании пэгинтерферон альфа-2а и энтекавир не были зарегистрированы у детей по по этому показанию, а тенофовир не был зарегистрирован у детей в возрасте до 12 лет по этому показанию.

[11] На момент публикации (июнь 2013 года) тенофовир дизопроксил не был зарегистрирован в Великобритании по этому показанию.

[12] На момент публикации (июнь 2013 года) энтекавир, ламивудин и тенофовир дизопроксил не была зарегистрированы в Великобритании по этому показанию.

2 Рекомендации по дальнейшим исследованиям

На основании анализа имеющихся данных эксперты группы по разработке рекомендаций определили следующие направления дальнейших исследований с целью улучшения результатов лечения пациентов.

2.1 Прекращение противовирусной терапии у больных HBeAg-негативным хроническим гепатитом В

Необходимо продолжение исследований для изучения практического значения и эффективности затрат на количественный анализ HBsAg при определении длительности терапии у больных HBeAg-негативным хроническим гепатитом В.

Почему это важно

У пациентов с HBeAg-позитивным гепатитом В сероконверсия HBeAg является предиктором устойчивого ответа на противовирусную терапию, поэтому в случае сероконверсии терапия может быть прекращена. Сходные критерии ответа на лечение у пациентов с HBeAg-негативным хроническим гепатитом В не установлены. При оценке целесообразности продолжения терапии у таких больных может иметь значение количественный анализ HBsAg. Определение пороговых уровней HBsAg, ассоциирующихся с устойчивым ответом после прекращения терапии у больных HBeAg-негативным гепатитом В, приведет к изменению современных стратегий лечения. Пациенты, в течение длительного времени получающих аналоги нуклеоз(т)идов, смогут прекратить терапию, когда они достигнут порогового уровня HBsAg. Необходимо дальнейшее изучение пороговых уровней HBsAg, чтобы установить, когда можно безопасно прекратить противовирусную терапию у больных HBeAg-негативным гепатитом В.

2.2 Уровни АЛТ у детей и подростков

Необходимо дальнейшее изучение вопроса о том, можно ли использовать нормальные значения активности АЛТ для взрослых (менее 30 МЕ/мл у мужчин и менее 19 МЕ/мл у женщин) для оценки целесообразности противовирусной терапии у детей и подростков.

Почему это важно

Последние исследования показали недостаточную информативность биохимических параметров в качестве критериев иммунной активности у детей и подростков с хроническим гепатитом В. Исследователи выявили истощение Т-клеток и даже HBV-специфический иммунный ответ у детей и подростков, у которых инфекция предположительно находилась в фазе иммунной толерантности. Эти данные необходимо подтвердить в более крупных исследованиях, чтобы установить, отражает ли верхняя граница нормы активности АЛТ для взрослых активность болезни у детей и подростков.

2.3 Безопасность длительной терапии тенофовира дизопроксилом у больных хроническим гепатитом В

Необходимо дальнейшее изучение безопасности длительной терапии тенофовира дизопроксилом, в том числе риска развития клинически значимой гипофосфатемии и костной токсичности, у больных хроническим гепатитом В. Следует оценить эффективность затрат на мониторинг уровней фосфатов и поражения костей у пациентов с хроническим гепатитом В, получающих тенофовир дизопроксил.

Почему это важно

Тенофовир дизопроксил рекомендуется применять для лечения пациентов с хроническим гепатитом В. Обычно его назначают на длительный срок. При лечении тенофовира дизопроксилом описана дисфункция почек, включая редкие случаи нарушения функции проксимальных почечных канальцев. Эти изменения, вероятно, связаны с длительной терапией, а механизм их развития плохо изучен. Нежелательные почечные эффекты, такие как гипофосфатемия, могут оказать влияние на архитектуру костей и привести к клиническим проблемам, в частности переломам костей. Мониторинг уровней фосфатов и поражения костной ткани может иметь значение для профилактики клинически значимых нарушений у больных хроническим гепатитом В, которые получают длительную терапию тенофовира дизопроксилом. Однако прежде чем давать рекомендации, необходимо подтвердить эффективность затрат на такое мониторинг и его клиническую пользу.

2.4 Профилактика у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию

Необходимо дальнейшее изучение риска реактивации HBV-инфекции, в том числе скрытой, на фоне длительного приема "легких" иммуносупрессивных препаратов для лечения аутоиммунных и аллергических заболеваний. Следует оценить эффективность затрат на рутинные тесты на HBV в этой популяции, включая определение HBV DNA для выявления скрытой HBV-инфекции, и целесообразность профилактического лечения аналогами нуклеоз(т)идов.

Почему это важно

Реактивация HBV может быть спонтанной или происходит во время иммуносупрессии. Трансплантация органов, химиотерапия и иммуносупрессивные препараты, используемые для лечения аутоиммунных заболеваний, - это основные причины реактивации HBV. Противовирусные препараты могут применяться для профилактики реактивации HBV у больных, получающих иммуносупрессивную терапию, однако оптимальные средства профилактики и ее длительность не установлены. Необходимы фармакоэкономические исследования для определения оптимальных стратегий оценки риска реактивации HBV. У пациентов со скрытой HBV-инфекцией (в том числе приехавших из регионов с высоким уровнем заболеваемости) может наблюдаться низкий риск реактивации инфекции. Следует провести проспективные исследования для оценки риска реактивации HBV у пациентов, получающих "легкие" иммуносупрессивные препараты или генно-инженерные биологические препараты для лечения аутоиммунных заболеваний, для установления предикторов реактивации вируса в этой популяции и для изучения эффективности различных стратегий применения существующих аналогов нуклеоз(т)идов.