

Рекомендации EASL по клинической практике по лечению инфекции вируса гепатита В

Европейская ассоциация по изучению печени*

Резюме

Обновленные клинические практические рекомендации EASL по лечению инфекции вируса гепатита В (HBV) содержат всеобъемлющие, основанные на фактических данных рекомендации по ее лечению. Охватывая десять тематических разделов, руководства рассматривают диагностику, цели лечения, показания к лечению, терапевтические варианты, наблюдение за гепатоцеллюлярной карциномой, ведение особых групп населения, профилактику реактивации HBV, уход после трансплантации, стратегии профилактики HBV и, наконец, рассматривают открытые вопросы и будущие направления исследований. Хронический HBV остается глобальной проблемой здравоохранения, с более чем 250 миллионами пораженных людей и значительной смертностью из-за цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. Эти руководства подчеркивают важность ранней диагностики, стратификации риска на основе вирусных и хозяйских факторов и индивидуальной противовирусной терапии. Внимание уделяется упрощенным алгоритмам, вакцинации и скринингу для поддержки глобальных целей по элиминации HBV. В руководствах также обсуждаются новые биомаркеры и развивающиеся определения функционального и частичного излечения. Разработанные на основе обзора литературы, экспертного консенсуса и процесса Дельфи, рекомендации направлены на то, чтобы предоставить поставщикам медицинских услуг различных специальностей практические инструменты для оптимизации лечения и результатов лечения ВГВ во всем мире.

© 2025 Европейская ассоциация по изучению печени. Опубликовано Elsevier BV Все права защищены, включая права на интеллектуальный анализ текста и данных, обучение ИИ и аналогичные технологии.

Введение

Инфекция вируса гепатита В (HBV) продолжает оставаться серьезной глобальной проблемой здравоохранения, поражая миллионы людей по всему миру. Хроническая инфекция HBV может привести к тяжелым заболеваниям печени, включая цирроз и гепатоцеллюлярную карциному (HCC), что приводит к существенной заболеваемости и смертности. Поскольку медицинское сообщество стремится улучшить управление этим сложным и развивающимся заболеванием, существует острая необходимость во всеобъемлющем и актуальном руководстве, которое касается диагностики, лечения и профилактики инфекции HBV.

Руководящие принципы клинической практики (CPG) Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) по HBV были разработаны в качестве практического ресурса для врачей, включая как врачей общей практики, так и специалистов, которые играют ключевую роль в уходе за лицами с инфекцией HBV. Целью настоящего руководства является предоставление медицинским работникам знаний и инструментов, необходимых для принятия обоснованных клинических решений, адаптированных к уникальным потребностям каждого пациента.

Руководство охватывает широкий спектр тем: от диагностики, оценки состояния пациента и показаний к лечению до вариантов противовирусной терапии, стратегий мониторинга, наблюдения за ГЦК, рекомендаций для особых групп населения, профилактики Реактивация вируса гепатита В (HBVr) и, наконец, профилактика вируса гепатита В

инфекции. В нем подчеркивается важность скрининга, регулярного последующего наблюдения, раннего вмешательства и персонализированного ухода для улучшения результатов лечения пациентов. Кроме того, в этом руководстве рассматривается насущная проблема, которая касается регионов с ограниченными ресурсами, таких как многие части Африки и Азии. Признавая проблемы, с которыми сталкиваются в этих регионах, где ресурсы здравоохранения могут быть скудными, в руководстве рассматриваются стратегии упрощения управления HBV при сохранении эффективности. Признавая различные ландшафты здравоохранения во всем мире, это руководство направлено на содействие улучшению управления инфекцией HBV в глобальном масштабе.

Методология и реализация

Разработка данного руководства проводилась на основе строгого и систематического подхода, основанного на стандартных операционных политиках EASL.1 Методология использовала комплексный и основанный на доказательствах процесс для обеспечения обоснованности, надежности и применимости рекомендаций, представленных в данном руководстве.

Формирование экспертной

комиссии Совет управляющих EASL сформировал экспертную комиссию, состоящую из гепатологов и специалистов по инфекционным заболеваниям.

* Автор-корреспондент. Адрес: Европейская ассоциация по изучению печени. Здание EASL – Дом гепатологии, 7 rue Daubin, CH 1203 Женева, Швейцария. Тел.: +41 (0) 22 807 03 60. Адрес электронной почты: easloffice@easloffice.eu

¹ Группа по разработке рекомендаций по клинической практике: председатель: Маркус Корнберг; секретарь председателя: Лиза Сандманн; члены группы: Ежи Ярошевич, Патрик Кеннеди, Пьетро Лампертико, Мод Лемуан, Сабела Ленс, Барбара Тестони, Грейс Лай-Хунг Вонг; представитель правления EASL: Франческо Паоло Руссо.

<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2025.03.018>



Члены комиссии были выбраны на основе их опыта, клинических данных опыт и вклад в область исследований вируса гепатита В и менеджмент. Комитет по этике EASL рассмотрел конфликты интерес членов комиссии. Комиссия CPG провела несколько видеоконференции и личные встречи. Процесс началось с определения основных тем и разработки ключевых вопросов в соответствии с форматом PICO (P - Пациент, Проблема или популяция; I - Вмешательство; C - Сравнение, Контроль или Компаратор; O - Результат).

Обзор литературы и синтез доказательств

Несистематический тщательный и исчерпывающий поиск литературы был проведен членами комиссии для выявления соответствующих исследований, систематические обзоры, метаанализы и клинические испытания, связанные с Инфекция HBV, ее диагностика и лечение. Литература считается актуальным по состоянию на февраль 2025 года. На момент написания, некоторые данные из текущих крупных исследований еще не были опубликованы в подробном виде, поэтому эксперты согласились включать в себя тезисы, представленные на международных встречах, как библиографические ссылки, но при этом соответствующим образом помечать их как нерецензируемые статьи.

Оценка доказательств

Качество доказательств оценивалось по шкале OCEBM. (Оксфордский центр доказательной медицины) (адаптировано из Уровни доказательности Оксфордского университета 2011 г. (таблица 1).

Рекомендации и заявления

Наши рекомендации были тщательно разработаны в ходе совместный процесс, который объединил результаты всестороннего поиска литературы (для оценки уровня доказательств), Мнение экспертов и процесс Дельфи. Каждая рекомендация была тщательно разработан с учетом нескольких ключевых факторов, включая уровень доказательств, клинический опыт, потенциальные преимущества, сопутствующие риски и предпочтения пациентов. Система классификации на основе OCEBM использовалась для оценки доказательств и, исходя из этого, для классификации рекомендаций по два разных уровня: сильный или слабый (таблица 2). При переводе

уровень доказательств в наших рекомендациях, следует ли повышать или понижать силу рекомендации относительно уровень доказательств был тщательно рассмотрен. Если бы были сильные расхождения между уровнем доказательств и сила рекомендации, они четко указаны в пояснительные комментарии. Эти рекомендации были подробно обсуждены нашей экспертной группой и единогласно одобрены перед тем, как представить его комиссии Дельфи для достижения консенсуса.

Важно отметить, что в нашем руководстве заявления и рекомендации различаются. Заявления предоставляют разъяснения, фактическая информация или комментарии по конкретным вопросам темы. Они включены в наш формальный процесс консенсуса и могут быть основаны либо на результатах исследования, либо на мнении экспертов.

Процесс Дельфи и достижение консенсуса

Достичь консенсуса среди всех членов экспертной группы по В соответствии с рекомендациями руководства использовался метод Дельфи. Этот метод включал несколько раундов анкетирования и углубленных обсуждений, которые позволили экспертам поделиться своими идеями, выразить мнения и оценить силу и качество рекомендации. Состав группы экспертов Delphi был тщательно отобранные, с учетом рекомендаций Национальные общества, Совет управляющих EASL и CPG панель. Окончательное утверждение Советом управляющих EASL принял во внимание экспертиза счетов, конфликт интересов, географическое представительство, и гендерный баланс. Особо следует отметить, что в состав группы вошли два представителя пациентов. Первоначально вопросы PICO были совместно с группой Delphi для достижения консенсуса по темам и получить предложения для потенциальных дополнений. Впоследствии, как только Группа CPG завершила разработку рекомендаций, они были Представлено группе Delphi для достижения консенсуса. Наше определение консенсуса был структурирован следующим образом: согласие менее 50% указали на то, что консенсуса достичь не удалось, что привело к пересмотр рекомендации и повторное представление в Delphi панель; согласие 50-75% обозначает слабый консенсус или большинство согласие и требуемая доработка рекомендации с возможность повторной отправки на рассмотрение комиссии Delphi; > 75-95% согласия указал на консенсус, который не требует полного переписывания рекомендация, но поощряется рассмотрение комментариев

Таблица 1. Уровень доказательности по данным Оксфордского центра доказательной медицины.

Уровень*	Критерии	Простая модель для высоких, средних и низких доказательств
1	Систематические обзоры (СО) (с однородностью) рандомизированных контролируемых исследований (РКИ)	Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке пользы и риска
2	РКИ или наблюдательные исследования с драматическими эффектами; SR исследования более низкого качества (т.е. нерандомизированные, ретроспективные)	
3	Нерандомизированное контролируемое когортное/последующее исследование/контроль часть рандомизированного исследования (систематический обзор, как правило, лучше чем индивидуальное исследование)	Дальнейшие исследования (если они будут проведены) вероятно окажут влияние на нашу уверенность в оценке выгоды и риска и может изменить оценку
4	Исследования серии случаев, исследования случай-контроль или исторически контролируемые исследования (систематический обзор, как правило, лучше индивидуального исследования)	
5	Экспертное мнение (рассуждение на основе механизмов)	Любая оценка эффекта неопределена.

*Уровень может быть понижен на основе качества исследования, неточности, косвенности (исследование не соответствует вопросам), из-за несоответствия между исследованиями или из-за того, что Абсолютный размер эффекта очень мал; уровень может быть повышен, если размер эффекта большой или очень большой.

Таблица 2. Степени рекомендации.

Оценка	Формулировка	Критерии
Сильный	Shall, следует, рекомендуется. Не следует, не следует, не рекомендуется.	Доказательства, последовательность исследований, соотношение риска и пользы, предпочтения пациентов, этические обязательства, осуществимость
Слабый или открытый	Можно, может, предполагается. Не может, не предлагается.	

улучшить рекомендацию; > 95% согласия продемонстрировали сильный консенсус и подразумевали, что никаких изменений не требовалось, хотя незначительные несущественные исправления все еще могли быть рассмотрены (таблица 3). Хотя консенсус был достигнут по всем рекомендациям после второго раунда Дельфи, комментарии группы были включены, и 25 рекомендаций были представлены на третий раунд Дельфи и две рекомендации на четвертый раунд Дельфи. Некоторые из рекомендаций, которые не достигли сильного консенсуса, отмечены звездочкой, с объяснением того, почему они не достигли сильного консенсуса, приведенным в таблице Приложения в конце рукописи.

Внешний обзор и проверка

По разделу «Профилактика инфекции HBV» перед окончательным процессом Дельфи были проведены консультации с двумя дополнительными внешними экспертами: Дитером Глебе (Гисен, Германия) и Томасом Ванволлегемом (Антверпен, Бельгия).

Окончательный проект руководства был подвергнут внешнему обзору группой дополнительных экспертов, что обеспечило разнообразие точек зрения и минимизировало предвзятость. Отзывы внешних рецензентов были включены в окончательную версию руководства. Окончательное руководство было одобрено Советом управляющих EASL.

Документирование и распространение

Руководство будет распространяться через различные платформы, включая медицинские журналы, онлайн-репозитории и профессиональные ассоциации. Основная аудитория — врачи различных специальностей, которые лечат пациентов, пораженных вирусом гепатита В, такие как гепатологи, гастроэнтерологи и специалисты по инфекционным заболеваниям. Кроме того, разделы по скринингу и профилактике особенно актуальны для врачей, которые сталкиваются с лицами, подверженными риску заражения вирусом гепатита В или вирусом гепатита В. Также будет доступна краткая версия руководства.

Регулярные обновления

Руководство будет периодически обновляться, чтобы соответствовать последним достижениям в области исследований и клинической практики вирусного гепатита В. Новые разработки будут тщательно оцениваться и при необходимости включаться в них посредством поправок, чтобы гарантировать, что руководство отражает самые последние научные данные и передовой опыт.

Целевая аудитория руководства Руководство в

первую очередь предназначено для специалистов в области гастроэнтерологии, гепатологии и инфекционных заболеваний, а также для врачей внутренних болезней и трансплантологов, которые ведут и лечат людей с инфекцией HBV. Кроме того, оно актуально для врачей первичной медико-санитарной помощи, которые играют ключевую роль в скрининге людей с факторами риска заражения HBV и введении вакцинации против гепатита В при необходимости.

Кроме того, рекомендации по профилактике HBV следующие:

Таблица 3. Достижение консенсуса.

Определение консенсуса	Согласие в %
Сильный консенсус	> 95%
Консенсус	> 75-95%
Большинство голосов	> 50-75%
Нет консенсуса	<50%

необходим всем врачам, назначающим иммуносупрессивную терапию (например, гематологам, онкологам, ревматологам, дерматологам и неврологам).

Актуальность темы

Эпидемиология

Инфекции HBV представляют собой значительное бремя как для отдельных лиц, так и для систем здравоохранения во всем мире. По оценкам, в 2022 году в мире произошло 1,2 миллиона новых случаев заражения HBV, в то время как 254 миллиона человек жили с хронической инфекцией HBV. Осложнения, связанные с гепатитом В, включая цирроз и ГЦК, привели к 1,08 миллиона случаев смерти.²

Распространенность хронической инфекции HBV демонстрирует значительную географическую вариацию, при этом самые высокие показатели зарегистрированы в странах Африки к югу от Сахары, Восточной Азии и на островах Тихого океана. В Европе наиболее затронутыми являются страны Восточной и Юго-Восточной Европы со средней распространенностью.

Тем не менее, заболеваемость и распространенность инфекции HBV в Европе продолжают меняться из-за таких факторов, как глобализация, миграция и перемещение беженцев.³ В регионах с высокой эндемичностью вертикальная передача от матери к ребенку во время родов или через тесный личный контакт вносит значительный вклад в распространенность инфекции HBV. Однако HBV может передаваться различными путями, включая перинатальную передачу, половой контакт, совместное использование зараженных игл или другого инъекционного оборудования и воздействие инфицированной крови.

Внедрение всеобщих программ вакцинации против вируса гепатита В оказало значительное влияние на эпидемиологию заболевания, особенно в странах, где широко распространена вакцинация. Вакцинация при рождении и в детстве доказала свою эффективность в снижении распространенности хронической инфекции вируса гепатита В и связанных с ней осложнений.

Экономическое и социальное бремя инфекции HBV является существенным, включая расходы, связанные с использованием здравоохранения, лечением и потерей производительности. Важно отметить, что модельное исследование Polaris Observatory Collaborators 2022 года показало, что только 36 миллионов из общего числа лиц с положительным поверхностным антигеном гепатита В (HBsAg) были диагностированы, и только 6,8 миллиона из предполагаемых 83,3 миллиона человек, имеющих право на лечение, получают лечение.⁴ Эти данные подчеркивают критический пробел в каскаде лечения, подчеркивая настоятельную необходимость усиления профилактических мер, улучшения ранней диагностики и расширения доступа к эффективному лечению.

Естественное течение

Острая инфекция HBV часто протекает бессимптомно, но может привести к тяжелому гепатиту и, в некоторых случаях у взрослых, к фульминантному гепатиту и печеночной недостаточности. Она также может прогрессировать в хроническую инфекцию, особенно если передается от матери ребенку или приобретается в детстве или подростковом возрасте. Напротив, прогрессирование в хроническую инфекцию HBV встречается редко, когда заражение происходит у иммунокомпетентных взрослых.

Хроническая инфекция HBV является существенным фактором риска развития цирроза, терминальной стадии заболевания печени и ГЦК, а также может быть связана с внепеченочными проявлениями. Как хроническая, так и разрешенная инфекция HBV несет риск реактивации, что приводит к тяжелым, потенциально фатальным исходам у лиц, проходящих иммуносупрессию.⁵ Следовательно, заболеваемость и смертность, связанные с

Инфекция HBV значительна. Прогнозируется, что число смертей, связанных с HBV, во всем мире возрастет с 858 000 в 2015 году до 1 149 000 в 2030 году, наряду с ростом заболеваемости ГЦК (с 644 000 до 857 000) и случаев декомпенсированного цирроза (с 296 000 до 403 000), при условии, что текущие уровни диагностики и лечения останутся неизменными.⁴

Понимание естественной истории инфекции HBV имеет решающее значение для выявления лиц с риском прогрессирования заболевания. Переход от острой к хронической инфекции и потенциальная возможность реактивации требуют всестороннего наблюдения и своевременного вмешательства. Хроническая инфекция HBV является динамичным и сложным состоянием, которое прогрессирует через отдельные фазы (таблица 4), каждая из которых характеризуется уникальными вирусологическими, иммунологическими и клиническими признаками. Всестороннее понимание этих фаз имеет важное значение для точной диагностики, индивидуального лечения и принятия обоснованных решений при уходе за пациентами.

Значительную часть лиц с хронической инфекцией HBV нельзя легко классифицировать по четырем фазам, описанным в EASL CPGs 2017 года,⁵ которые также приняты в этом новом руководстве. Например, многочисленные публикации классифицировали пациентов как находящихся в «серой зоне» или «промежуточной фазе»,⁶⁻⁸ что подчеркивает большую гетерогенность в хронической инфекции HBV. Для ясности рекомендуется избегать этих терминов и определять показания к лечению на основе текущих фаз (раздел «Показания к лечению» настоящего руководства), в то время как предлагается упрощенный алгоритм лечения, независимый от статуса антигена гепатита В е (HBeAg) (рис. 1). При этом для исследовательских целей предлагается дифференцированная номенклатура, которая подробно описана в Приложении, Таблица 2. Хотя категоризация пациентов по «фазам заболевания» уместна для исследовательских целей, стратификации пациентов для клинических испытаний и показаний к противовирусной терапии, эта сложность может создавать проблемы в клинической практике. Поэтому рекомендации настоящего руководства направлены на упрощение этих категорий, предоставляя медицинским работникам четкие указания по эффективному ведению хронической инфекции HBV для обеспечения оптимального ухода и улучшения результатов лечения пациентов.

Скрининг и диагностика Уровень

доказательности для диагностических тестов и общего скрининга не указан, поскольку рекомендации в первую очередь основаны на клиническом опыте, наблюдательных исследованиях, эпидемиологических данных и консенсусе экспертов.

Как и кого следует обследовать на наличие инфекции HBV?

Рекомендации

Для первоначального скрининга инфекции HBV следует определить HBsAg и анти-НВс (сильная рекомендация, консенсус).* Скрининг HBV следует проводить у лиц (сильная рекомендация, сильный консенсус):

В с повышенными печеночными ферментами и/или клиническими признаками печеночной недостаточности
болезнь

- В с циррозом/фиброзом печени
- В с раком печени (ГЦК или рак желчных путей)
- В с внепеченочными проявлениями, возможно связанными с HBV
- В с терминальной стадией почечной недостаточности, находящийся на гемодиализе
- Б с ВИЧ-инфекцией
- В с инфекцией HCV
- В рассматривается или проходит иммуносупрессивную терапию/иммуномодулирующую терапию или химиотерапия
- Б с врожденным иммунодефицитом
- В рассматривается для трансплантации стволовых клеток/костного мозга или органов и реципиентов таких трансплантатов
- В с повышенным риском заражения вирусом гепатита В
 - лица из регионов со средним и высоким
 - Распространенность HBsAg
 - члены семьи или домохозяйства, в которых проживают лица, инфицированные HBV
 - половые партнеры лиц, инфицированных вирусом гепатита В - лица, находящиеся в учреждениях по уходу/исправительных учреждениях
 - лица, имеющие нескольких сексуальных партнеров - лица, которые ищут обследование или лечение заболевания, передающиеся половым путем - лица, имеющие немедицинский контакт с жидкостями организма
 - активные и бывшие потребители инъекционных наркотиков

Скрининг на вирус гепатита В (HBsAg [анти-НВс не требуется] следует проводить для предотвращения передачи (сильная рекомендация, сильный консенсус):

- В Доноры крови, тканей, спермы и органов
- В Работники здравоохранения
- Б Беременные женщины

Заявление

Учитывая важность ранней диагностики инфекции HBV (профилактика передачи, доступность безопасных и эффективных мер лечения), EASL выступает за проведение скрининга среди населения за пределами групп риска для выявления неизвестных случаев, особенно в странах со средней и высокой эндемичностью (полный консенсус).

Первоначальный скрининг на ВГВ должен включать оценку HBsAg (поверхностного антигена вируса гепатита В) и анти-НВс (антител к ядру вируса гепатита В).

Положительный результат HBsAg является наиболее важным параметром скрининга. Когда вирус гепатита В инфицирует гепатоциты, секретируется большое количество HBsAg. Этот избыточный антиген высвобождается в кровотоке, что делает его относительно простым для обнаружения даже на ранних стадиях инфекции.⁹ Тестирование на HBsAg хорошо известно и стандартизировано во всем мире, что делает его надежным и простым для интерпретации в различных клинических и эпидемиологических условиях. HBsAg обычно измеряется с помощью высокочувствительных иммуноферментных анализов с пределом обнаружения (ПО) <0,05 МЕ/мл. Однако на ранних стадиях острой инфекции HBV уровни HBsAg могут упасть ниже порога обнаружения, что может привести к ложноотрицательным результатам. Это окно до HBsAg, когда ДНК HBV положительна, но HBsAg не обнаруживается, может длиться неделями.¹⁰ Низкие уровни HBsAg могут также наблюдаться в

Таблица 4. Фаза хронической инфекции HBV, модифицированная на основе 5

	Фаза 1	Фаза 2	Фаза 3	Фаза 4
	HBsAg-положительный хроническая инфекция	HBsAg-положительный хронический гепатит	HBsAg-отрицательный хроническая инфекция	HBsAg-отрицательный хронический гепатит
HBsAg	Высокий	Средний и высокий	Низкий, обычно <1000 МЕ/мл	Средний, обычно >1000 МЕ/мл
ДНК вируса гепатита В	Высокий, обычно > 107 МЕ/мл	От умеренного до высокого, обычно 104 -107 МЕ/мл	Обычно <2000 МЕ/мл	Обычно >2000 МЕ/мл
АЛТ	Нормальный	Повышенный	Нормальный	Повышенный*
Заболевание печени прогрессия (если не лечить)	Нет/минимально	От умеренного до тяжелого	Никто	От легкой до тяжелой степени

АЛТ, аланинаминотрансфераза; HBsAg, е-антиген гепатита В; HBsAg, поверхностный антиген гепатита В; HBV, вирус гепатита В.

*Постоянно или периодически.

Персистирующая или реактивированная инфекция HBV при иммуносупрессии.¹¹ Более чувствительные анализы HBsAg (LOD <0,005 МЕ/мл) может быть полезным, когда проводится тестирование нуклеиновых кислот (NAT) нет в наличии.¹¹⁻¹⁴

Ложноотрицательные и ложноположительные результаты HBsAg могут осложнить диагност. Ложноотрицательные результаты HBsAg могут быть получены из-за вариации в эпитопах HBsAg, не распознаваемые всеми анализами.^{15,16} Кроме того, различные тесты на HBsAg используют различные антитела и имеют разные возможности для отделения HBsAg от иммунных комплексов, потенциально приводящие к противоречивым результатам. и ДНК-тестирование HBV являются надежными методами решения эти расхождения.¹⁷

Ложноположительные результаты HBsAg, которые могут возникнуть у пациентов на гемодиализе, посмертные доноры органов, лица с гетерофильные антитела или антитела, получающие Г-КСФ, обычно можно исключить, выполнив нейтрализацию с помощью анти-HBs. Подтверждающий тест, рекомендуемый производителем.¹⁸⁻²¹ Последовательный Измерения HBsAg в сочетании с другими вирусологическими маркерами, могут еще больше повысить точность диагностики и обеспечить более полное понимание статуса инфекции.

Антитела к HBs могут возникнуть после любого контакта с вирусом гепатита В. и указывают на прошлую или текущую инфекцию.^{22,23} Хотя исторически существовало много версий тестов на анти-HBs, в настоящее время большинство стран и лабораторий используют самые современные тесты, одобренные FDA или имеющие маркировку CE, которые более чем на 99,8% специфичны и считаются наиболее чувствительными для донора скрининг и оценка прошлого контакта с вирусом гепатита В. Это общие анализы на анти-HBs, поскольку они обнаруживают как иммуноглобулин Антитела иммуноглобулина М (IgM) и G (IgG) к HBsAg; нет Тест на IgG anti-HBs доступен в продаже.²⁴ Важно, что обнаружение анти-HBs IgG само по себе не указывает на то, продолжается ли инфекция или она уже вылечена. Эти люди могут быть HBsAg-отрицательными, но анти-HBs-положительными, требующие мониторинга и/или профилактических мер (см. раздел «Профилактика реактивации вируса гепатита В»). Таким образом, анти-HBs скрининг улучшает понимание вируса гепатита В у человека анамнез и информирует о соответствующих клинических действиях для управления рисками реактивации.

Анти-HBs могут дать ценную информацию о вакцинации статус, особенно когда и HBsAg, и анти-HBs отрицательны, и может помочь в стратификации риска HBV у пациентов, проходящих иммуносупрессивное лечение.²⁵ Однако рутинная Тестирование на антитела к HBs не является обязательным для определения инфекции HBV. статус. Хотя включение тестирования на анти-HBs в первоначальный скрининг может предлагать дополнительную информацию, это, скорее всего, не будет экономически эффективным.

Скрининг на HBV среди различных групп населения имеет решающее значение для раннего выявления обнаружение, предотвращение передачи и эффективное инфицирование управления, в конечном итоге облегчая бремя болезни на

индивидуумы и общество. Учитывая глобальную распространенность хронических Инфекция HBV (HBsAg-положительная) составляет приблизительно 3,2%,⁴ Оправдан проактивный подход к диагностике вирусного гепатита В.

Инфекции HBV широко распространены, имеются высокоэндемичные регионы, такие как части Азии, южной части Тихого океана, Африки к югу от Сахары, Южная Америка и Ближний Восток, где уровень анти-HBs-позитивности превышает 50%. Регионы со средней распространенностью, включая Средиземноморье и Восточную Европу, имеют анти-HBs позитивные показатели 10-50%. Лица, родившиеся в этих регионах, или чьи матери из этих областей, находятся в Повышенный риск быть HBsAg-положительным.²⁶ Скрининг мигрантов из этих регионов позволяет проводить раннюю диагностику, помогает замедлить прогрессирование заболевания печени, и было доказано, что рентабельно.^{27,28}

HBV может передаваться перинатальным, чрескожным путем (кровь в кровь) и половым путем. Даже минимальное воздействие Биологические жидкости с высоким уровнем ДНК HBV могут привести к инфицированию. Передача вируса от матери ребенку (ПМР) особенно распространена в высокоэндемичных регионах, однако многие беременные женщины в странах с низкой эндемичностью также являются носителями HBsAg.²⁹ Поэтому всеобщий скрининг HBsAg во время беременности настоятельно рекомендуется и реализуется во многих странах.

Скрининг должен проводиться как можно раньше в течение первого триместра, чтобы обеспечить своевременное противовирусное лечение, если оно показано (например, если Уровень ДНК HBV > 200 000 МЕ/мл), в идеале до 28 числа неделю беременности. Кроме того, новорожденные должны получить своевременная доза вакцины против гепатита В при рождении в течение 24 часов, в идеале в течение первых 12 часов после рождения.³⁰ В идеале вместе с иммуноглобулином против гепатита В (HBIG) для предотвращения передачи ВИЧ от матери ребенку.

Дополнительные факторы риска передачи вируса гепатита В включают виды деятельности, которые могут включать контакт с кровью, например, внутривенное введение наркотиков. использование, пирсинг, переливание крови, гемодиализ и определенные парикмахерские практики. Также было отмечено, что передача может произойти во время хирургических, медицинских или стоматологических процедур.³¹ Лица, живущие с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) или лица с хронической инфекцией вируса гепатита С (ВГС) необходимо проводить скрининг из-за схожих путей передачи.³² Учитывая что многие инфекции HBV протекают бессимптомно и могут существенно влиять на прогрессирование и прогноз заболеваний, не связанных с HBV заболевания печени, скрининг на вирус гепатита В должен стать стандартной практикой для Пациенты с хроническим заболеванием печени. Конкретные состояния, такие как Внепеченочные проявления, связанные с вирусом гепатита В (например, панартериит) (podosa) и иммунодепрессивные состояния, должны побудить к дальнейшему скрининг, так как иммуносупрессия может привести к хроническим инфекциям и потенциальной реактивации ранее контролируемых или устранены инфекции HBV.

Для защиты общественного здоровья и предотвращения передачи инфекции членам семьи, половым партнерам и лицам, находящимся в тесном контакте с больным

Лица с инфекцией ВГВ должны проходить скрининг на ВГВ.

Те, у кого отрицательный результат теста на HBsAg и анти-HBc следует предложить вакцинацию (см. раздел «Профилактика

«Инфекция вируса гепатита В»).

Какие серологические и вирусологические тесты рекомендуются при

Лица с положительным результатом теста на HBsAg для первичной оценки?

Рекомендация

У лиц с положительным результатом теста на HBsAg следует рассмотреть серологическую и вирусологическую диагностику, показанную в [таблице 5](#). (сильная рекомендация, сильный консенсус).

ДНК HBV служит ключевым маркером вирусемии HBV, обычно оценивается с использованием чувствительного NAT в клинических условиях. Многочисленные коммерческие анализы NAT, в основном использующие ПЦР в реальном времени, доступны для количественного определения ДНК HBV в клинических образцах. Прогностическое значение вирусемии HBV является существенным, [33–35](#) устанавливая количественное обнаружение ДНК HBV (стандартизировано в МЕ/мл) как золотой стандарт. LOD большинства в настоящее время доступны коммерческие анализы ДНК HBV на 10–20 МЕ/мл.[36](#)

В регионах с ограниченными ресурсами тестирование ДНК HBV представляет собой сложную задачу, поскольку традиционные методы ПЦР в реальном времени требуют специализированной инфраструктуры, обученного персонала и значительного Длительное время выполнения. Альтернатива заключается в менее сложных, удобные для пользователя и более дешевые анализы с потенциалом для молекулярного тестирования в месте оказания медицинской помощи, особенно когда обычные анализы недоступны. Например, анализ Xpert HBV-VL,

разработанный для молекулярного тестирования в непосредственной близости от места оказания медицинской помощи, экспонат отличная производительность и надежная корреляция с анализами из Abbott и Roche, что делает его надежным методом определения ДНК HBV Количественная оценка в отдаленных районах.[37,38](#)

НВеАg, маркер репликации вируса дикого типа, имеет важное значение для классификации фазы инфекции HBV ([Таблица 4](#)). ИФА (иммуноферментный анализ) и Анализы флуоресценции с участием ферментов обычно используются для обнаружить НВеАg.

В районах с ограниченными ресурсами, где ДНК ВГВ недоступна, НВеАg (в сочетании с аланинаминотрансферазой [АЛТ])

может быть использован для установления показаний к терапии³⁹ и прогнозирования риска вертикальной передачи.⁴⁰ Из-за их низкой стоимости и простота использования, быстрые диагностические тесты (БДТ) широко используются в странах с ограниченными ресурсами. Однако диагностическая эффективность в настоящее время коммерциализируемых НВеАg RDTs недостаточно, чтобы рекомендовать их использование в качестве альтернативы стандартному ИФА.^{41,42}

Серостатус анти-НВе используется для определения фазы заболевания и для оценки течения заболевания, а также состояния пациента ответ на терапию, как спонтанный, так и вызванный лечением Сероконверсия НВеАg/анти-НВе связана со снижением в репликации вируса, более низкие темпы прогрессирования заболевания и улучшение показателей выживаемости.⁴³

Количественный НВеАg не может заменить измерение ДНК HBV, но может обеспечить дополнительную ценность, например, помогая различать фазы хронической инфекции HBV (см. [Таблицу 4](#)) и руководство лечению. Количественное тестирование НВеАg является ценным в различении низковиремических фаз НВеАg-отрицательной хронической инфекции HBV и НВеАg-отрицательной хронической гепатит. Лица с НВеАg-отрицательной инфекцией (ранее «неактивные носители») могут быть идентифицированы по уровню ДНК HBV <2000 МЕ/мл и НВеАg <1000 МЕ/мл, что позволяет достичь диагностического Точность 85–94% в азиатских и европейских когортах.^{44,45} В многоцентровая когорта из Азии, Европы и Австралии, НВеАg <100 МЕ/мл в сочетании с ДНК HBV <2000 МЕ/мл предлагается большая специфичность и самая высокая положительная прогностическая ценность для выявления НВеАg-отрицательной инфекции среди всех генотипов HBV.⁴⁶ Более высокий риск реактивации, т.е. прогрессирования от НВеАg-отрицательная инфекция в НВеАg-отрицательный гепатит, существует с ДНК HBV <2000 МЕ/мл и НВеАg >1000 МЕ/мл.^{9,47} В Кроме того, азиатские когортные исследования показали, что у НВеАg-отрицательных лиц с ДНК HBV <2000 МЕ/мл риск ГЦК значительно выше у лиц с уровнем НВеАg > 1000 МЕ/мл, чем у тех, у кого НВеАg <1000 МЕ/мл.⁴⁸ У НВеАg-позитивных лиц уровни НВеАg помогают классифицировать фазу инфекции, у пациентов наблюдается исключительно высокий уровень НВеАg (>25 000 МЕ/мл) с меньшей вероятностью может развиваться значительный фиброз, представляющая собой группу населения с более низким риском развития ГЦК во время НВеАg-положительная инфекция.^{49–51} Мониторинг динамики НВеАg в Нелеченные НВеАg-положительные лица могут предоставить ценную информацию понимание прогрессирования заболевания, риска ГЦК, возможной фазы переход, длительность спонтанной сероконверсии и

Таблица 5. Рекомендуемая серологическая и вирусологическая диагностика для НВеАg-позитивных/анти-НВе-позитивных лиц.

Диагностический тест	Рекомендация	Оценка
ДНК ВГВ количественный	Необходимо провести тестирование на ДНК HBV, поскольку она является наиболее важным прогностическим маркером и имеет решающее значение для определения показаний к лечению и мониторинга лечения.	Сильный
НВеАg количественный	Количественное определение НВеАg необходимо проводить для характеристики фазы заболевания, определения прогноза и назначения лечения.	Сильный
Анти-НВе	Анти-НВе не является обязательным для диагностики инфекции HBV; анти-НВе полезен для определения статуса иммунизации, если НВеАg отрицательный и для оценки сероконверсии после потери НВеАg	Слабый
НВеАg	Для определения фазы заболевания необходимо провести тест на НВеАg.	Сильный
Анти-НВе	Для определения фазы заболевания можно провести тест на антитела к НВе (особенно если НВеАg отрицательный)	Слабый
Анти-НВе IgM	При подозрении на острый гепатит В можно провести тест на наличие антител класса IgM к НВе (в идеале количественный).	Слабый
Генотип вируса гепатита В	Генотип можно проверить для оптимизации стратификации для лечения на основе интерферона и оценки риска ГЦК.	Слабый
HDV-скрининг	Необходимо провести тестирование на антитела к HDV	Сильный
Скрининг на ВГС	Необходимо провести тестирование на антитела к ВГС	Сильный
скрининг на ВИЧ	Необходимо провести тест на антитела к ВИЧ1/2	Сильный

НВеАg, е-антиген вируса гепатита В; НВеАg, поверхностный антиген вируса гепатита В; HBV, вирус гепатита В; HCV, вирус гепатита С; HDV, вирус гепатита D; HEV, вирус гепатита E; ВИЧ, вирус иммунодефицита человека.

потенциал для последующей сероочистки от HBsAg.⁵¹⁻⁵⁴ Количественное определение HBsAg важно для управления лечением пегилированным интерфероном-альфа (ПЭГ-ИФНа) и стратификации пациентов, имеющих право на прекращение терапии аналогами нуклеоз(т)идов (НА).

Количественное тестирование HBsAg становится все более важным для определения конечных точек лечения. В то время как конечной целью лечения и первичной конечной точкой для испытаний П/Ш фазы конечных методов лечения хронической инфекции HBV является «функциональное» излечение, определяемое как устойчивая потеря HBsAg (не менее 24 недель без терапии) с ДНК HBV ниже предела количественного определения (LOQ), устойчивый уровень HBsAg <100 МЕ/мл с ДНК HBV <LOQ через 24 недели без терапии в настоящее время предлагается в качестве альтернативной промежуточной конечной точки или «частичного излечения».⁵⁵

Анти-HBc IgM обычно присутствует в высоких концентрациях во время острого гепатита В и обычно снижается до неопределяемых уровней в течение 6 месяцев. Однако более низкие концентрации также могут быть обнаружены при хронической инфекции HBV и во время обострений хронического гепатита В. Следовательно, анти-HBc IgM сам по себе имеет ограниченную диагностическую ценность, так как он может присутствовать как на острой, так и на хронической стадии инфекции. Однако количественное определение анти-HBc IgM может помочь дифференцировать острый гепатит В от хронического гепатита В с острым обострением, так как более высокие концентрации более показательны для острой инфекции.^{56,57} Антитела анти-HBc указывают на естественный или

поствакцинальный иммунитет. Тестирование уровня анти-HBc не является необходимым для скрининга (см. выше). Измерение антител анти-HBc можно рассматривать как документирование сероконверсии анти-HBc

после потери HBsAg. Кроме того, это может помочь оценить риск HBVr у пациентов, проходящих иммуносупрессивную терапию.

Новые вирусные биомаркеры

Недавно были предложены новые неинвазивные биомаркеры, отражающие внутрипеченочный пул транскрипционно активной ковалентно замкнутой кольцевой ДНК вируса гепатита В (сccDNA), включающие количественное определение сывороточного антигена, связанного с сердцевинной вирусом гепатита В (HBcAg), и РНК вируса гепатита В.³⁶ Все они требуют сложной технологии для количественного определения и пока не внедрены в повседневную клиническую практику для первоначального скрининга или диагностики.

Однако недавно было показано, что HBcAg является полезным серологическим маркером для указания на высокую вирусную нагрузку у пациентов, инфицированных вирусом гепатита В, ранее не получавших лечения.⁵⁸ Быстрый тест на HBcAg, проводимый по месту оказания медицинской помощи, оказался надежным инструментом для выявления пациентов с высокой вирусной нагрузкой в странах с низким и средним уровнем дохода (СНД),⁵⁹ что помогает в определении лечения, когда анализы на ДНК вируса гепатита В или HBeAg недоступны.

Более того, количественные анти-HBc привлекают внимание как потенциальный биомаркер, отражающий иммунные реакции, специфичные для HBV, и связаны с активностью заболевания,^{60,61} и риском HBVr.⁶² Потенциальная роль этих новых биомаркеров в

мониторинге естественного течения инфекции HBV, прогнозировании прогрессирования заболевания и стратификации пациентов для прекращения терапии НА подробно обсуждается в разделах «Показания к лечению» и «Лечение».

Оценка соответствующих коинфекций

Гепатит D, также известный как дельта-гепатит, является особой формой вирусного гепатита, поскольку он всегда является коинфекцией с HBV. Инфекция вирусом гепатита D (HDV), вирусом с небольшой РНК, встречается исключительно у пациентов с инфекцией HBV, поскольку HDV требует оболочки HBV (HBsAg) для заражения гепатоцитов и выхода из гепатоцитов. Острая инфекция HDV приводит к суперинфекции или коинфекции с HBV.⁶³ Взаимодействие между HDV и HBV может значительно способствовать прогрессированию заболевания печени.

Поэтому хроническая инфекция HBV/HDV считается наиболее

тяжелая форма хронического вирусного гепатита, так как она связана с повышенным риском развития цирроза и печеночных осложнений, включая развитие ГЦК.^{63,64}

Во всем мире примерно 4-5% лиц, хронически инфицированных HBV, также коинфицированы HDV. Однако распространенность гепатита D различается во всем мире, и существуют регионы с высокой распространенностью, включая части Африки, Азии и Средиземноморья.^{65,66} Предполагается, что большая часть коинфекций HDV во всем мире до сих пор не обнаружена. Таким образом, все лица с положительным результатом на HBsAg должны пройти скрининг на HDV по крайней мере один раз.⁶⁴ Группы риска по инфекции HBV/HDV включают людей из эндемичных районов с высокой распространенностью HDV, таких как люди с миграционным прошлым из Азии, Африки, Южной Америки и люди из соответствующих групп риска, поскольку HDV в основном передается парентеральным путем, преимущественно половым путем или через зараженную кровь (например, при употреблении наркотиков) или продукты крови.⁶⁵ Тестирование на HDV следует повторить в случае сохраняющихся факторов риска или необъяснимого повышения уровня АЛТ.

Выявление антител к HDV осуществляется с помощью иммуноферментного анализа,⁶⁷ но для подтверждения продолжающейся инфекции HDV необходимо тестирование на РНК HDV в сыворотке/плазме.⁶⁸ В странах с

ограниченными ресурсами, где рутинная серология HDV недоступна, можно использовать экспресс-тест на антитела к HDV,⁶⁹ хотя его диагностическая эффективность в реальных условиях требует дальнейшей проверки.

Доступны надежные коммерческие тесты на РНК HDV; однако изменчивость методов извлечения РНК, дизайна праймеров/зондов, отсутствие автоматизации и ограниченная стандартизация в лабораториях влияют на эффективность тестов. Эти несоответствия затрудняют сопоставимость различных тестов на РНК HDV, особенно при интерпретации количественных значений РНК HDV.^{68,70,71} Кроме того, важно проводить скрининг на наличие коинфекций с HCV и ВИЧ, поскольку инфекции поражают одни и те же

группы риска.³² Кроме того, включение тестирования на ВИЧ важно, если необходима противовирусная терапия,⁷² поскольку тенофовир (тенофовир диспроксил фумарат [TDF], тенофовир алафенамид [TAF]) также является препаратом, активным против ВИЧ.

В условиях ограниченных ресурсов для выявления коинфекции у лиц с положительным результатом на HBsAg можно использовать экспресс-тесты на антитела к ВИЧ73 и ВГС74, которые продемонстрировали отличную диагностическую эффективность.

Учитывая, что местно приобретенный вирус гепатита E (ВГЕ) в настоящее время является одной из наиболее распространенных причин острого вирусного гепатита во многих странах, следует рассмотреть возможность проведения теста на ВГЕ (анти-ВГЕ IgM или РНК ВГЕ) для исключения коинфекции ВГЕ в случае заражения увеличение трансаминаз неясной этиологии.⁷⁵ Кроме того,

Рекомендуется тестирование на антитела IgG/IgM к вирусу гепатита А. Если результат теста на антитела класса IgG к вирусу гепатита А отрицательный, может быть предложена вакцинация против гепатита А, особенно пациентам с запущенной стадией заболевания и хроническое заболевание печени.

Какие дополнительные исследования рекомендуются для оценки заболевания у лиц с положительным результатом теста на HBsAg?

Рекомендации

Базовую оценку заболевания печени следует проводить в **все HBsAg-положительные лица (сильная рекомендация, сильный консенсус).**

УЗИ брюшной полости следует проводить при постановке диагноза **все HBsAg-положительные лица (сильная рекомендация, сильный консенсус).**

Для оценки состояния печени следует использовать **неинвазивные методы. фиброз и стадия заболевания печени у всех HBsAg-положительных лиц (сильная рекомендация, сильный консенсус).**

Биопсия печени может быть выполнена в случае диагностической неопределенности, противоречивых результатов неинвазивных тестов **еписе из или сопутствующих заболеваний печени (слабая рекомендация, сильный консенсус).**

Клинические биохимические лабораторные тесты имеют решающее значение для комплексной оценки воспаления печени и потенциального нарушения функции печени. Эта оценка включает измерение маркеров воспаления печени (аспартатаминотрансфераза [АСТ], АЛТ), синтетические параметры функции печени (общий билирубин, альбумин) и состояние коагуляции (например, протромбин время, выраженное как международное нормализованное отношение [МНО]) и полное анализ крови.

Ультразвуковое исследование брюшной полости рекомендуется обнаружить потенциальные опухоли печени, определить сопутствующие заболевания (например, стеатоз печени), и ищите признаки портальной гипертензии. Подробности об использовании ультразвука для наблюдения за ГЦК см. раздел «Наблюдение за ГЦК».

Неинвазивные методы оценки фиброза, такие как печеночная измерение жесткости (LSM) методом контролируемого вибрацией переходного процесса эластография (VCTE), эластография сдвиговой волны (SWE) и акустическая лучевая импульсная визуализация (ARFI), а также тесты на основе сыворотки (например, индекс соотношения АСТ-тромбоцитов [APRI], Фиброз-4 [FIB-4], FibroTest), следует предпочесть печеночному биопсия для оценки фиброза печени и его прогрессирования. Однако точность, доступность и надежность этих неинвазивных тестов могут варьироваться в зависимости от таких факторов, как основное заболевание печени, воспаление и опыт оператора. В

Оптимальная настройка: фиброз печени оценивается с помощью LSM, с определенными пороговыми значениями для VCTE, указывающие на значительный фиброз (7,2–7,9 кПа), выраженный фиброз (8,8–9,4 кПа) и цирроз (> 11,7–12,2 кПа), как показано в двух систематических обзорах и метаанализы были сосредоточены на лицах с инфекцией HBV.^{76,77}

В другом систематическом обзоре сообщалось о нескольких иных пороговых значениях: 7,0 [6,5–7,4] кПа для значительного фиброза, 8,0 [7,6–8,4] кПа для выраженного фиброза и 11,0 [10,0–11,9] кПа для цирроза.⁷⁸

В последнем метаанализе, сосредоточенном исключительно на лицах с инфекцией HBV, предлагаются пороговые значения 6,0–8,0.

кПа для значительного фиброза (с пороговым значением >7,0 кПа, идентифицирующим большинство случаев), >8,0–11,0 кПа для выраженного фиброза и

>11,0–14,0 кПа для цирроза.⁷⁹ Эти незначительные различия в пороговые значения могут быть обусловлены различиями в составе исследования, периодах анализа и небольшими различиями в выборе критерии метаанализов. Несмотря на эти расхождения, чувствительность и специфичность порогов остались сопоставимыми в двух последних метаанализах, в диапазоне от 69% до 89%. Кроме того, небольшая подгруппа пациенты в проанализированных исследованиях получали противовирусное лечение, что могло повлиять на диагностическую точность LSM. Однако подробный анализ подгрупп, сравнивающий Данные о леченных и не леченных пациентах отсутствуют.⁷⁹ Таблица 6 показывает пороговые значения LSM, приближенные для практического применения.

Консенсус Бавено VI ввел термин «компенсированное прогрессирующее хроническое заболевание печени (КХЗП)» для описания пациенты с прогрессирующим фиброзом или ранним циррозом, которые остаются бессимптомны, но подвержены риску развития клинически значимой портальной гипертензии (CSPH) и прогрессирования заболевания.⁸⁰ Значения жесткости печени <10 кПа были предложены в качестве безопасного порогового значения для исключения сACLD, а значения >15 кПа — как высоко предполагающие сACLD. Однако в многоцентровом исследовании реальных данных с участием 5648 пациентов с заболеванием печени (включая 716 пациентов с хронической инфекцией HBV, что составляет 13% от когорты)⁸¹, чувствительность <10 кПа Пороговый уровень для исключения сACLD был ниже у пациентов с хроническим Инфекция HBV по сравнению с инфекцией другой этиологии.

Помимо оценки стадии фиброза печени, LSM может быть полезно для исключения наличия CSPH и варикозного расширения вен высокого риска Пациенты с циррозом. Действительно, рекомендации Бавено VI рекомендуем избегать эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) для пациентов с VCTE-LSM <20 кПа и количеством тромбоцитов >150 000 (благоприятный статус Бавено VI) как вероятность Высокий риск варикозного расширения вен (и кровотечения) низкий.⁸⁰

Терапия НА может модулировать или даже обратить вспять течение ХСНГ в пациентов с циррозом, связанным с вирусом гепатита В.⁸² В метаанализе включая 39 исследований и 14 212 пациентов с ACLD, Лечение НА было связано со снижением риска общего явления печеночной декомпенсации, такие как кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода. Тем не менее, критерии Бавено VI также были подтверждены в наличии вирусной супрессии во время антивирусного лечения НА.⁸³

Проблема с критериями Бавено VI заключается в том, что пациенты часто не соответствуют одному из двух критериев (либо LSM, либо тромбоциты уровни). Для решения этой проблемы был принят консенсус Бавено VII⁸⁴ Измерение жесткости селезенки как дополнительный инструмент оценить риск варикозного расширения вен высокого риска, тем самым помогая избежать Ненужные ЭГДС в этих случаях. Пороговое значение измерения жесткости селезенки < 40 кПа также было подтверждено в когорте 504 пациента с циррозом, связанным с вирусом гепатита В.⁸⁵ Эта стратегия позволила избежать большего количества ЭГДС, чем критерии Бавено VI, с сопоставимой частотой пропуска варикозных вен высокого риска.

Таблица 6. Пороговые значения LSM на основе VCTE.

Стадия фиброза	Пороги
Значительный фиброз (F2 или F3 или F4 Metavir)	>7 кПа
Прогрессирующий фиброз (F3 или F4 Metavir)	>8 кПа
Цирроз (F4 Metavir)	>11 кПа

LSM — измерение жесткости печени; VCTE — виброконтролируемая транзитная эластография. Значения, полученные из литературы^{76–79}, приближены для практического применения. Нижний предел этих порогов используется в качестве меры предосторожности для минимизации риск недооценки тяжести фиброза. Значения чувствительности и специфичности пороговых значений составляют 69–89%.

Ограничением является то, что оборудование для VCTE является дорогостоящим и, таким образом, не везде доступно. Тесты на основе сыворотки, такие как APRI и FIB-4, широко доступны, но их точность при хронической инфекции HBV ограничена.^{86–89} Исследование SONIC-B (анализ данных глобальных клинических испытаний) рекомендует не использовать стандартные пороговые значения APRI и FIB-4 для лечения хронической инфекции HBV из-за частой неправильной классификации.⁸⁸ Несмотря на это и потому, что другие неинвазивные тесты могут быть не общедоступны, особенно в условиях ограниченных ресурсов, недавно обновленные рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) предлагают использовать показатель APRI >0,5 для выявления значительного фиброза, но признают высокий уровень ложноположительных результатов.⁹⁰ Другие тесты, такие как FibroTest⁹¹, требуют специализированных лабораторных помещений.

Биопсия печени является важным диагностическим инструментом для оценки воспалительной активности, фиброза печени и сопутствующих заболеваний, таких как стеатоз. Однако решение о проведении биопсии печени должно в первую очередь основываться на том, повлияют ли результаты биопсии на решения о лечении. В случаях запущенного цирроза печени необходим тщательный анализ соотношения риска и пользы, поскольку процедура сопряжена с повышенным риском кровотечения. Более того, показания к лечению часто можно определить только на основании клинических данных цирроза.⁹² Биопсия может быть ценной для определения этиологии в случаях с неясными или отрицательными серологическими результатами или при подозрении на дополнительную или альтернативную этиологию заболевания печени.

Для оценки фиброза следует отдавать приоритет неинвазивным методам.

Как следует осуществлять наблюдение за людьми после первоначальной диагностики хронической инфекции HBV, если они не получают противовирусную терапию?

Рекомендации

Для лиц с впервые диагностированной хронической инфекцией HBV мониторинг (АЛТ и ДНК HBV) следует проводить каждые 3-6 месяцев в течение первого года после постановки диагноза или до начала лечения. После этой начальной фазы частоту мониторинга следует скорректировать до каждые 6-12 месяцев в зависимости от фазы заболевания (сильная рекомендация, сильный консенсус).

Уровень HBsAg следует определять каждые 12 месяцев. Если количественное определение HBsAg невозможно, минимальным требованием является качественный тест на HBsAg (сильная рекомендация, сильный консенсус).

HBeAg и анти-HBe следует тестировать у HBeAg-положительных лиц каждые 12 месяцев или при значительном изменении уровня АЛТ или уровня ДНК HBV (сильная рекомендация, сильный консенсус).

Для оценки состояния печени следует использовать неинвазивные методы. Прогрессирование фиброза. Частота и интервалы должны быть индивидуализированы на основе таких факторов, как фаза заболевания и наличие сопутствующих заболеваний (сильная рекомендация, консенсус).

Для лиц с диагностированной хронической инфекцией HBV, которые еще не получают противовирусную терапию, регулярное наблюдение имеет решающее значение для обеспечения оптимального управления и своевременных вмешательств. Мониторинг должен включать комплексный подход, адаптированный к клиническому статусу человека.

Основой для оценки стадии инфекции является определение сывороточной АЛТ и количественное определение ДНК HBV. Уровни АЛТ являются мерой воспаления печени и активности заболелания. Определение АЛТ следует проводить при каждом контрольном визите. Уровни ДНК HBV являются мерой репликации вируса и могут использоваться для обоснования решений о лечении. После первоначальной диагностики хронической инфекции HBV определение ДНК HBV следует проводить каждые 3-6 месяцев в течение первого года после постановки диагноза для определения фазы инфекции или до тех пор, пока не будут подтверждены показания к лечению. Первоначальный мониторинг имеет решающее значение для выявления колебаний уровней ДНК HBV и АЛТ, особенно у лиц с отрицательным HBeAg, которые изначально имеют очень низкие уровни ДНК HBV.^{93,94} Поскольку их можно не учитывать при назначении лечения. Долгосрочные исследования лиц с HBeAg-отрицательной инфекцией (неактивные носители HBV)^{94,95} или лиц после спонтанной сероконверсии HBeAg/анти-HBe⁹⁶ показывают, что, хотя большинство остается в состоянии ремиссии, реактивация гепатита может произойти примерно у 15–33% в течение последующего наблюдения продолжительностью до 11,5 лет, с более высоким риском у лиц с ДНК HBV >2000 МЕ/мл⁹⁴ и у тех, кто перенес сероконверсию HBeAg/анти-HBe в более старшем возрасте (особенно >40 лет).⁹⁷ Исследования, оценивающие риск прогрессирования заболелания, включая ГЦК, у лиц с низким уровнем ДНК HBV (<20 000 МЕ/мл), выявили повышенный уровень АЛТ во время последующего наблюдения в качестве ключевого предиктора прогрессирования.^{94,98–100} Если значения АЛТ ниже верхней границы нормы (ВГН), уровень ДНК HBV

составляет <2000 МЕ/мл, количественный HBsAg составляет <1000 МЕ/мл у лиц с генотипом D и <100 МЕ/мл среди всех генотипов HBV, и нет никаких признаков фиброза, положительная прогностическая ценность для диагностики HBeAg-негативной хронической инфекции HBV высока.^{9,46} В этих случаях после первоначальной оценки интервалы мониторинга могут быть увеличены.

Хотя спонтанная сероочистка HBsAg нетипична при хронической инфекции HBV, ее вероятность увеличивается с возрастом, и для выявления таких событий рекомендуется проводить ежегодный мониторинг HBsAg. Интеграция количественного измерения HBsAg в диагностические протоколы после постановки диагноза улучшает идентификацию фазы инфекции и позволяет разрабатывать более точные стратегии ведения пациентов.⁹ Мониторинг HBeAg и анти-HBe важен для

HBeAg-положительных лиц, поскольку сероконверсия может происходить спорадически и представляет собой изменение фазы инфекции. Спонтанная сероконверсия HBeAg/анти-HBe может произойти в любое время до возраста 30-40 лет (средний возраст 31 год), после чего она происходит реже.¹⁰¹ После сероконверсии HBeAg/анти-HBe мониторинг ДНК HBV и АЛТ остается важным, поскольку мутации в прекодовой или базальной коровой промотерной области, которые влияют на экспрессию HBeAg, приводят к иммунологическому ускользанию и HBeAg-отрицательному гепатиту.¹⁰² Напротив, спонтанная сероконверсия HBeAg/анти-HBe без необходимости последующей противовирусной терапии связана с высокой частотой будущей сероочистки HBsAg (38-45% за 25 лет).^{103,104}

Модели прогнозирования риска ГЦК учитывают такие факторы, как возраст, пол, статус HBeAg, уровень ДНК HBV в сыворотке, АЛТ, количественные уровни HBeAg.¹⁰⁵ Поэтому рутинный мониторинг должен систематически включать эти параметры, как указано в [таблице 7](#). Помимо АЛТ и вирусных маркеров, мониторинг должен также включать неинвазивные измерения для выявления прогрессирования фиброза. Частота и интервалы мониторинга прогрессирования фиброза зависят от фазы инфекции. Пациентам со стабильным состоянием можно повторять LSM с интервалом в 2-3 года для оценки прогрессирования фиброза печени.¹⁰⁶ Контролируемый параметр ослабления для стеатоза печени доступен одновременно с LSM в том же исследовании VCTE. Контролируемый параметр ослабления полезен для диагностики сопутствующего стеатоза печени (SLD), однако он не так прогностически важен, как LSM, для прогнозирования печеночной декомпенсации¹⁰⁷ или ГЦК.¹⁰⁸

В частности, HBeAg-положительные пациенты с компенсированным циррозом, которые не получают терапию, поскольку уровень ДНК HBV у них постоянно остается ниже LOD, нуждаются в тщательном наблюдении не реже одного раза в 6 месяцев, включая комплексное наблюдение за ГЦК ([таблица 7](#)).

Следуя структурированному протоколу мониторинга, поставщики медицинских услуг могут эффективно отслеживать прогрессирование заболевания, выявлять осложнения на ранней стадии и корректировать вмешательства для улучшения результатов лечения пациентов. При определении интервалов мониторинга важно учитывать потенциальные фазовые переходы, которые могут быть вызваны такими факторами, как использование стероидов или сопутствующие заболевания, связанные со старением, например, изменения иммунитета хозяина. Длительные интервалы между клиническими визитами могут задержать обнаружение, поскольку эти риски часто остаются незамеченными из-за ненадежных записей, нераскрытия информации пациентом или ограниченной осведомленности. Просвещение лиц с хронической инфекцией HBV об их рисках и важности регулярного наблюдения позволяет им играть активную роль в своем лечении. Эффективное сотрудничество между поставщиками медицинских услуг и специалистами по гепатологии имеет важное значение для оптимизации лечения пациентов и обеспечения своевременных корректировок мониторинга, а также стратегий лечения.

Цели лечения Каковы цели

противовирусной терапии хронической инфекции HBV?

Заявление

Клинической целью лечения хронической инфекции HBV является снижение заболеваемости (цирроза, печеночной декомпенсации, печеночной недостаточности, ГЦК) и улучшение выживаемости.

Поскольку клинические конечные точки, такие как цирроз, терминальная стадия заболевания печени и ГЦК, проявляются в течение более длительного периода времени, суррогатные маркеры играют важную роль в определении успешности лечения (полный консенсус):

Стойкое подавление ДНК вируса гепатита В (предпочтительно под определением уровня HBV DNA) является основной целью противовирусной терапии. Устранение HBeAg является конечной целью терапии. Нормализация АЛТ является дополнительной конечной точкой.

Дополнительные цели противовирусной терапии (полный консенсус):

Подтвержденная потеря HBeAg и сероконверсия в анти-HBe-антитела (для HBeAg-положительных пациентов) в

Сочетание с ДНК HBV <2000 МЕ/мл может служить промежуточной конечной точкой лечения.

Улучшение фиброза печени

Улучшение внепеченочных проявлений, связанных с HBV

Улучшение качества жизни, связанного со здоровьем, и улучшение состояния пациентов сообщенные результаты

Профилактика передачи вируса гепатита В

Профилактика реактивации вируса гепатита В и/или гепатита

Подавление ДНК HBV

Уровень ДНК HBV >2000 МЕ/мл связан с повышенным риском развития цирроза печени, терминальной стадии заболевания печени и [ГЦК.109,110](#) Связь между уровнем ДНК HBV в сыворотке и риском ГЦК представляет собой нелинейную зависимость «доза-реакция», с более значительным увеличением риска ГЦК при уровнях ДНК HBV в сыворотке >200 000 МЕ/мл по сравнению с риском, наблюдаемым между 2000 МЕ/мл и 200 000 МЕ/мл, в то время как риск очень низок при уровнях <2000 МЕ/мл.^{111,112} Устойчивое подавление ДНК HBV после конечного курса лечения

интерфероном-альфа (IFNα) или PEG-IFNα или поддерживаемое подавление ДНК HBV с помощью NA связано с профилактикой или снижением риска цирроза, печеночной декомпенсации, ГЦК, трансплантации печени и смерти.¹¹³

Пациенты кавказской расы с хронической инфекцией HBV и компенсированным заболеванием печени, лечившиеся длительным приемом энтекавира (ETV) или интерферона-альфа, показали более высокую общую и связанную с печенью 8-летнюю выживаемость, которая была аналогична таковой у общей популяции. ГЦК была основным фактором, влияющим на их общую смертность, и единственным фактором, влияющим на их смертность, связанную с печенью.¹¹⁴ Устойчивое подавление ДНК HBV связано с улучшением гистологии печени. После 5 лет лечения ETV или тенофовиром у большинства пациентов наблюдалось улучшение фиброза печени, а у некоторых пациентов даже наблюдалось обратное развитие фиброза/цирроза Ishak F5/6.^{115,116}

Наиболее убедительные доказательства влияния подавления ДНК HBV с помощью терапии NA по сравнению с отсутствием лечения на профилактику ГЦК и смерти имеются для пациентов с циррозом.^{113,117}

У пациентов без цирроза, хотя и было показано, что противовирусная терапия снижает риск цирроза,¹¹⁸ многие исследования с периодами наблюдения около 5 лет, вероятно, имели недостаточную продолжительность и размеры выборки, чтобы продемонстрировать значительный эффект в профилактике ГЦК и смерти.¹¹⁸ Однако одно ретроспективное исследование с периодом наблюдения 8 лет показало, что TDF был связан со снижением риска ГЦК на 73% у пациентов без цирроза.¹¹⁹

Даже если влияние терапии на клинические результаты не может быть последовательно продемонстрировано для всех подгрупп в соответствии с наивысшим на сегодняшний день стандартом доказательств, надежные данные, демонстрирующие положительные эффекты противовирусной терапии, делают будущие проспективные плацебо-контролируемые испытания этически несостоятельными и непрактичными.

Однако нет убедительных доказательств относительно определенного порога ДНК HBV, который должен быть достигнут во время терапии. В идеале уровни ДНК HBV должны быть снижены до неопределяемых значений (<20 МЕ/мл) во время или после противовирусной терапии. Широко признано, что только частичное подавление ДНК HBV – из-за плохой приверженности или отсутствия ответа – увеличивает риск вирусной резистентности, прогрессирования

Таблица 7. Интервалы мониторинга для HBsAg-положительных лиц, не получающих противовирусное лечение*.

Население	Мониторинг
HBsAg-положительная инфекция ¹	АЛТ каждые 6 месяцев ² ДНК ВГВ каждые 6 месяцев HBsAg количественный каждые 12 месяцев HBeAg/анти-HBe каждые 6-12 месяцев Неинвазивная оценка фиброза каждые 12-24 месяца на основе клинической оценки
HBsAg-отрицательная инфекция (ДНК HBV <2000 МЕ/мл) ¹	АЛТ каждые 12 месяцев ³ ДНК ВГВ каждые 12 месяцев ⁴ HBsAg количественный каждые 12 месяцев ⁴ Оценка фиброза каждые 2-3 года
HBsAg-отрицательная инфекция (ДНК HBV > 2000-20000 ¹ МЕ/мл)	АЛТ каждые 6 месяцев ДНК ВГВ каждые 6 месяцев HBsAg количественный каждые 12 месяцев Оценка фиброза каждые 12-24 месяца на основе клинической оценки Если показатели стабильны в течение > 3 лет, интервалы мониторинга могут быть увеличены.
HBsAg-отрицательная инфекция (пациенты с компенсированным циррозом, неопределяемой ДНК HBV и нормальным уровнем АЛТ) ¹	АЛТ каждые 6 месяцев ДНК ВГВ каждые 6 месяцев HBsAg количественный каждые 12 месяцев Наблюдение за ГЦК каждые 6 месяцев Оценка фиброза не требуется, но LSM и количество тромбоцитов можно использовать для оценки риска клинически значимой portalной гипертензии и необходимости наблюдения ЭГДС ⁵

АЛТ — аланинаминотрансфераза; ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия; HBeAg — е-антиген гепатита В; HBsAg — поверхностный антиген гепатита В; HBV — вирус гепатита В; ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома.

*Пациенты с четкими показаниями к лечению (см. раздел «Цели лечения») здесь не обсуждаются. Интервалы мониторинга могут зависеть от политики здравоохранения каждой страны и имеющихся ресурсов. Хотя рекомендуемые интервалы мониторинга основаны на консенсусе экспертной группы, доказательства для конкретных временных рамок остаются ограниченными.

¹ После первичной диагностики хронической инфекции HBV мониторинг следует проводить каждые 3-6 месяцев в течение первого года после постановки диагноза для определения фазы инфекции.

² У лиц старше 30 лет (если они еще не проходят лечение) следует рассмотреть возможность более тщательного наблюдения каждые 3-6 месяцев.

³ Интервалы мониторинга могут быть скорректированы на основе индивидуальных факторов риска, при этом в неопределенных ситуациях рекомендуются более короткие интервалы, особенно для пациентов с риском фазового перехода.

⁴ Интервал мониторинга может быть увеличен в случаях, когда четко определена фаза HBeAg-отрицательной инфекции.

заболеваний печени и ГЦК.^{120,121} Достижение неопределяемых уровней ДНК HBV особенно важно для пациентов с прогрессирующим фиброзом и особенно циррозом. Пациенты с компенсированным циррозом и низкой вирусемией (ДНК HBV 20–2000 МЕ/мл) могут подвергаться более высокому риску ГЦК и печеночной декомпенсации, чем те, у кого неопределяемые уровни ДНК HBV (независимо от того, получают ли они противовирусную терапию или не лечатся).^{122–126} Однако некоторые исследования задокументировали противоречивые результаты. Корейское исследование 567 нелеченых пациентов с компенсированным циррозом печени показало, что эпизодическая низкоуровневая вирусемия не увеличивает риск прогрессирования заболевания по сравнению с пациентами с неопределяемым уровнем ДНК HBV.¹²⁷ Аналогичным образом, другое исследование с участием более 2300 многоэтнических пациентов с компенсированным циррозом печени из Кореи, Сингапура и Японии показало, что нелеченые пациенты с низкоуровневой вирусемией имели схожие результаты (декомпенсация печени, ГЦК) по сравнению с пациентами с неопределяемым уровнем ДНК HBV (спонтанно и

начало исследования (медианой 52,7 года) по сравнению с теми, у кого не развилась ГЦК (медианой 28,8 года),¹³³ что подчеркивает важность достижения элиминации HBsAg в более молодом возрасте.

Дополнительным преимуществом исчезновения HBsAg является возможность прекращения терапии NA. Достижение подтвержденной потери HBsAg (потеря HBsAg подтверждается повторным измерением в двух случаях с интервалом в 6 месяцев) после терапии, с или без развития анти-HBs, и неопределяемой ДНК HBV, представляет собой функциональное излечение.^{55,134} На конференции Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD)/EASL Endpoint Conference 2022 года было рекомендовано определить функциональное излечение HBV как уровни ДНК HBV ниже LOQ (<10 МЕ/мл), признав при этом, что случайные «всплески» в обнаружении ДНК HBV все еще могут происходить, даже после потери HBsAg.⁵⁵ В соответствии с рекомендациями AASLD/EASL, группа подчеркнула, что анти-HBs не требуется для определения функционального излечения, поскольку потеря HBsAg сохраняется у более чем 90% пациентов с или без анти-HBs в течение длительного наблюдения с использованием одобренных в настоящее время терапий.^{129,135,136}

Потеря HBsAg

Потеря HBsAg (после терапии) является конечной целью лечения, является определяющей чертой функционального излечения инфекции HBV,⁵⁵ и связана с улучшением прогноза. В азиатских исследованиях потеря HBsAg была связана с более низким риском ГЦК, особенно когда это происходит в возрасте до 50 лет, по сравнению с лицами, которые не достигают потери HBsAg.^{129–131} Систематический обзор также показал, что потеря HBsAg коррелирует с более низкими показателями заболеваемости циррозом, печеночной декомпенсации и общей и связанной с печенью смертности, хотя была значительная гетерогенность в исследованиях для всех результатов.¹³² Однако

исследование, проведенное на Аляске, не обнаружило никакой связи между сероочисткой HBsAg и снижением риска ГЦК. Примечательно, что четыре пациента с потерей HBsAg, у которых развилась ГЦК, были старше

Сероконверсия HBeAg/анти-HBe

Сероконверсия HBeAg/анти-HBe после терапии IFNa была связана с благоприятным прогнозом, сопоставимым с прогнозом у лиц с хронической инфекцией, отрицательной по HBeAg.¹³⁷ Долгосрочное азиатское когортное исследование с 15 годами наблюдения сообщило о более низкой частоте цирроза и ГЦК у пациентов, достигших сероконверсии HBeAg/анти-HBe, вызванной IFNa, по сравнению с пациентами, лечеными IFNa, но не достигшими сероконверсии, и нелечеными контрольными группами.¹³⁸ Однако некоторые исследования не продемонстрировали улучшенных результатов при сероконверсии HBeAg/анти-HBe по сравнению с нелечеными контрольными группами.

пациентов оставались положительными по ДНК HBV после сероконверсии, хотя уровни ДНК HBV не были количественно определены, а мутации промотора *precore/basal core* не были проанализированы, оставляя потенциальное прогрессирование до HBeAg-отрицательного гепатита без внимания.¹³⁹ Поэтому сероконверсия HBeAg/анти-HBe должна сопровождаться или следовать за устойчивым подавлением ДНК HBV до <2000 МЕ/мл или, в идеале, ниже LOD. Во время лечения NA сероконверсия HBeAg/анти-HBe может использоваться в качестве критерия для прекращения терапии, если ДНК HBV не определяется, но рецидивы (часто тяжелые) являются обычным явлением.

Кроме того, низкие уровни HBeAg могут дополнительно уточнить эту конечную точку. Конференция AASLD/EASL по конечным точкам 2022 года предложила устойчивый уровень HBeAg <100 МЕ/мл в сочетании с ДНК HBV <LOQ после 24 недель без терапии в качестве альтернативной промежуточной конечной точки или «частичного излечения» для появляющихся конечных терапий.⁵⁵ Уровни HBeAg <100 МЕ/мл связаны с последующей потерей HBeAg и сниженным риском рецидива после прекращения терапии NA и могут быть особенно актуальны в этом контексте.

АЛТ

Достижение стойкого вирусологического подавления обычно приводит к нормализации уровней АЛТ. Реальные исследования больших когорт пациентов, состоящих из 21 182 140 и 4 639 141 пациентов, получающих TDF или ETV соответственно, показали, что ранняя нормализация АЛТ во время лечения NA связана со снижением риска печеночных событий и ГЦК, независимо от исходного стеатоза, цирроза или вирусологического ответа во время лечения. Если уровни АЛТ остаются повышенными, несмотря на неопределяемую ДНК HBV, важно исследовать другие потенциальные причины, такие как стеатогепатит или хроническая инфекция HDV. У пациентов с неопределяемой ДНК HBV, но у которых сохраняется повышенный уровень АЛТ, вероятность регресса фиброза ниже.¹⁴² Важно отметить, что у подгруппы лиц, не получавших лечения, с нормальным уровнем АЛТ может по-прежнему наблюдаться значительный или прогрессирующий фиброз.¹⁴³ Поэтому нормальный уровень АЛТ не должен исключать возможность проведения противовирусной терапии или заменять тщательную оценку фиброза.

Внепеченочные проявления, связанные с вирусом гепатита В

Инфекция HBV может привести к внепеченочным проявлениям, таким как смешанный криоглобулинемический васкулит, синдром, подобный сывороточной болезни, неревматоидный артрит, ревматоидный артрит, узелковый панартериит, гломерулонефрит или неходжкинская лимфома, которые влияют на заболеваемость, качество жизни и смертность.^{144–147} Однако частота внепеченочных проявлений при инфекции HBV значительно ниже, чем при инфекции HCV.

Таким образом, целью противовирусного лечения является улучшение внепеченочных симптомов. Однако не существует установленных пороговых значений для маркеров HBV, которые предсказывают улучшение внепеченочных проявлений, и данные о том, может ли противовирусная терапия сама по себе полностью обратить эти состояния, остаются ограниченными. Иммуномодулирующие и иммунодепрессивные препараты (такие как высокие дозы IgG, ритуксимаб, высокие дозы кортикостероидов и плазмаферез) обычно требуются (в дополнение к противовирусной терапии) для лечения основных наблюдаемых почечных, неврологических и гематологических проявлений.^{144–146} Поэтому терапию NA следует всегда использовать для устранения внепеченочных проявлений, связанных с HBV, и в то же время для предотвращения реактивации при использовании иммунодепрессивной терапии.

Влияние на качество жизни, связанное со здоровьем, и результаты, сообщаемые пациентами

Снижение клинического бремени хронического гепатита В, такого как гепатит и фиброз, и профилактика цирроза и ГЦК с помощью противовирусного лечения также улучшит качество жизни, связанное со здоровьем (HRQoL) лиц с хроническим гепатитом В.¹⁴⁸ HRQoL охватывает физические, психологические и социальные аспекты благополучия, напрямую связанные с состояниями здоровья и их лечением. Исследования также изучали более широкие результаты, сообщаемые пациентами (PRO), связанные с хронической инфекцией HBV. PRO представляют собой субъективные переживания и восприятие пациентов, включая их психологическое и социальное благополучие, которые выходят за рамки измеримых клинических параметров. Недавние исследования специально подчеркнули значительное психосоциальное бремя HBV, продемонстрировав его глубокое влияние на HRQoL и PRO, выходящее за рамки прямого клинического воздействия.^{149–152} Однако влияние социальных и религиозных предпосылок на эти результаты остается недостаточно изученным и требует дальнейшего изучения.

Дискриминационный опыт может проявляться на разных этапах жизни и влиять на образование, возможности трудоустройства, сексуальную жизнь и выбор партнера. Люди, живущие с хронической инфекцией HBV, часто боятся потенциальной передачи вируса своим семьям, партнерам и друзьям, что может поставить под угрозу их отношения и вызвать страх быть отвергнутыми. Эти психосоциальные факторы способствуют общему бремени болезни и существенно отрицательно влияют как на HRQoL, так и на PROs.

В одном небольшом исследовании дискриминация на рабочем месте и ограниченный выбор карьеры были задокументированы как факторы, способствующие снижению HRQoL среди лиц с инфекцией HBV. Даже пролеченные пациенты сообщили о более низких показателях общего восприятия здоровья и ограничениях в повседневной деятельности из-за хронической инфекции HBV, что отражает широкое влияние как на HRQoL, так и на PROs.¹⁵³

Тем не менее, пациенты и врачи также должны знать, что расширение показаний к терапии с целью улучшения HRQoL и PROs основано на небольшом количестве доказательств на сегодняшний день, и пациенты и врачи должны взвесить потенциальные преимущества терапии с ее ограничениями, такими как социально-экономическое бремя, побочные эффекты, связанные с лекарствами (например, заболевания костей и почек в случае TDF), возникновение резистентных мутаций (хотя и низких) и необходимость ежедневного приема лекарств, особенно учитывая, что продолжительность терапии у большинства пациентов будет долгосрочной. Недавнее исследование подчеркнуло важность функционального излечения, которое редко достигается с помощью современных методов лечения, в снижении социальной стигмы и самостигмы и значительном улучшении HRQoL людей, живущих с HBV.¹⁴⁹

Хотя улучшение качества жизни и показателей здоровья является желательной целью лечения хронической инфекции HBV, данные в поддержку начала терапии исключительно с этой целью остаются ограниченными.

Предотвращение передачи

Минимизация передачи HBV является ключевой целью лечения для предотвращения новых инфекций. Для лиц, подверженных риску передачи HBV, таких как работники здравоохранения, уровень ДНК HBV должен быть снижен до <2000 МЕ/мл, и до <200 МЕ/мл для тех, кто занимается деятельностью, связанной с риском заражения или травм, для оптимальной профилактики передачи.¹⁵⁴ Однако одно исследование показало, что передача HBV через уколы иглой маловероятна при уровнях ДНК HBV <2 миллионов МЕ/мл¹⁵⁵

Для предотвращения ПМР уровень ДНК HBV при рождении в идеале должен быть <200 000 МЕ/мл, при условии, что новорожденный получает соответствующую активно-пассивную иммунизацию. Если вакцинация не может быть обеспечена, более низкие пороги ДНК HBV следует рассматривать как меру предосторожности. Борьба со страхом передачи HBV близким контактам и членам семьи имеет решающее значение, и лечение, направленное на предотвращение передачи, может помочь смягчить эти опасения. Однако более важным является распространение информации и просвещение о профилактике HBV посредством вакцинации и интерпретации результатов лабораторных исследований, отмечая, что риск передачи низок, когда уровень ДНК HBV низкий (<2 000 МЕ/мл).¹⁵⁶

Предотвращение реактивации

HBVr, риск как для HBsAg-положительных, так и для HBsAg-отрицательных/анти-HBc-положительных лиц из-за стойкой сссDNA, увеличивается при иммуносупрессии, но может быть эффективно предотвращен с помощью противовирусной терапии (подробнее см. в разделе «Профилактика реактивации HBV»).

Показания к лечению

Каких пациентов с хронической инфекцией HBV следует лечить?

Заявление

В принципе, все HBsAg-позитивные лица с определяемой ДНК HBV являются кандидатами на противовирусную терапию. Показания к лечению в первую очередь основаны на уровнях ДНК HBV и АЛТ, стадии фиброза и риске прогрессирования заболевания печени и ГЦК (сильный консенсус).

Рекомендации

Пациентам с HBeAg-положительным или HBeAg-отрицательным хроническим гепатитом В, уровнем ДНК HBV > 2000 МЕ/мл и повышенным уровнем АЛТ (>ВГН) и/или значительным фиброзом следует проводить противовирусную терапию (LoE 1, сильная рекомендация, сильный консенсус).

Пациенты с циррозом должны проходить лечение, если ДНК HBV обнаружена. обнаруживаются независимо от уровня вiremии и сывороточной АЛТ (LoE 3, сильная рекомендация, сильный консенсус).

Пациенты с прогрессирующим заболеванием печени (соответствующим индексу фиброза по шкале Metavir > F3 при гистологическом исследовании печени или определяемым по LSM > 8 кПа) могут проходить лечение, если обнаруживается ДНК HBV, независимо от уровня вiremии и сывороточной АЛТ (LoE 5, слабая рекомендация, сильный консенсус).

Пациенты с постоянно низким уровнем ДНК HBV (<2000 МЕ/мл) и постоянно повышенным уровнем АЛТ (>ULN) могут лечиться. Однако следует учитывать, что могут быть задействованы и другие заболевания печени (LoE 5, слабая рекомендация, консенсус).

Заявление

Лицам с HBeAg-положительным или HBeAg-отрицательным хроническим вирусным гепатитом В требуется индивидуальная оценка для определения соответствующих показаний к лечению (подробности см. в следующих двух рекомендациях) (полный консенсус).

Использование противовирусной терапии для достижения долгосрочного подавления ДНК HBV приводит к значительному улучшению клинических результатов, включая предотвращение прогрессирования заболевания и ГЦК.^{113,117,157} обращение вспять фиброза и цирроза,^{115,116} клиническую рекомпенсацию при прогрессирующем заболевании печени,¹⁵⁸⁻¹⁶⁰ и повышение выживаемости.¹¹³ Учитывая эти результаты, кажется очевидным рассмотреть противовирусную терапию для всех лиц с хронической инфекцией HBV и активной репликацией вируса. Действительно, раннее начало лечения является основным принципом медицины инфекционных заболеваний, поскольку оно направлено на предотвращение осложнений, возникающих в результате продолжающейся репликации вируса. Расширение показаний к лечению для всех лиц с положительным результатом на ДНК HBV может оптимизировать каскад лечения и свести к минимуму упущенные возможности лечения. Кроме того, современные противовирусные методы лечения с использованием мощных NA являются высокобезопасными и широко доступны в виде дженериков в большинстве стран.

Однако вопрос о том, следует ли лечить всех лиц с положительным результатом на ДНК HBV, сложен и до сих пор обсуждается, поскольку хроническая инфекция HBV неоднородна и охватывает широкий спектр клинических сценариев, включая лиц, не подверженных риску прогрессирования заболевания. Накопление данных показало, что лица с отрицательным результатом на HBeAg и хронической инфекцией HBV, ранее называемые «неактивными носителями», имеют очень низкий риск развития ГЦК.^{5,161} Кроме того, потеря HBsAg редко достигается при терапии NA (< 0,33% в год,^{129,162}), и обычно требуется длительное лечение со строгим соблюдением ежедневной терапии.

Наконец, осуществимость подхода, предусматривающего комплексное лечение, неясна, особенно в условиях, когда системы здравоохранения перегружены ограниченными ресурсами.

Таким образом, приоритетность лечения по-прежнему зависит от индивидуального риска прогрессирования заболевания и ГЦК, на что указывают вирусологические и факторы хозяина. Большинство текущих данных действительно доступны для иммуноактивных фаз (т. е. биохимического гепатита) хронической инфекции HBV,^{5,113}, а принятие решений в других распространенных и иногда трудно определяемых условиях (например, лица, выпадающие за пределы определенных фаз, ранее называвшихся «серой зоной» или «промежуточной фазой») в основном зависит от косвенных данных, хотя они все больше говорят в пользу более раннего лечения во многих ситуациях.⁷

Уровень репликации HBV, измеренный по ДНК HBV, представляет собой наиболее важный параметр для оценки риска прогрессирования заболевания и ГЦК. Исследования REVEAL, проведенные в Азии, показали, что риск цирроза и ГЦК значительно увеличивается у лиц с повышением уровня ДНК HBV >2000 МЕ/мл.^{109,110} Хотя эти исследования в основном включали лиц >30 лет, преимущественно HBeAg-отрицательных, с генотипами В и С (в основном вертикальная передача), их результаты следует учитывать при принятии терапевтических решений, особенно

учитывая значительную популяцию вируса гепатита В в Европе, происходящую из азиатских стран, несмотря на различия в генотипах и путях передачи.

Систематические обзоры подтвердили нелинейную зависимость «доза-реакция» между исходными уровнями ДНК HBV и частотой осложнений, связанных с печенью (цирроз и ГЦК), и смертей.¹¹¹ Среди нелеченных лиц риск цирроза и ГЦК является самым низким, если ДНК HBV составляет <2000 МЕ/мл. У HBeAg-отрицательных лиц с низкими уровнями ДНК HBV уровни HBSAg >1000 МЕ/мл могут служить маркером, указывающим на более высокий риск ГЦК.^{9,163} Кроме того, HBeAg был предложен в качестве прогностического маркера возникновения и рецидива ГЦК.^{164,165} Другими вирусными маркерами, связанными с ГЦК, являются различные генотипы HBV и наличие мутаций основного промотора (таблица 8). Наличие HBeAg у лиц в возрасте >30 лет постоянно сообщается как прогностический фактор.^{163,166,167} и включено в оценку риска REACH-B.¹⁶⁸ Однако как у HBeAg-положительных, так и у HBeAg-отрицательных лиц с хронической инфекцией HBV различные клинические условия представляют различные риски прогрессирования заболевания и ГЦК.

Помимо вирусных факторов, которые связаны с прогрессированием заболевания, факторы хозяина связаны с риском ГЦК и должны быть также рассматриваются как показание к лечению.

Цирроз является самым сильным предиктором ГЦК,^{161,167,169} даже после подавления вируса.^{170,171} Таким образом, пациенты с положительным результатом на ДНК HBV и циррозом должны получать противовирусную терапию независимо от уровня ДНК HBV, хотя данные о том, влияет ли низкий уровень вирусемии (<2000 МЕ/мл) или неопределяемая ДНК HBV на результаты, противоречивы.^{122-125,127,128} Тем не менее, из-за высокого риска ГЦК при циррозе и безопасности терапии NA рекомендуется лечение всех пациентов с определяемой ДНК HBV и циррозом, особенно потому, что это может предотвратить вспышки АЛТ в случае возможных колебаний ДНК HBV.

В случаях неопределенности, например, неинвазивные оценки фиброза показывают высокие значения, которые еще не достигли цирротических уровней (пороги LSM, см. Таблицу 6), и наличие дополнительных факторов риска прогрессирования заболевания, лечение следует рассматривать для любого пациента с прогрессирующим фиброзом печени (эквивалентно Ishak > F4 или Metavir > F3) с определяемой ДНК HBV <2000 МЕ/мл. Исследование ветеранов США с хроническим гепатитом В (хотя и на терапии) показало, что в многофакторном анализе только исходный FIB-4 был последовательно связан с долгосрочным риском цирроза или ГЦК.¹⁷²

В последнем руководстве ВОЗ рекомендуется лечить пациентов со значительным фиброзом (эквивалентно Ishak > F3 или Met-avir > F2) независимо от уровня ДНК HBV. Однако доказательства в пользу этой рекомендации у пациентов с низкой вирусемией (<2000 МЕ/мл) слабы. Проспективное датское исследование задокументировало очень низкий риск прогрессирования заболевания в течение 5 лет у лиц с хронической инфекцией HBV и LSM <10 кПа.¹⁷³ Однако в неопределенных ситуациях, особенно при наличии дополнительных факторов риска (таблица 8), лечение может быть оправдано, особенно когда LSM недоступен, а определение фиброза основано на других маркерах (например, FIB-4 или APRI).

Повышенные уровни АЛТ связаны с повышенным риском ГЦК.^{163,166,167} Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что противовирусная терапия оправдана даже у пациентов с минимально повышенным уровнем АЛТ в сочетании с уровнем ДНК HBV > 2000 МЕ/мл из-за ее потенциальных преимуществ в снижении прогрессирования фиброза, как было продемонстрировано в перспективном исследовании TORCH-B.¹⁷⁴ Таким образом, рекомендуется, когда сывороточный АЛТ повышен и ДНК HBV > 2000 МЕ/мл. Значения АЛТ > 40 Е/л обычно

считается повышенным независимо от пола и возраста.⁵ Исследование показало, что использование более низких пороговых значений АЛТ (30 Е/л для мужчин и 19 Е/л для женщин) значительно улучшает прогнозирование неблагоприятных исходов, связанных с печенью, включая смертность, ГЦК и декомпенсирующие события печени, среди населения в целом.¹⁷⁵ Следует отметить, что референтные диапазоны АЛТ различаются между лабораториями из-за различий в химических анализаторах и методах, используемых для установления референтных интервалов.¹⁷⁶ Хотя универсальное нормальное значение в настоящем документе не определено, в тех случаях, когда местные лаборатории дифференцируют пороговые значения ULN по полу, их следует учитывать соответствующим образом.

Однако нормальные уровни АЛТ (особенно однократная оценка) сами по себе не оправдывают отсрочку лечения из-за лабораторных колебаний и индивидуальных колебаний, особенно у лиц с отрицательным результатом теста на HBeAg, а также потому, что они могут неверно отражать тяжесть основного заболевания печени.¹⁷⁷ Таким образом, нормальный уровень АЛТ в сыворотке сам по себе не исключает необходимости противовирусной терапии.

У лиц с низким уровнем ДНК HBV (<2000 МЕ/мл) и без признаков фиброза печени, но со стойким повышением АЛТ (>ULN), лечение может быть оправдано в неопределенных ситуациях. Однако крайне важно исследовать другие потенциальные причины повышения АЛТ, такие как стеатоз печени или коинфекции с другими вирусами гепатита, такими как HCV или HDV.

Влияние факторов риска рака, таких как ожирение^{178,179}, метаболический синдром¹⁸⁰⁻¹⁸², сахарный диабет 2 типа (СД2),^{179,183}, чрезмерное употребление алкоголя¹⁶¹ и курение сигарет^{181,184-187}, на риск ГЦК при хронической инфекции HBV было описано, но все еще не всегда окончательно и иногда даже противоречиво (таблица 8). Неясно, увеличивают ли эти факторы независимо риск ГЦК или ускоряют риск заражения HBV, и снизит ли этот риск противовирусное лечение, например, если ДНК HBV уже низкая. Наиболее противоречивые данные относятся к SLD, при этом некоторые данные предполагают повышенный риск ГЦК¹⁸⁸, в то время как другие сообщают о более низком риске и даже более высокой частоте спонтанной потери HBSAg^{180,189}. Примечательно, что SLD без системной метаболической дисфункции может иметь отчетливое влияние. Недавнее исследование более 8700 человек показало, что, хотя SLD был связан с более низким общим риском смертности, кумулятивные кардиометаболические факторы риска увеличили риск смертности от всех причин, заболеваний печени и сердечно-сосудистой системы в зависимости от дозы среди пациентов с хронической инфекцией HBV и SLD. Кроме того, развитие сахарного диабета, гипертонии и увеличение веса во время наблюдения еще больше усугубили эти риски.¹⁸² Это согласуется с предыдущими исследованиями, показывающими, что более высокая нагрузка метаболических факторов риска связана с повышенным риском ГЦК, рака, не связанного с ГЦК, и смертности от всех причин у пациентов с хронической инфекцией HBV.^{180,181,190} Возраст является еще одним важным фактором риска ГЦК. Риск ГЦК увеличивается у лиц старше 30-35 лет^{163,166} и варьируется в зависимости от пола и этнической принадлежности¹⁹¹, причем мужчины, как правило, подвержены более высокому риску, чем женщины.^{166,169}

Многочисленные исследования выявили наличие у родственников ГЦК в анамнезе как независимый фактор риска как развития, так и рецидива ГЦК на всех фазах хронической инфекции HBV.

Таким образом, лицам с семейным анамнезом ГЦК требуется более интенсивное лечение вирусного гепатита В.^{192,193} Связь

между семейным анамнезом и риском ГЦК предполагает, что генетические факторы могут играть роль в восприимчивости к ГЦК.

Положительная семейная принадлежность сама по себе может выступать в качестве дополнительного фактора риска из-за унаследованных генетических предрасположенностей. Например, рождение в таких регионах, как Африка и Океания, связано с очень ранним началом

HCC.194 Однако у африканцев к югу от Сахары с хронической инфекцией HBV, которые переезжают в Европу, наблюдается более низкая заболеваемость HCC, при этом факторы риска напоминают таковые у населения в целом.195 После корректировки по возрасту исследования не выявили существенных различий в заболеваемости HCC между западным и восточным населением.161 Таким образом, дополнительные факторы могут повышать риск HCC в определенных этнических группах, включая определенные генотипы HBV196,197 и воздействие окружающей среды, такое как афлатоксин или загрязнение воздуха, которые, как было показано, при наличии в сочетании с HBV значительно повышают риск HCC.198–201 Что касается

генотипа, генотип С был связан с более высоким риском HCC, чем генотип В у лиц с хронической инфекцией HBV в Азии.105,196 У лиц из Африки (например, Гамбии) генотип HBV А был идентифицирован как фактор риска фиброза печени202 и HCC199 по сравнению с генотипом Е. На Аляске генотип F был связан с самым высоким риском ГЦК.197 Африканцы и азиаты могут иметь более высокий риск ГЦК, чем представители европеоидной

расы, вероятно, из-за сочетания таких факторов, как факторы окружающей среды, более длительная продолжительность инфекции из-за более высоких показателей вертикальной передачи и/или различных генотипов HBV.

Противовирусная терапия не только предотвращает прогрессирование заболевания, но и помогает снизить передачу, улучшить внепеченочные проявления и снизить риск вирусной реактивации. Кроме того, хроническая инфекция HBV связана с более высоким риском развития внепеченочных злокачественных новообразований.203,204 В

результате при определении необходимости противовирусной терапии следует учитывать дополнительные факторы, в конечном итоге расширяя критерии ее использования. Наконец, совместный подход к принятию решений205,206 имеет важное значение при лечении гепатита В, поощряя сотрудничество между врачами и пациентами для принятия совместных решений, которые сочетают клинические данные с проблемами и предпочтениями пациентов. Этот процесс также учитывает влияние на HRQoL и PROs. Важно, что открытые обсуждения преимуществ и ограничений терапии имеют основополагающее значение для решения проблем пациентов, укрепления доверия и содействия принятию обоснованных решений, которые улучшают приверженность и общие результаты. Кроме того, пациентов следует информировать о важности учета изменяемых факторов, таких как отказ от курения, сокращение чрезмерного употребления алкоголя и лечение сопутствующих заболеваний, включая метаболические нарушения, для оптимизации здоровья в долгосрочной перспективе.

В регионах с ограниченным доступом к тестированию ДНК HBV ВОЗ рекомендует, при отсутствии достаточных доказательств, противовирусное лечение с помощью NA для всех HBsAg-положительных лиц с постоянно повышенным уровнем АЛТ, при этом преимущество снижения осложнений считается перевешивающим потенциальные побочные эффекты. Однако EASL настоятельно рекомендует внедрение тестирования ДНК HBV, предпочтительно с использованием рефлексного тестирования вирусной нагрузки ДНК HBV в условиях ограниченных ресурсов, но признает практический подход ВОЗ, когда доступ к лечению неограничен. Однако следует учитывать, что этот подход может создавать проблемы в условиях, где доступ к NA остается ограниченным, поскольку приоритизация может быть невозможна.

Следует ли лечить пациентов с хронической инфекцией HBeAg, положительной по HBeAg?

Заявление

У молодых людей (<30 лет) с HBeAg-положительной хронической инфекцией HBV, постоянно нормальными уровнями АЛТ, без значительного фиброза печени, без семейного анамнеза ГЦК и без иммуносупрессивного состояния текущие клинические данные не поддерживают немедленное противовирусное лечение. Однако потенциальные преимущества ранней терапии, такие как снижение интеграции ДНК HBV и клональной экспансии, должны быть сбалансированы с необходимостью строгого соблюдения длительного ежедневного лечения и трудностью достижения быстрого и полного подавления вируса у пациентов с высокой вирусной нагрузкой (сильный консенсус).

Рекомендации

Лица с хронической инфекцией, положительной на HBeAg, и повышенным риском ГЦК должны проходить лечение (LoE 3, сильная рекомендация, сильный консенсус).

Лица с хронической инфекцией, положительной на HBeAg, и внепеченочными проявлениями, связанными с HBV, должны проходить лечение (LoE 4, сильная рекомендация, сильный консенсус).

Лица с хронической инфекцией, положительной на HBeAg, которым планируется иммуносупрессивная терапия или у которых ослаблен иммунитет, должны получать противовирусное лечение для профилактики гепатита (LoE 2, сильная рекомендация, сильный консенсус).

Отдельные лица с хронической инфекцией, положительной на HBeAg, могут проходить лечение с целью предотвращения передачи вируса гепатита В (LoE 3, слабая рекомендация, сильный консенсус).

Беременным женщинам с ДНК HBV > 200 000 МЕ/мл следует назначать противовирусную терапию для предотвращения передачи вируса от матери ребенку (конкретные рекомендации см. в разделе «Каковы рекомендации по лечению беременных женщин с положительным результатом теста на HBsAg?») (LoE 1, сильная рекомендация, сильный консенсус).

Учитывая, что уровень ДНК HBV был определен как независимый фактор риска развития цирроза и/или ГЦК, разумно предположить, что лица с хронической инфекцией HBV, положительной по HBeAg (ранее определяемой как «иммунотолерантная»), также могут получить пользу от противовирусной терапии. Более того, исследования показали, что интеграция ДНК HBV и нарушение иммунной регуляции являются ключевыми механизмами канцерогенеза печени, связанного с HBV.220 Кроме того, несколько исследований сообщили о клональном расширении гепатоцитов и активности Т-клеток у лиц с хронической инфекцией, положительной по HBeAg, включая лиц в возрасте <30 лет.220,221 Было показано, что противовирусная терапия снижает количество интеграций ДНК HBV и клонального расширения гепатоцитов у пациентов, достигших подавления ДНК HBV с помощью тенофовира.222,223

Однако в настоящее время имеются ограниченные клинические доказательства того, что противовирусная терапия снижает заболеваемость циррозом или ГЦК или обеспечивает преимущество в выживании у молодых людей с хронической инфекцией, положительной на HBeAg. Когорта исследования REVEAL не была репрезентативной для этой популяции: все пациенты были старше 30 лет, 67% старше 40 лет, а 85% были HBeAg-отрицательными.109,110 Исследование ATTENTION изучало, получают ли люди с умеренным или высоким уровнем ДНК HBV (4-8 log₁₀ МЕ/мл) и нормальным уровнем АЛТ пользу от противовирусной терапии NA. Среди 127 участников с положительным HBeAg в группе, получавшей NA, не было отмечено ни одного случая ГЦК, в то время как в группе наблюдения было зарегистрировано три случая. Однако у 22-24% участников был семейный анамнез ГЦК, а медианный возраст (52 года в группе NA, 54 года в контрольной группе) не соответствует типичной «иммунотолерантной» фазе.224 Хотя возраст является ключевым фактором риска ГЦК, данные о повышенном риске у лиц моложе 30 лет остаются ограниченными (таблица 8).

Исследования, изучающие гистологию печени у молодых людей с хронической инфекцией, положительной на HBeAg, и низкормальными уровнями АЛТ, показывают, что существенные гистологические изменения наблюдаются только у меньшинства.225-227 Систематический обзор и метаанализ 11 исследований показали, что среди людей с хронической инфекцией, положительной на HBeAg, у 16,9% наблюдался значительный фиброз печени, у 5,4% — прогрессирующий фиброз и у 0% — цирроз, хотя среди исследований наблюдалась заметная гетерогенность.228

При начале лечения NA у людей с высокой вирусной нагрузкой, положительной на HBeAg, достижение оптимального подавления вируса (ДНК HBV < LOD) является сложной задачей²²⁹, и строгое соблюдение режима лечения имеет решающее значение, поскольку в случае неконтролируемого прекращения лечения может возникнуть молниеносная печеночная недостаточность, связанная с обострениями АЛТ. Следует отметить, что лица с хронической инфекцией HBeAg-положительного типа могут достичь спонтанной сероконверсии HBeAg/анти-HBe без лечения, хотя вероятность этого снижается с возрастом.⁹⁷ В проспективном исследовании 240 участников примерно у 85% развился анти-HBe к 31 году, однако у 15% из этих лиц впоследствии развился хронический гепатит HBeAg-отрицательного типа.²³⁰ Другое исследование показало, что лица, достигшие сероконверсии HBeAg/анти-HBe до 30 лет, имели очень низкую кумулятивную заболеваемость циррозом и ГЦК. Напротив, сероконверсия после 40 лет была связана со значительно более высокой заболеваемостью гепатитом HBeAg-отрицательным, циррозом и ГЦК в течение среднего периода наблюдения примерно в 12 лет. Однако не было никакой существенной разницы в частоте HBeAg-отрицательного гепатита между лицами, у которых произошла сероконверсия в возрасте от 31 до 40 лет, и лицами, у которых произошла сероконверсия до 30 лет.⁹⁷ Важно отметить, что риск ГЦК у лиц с положительным HBeAg-статусом самый высокий среди лиц с умеренной исходной

вирусной нагрузкой²⁰⁷, а новая оценка риска ГЦК, PAGED-B, которая включает умеренные исходные уровни ДНК HBV (5-8 log₁₀ МЕ/мл), показала улучшенную прогностическую точность по сравнению с предыдущими оценками риска для лиц с положительным HBeAg-статусом.²¹⁸ С другой стороны, лица с очень высокими уровнями ДНК HBV (>8 log₁₀ МЕ/мл), как правило, лица на ранней стадии инфекции, демонстрируют самый низкий риск ГЦК.²⁰⁷ В соответствии с этим, уровни ДНК HBV обратно коррелируют с показателями APRI и FIB-4 у лиц с положительным HBeAg-статусом.²³¹ С увеличением возраста уровни ДНК HBV может снижаться из-за иммунных реакций, но без спонтанной сероконверсии HBeAg/анти-HBe, что может привести к прогрессированию заболевания.

Различная исходная вирусная нагрузка HBV до начала лечения также была значительно связана с риском ГЦК, несмотря на противовирусную терапию.

лечение, при этом ДНК HBV > 8 log ассоциируется с самым низким риском ГЦК.²³² Авторы выдвинули гипотезу, что начало противовирусного лечения на более ранней стадии, когда у пациентов высокая исходная вирусная нагрузка, будет поддерживать самый низкий риск ГЦК на протяжении всего лечения. Однако имеющиеся доказательства не подтверждают эту гипотезу однозначно. Одно исследование показало, что нелеченные лица с хронической инфекцией HBeAg-положительного типа имели значительно более высокий риск ГЦК и смерти или необходимости в трансплантации печени, чем пациенты с гепатитом HBeAg-положительным типом, получавшие лечение NA. Однако средний возраст лиц с хронической инфекцией HBeAg-положительного типа в этом исследовании составлял 38 лет, возраст, в котором лечение обычно рассматривалось бы, что делает его классификацию как «фазы иммунотолерантности» непоследовательной.²³³

Примечательно, что при интерпретации исследований HBeAg-положительной инфекции, помимо возраста, важно учитывать комплексную оценку фиброза, поскольку некоторые исследования включали участников с низким количеством тромбоцитов. Кроме того, следует учитывать семейный анамнез ГЦК и продолжительность наблюдения, поскольку эти факторы могут влиять на прогрессирование заболевания и результаты, потенциально влияя на обобщаемость результатов.

Несколько исследований выявили ключевые факторы риска прогрессирования заболевания и/или ГЦК у пациентов, ранее отнесенных к «промежуточной» или «серой» зоне.⁷ К этим факторам относятся возраст, пол, коинфекция ВГС и/или ВД, чрезмерное употребление алкоголя, курение сигарет, ожирение, СД2, генотипы ВГВ или воздействие афлатоксина (таблица 8). Как упоминалось выше, остается неясным, значительно ли снизит противовирусное лечение риск ГЦК в этой популяции, если модифицируемые факторы все еще присутствуют. Несколько исследований показали, что повышенные уровни АЛТ и низкие показатели тромбоцитов связаны с прогрессированием заболевания в этих случаях. Однако эти факторы считаются четкими показателями для лечения в этой популяции.

Несколько анализов также показали, что у HBeAg-положительных лиц со значениями АЛТ в верхнем диапазоне нормы (мужчины >30 Ед/л, женщины >19 Ед/л) с большей вероятностью наблюдаются значительные гистологические изменения, которые могут оправдать противовирусную терапию, особенно при наличии других факторов риска.^{6,226,234,235}

Внепеченочные проявления были зарегистрированы у HBeAg-положительных лиц²³⁶⁻²³⁹, и это должно быть показанием к лечению независимо от уровня АЛТ, особенно потому, что лечение внепеченочных проявлений обычно требует дополнительной иммуносупрессивной терапии.¹⁴⁴⁻¹⁴⁶ Хроническая инфекция HBV с положительным HBeAg обычно проявляется

уровнями ДНК HBV > 20 000 МЕ/мл. Учитывая корреляцию между вирусной нагрузкой и риском передачи, следует рассмотреть возможность проведения противовирусной терапии для предотвращения передачи, особенно у беременных женщин и работников здравоохранения (см. выше).

Беременным женщинам с хронической инфекцией, положительной на HBeAg, и ДНК HBV >200 000 МЕ/мл необходимо пройти лечение для профилактики ПМР (подробнее см. в разделе «Каковы рекомендации по лечению беременных женщин, положительно относящихся к HBsAg?»).

Противовирусная терапия показана для подавления репликации HBV у лиц с хронической инфекцией HBeAg-положительного типа, которые в противном случае могли бы быть исключены из профессиональной деятельности (например, врачи, медсестры), чтобы была возможна дальнейшая занятость. Передача в основном была зарегистрирована во время процедур, связанных с воздействием или травмами (например, торакальные хирурги, хирурги полости рта и гинекологи), и почти всегда происходила при уровнях ДНК HBV >20 000 МЕ/мл (см. выше).^{154,155} Передача HBV, особенно в секторе здравоохранения, таким образом, считается маловероятной при ДНК HBV

Таблица 8. Факторы риска, связанные с риском развития ГЦК у лиц с хронической инфекцией ВГВ.

Фактор риска	Комментарии и ссылки
Вирусные факторы	
ДНК вируса гепатита В*	Нелинейный риск, начиная с >2000 МЕ/мл111,161,163 Самый высокий риск у HBeAg-положительных лиц с 6-7 log10 МЕ/мл (риск ниже, если ДНК HBV > 8 log10) 207
HBeAg	Высокий уровень HBeAg (> 1000 МЕ/мл) у HBeAg-отрицательных лиц163
HBeAg*	В общих анализах положительный HBeAg (у лиц старше 30 лет) связан с ГЦК163,166,167
HBeAg	Прогностический маркер возникновения и рецидива;164,165,208 значение HBeAg при HBeAg-отрицательной инфекции209
Генотип вируса гепатита В	Генотип C,197 генотип A (например, в Гамбии199), генотип F у коренных жителей Аляски,197 генотип D в Индии210
Мутации основного промотора	Присутствует169,211
Вирусные коинфекции	HDV, 212 213 ВГС, 167 184 214 Вич215
Факторы хозяина	
Цирроз печени	Самый сильный фактор риска для HCC161,167,169 Риск ГЦК сохраняется после подавления вируса170,171 Индикатор цирроза195
Низкие тромбоциты*	
Семейный анамнез ГЦК	Независимый фактор риска на всех фазах хронической инфекции HBV192,193,216
Возраст*	Риск ГЦК увеличивается с возрастом, при этом большинство исследований сосредоточено на лицах старше 30 лет.161,185 Доказательства увеличиваются с возрастом > 35,166 > 40,163 > 50.167 Риск ГЦК различается в разных возрастных группах для мужчин и женщин и для разных этнических групп191
Пол*	Более высокий риск среди мужчин161,166,169,185
АЛТ*	Повышенный (или в верхней части нормы)163,166,167,185
Сахарный диабет 2 типа (СД2)	Сахарный диабет 2 типа независимо связан с ГЦК.183,217,218 Гликемическая нагрузка связана с ГЦК.219 Сахарный диабет 2 типа включен в Оценку риска ГЦК168,218 Однако один анализ показал, что диабет 2 типа не был независимо связан с ГЦК при хронической инфекции вируса гепатита В179
Стеатоз печени (СЛП)	Противоречивые данные: - Повышенный риск ГЦК и цирроза188 - Снижение риска ГЦК, цирроза и смертности180,182,189
Индекс массы тела (ИМТ)	Высокий ИМТ > 30,179 ЧСС сильнее у женщин178
Метаболический синдром	Множественные (> 3) метаболические факторы риска или увеличение бремени метаболической дисфункции связаны с ГЦК180-182,190
курение сигарет	Настоящее время181,184-187
Употребление алкоголя	Употребление большого количества алкоголя > 60 г/д161
Этническая принадлежность	Доказательства незначительны или отсутствуют: - Рождение в Африке/Океании: связано с очень ранним началом HCC194 - Африканцы к югу от Сахары с вирусным гепатитом В в Европе: более низкая заболеваемость ГЦК, факторы риска, аналогичные факторам риска населения в целом195 - Западные и восточные исследования: нет значимых возрастных различий в заболеваемости ГЦК161
Факторы окружающей среды	
Афлатоксин В1 (AFB1)	В районах с высоким уровнем воздействия AFB1 и HBV синергически увеличивают риск развития ГЦК; снижение воздействия афлатоксина может снизить Случаев ГЦК на 23%198
Загрязнение воздуха	Связь между мелкими твердыми частицами и HCC200,201

АЛТ, аланинаминотрансфераза; ЭГДС, эзофагогастродуоденоскопия; HBeAg, антиген, связанный с сердцевидной вирусом гепатита В; HBeAg, e-антиген вируса гепатита В; HBeAg, поверхностный антиген вируса гепатита В; HBV — вирус гепатита В; HCC — гепатоцеллюлярная карцинома; HIV — вирус иммунодефицита человека.

*Часть оценки REACH-B.

уровни <2000 МЕ/мл и, в частности, <200 МЕ/мл для процедур, связанных с риском воздействия, и, таким образом, не должны оправдывать запрет профессии.

Социальные аспекты, такие как стигматизация инфицированного человека или сексуальные практики (множественные сексуальные партнеры), которые связанный с повышенным риском передачи, может также оправдать противовирусную терапию.

Должны ли пациенты с HBeAg-отрицательной хронической инфекцией лечиться?

Заявление

Пациенты с HBeAg-отрицательной хронической инфекцией (персистирующая ДНК HBV <2000 МЕ/мл, АЛТ постоянно нормальная, признаков нет фиброза печени) имеют низкий риск прогрессирования заболевания и передачи и обычно не требуют немедленного противовирусного лечения (сильный консенсус).

Рекомендации

Лица с HBeAg-отрицательной хронической инфекцией и высокий риск ГЦК следует лечить (LoE 3, сильный) рекомендация, сильный консенсус).

Лица с HBeAg-отрицательной хронической инфекцией и Необходимо лечить внепеченочные проявления, связанные с вирусом гепатита В (LoE 4, сильная рекомендация, сильный консенсус).

Лица с HBeAg-отрицательной хронической инфекцией, которые рассматривается возможность иммуносупрессивной терапии или кто имеют иммунодефицит, должны получать противовирусную терапию для предотвращения реактивации вируса гепатита В/гепатита (LoE 2, сильный рекомендация, сильный консенсус).

Отдельные лица с HBeAg-отрицательной хронической инфекцией можно лечить, чтобы предотвратить передачу вируса гепатита В (LoE 4, слабый рекомендация, консенсус).*

Лица с хронической HBeAg-отрицательной инфекцией, которым обычно не требуется лечение, — это лица с постоянно низкой репликацией вируса, ранее называемые «неактивными носителями HBsAg». Эти люди характеризуются постоянно низким уровнем ДНК HBV (<2000 МЕ/мл), нормальным уровнем АЛТ и отсутствием значительного фиброза, что ставит их в минимальный риск заболеваемости и смертности, связанной с HBV.^{34,240,241} Примечательно, что люди, соответствующие этим критериям, демонстрируют

относительно высокий кумулятивный уровень спонтанной потери HBsAg — конечной точки инфицирования HBV — в течение естественного течения заболевания.^{104,242,243} Ежегодная частота потери HBsAg в этой популяции составляет приблизительно 2%, увеличиваясь еще больше (до 7%) у пожилых людей и лиц с низким уровнем HBsAg (<100 или <250 МЕ/мл).^{242,244} Этот уровень значительно выше, чем у пациентов с хронической инфекцией HBV, получающих лечение НА, где зарегистрированный средний годовой уровень составляет < 0,33%.^{129,162} Однако прямые сравнения между этими группами остаются сложными, и до сих пор неясно, влияет ли лечение НА на скорость

Потеря HBsAg.

HBeAg-отрицательные лица с уровнями ДНК HBV от 2000 до 20 000 МЕ/мл, которые поддерживали постоянно нормальный уровень АЛТ в течение как минимум 3 лет, обычно демонстрируют минимальные признаки значительного фиброза печени или прогрессирования заболевания.²⁴⁵ Систематический обзор, в основном основанный на азиатских данных, показал, что среди лиц с вирусной нагрузкой 2000-20 000 МЕ/мл и нормальным уровнем АЛТ частота заболеваемости ГЦК была низкой.⁷ Когортное исследование из Западной Африки сообщило об очень низком риске осложнений печени и стандартизированном по возрасту уровне смертности, аналогичном таковому у населения в целом среди лиц с хронической инфекцией HBV и низкой медианной вирусной нагрузкой и нормальным уровнем АЛТ.²⁴¹ Таким образом, пациентам, соответствующим этим критериям, изначально может не потребоваться

немедленное противовирусное лечение. Однако интервалы мониторинга (ДНК HBV, АЛТ) должны быть более частыми, чем у пациентов с постоянно <2000 МЕ/мл уровнями ДНК HBV.

HBeAg-отрицательные лица с уровнем ДНК HBV > 20 000 МЕ/мл и нормальным уровнем АЛТ должны рассматриваться для противовирусной терапии. Данные азиатской исследовательской группы REVEAL подтверждают связь ДНК HBV и риска ГЦК или цирроза, особенно у HBeAg-отрицательных пациентов с уровнем ДНК HBV > 20 000 МЕ/мл.^{109,110}, что подтверждено двумя метаанализами.¹¹¹ Проспективное исследование ATTENTION оценивало, получат ли люди с уровнем ДНК HBV от 4 до 8 log₁₀ МЕ/мл (83% HBeAg-отрицательных) и нормальным уровнем АЛТ пользу от противовирусной терапии НА. Исследование показало, что лечение НА значительно снижает частоту серьезных событий, связанных с печенью.²²⁴ Данные из Африканского региона ВОЗ ограничены; Однако одно продольное исследование из Гамбии показало, что среди лиц с хронической инфекцией HBV, не получавших лечения, уровень ДНК HBV >20 000 МЕ/мл был предиктором прогрессирования заболевания печени, даже после корректировки по полу и возрасту.²⁴¹ Определенные подгруппы лиц с хронической инфекцией HBeAg-отрицательного характера, зарегистрированные в основном в азиатских когортах, могут иметь повышенный риск

ГЦК по сравнению с лицами с отрицательным HBsAg, независимо от уровней ДНК HBV. Стратификацию риска можно проводить с использованием количественных измерений HBsAg. Уровень HBsAg > 1000 МЕ/мл был связан с повышенным риском ГЦК как у лиц с отрицательным HBeAg, так и у лиц с ДНК HBV.

<2000 МЕ/мл и у лиц с ДНК HBV от 2000 до 20000 МЕ/мл. Однако из исследований не ясно, были ли у этих лиц постоянно нормальные уровни АЛТ.^{163,185,246} Более того, эта связь еще не была задокументирована у европейских пациентов.²⁴⁷ Кроме того, влияние противовирусного лечения на снижение риска ГЦК у лиц с HBsAg > 1000 МЕ/мл и ДНК HBV <2000 МЕ/мл остается неопределенным, поскольку терапия НА оказывает минимальное влияние на снижение уровней HBsAg.⁹ Новые биомаркеры, такие как HBeAg, могут помочь улучшить прогнозирование риска ГЦК у лиц с хронической инфекцией HBV. У лиц, ранее не получавших лечения в Японии, уровни HBeAg >2,9 log₁₀ Ед/мл были определены как независимый предиктор ГЦК, превосходя уровни ДНК HBV для прогнозирования развития ГЦК.²⁴⁸ Другое исследование, проведенное в Азии, показало, что уровни HBeAg >4 log₁₀ Ед/мл были независимым фактором риска ГЦК у лиц со средней вирусной нагрузкой (ДНК HBV от 2000 до 20 000 МЕ/мл).²⁰⁸ Соответственно, крупное многоцентровое когортное исследование показало, что пороговое значение HBeAg в 3,14 log₁₀ Ед/мл эффективно отличало HBeAg-отрицательный хронический гепатит от HBeAg-отрицательной хронической инфекции.⁴⁷ Подводя итог, можно сказать, что более низкие уровни HBeAg, как правило, благоприятны; однако окончательное пороговое значение для HBeAg для руководства рекомендациями по противовирусной терапии пока не обосновано. Кроме того, сохраняется низкая чувствительность анализа, особенно у лиц с отрицательным результатом теста на HBeAg.

беспокойство.

Оценка фиброза печени, предпочтительно неинвазивными методами, имеет решающее значение для определения наличия значительного или выраженного фиброза, что может быть показанием к лечению при хронической инфекции с отрицательным HBeAg-статусом, несмотря на нормальный уровень АЛТ, хотя подтверждающие доказательства ограничены. У лиц с ДНК HBV <2000 МЕ/мл, нормальным уровнем АЛТ и значительным фиброзом следует исключить другие причины хронического заболевания печени. У нелеченных пациентов с минимальным фиброзом следует регулярно переоценивать статус фиброза на основе их профиля риска (пороговые значения LSM см. в Таблице 6).

Как и в случае с HBeAg-положительными лицами, у HBeAg-отрицательных пациентов необходимо учитывать дополнительные факторы риска ГЦК (таблица 8).

В дополнение к увеличению риска ГЦК с возрастом,¹⁸⁵ лиц в возрасте > 30 лет были идентифицированы как более склонные к повышению АЛТ при хронической инфекции HBV с отрицательным HBeAg.²⁴⁹ Однако важно отметить, что имеются ограниченные данные о том, эффективно ли дальнейшее подавление вируса у лиц с отрицательным HBeAg снижает риск ГЦК, если сопутствующие модифицируемые факторы риска не лечатся должным образом. Все большую подгруппу в этой популяции составляют лица с сопутствующим SLD. Однако данные о SLD как дополнительном факторе риска ГЦК являются спорными

(Таблица 8), причем данные даже предполагают, что SLD может быть связан с более высокой вероятностью потери HBsAg.^{188,189}

Внепеченочные проявления редко регистрируются при HBeAg-отрицательных инфекциях,²⁵⁰ но если они подозреваются, то следует начать лечение, тем более, что обычно требуется дополнительное иммуносупрессивное лечение.^{144–146}

Кроме того, профилактика реактивации репликации HBV и гепатита является важным показанием к лечению у пациентов с иммунодефицитом и хронической инфекцией HBeAg (подробнее см. в разделе «Профилактика реактивации HBV»).

Отсутствие HBeAg обычно связано с более низким уровнем ДНК HBV и, следовательно, 10-кратное снижение риска передачи; однако это не исключает возможности передачи. Случаи передачи HBV были зарегистрированы в этой обстановке. 154,251 Поэтому лечение для предотвращения передачи HBV может быть оправдано у лиц с хронической HBeAg-отрицательной инфекцией, особенно у работников здравоохранения, которым часто требуется поддерживать уровни ДНК HBV <2000 МЕ/мл или <200 МЕ/мл при выполнении процедур, подверженных воздействию.

С точки зрения справедливости в отношении здоровья противовирусное лечение для лиц с хронической инфекцией HBV, проживающих в странах с низким и средним уровнем дохода, должно основываться по крайней мере на одном из следующих тестов: вирусная нагрузка HBV, уровень АЛТ или фиброз печени. Хотя группа СРГ признает трудности с доступом к этим тестам в странах с низким и средним уровнем дохода, в настоящее время недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать универсальную стратегию «тестируй и лечи» для всех лиц с положительным HBSAg в этих условиях.

Упрощенный алгоритм лечения Для

поддержки принятия клинических решений мы разработали упрощенный алгоритм лечения (рис. 1), который избегает категоризации пациентов по статусу HBeAg или традиционным фазам заболевания. Он не учитывает силу индивидуальных рекомендаций и призван дополнить более подробные, основанные на фазах рекомендации. Этот прагматичный подход

призван способствовать своевременному началу противовирусной терапии, особенно в неспециализированных учреждениях.

Уход

Какие варианты лечения рекомендуются пациентам с хронической инфекцией HBV?

Заявление

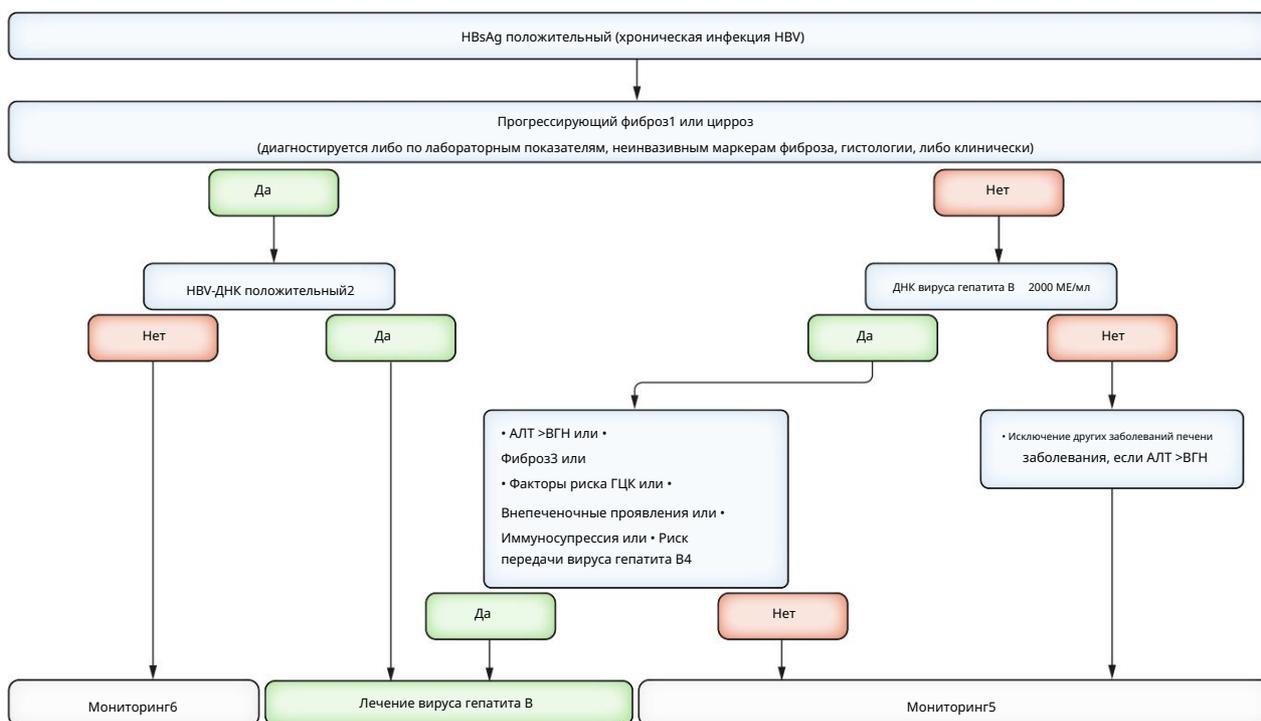
Для лечения хронической инфекции HBV рекомендуются два различных варианта терапии: NA или PEG-IFNa.
(сильный консенсус).

Рекомендация

При выборе между NA и PEG-IFNa в качестве терапии первой линии следует всесторонне учитывать отличительные характеристики каждого варианта лечения (таблица 9) и индивидуальные предпочтения пациента (LoE 1, сильная рекомендация, сильный консенсус).

АН терапия

NA интегрируются в вирусную ДНК во время репликации HBV, вызывая преждевременное завершение цепи ДНК и эффективно



1 Рис. 1. Показания к лечению хронической инфекции HBV. 3 анализа (нижний предел обнаружения <20 Ед/л; Эквивалент ISNAK > F3/Metavir > F2 (предпочтительна неинвазивная оценка, LSM > 7 кПа).

зависимости от активности и риска передачи. Важно: Теннофовир у беременных женщин с ДНК HBV > 200 000 МЕ/мл. 6 коинфекция, внепеченочные проявления, иммуносупрессия.

Лечение HBV при иммуносупрессии. АЛТ, аланинаминотрансфераза; HBV, вирус гепатита В;

ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; измерение жесткости печени методом LSM; ВГН — верхняя граница нормы.

2 Чувствительный NAT

4 Пороговые значения для ДНК HBV 5 варьируются в

Лечение HBV при ГЦК, ВИЧ

предотвращение дальнейшей репликации вируса. Это ингибирование снижает уровень ДНК HBV в кровотоке. Одобренные NA для лечения хронической инфекции HBV включают ламивудин, адефовира дипивоксил, ETV, телбивудин, TDF и TAF. Эти препараты классифицируются по их профилям устойчивости на NA с низким барьером (ламивудин, адефовира дипивоксил, телбивудин) и NA с высоким барьером (ETV, TDF, TAF). ETV, TDF и TAF предлагают предсказуемую, долгосрочную противовирусную эффективность, а также благоприятный профиль безопасности и удобство перорального приема.⁵

Противовирусная эффективность NA была доказана в многочисленных исследованиях¹¹³, и долгосрочные данные за более чем 5 лет доступны для ETV, TDF и TAF (таблица 10). Вирусологический ответ (HBV DNA <LOD) у наивных пациентов с этими NA увеличивается со временем и составляет > 85% после 5 лет лечения, при этом HBeAg-отрицательные пациенты демонстрируют более высокий ответ > 90% (таблица 10).

Поскольку NA не оказывают прямого влияния на транскрипционный шаблон cccDNA HBV, после длительной терапии NA наблюдается умеренное снижение cccDNA, скорее всего, из-за косвенного воздействия NA на инфекции de novo и внутриклеточного пополнения в сочетании с постепенным разбавлением пула cccDNA посредством деления клеток.^{253,254} Низкие показатели потери HBeAg на NA лечения приписываются ограниченному эффекту NA на

Шаблоны cccDNA и значительный вклад интеграции HBV в продукцию HBeAg, особенно у HBeAg-отрицательных лиц.^{255,256}

Длительное подавление ДНК HBV с помощью терапии NA может уменьшить воспаление и фиброз печени, что в конечном итоге помогает предотвратить прогрессирование заболевания, развитие цирроза и рака печени, а также улучшить показатели выживаемости.

Гистологическое улучшение: длительная терапия NA (3-5 лет) может привести к улучшению гистологии печени, включая регрессию цирроза.^{115,116,268}

Риск развития ГЦК: лечение АН значительно снижает риск развития ГЦК, особенно у пациентов с циррозом. Этот защитный эффект становится очевидным после поддерживаемого подавления ДНК HBV в течение года.^{113,117,157} У пациентов без цирроза продолжные исследования также показали, что долгосрочное подавление вируса снижает риск ГЦК.^{118,119} Но доказательства в этом случае менее убедительны, в основном из-за короткого периода наблюдения и низкого уровня заболеваемости в этой обстановке. Оценки риска могут помочь в определении соответствующих интервалов наблюдения для пациентов, проходящих терапию NA (см. раздел «Наблюдение за ГЦК»).

Рекомпенсация: у пациентов с декомпенсированным циррозом терапия NA может привести к значительному клиническому улучшению, включая снижение риска ГЦК. Известные результаты включают снижение MELD (модель терминальной стадии заболевания печени) и оценок по шкале Чайлд-Пью, а также повышение показателей выживаемости.¹⁵⁸⁻¹⁶⁰

Улучшение выживаемости: многочисленные исследования, обобщенные в метаанализе, продемонстрировали 50% снижение смертности у пациентов с циррозом, достигших вирусной супрессии при терапии NA.¹¹³ Благодаря своим превосходящим

профилям безопасности NA подходят для различных групп населения с положительным HBeAg, включая пациентов с фульминантным или декомпенсированным заболеванием печени, реципиентов трансплантата печени, пациентов с внепеченочными проявлениями и для профилактики HBV у пациентов с ослабленным иммунитетом (см. ниже). Кроме того, NA имеют решающее значение для профилактики HBV

передачи вируса у лиц с высоким уровнем вирусемии, даже если у них нет срочных показаний к началу лечения.

Терапия PEG-IFNa Целью

терапии PEG-IFNa является достижение долгосрочного подавления HBV после окончания лечения после конечной продолжительности лечения. Ее терапевтические эффекты при инфекциях HBV многогранны. Одним из ключевых аспектов является его иммуномодулирующий эффект, усиливающий иммунный ответ хозяина путем воздействия на различные иммунные клетки, такие как естественные клетки-киллеры, Т-клетки и В-клетки.²⁶⁹ Эта иммунная активация может иметь цитолитические и нецитолитические эффекты, приводя к подавлению репликации HBV и очищению инфицированных гепатоцитов. Таким образом, в отличие от NA, PEG-IFNa влияет на жизненный цикл HBV посредством множественных механизмов действия, включая ингибирование стабильности РНК HBV, трансляции, инкапсуляции и обратной транскрипции, дестабилизацию вирусных капсидов и снижение транскрипционной активности cccDNA посредством эпигенетического сайленсинга.²⁶⁹ Серологические суррогатные параметры сероконверсии HBeAg/анти-HBe и потери HBeAg (даже у HBeAg-отрицательных пациентов) достигаются чаще при терапии на основе IFNa или PEG-IFNa, чем при терапии NA той же продолжительности (обычно 48 недель).²⁷⁰⁻²⁷³ Хотя кумулятивные показатели сероконверсии HBeAg/анти-HBe при длительной терапии NA сопоставимы с показателями, достигнутыми при конечной терапии PEG-IFNa, показатели сероконверсии после лечения PEG-IFNa, по-видимому, более устойчивы, чем наблюдаемые после прекращения терапии NA-

ару.²⁷⁴ Несмотря на несколько более высокие показатели сероконверсии HBeAg/анти-HBe, общий показатель потери HBeAg после терапии PEG-IFNa по-прежнему низок.

Метаанализы и несколько долгосрочных продольных исследований задокументировали улучшения в клинических конечных точках, таких как уровни АЛТ, уровни ДНК HBV, гистология печени и частота возникновения ГЦК, после лечения IFNa или PEG-IFNa как для HBeAg-положительного, так и для HBeAg-отрицательного хронического гепатита В, по сравнению с нелечеными пациентами.²⁷⁵⁻²⁷⁸ Однако один анализ не показал профилактического эффекта IFNa на ГЦК в европейской когорте исследования, в которой наблюдалась более низкая частота возникновения ГЦК у нелеченных пациентов и меньшая доля HBeAg-положительных лиц.²⁷⁵ Два ретроспективных когортных исследования из Азии сообщили о более

низкой кумулятивной частоте возникновения ГЦК у пациентов, получавших лечение PEG-IFNa, по сравнению с пациентами, получавшими терапию NA в течение 5 лет.^{279,280} Однако эти исследования имели ограничения, включая потенциальную ошибку отбора, поскольку определенные группы (например, пожилые пациенты или пациенты с сопутствующими заболеваниями) с меньшей вероятностью получали ПЭГ-ИФНА из-за побочных эффектов. Хотя использовались методы сопоставления или оценки склонности, ключевые факторы, такие как генотип, количественный HBeAg и потребление алкоголя, не учитывались. Примечательно, что тип NA, используемый в качестве компаратора, мог существенно повлиять на результаты. В одном исследовании не было указано, какие NA использовались в качестве компараторов,²⁸⁰ что ограничивало интерпретируемость.

Неравномерная частота ответа и неблагоприятный профиль безопасности лечения ПЭГ-ИФНА являются основными недостатками, которые ограничивают возможность пациентов участвовать в терапии или побуждают их отказываться от нее. Предикторы ответа и критерии раннего прекращения лечения помогают персонализировать терапию ПЭГ-ИФНА, выявляя пациентов с высокой вероятностью ответа и ограничивая продолжительность лечения.

Таблица 9. Различия между терапией ПЭГ-ИФНа и НА.

Функции	ETV, тенофовир (TDF, TAF)	ПЭГ-ИФНа
Стратегия	Предотвращение прогрессирования заболевания путем постоянного подавления вируса гепатита В	Индукция реакции вне лечения посредством конечное лечение
Администрация	Перорально, один	Подкожно, один раз в неделю
Продолжительность лечения	раз в день	Конечный (48 недель)
Лечение, направленное на ответ	Долгосрочно Критерии прекращения длительной терапии перед Потеря HBSAg (см. «Когда может применяться противовирусная терапия для гепатит В с АН можно остановить?»)	Правила прекращения лечения после 12–24 недель терапии (см. «Как следует проводить терапию с использованием ПЭГ-ИФНа у пациентов с хронической инфекцией HBV?»)
Побочные эффекты	Очень низкий	От умеренного до высокого
Противопоказания	Очень мало (например, ETV во время беременности)	Многочисленные
Уровень вирусной супрессии		От низкого до высокого, в зависимости от профиля пациента
Показатели сероконверсии HBeAg/анти-HBe	Высокая Первоначально низкая, умеренная при длительном	От низкого до высокого, в зависимости от профиля пациента
потеря HBSAg	лечении	Низкий, выше по сравнению с NAs
Риск вирусной резистентности	Очень низкая Очень низкая	Отсутствующий

ETV, энтекавир; HBSAg, поверхностный антиген гепатита В; HBV, вирус гепатита В; NAs, аналоги нуклеоз(т)идов; PEG-IFNa, пегилированный интерферон-альфа.

Таблица 10. Основные данные основных исследований с ответом на лечение энтекавиром и тенофовиром (TDF, TAF).

Аналог нуклеоз(т)ида	HBeAg-положительный	HBeAg-отрицательный
Энтекавир (ETV)		
ETV 48 недель n = 715 HBeAg-положительных n = 648 HBeAg-отрицательных	ДНК HBV <LOD: 67% HBeAg/анти-HBe подкожно: 21% Потеря HBSAg: 2%	ДНК HBV <LOD: 90% Потеря HBSAg: <1%
ETV 96 недель (n = 354 HBeAg-положительных) n = 259	ДНК HBV <LOD: 80% HBeAg/анти-HBe подкожно: 31% Потеря HBSAg: 5%	нет
ETV 7 лет (n = 222)260 n = 90 HBeAg-положительный n = 132 HBeAg-отрицательных	ДНК ВГВ <ПО: 96,8%	ДНК HBV <LOD: 100%
ETV 10 лет (n = 1094) n = 458 HBeAg-положительных n = 261	Потеря HBeAg: 16%, 23%, 30%, 35%, 37% и 38% в 1–6 годы соответственно; 38% в 10 год	
Тенофовир дизопроксил (TDF)		
TDF 48 недель n = 176 HBeAg-положительных n = 250 HBeAg-отрицательных	ДНК HBV <LOD: 76% HBeAg/анти-HBe подкожно: 21% Потеря HBSAg: 3,2%	ДНК HBV <LOD: 93% Потеря HBSAg: 0%
TDF 48 недель n = 292 HBeAg-положительных n = 140 HBeAg-отрицательных	ДНК HBV <LOD: 67% HBeAg/анти-HBe подкожно: 8% Потеря HBSAg: <1%	ДНК ВГВ <ЛОД 93% Потеря HBSAg: 0%
TDF 96 недель (n = 432)265 n = 290 HBeAg-положительный n = 142 HBeAg-отрицательных	ДНК HBV <LOD: 75% HBeAg/анти-HBe подкожно: 12% Потеря HBSAg: 1%	ДНК HBV <LOD: 91% Потеря HBSAg: 0%
TDF 7 лет (n = 437)266	ДНК ВГВ <ПО: 99,4% HBeAg/анти-HBe подкожно: 39,6% Потеря HBSAg: 11,8%	ДНК ВГВ <ПО: 99,3%
TDF 10 лет (n = 203)267	ДНК ВГВ <ПО: 98% HBeAg/анти-HBe подкожно: 27%	ДНК HBV <LOD: 100%
Тенофовира алафенамид (TAF)		
TAF 48 недель n = 581 HBeAg-положительный n = 285 HBeAg-отрицательных	ДНК HBV <LOD: 64% HBeAg/анти-HBe подкожно: 10% Потеря HBSAg: 1%	ДНК HBV <LOD: 94% Потеря HBSAg: 0%
TAF 96 недель (n = 866)265 n = 569 HBeAg-положительный n = 297 HBeAg-отрицательных	ДНК HBV <LOD: 73% HBeAg/анти-HBe подкожно: 18% Потеря HBSAg: 1%	ДНК HBV <LOD: 90% Потеря HBSAg: <1%
TAF 5 лет (n = 741)252 n = 492 HBeAg-положительные n = 249 HBeAg-отрицательных	ДНК HBV <LOD: 80,9% HBeAg/анти-HBe подкожно: 23,6% Потеря HBSAg: 0,8%	ДНК ВГВ <ПО: 92,4% Потеря HBSAg: 1,2%

ETV, энтекавир; HBeAg, антиген е вируса гепатита В; HBSAg, поверхностный антиген вируса гепатита В; HBV, вирус гепатита В; LOD, предел обнаружения (пороговые значения варьируются в зависимости от анализа от 20 до 80 МЕ/мл); подкожно, сероконверсия; TAF — тенофовира алафенамид; TDF — тенофовира дизопроксил фумарат.

Подводя итог, можно сказать, что поставщики медицинских услуг должны тщательно оценить эффективность, профиль безопасности, потенциальные побочные эффекты, продолжительность лечения, доступные варианты лечения, и факторы, специфичные для пациента, такие как сопутствующие заболевания и предпочтения в отношении лечения при принятии решения

Лечить. Вовлечение пациентов в совместное принятие решений процессов и предоставление адекватной информации о доступные варианты лечения могут помочь скоординировать лечение выбор с учетом предпочтений пациента и оптимизация результатов лечения.

Как следует проводить терапию НА и что следует учитывать при длительной терапии?

Рекомендации

В качестве терапии НА первой линии следует использовать ETV, TDF или TAF. При выборе между ETV, TDF и TAF следует учитывать сопутствующие заболевания (особенно почечную недостаточность и снижение плотности костной ткани) и сопутствующие обстоятельства (например, женщины детородного возраста, беременность, возраст), а также предыдущую терапию (LoE 1, сильная рекомендация, сильный консенсус).

Определение уровня ДНК HBV и АЛТ следует проводить каждые 3–6 месяцев до достижения вирусологического ответа (см. Вставку 1). После этого интервал мониторинга можно увеличить до 6–12 месяцев для терапии этвиратацемом или тено-фовиром (TDF или TAF) (LoE 2, сильная рекомендация, сильный консенсус).

Статус HBsAg следует проверять каждые 12 месяцев. В идеале следует проводить количественное определение HBsAg (LoE 3, сильная рекомендация, сильный консенсус).

Предлагается проводить тестирование HBeAg и анти-HBe у HBeAg-позитивных пациентов каждые 12 месяцев (LoE 2, слабая рекомендация, консенсус).

Функцию почек следует оценить до начала лечения и регулярно контролировать во время лечения для корректировки дозы NA (LoE 1, сильная рекомендация, сильный консенсус).

Лечение TDF следует переключить на другой NA (ETV или TAF) при снижении скорости клубочковой фильтрации, при возникновении тубулопатии и в случае гипофосфатемии или остеопороза. При выборе NA следует учитывать предыдущие терапии и резистентность (LoE 1, сильная рекомендация, сильный консенсус).

Неинвазивную оценку фиброза следует проводить каждые 12–24 месяца (LoE 3, настоятельная рекомендация, консенсус).

Вирусологическая эффективность ETV и тенофовира

Противовирусная резистентность может значительно снизить эффективность лечения NA. Однако резистентность редко встречается при использовании ETV, TDF или TAF.5 Эти NA наиболее эффективны в предотвращении резистентности, обеспечивая превосходные долгосрочные показатели вирусологического ответа. Следовательно, их использование в качестве терапии первой линии имеет важное значение для минимизации резистентности, которая связана с повышенной заболеваемостью и смертностью, особенно у пациентов с прогрессирующим фиброзом или циррозом.281–283

Генотипическая резистентность к ETV встречается редко у пациентов, ранее не получавших лечения, и составляет всего 1,2% за 5 лет.284 Однако у пациентов с предшествующим лечением ламивудином показатели резистентности значительно возрастают, достигая 6% через 1 год и превышая 50% через 5 лет.285,286 Поэтому ETV не следует использовать у пациентов с подтвержденной резистентностью к ламивудину, хотя его можно рассматривать в дозе 1 мг в день (в два раза больше обычной дозы) у пациентов с опытом лечения ламивудином.287,288

Устойчивость к терапии на основе тенофовира остается исключительно низкой. Как TDF, так и TAF продемонстрировали 0% уровень устойчивости после 5 лет лечения.252,289 Исследования в реальном мире не вызвали значительных опасений относительно клинически значимой устойчивости к препаратам, хотя были зарегистрированы отдельные мутации со сниженной противовирусной эффективностью.290,291

Показатели подавления ДНК HBV при приеме TDF и TAF сопоставимы как на 48-й, так и на 96-й неделе лечения (таблица 10).

Однако нормализация АЛТ происходит чаще при применении TAF в обеих временных точках, хотя клиническое значение этого более сильного биохимического ответа остается неопределенным.263–265

Учитывая обширные данные о резистентности и долгосрочные исследования эффективности (таблица 10), больше нет клинических оснований для использования ламивудина, телбивудина или адефовира в качестве препаратов первой линии лечения.

В настоящее время дженерики ETV и TDF широко доступны, а реальные данные подтверждают их эффективность и **безопасность**.292,293 В недавних метаанализах изучались потенциальные различия между ETV и TDF в снижении риска ГЦК. Два метаанализа, включающие 14 и 15 исследований соответственно, в основном из азиатских когорт, продемонстрировали статистически значимое снижение заболеваемости ГЦК среди пациентов, получающих длительную терапию TDF по сравнению с ETV.294,295 Кроме того, метаанализ индивидуальных данных пациентов из Кореи, Тайваня и Гонконга (11 исследований) показал, что TDF был связан со значительно более низким риском ГЦК, чем ETV, особенно у пациентов с положительным HBeAg.296 Однако другой систематический обзор и метаанализ, в котором анализировались источники гетерогенности, не обнаружили существенной разницы между TDF и ETV в отношении снижения риска ГЦК.297 Аналогичным образом, крупное многоцентровое европейское когортное исследование сообщило о одинаково низких показателях ГЦК среди пациентов, получающих длительную терапию ETV или TDF.298 Однако из-за противоречивых данных о снижении риска ГЦК и отсутствия механистического объяснения в настоящее время нет четких рекомендаций в пользу TDF по сравнению с ETV.

Вместо этого выбор лечения должен основываться на других ключевых факторах, включая переносимость, предшествующую терапию, сопутствующие заболевания, стоимость и доступность лекарств. Исключением является третичная профилактика ГЦК, см. «Следует ли лечить пациентов с хронической инфекцией HBV и ГЦК противовирусной терапией, и если да, то как?».

Мониторинг лечения

При использовании ETV, TDF или TAF уровни ДНК HBV следует контролировать каждые 3–6 месяцев до достижения вирусологического ответа, определяемого как подавление ДНК HBV ниже LOD. Интервалы мониторинга можно корректировать индивидуально в зависимости от важности тщательного мониторинга (например, на поздних стадиях заболевания печени) или риска плохой приверженности лечению. Клинические когортные исследования показывают, что до 40% вирусологических неудач обусловлены нерегулярным соблюдением режима приема лекарств, а не вирусной резистентностью.299 Согласно систематическому обзору, соблюдение режима лечения NA составляет 75%, при этом аналогичные показатели наблюдаются в странах с высоким уровнем дохода и странах с низким и средним уровнем дохода.300 При последовательном соблюдении режима ETV, TDF или TAF мониторинг можно продлить до 6–12 месяцев из-за низкого риска резистентности. Однако, если NA с более низким барьером к резистентности все еще используются, следует продолжать ежеквартальный мониторинг для оперативного выявления и управления резистентностью.

У пациентов с положительным результатом на HBeAg следует контролировать статус HBeAg (HBeAg, анти-HBe) во время терапии, например, ежегодно, чтобы документировать сероконверсию HBeAg/анти-HBe, которая все чаще происходит при длительном лечении (таблица 10). Более часто

Мониторинг может быть рассмотрен, если происходят колебания АЛТ. Если сероконверсия HBeAg/анти-HBe происходит в сочетании с эффективным подавлением ДНК HBV, это может побудить рассмотреть возможность прекращения противовирусной терапии (см. ниже).

Кроме того, статус HBSAg следует проверять каждые 12 месяцев для мониторинга потери HBSAg, что случается редко, но имеет значение, поскольку лечение можно прекратить. В идеале уровни HBSAg следует количественно определять, чтобы отслеживать снижение с течением времени. Достижение низких значений HBSAg во время длительной терапии связано с более высокой вероятностью возможной потери HBSAg после сероконверсии HBeAg/анти-HBe.⁵² Для HBeAg-отрицательных пациентов, особенно с уровнями HBSAg <1000 МЕ/мл у европеоидной расы или <100 МЕ/мл у азиатов, это может побудить рассмотреть вопрос о прекращении лечения NA^{301,302} (подробнее см. «Когда можно прекратить противовирусную терапию гепатита В с помощью NA?»).

Мониторинг безопасности

Все одобренные для лечения HBV NA в первую очередь выводятся через почки, что требует регулярного мониторинга сывороточного креатинина и расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) для корректировки дозы (см. информацию о продукте). ETV и TDF требуют корректировки на основе функции почек, в то время как TAF не требует, хотя он не одобрен для пациентов с СКФ <15 мл/мин/1,73 м², которые не находятся на гемодиализе. Кроме того, из-за своего почечного клиренса NA могут представлять риск почечной токсичности. Нефротоксичность наблюдалась в основном с аналогами нуклеотидов (в частности, TDF и адефовир), тогда как она реже встречается с аналогами нуклеозидов, такими как ETV.³⁰³ Первоначально нефротоксичность была зарегистрирована у ВИЧ-инфицированных пациентов, и было показано, что либо сопутствующее лечение, либо сопутствующие заболевания, связанные с ВИЧ, влияли на

Тяжесть и частота. Для хронической инфекции HBV когортные исследования показывают, что TDF связан с почечными осложнениями, включая снижение СКФ и уровня фосфата в сыворотке, что может привести к корректировке дозы или прекращению приема из-за проблем безопасности. В объединенном анализе 535 пациентов с хронической инфекцией HBV, получавших лечение TDF в течение 8 лет, почечные осложнения были минимальными, только один случай легкой почечной недостаточности и 3,4% нуждались в корректировке дозы.³⁰³ Канальцевая дисфункция, зарегистрированная при длительном использовании TDF, часто обратима или частично обратима, когда терапия прекращается или переключается на ETV или TAF.^{304,305} Следует отметить, что синдром Фанкони также был связан с TDF у пациентов с ВИЧ³⁰⁶ и HBV,^{303,307} который может вернуться после прекращения приема TDF.³⁰⁷ Также было показано, что в этой ситуации возможно продолжение лечения TAF.³⁰⁸ В дополнение к мониторингу сывороточного креатинина и СКФ,

рекомендуются ежегодные уровни сывороточного фосфата и мочевого белка, если используется TDF. Креатинин сыворотки сам по себе может не полностью отражать повреждение почек, и такие факторы, как мышечная масса и потребление белка, влияют на его уровень. Ранние показатели повреждения канальцев, такие как протеинурия или фракционная экскреция фосфата, могут быть более чувствительными маркерами.³⁰³

Длительное применение TDF может нарушить реабсорбцию фосфата, что приведет к гипофосфатемии, снижению минеральной плотности костной ткани (МПК) и повышению риска остеопении.³⁰³ Исследование фазы III не обнаружило значительного снижения МПК поясничного отдела позвоночника после 72 недель применения TDF у подростков,³⁰⁹ в то время как итальянское исследование показало первоначальное снижение МПК во время терапии TDF, которое впоследствии снова улучшилось.³¹⁰ Когортное исследование в Великобритании задокументировало, что уровень

связано с более низким показателем Т-бедерной кости по сравнению с отсутствием TDF, при этом возраст, курение, более низкий ИМТ и воздействие TDF являются независимыми предикторами низкой МПКТ.³¹¹ Исследование, проведенное в Гонконге, сообщило о повышенном риске переломов костей, связанном с TDF у пациентов в возрасте >60 лет.³¹² Поскольку пожилые пациенты с хроническими заболеваниями печени часто имеют более низкую МПКТ, мониторинг здоровья костей у стареющих групп населения, включая женщин в постменопаузе, получающих длительную терапию TDF, особенно важен.

Примечательно, что исследования, оценивающие TAF при хронической инфекции HBV, показали, что через 96 недель пациенты, получавшие лечение TAF, испытали значительно меньшее снижение eGFR и BMD по сравнению с теми, кто получал TDF.^{252,313–316} Переход с TDF на TAF привел к улучшению BMD в некоторых группах. В настоящее время также имеются данные из ретроспективного когортного исследования о том, что лечение TAF снижает риск остеопоротических переломов по сравнению с TDF.^{313–317} Основываясь на текущих данных, EASL рекомендует отдавать предпочтение TAF перед TDF у пациентов с гипофосфатемией, остеопенией/остеопорозом, почечной недостаточностью или факторами риска нефротоксичности, связанной с TDF. Факторы риска включают декомпенсированный цирроз, eGFR <60 мл/мин/1,73 м², плохо контролируемую гипертензию, протеинурию, сахарный диабет, гломерулонефрит, нефротоксичные препараты и трансплантацию органов. Поскольку TAF может быть недоступен в некоторых странах или может не полностью возмещаться, ETV является альтернативой.

Когортные исследования показывают, что ETV, как правило, не связан с развитием поврежденных почек или костей.³⁰³

Следует отметить, что лечение с помощью ETV связано с более высоким риском резистентности у пациентов, ранее лечившихся ламивудином.⁵ В таких случаях следует рассмотреть более высокую дозу ETV в 1 мг,²⁸⁷ хотя даже эта доза не всегда может предотвратить неудачу лечения³¹⁸ и поэтому не является предпочтительным вариантом в этой ситуации. Кроме того, ETV не рекомендуется во время беременности.

Многочисленные исследования, включая большие когорты и метаанализы, последовательно показали, что схемы, содержащие TAF, связаны с более высокими уровнями липидов, чем схемы, содержащие TDF, как у людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), так и у людей с инфекцией HBV.^{319–321} Реальная когорта из более чем 6400 ЛЖВ, которые перешли с TDF на TAF (без других изменений в приеме лекарств), продемонстрировала устойчивый рост ЛПНП в течение приблизительно 9 месяцев, в то время как триглицериды повышались в течение 9–16 месяцев до достижения плато.³²² Примечательно, что несколько исследований связывают использование TDF со снижением уровней липидов, предполагая, что TDF может оказывать умеренное гиполипидемическое действие.^{319,321} Тем не менее, метаанализ, сравнивающий методы лечения HBV, показал, что TAF ухудшает липидный профиль больше, чем TDF и ETV, что еще больше подчеркивает его роль в дислипидемии.³²¹ Кроме того, увеличение веса является хорошо документированным эффектом после перехода на TAF и, как полагают, способствует ухудшению липидный профиль.^{319,323} У лиц с хронической инфекцией HBV предшествующий диабет и гипертензия были определены как факторы риска ухудшения липидного профиля у лиц, принимающих TAF.³²¹ Таким образом, врачи должны внимательно следить за липидным профилем и учитывать сердечно-сосудистый риск при переводе пациентов с TDF на TAF, особенно у лиц с уже существующими метаболическими факторами риска.

Тяжелый лактоацидоз является потенциальным нежелательным явлением, зарегистрированным во время лечения NA у пациентов со значительным нарушением функции печени (например, оценка MELD >20).^{324,325} NA могут способствовать возникновению этого состояния, ингибируя митохондриальную ДНК.

Полимераза-С и нарушение аэробного метаболизма. Однако более масштабные исследования и метаанализы с участием пациентов с печеночной недостаточностью или декомпенсированным циррозом не показали увеличения случаев лактоацидоза, связанного с лечением NA, что позволяет предположить, что это редкое явление.^{303,326}

Мониторинг фиброза неинвазивными методами Для

пациентов с хронической инфекцией HBV, проходящих противовирусную терапию, рекомендуется регулярная неинвазивная оценка фиброза печени, предпочтительно с использованием LSM. Это позволяет на ранней стадии выявлять значительный фиброз и контролировать его регрессию или прогрессирование. Долгосрочные исследования, как правило, показывают значительную регрессию стадии фиброза печени, измеренную с помощью LSM у пациентов, проходящих терапию NA.^{327,328} Оценка LSM помогает оценить риск осложнений, связанных с печенью, особенно ГЦК, и, таким образом, предоставляет информацию для руководства надлежащей стратегией наблюдения за ГЦК (см. раздел «Наблюдение за ГЦК»). Исследования показали, что включение значений LSM во время лечения значительно повышает точность прогнозирования риска ГЦК, особенно для пациентов с вирусологическим ответом на лечение.^{329–331} Рекомендуемый интервал для оценки LSM составляет от 1 до 2 лет в зависимости от профиля пациента и его факторов риска развития ГЦК. Однако при оценке изменений фиброза во время лечения NA требуется осторожность, поскольку значения LSM могут быть завышены во время обострений гепатита,³³² и одно исследование показало, что LSM ненадежен для оценки регрессии фиброза во время терапии NA.³³³

Какова процедура в случае частичного вирусологического ответа или вирусологического отсутствия ответа на терапию NA или развития резистентности?

Рекомендации

В случае частичного вирусологического ответа или отсутствия вирусологического ответа (вставка 1) в первую очередь следует оценить приверженность пациента лечению (LoE 1, сильная рекомендация, сильный консенсус).

Тест на варианты вируса гепатита В, связанные с резистентностью к NA, может проводиться, если подтверждается приверженность лечению (LoE 2, слабая рекомендация, сильный консенсус).

В случае частичного вирусологического ответа, вирусологического отсутствия ответа или вирусологической резистентности (вставка 1) рекомендуются следующие корректировки лечения (LoE 1-2, сильная рекомендация, сильный консенсус):

В Перейти на тенофовир (TDF или TAF), если ранее использовался аналог нуклеозида (LoE 1).

В Перейти на ETV или тенофовир (TDF или TAF), если ранее использовался адефовир (LoE 1).

В Перейти на ETV или добавить его, если ранее использовался тенофовир (TDF или TAF) (LoE 2).

В случае постоянного низкого уровня ДНК HBV (<2000 МЕ/мл) или всплесков во время лечения тенофовиром (TDF или TAF) или ETV лечение не требует немедленной корректировки при отсутствии выраженного фиброза печени и при наличии резистентности.

исключено (LoE 4, слабая рекомендация, сильный консенсус). Следует рассмотреть возможные объяснения, такие как плохая приверженность лечению или сниженная абсорбция в кишечнике.

У пациентов с циррозом печени целью является достижение неопределяемого уровня ДНК HBV в идеале после 12 месяцев лечения. Если этого не удается достичь, следует рассмотреть вопрос о корректировке лечения (LoE 3, сильная рекомендация, сильный консенсус).

Целью лечения NA является подавление ДНК HBV (в идеале ниже LOD). Это особенно важно для пациентов с циррозом, у которых неопределяемая ДНК HBV должна быть достигнута после 12 месяцев лечения, так как это приводит к снижению риска развития ГЦК. Однако у пациентов без выраженного фиброза, лечившихся ETV, TDF или TAF, доказательства клинической значимости того, что ДНК HBV не достигает LOD, и сохранение низкого уровня вiremии (ДНК HBV 20-2000 МЕ/мл) остаются ограниченными.³³⁴ Тем не менее, существующие данные предполагают связь между низким уровнем вiremии и прогрессированием фиброза и прогрессированием заболевания печени. Однако доступные исследования часто включали смешанные когорты со значительной долей пациентов с циррозом или идентифицировали употребление алкоголя как сильный дополнительный фактор риска прогрессирования заболевания, что затрудняет выделение специфического воздействия низкой вiremии.^{126,335} Кроме того, вирусные мутанты могут появляться в ответ на неоптимальное лечение NA.³³⁶ Следует отметить, что достижение оптимального подавления вируса может быть сложным у пациентов с очень высокими уровнями ДНК HBV до лечения. У HBeAg-позитивных лиц с хронической инфекцией HBV, характеризующейся высоким уровнем ДНК HBV и нормальным уровнем АЛТ, только 55% достигли подавления ДНК HBV <LOD после 4 лет лечения TDF. Добавление эмтрицитабина к лечению TDF

увеличили частоту ответа до 76%.²²⁹ Таким образом, в случаях высокой исходной вiremии полное подавление ДНК HBV может занять длительный период. Если плато достигается без дальнейшего снижения уровней ДНК HBV, ответ на лечение следует считать неадекватным. Перед изменением схем лечения важно учитывать, что 30–40% вирусологических прорывов в клинических когортах связаны с плохой приверженностью. Плохое соблюдение режима приема лекарств связано с более высокой смертностью и более высоким риском осложнений, связанных с ГЦК и циррозом.³³⁷ Примечательно, что ретроспективное исследование изначально связывало низкий уровень вiremии во время лечения ETV с повышенным риском ГЦК, смерти, связанной с печенью, и циррозными осложнениями, но когда учитывалась приверженность (> 90%), низкий уровень вiremии не был предсказывающим фактором для этих результатов.³³⁸ Ранее известные факторы риска пропуска приема лекарств в течение > 1 дня включают более короткий период после постановки диагноза и более молодой возраст пациента.^{299,339,340} Другим возможным объяснением низкого уровня вiremии или прерывистых вирусных «всплесков» (увеличение ДНК HBV <1 log10), несмотря на постоянный прием лекарств, является снижение кишечной

Вставка 1. Определение ответа на лечение у пациентов, соблюдающих режим лечения, принимающих АН.

- Полный вирусологический ответ определяется как неопределяемый вирус гепатита В ДНК измерялась с помощью чувствительного анализа (<20 МЕ/мл).
- Частичный вирусологический ответ присутствует, если ДНК HBV не обнаружена. неуклонно снижается и остается >2000 МЕ/мл.
- Вирусологическое отсутствие ответа определяется снижением <1 log10 при 6 месяцев лечения АН.
- Вирусологическая резистентность предполагается, если ДНК HBV увеличивается до 1 log10 выше надира.

HBV, вирус гепатита В; NA, аналог нуклеоз(т)ида.

Всасывание препарата. TDF может иметь сниженную кишечную проницаемость из-за его высоко заряженной фосфонатной группы. Эта ограниченная абсорбция может ухудшить эффективность препарата и способствовать неоптимальному подавлению вируса.³⁴¹ Обратите внимание, что тенофовир (TDF, TAF) следует принимать с пищей, а ETV — натощак.

В отдельных случаях выявление мутаций гена полимеразы, связанных с резистентностью к HBV, может помочь в планировании лечения, особенно когда предшествующая терапия неясна или в случаях вирусологического прорыва (определяемого как увеличение ДНК HBV > 1 log₁₀). Вирусологический прорыв из-за резистентности к HBV обычно предшествует биохимическому рецидиву на несколько недель.

Корректировку лечения следует проводить незамедлительно после подтверждения вирусологического рецидива; однако ожидание результатов теста на резистентность не должно приводить к неоправданной задержке изменения лечения.

В случаях первичного вирусологического отсутствия ответа или резистентности во время лечения аналогами нуклеозидов (ламивудин, телбивудин, ETV) рекомендуется перейти на тенофовир (TDF или TAF), поскольку монотерапия тенофовиром, как правило, эффективна в этих ситуациях.^{5,314} У пациентов, у которых лечение ламивудином не дало результата, в качестве альтернативы можно рассматривать более высокую дозу 1 мг ETV,²⁸⁷ хотя это неоптимально из-за повышенного риска вирусного прорыва, который со временем может возрасти до 72%.³¹⁸ Аналог нуклеотида адефовир больше не рекомендуется в качестве терапии первой линии. Однако, если пациент все еще лечится адефовиром и не достигает достаточного ответа, рекомендуется перейти на ETV (если ранее не использовался ламивудин) или тенофовир (TDF или TAF). Если ответ на тенофовир неадекватен и причины, связанные с несоблюдением режима приема лекарств, были исключены, переключение на ETV или добавление его может быть полезным. Это подтверждается данными из серий случаев, когортных исследований и некоторых исследований регистрации тенофовира.³⁴²

Когда можно прекратить противовирусную терапию гепатита В с использованием АН?

Рекомендации

Противовирусную терапию NA следует прекращать только после консультации с врачом, имеющим опыт лечения гепатита В, и если гарантируется тщательный мониторинг. Следует принимать во внимание уровни HBsAg, статус HBeAg, сопутствующие заболевания, длительность подавления ДНК HBV, стадию фиброза печени, а также понимание и предпочтения пациента (LoE 2, сильная рекомендация, сильный консенсус).

Противовирусную терапию NA следует прекратить после подтвержденной элиминации HBsAg с сероконверсией анти-HBs или без нее при отсутствии сопутствующих факторов риска (LoE 2, сильная рекомендация, консенсус).

При рассмотрении вопроса о прекращении приема NA у лиц с положительным результатом на HBsAg следует использовать уровни HBsAg для отбора пациентов (LoE 2, сильная рекомендация, сильный консенсус).

У пациентов с положительным результатом теста на HBeAg без прогрессирующего заболевания печени противовирусную терапию NA можно прекратить через 12 месяцев после подтвержденной сероконверсии HBeAg/анти-HBe и неопределяемого уровня ДНК HBV, если после окончания терапии гарантируется тщательный мониторинг (LoE 2, слабая рекомендация, консенсус).*

У отдельных пациентов с отрицательным результатом теста на HBeAg и без прогрессирующего заболевания печени терапию NA можно прекратить до исчезновения HBsAg, если ДНК HBV не определяется в течение как минимум 3–4 лет, уровень HBsAg низкий (значения см. в комментариях ниже) и после окончания терапии гарантируется тщательный мониторинг (LoE 1–2, слабая рекомендация, консенсус).*

В дополнение к уровню HBsAg, уровень HBeAg и РНК HBV можно использовать для дальнейшего улучшения стратификации пациентов перед прекращением терапии (LoE 3, слабая рекомендация, консенсус).*

Прекращение приема NA после исчезновения HBsAg

Хотя потеря HBsAg при терапии NA встречается редко (таблица 10), она клинически значима, поскольку может указывать на эффективный контроль инфекции HBV, что связано с наилучшим долгосрочным прогнозом.^{5,55,134,343,344} Однако серореверсия HBsAg остается возможной из-за персистенции cccDNA в печени.¹¹ Если потеря HBsAg подтверждается в двух случаях с интервалом в 6 месяцев, риск рецидива после лечения очень низок. В крупнейшем исследовании 4080 пациентов из Азии более 95% тех, кто достиг потери HBsAg и прекратил лечение NA, остались отрицательными по HBsAg (2,9% пациентов, лечившихся NA), хотя только 38% имели определяемые титры анти-HBs. В других исследованиях также не было показано, что сероконверсия анти-HBs является определяющим маркером устойчивой потери HBsAg.^{129,135,345,346} Таким образом, прекращение терапии NA обычно рекомендуется после подтвержденной потери HBsAg.

У пациентов с компенсированным циррозом печени прекращение терапии NA предлагается только после подтвержденной сероконверсии в анти-HBs или после потери HBsAg с не менее чем 12 месяцами консолидационной терапии. Основная проблема заключается в том, что серореверсия HBsAg с рецидивом ДНК HBV может спровоцировать декомпенсацию печени. Однако рекомендация ждать сероконверсии анти-HBs основана на мерах предосторожности, а не на убедительных доказательствах, поскольку исследования показывают, что сероконверсия анти-HBs не имеет значительной связи с длительностью потери HBsAg.³⁴⁶ Примечательно, что сероконверсия анти-HBs после потери HBsAg может занять несколько лет, наблюдаясь у 58% пациентов через 5 лет и у 78% через 10 лет.^{135,347} Хотя доказательства, подтверждающие эффективность расширенной консолидационной терапии, ограничены,³⁴⁶ исследование, проведенное в Гонконге, не задокументировало ни одного случая сероконверсии HBsAg у пациентов, завершивших 12 месяцев консолидационной терапии до прекращения

приема NA.¹³⁵ Для пациентов с декомпенсированным циррозом прекращение терапии NA следует рассматривать только после подтвержденной сероконверсии к анти-HBs. Отмену NA не следует проводить у пациентов, проходящих иммуносупрессивную терапию, поскольку даже HBsAg-отрицательным/анти-HBs-положительным лицам может потребоваться постоянное противовирусное лечение для предотвращения HBVr (см. раздел «Профилактика реактивации HBV»).

Данные о долгосрочных результатах после потери HBsAg при противовирусной терапии ограничены. Поэтому рекомендуется регулярный мониторинг уровня ДНК HBV и АЛТ с интервалом в 3 месяца в течение первого года после прекращения терапии NA. Впоследствии мониторинг следует скорректировать до интервала в 6–12 месяцев, учитывая такие факторы, как сопутствующие заболевания, возраст, пол и степень фиброза печени, особенно с учетом риска развития ГЦК.

Прекращение терапии НА до потери HBeAg

Прекращение терапии НА у изначально HBeAg-положительных пациентов после сероконверсии HBeAg/анти-HBe

Прекращение терапии НА у HBeAg-положительных пациентов, у которых не достигается сероконверсия HBeAg/анти-HBe, не рекомендуется, даже если ДНК HBV подавляется в течение длительного времени. После сероконверсии HBeAg/анти-HBe можно рассмотреть прекращение лечения НА. Однако риск сероверсии HBeAg и HBVr выше у сероконверсий, вызванных НА, чем у спонтанных сероконверсий.³⁴⁸

Всеобъемлющие данные о прекращении лечения у изначально HBeAg-положительных пациентов после потери HBeAg и анти-HBe сероконверсии были представлены в метаанализе, включающем в общей сложности 1217 HBeAg-положительных пациентов. Однако включенные исследования показали значительную гетерогенность и проводились почти исключительно в Азии, так что возможность переноса в другие части мира ограничена.³⁴⁹ В целом, 71,2% пациентов показали вирусологическую ремиссию (HBV DNA <2000 МЕ/мл) через 1 год после окончания противовирусной терапии. Биохимическая ремиссия была достигнута у 66,5% из 403 пациентов, по которым имелись соответствующие данные. HBeAg/анти-HBe сероконверсия оставалась стабильной у 91,9% пациентов через 1 год после окончания терапии. Через 2 года,

количество пациентов с вирусологической ремиссией снизилось до 53,4%, а сероконверсия HBeAg/анти-HBe была стабильной у 88% пациентов.

Гетерогенные данные указывают на то, что более низкий уровень HBeAg на момент прекращения приема НА связан с повышенной вероятностью устойчивой ремиссии вне терапии. В частности, уровень HBeAg <2,5 log₁₀ МЕ/мл (эквивалент <300 МЕ/мл) был связан с устойчивой ремиссией у азиатских пациентов.³⁵⁰ Однако доказательства, подтверждающие использование HBeAg для стратификации, слабее по сравнению с его применением у HBeAg-отрицательных пациентов (см. ниже).

Некоторые исследования предполагают, что вирусологическая ремиссия более вероятна, а риск рецидива ниже, если консолидационная терапия НА и подавление ДНК HBV поддерживаются в течение как минимум 12 месяцев после сероконверсии.^{351–353} Однако систематический обзор не обнаружил четких доказательств, подтверждающих необходимость 12-месячного консолидационного лечения, хотя результаты были ограничены небольшим числом случаев и вариабельностью схем лечения НА в разных исследованиях.³⁴⁹ Тем не менее, в соответствии с другими рекомендациями, консолидационная терапия НА рекомендуется в течение как минимум 12 месяцев после сероконверсии HBeAg/анти-HBe до прекращения лечения.³⁵⁴

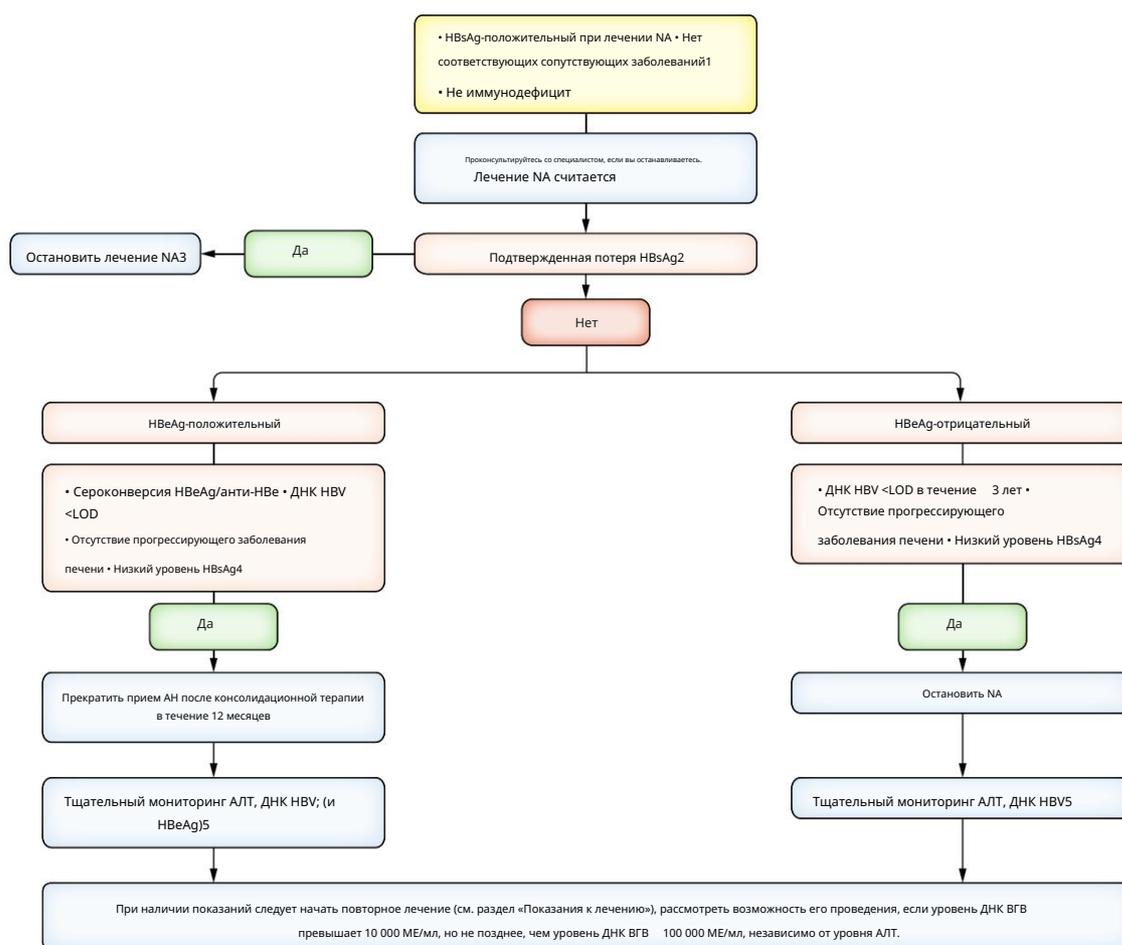


Рис. 2. Алгоритм прекращения лечения АН.

¹ ГЦК, декомпенсированный цирроз, ВИЧ.

² Потеря HBeAg подтверждена дважды с интервалом в 6 месяцев.

³ У пациентов с

компенсированным циррозом печени мы предлагаем прекращать терапию НА только после подтвержденной сероконверсии к анти-HBe или после исчезновения HBeAg при условии проведения консолидационной терапии в течение не менее 12 месяцев. ⁴ HBeAg <1000 МЕ/мл для европеоидной расы; <100 для азиатов (данные более надежны для HBeAg-отрицательных); HBeAg, РНК HBV можно использовать для дальнейшего улучшения Мониторинг стратификация. ⁵ не реже одного раза в месяц в течение первых 6 месяцев, затем каждые 3 месяца в течение 12–24 месяцев, учитывая более ранний рецидив при использовании тенофовира по сравнению с энтекавиром.

Вирусологический и биохимический рецидив обычно происходит в течение первого года после прекращения лечения, поэтому ДНК HBV и АЛТ следует контролировать не реже одного раза в 1–3 месяца после окончания лечения. Однако оптимальные интервалы мониторинга после прекращения терапии еще не установлены и должны проводиться чаще, особенно у пациентов с доказанным фиброзом печени (подробности мониторинга см. ниже). Также рекомендуется оценивать статус HBeAg/анти-HBe после окончания лечения, поскольку существует значительный риск сероинверсии HBeAg. Если нет уверенности в том, какие пациенты подходят для прекращения терапии, в качестве альтернативы рекомендуется продолжение терапии до тех пор, пока не будет достигнута потеря HBeAg, особенно у пациентов с выраженным фиброзом и всегда при наличии цирроза.

Прекращение терапии NA у HBeAg-отрицательных пациентов

Возможность прекращения терапии NA у HBeAg-отрицательных пациентов уже была включена в предыдущие рекомендации.⁵ При прекращении терапии NA следует учитывать две концепции. Первая — поддержание вирусологической ремиссии, вторая — повышение показателей функционального излечения.

Вероятность вирусологической ремиссии (HBV DNA <2000 МЕ/мл) через 1 год после прекращения противовирусной терапии была задокументирована как около 50% у HBeAg-отрицательных пациентов^{349,355} на основе двух систематических обзоров, хотя и включавших данные, которые в значительной степени перекрывались и были в основном из Азии.^{349,355} Важно подчеркнуть неоднородность отбора пациентов, ретроспективный характер исследований и различия в критериях повторного введения лечения, которые могли повлиять на клинические результаты. Вероятность длительной вирусологической ремиссии после прекращения терапии была значительно увеличена, если вирусологическая ремиссия ранее поддерживалась в течение как минимум 24 месяцев на противовирусной терапии. Исследование с более длительным наблюдением показало дальнейшее снижение частоты рецидивов (определяется как ДНК HBV >2000 МЕ/мл) при не менее чем 3 годах противовирусной терапии по сравнению с 2 годами в небольшом исследовании с участием HBeAg-положительных и HBeAg-отрицательных пациентов.³⁵⁶

Несколько исследований выявили дополнительные параметры, связанные с повышенной вероятностью стойкой вирусологической ремиссии. Они включают в себя более низкую начальную вирусную нагрузку в начале лечения (<200 000 МЕ/мл), более низкие уровни АЛТ, более молодой возраст (<40 лет), женский пол и отсутствие цирроза. Однако эти результаты могут быть предвзятыми из-за критериев отбора.

Как показывают результаты большинства исследований, более низкие уровни HBeAg на момент прекращения лечения были связаны с повышенным

вероятность устойчивой ремиссии (подробности см. ниже).^{349,355}

В проспективном и рандомизированном исследовании STOP-NUC, проведенном в Германии, в котором участвовали пациенты, получавшие TDF в течение не менее 4 лет, частота вирусологической ремиссии (HBV DNA <2000 МЕ/мл и ALT <ULN) после 2 лет наблюдения составила 41%.³⁵⁷ Относительно высокая частота потери HBeAg наблюдалась при

долгосрочном наблюдении после прекращения терапии NA. В европейских исследованиях сообщалось о частоте потери HBeAg 19–39%.^{357–361} В проспективном и рандомизированном исследовании STOP-NUC частота потери HBeAg через 2 года после окончания терапии составила 10% у всех пациентов, прекративших лечение NA, и 28% в подгруппе пациентов с уровнем HBeAg <1000 МЕ/мл на момент прекращения лечения. Ни один пациент, продолживший терапию NA, не достиг исчезновения HBeAg в течение этого времени.³⁵⁷ Следует отметить, что в многоцентровых исследованиях, в которых преобладали азиаты, составлявшие до 80%

В когорте зарегистрированные показатели функционального излечения были ниже и, как правило, не превышали 10–15% в течение 5–6 лет после прекращения терапии NA.^{301,362} Неоднородность критериев отмены лечения, а также демографические характеристики, такие как генотип HBV или продолжительность лечения (обычно ниже среди азиатских когорт), возможно, способствуют этим различиям.

Одним из возможных объяснений необычно высокой скорости потери HBeAg после прекращения приема NA является то, что рецидив ДНК HBV после прекращения лечения может вызвать иммунные реакции, хотя необходимы дальнейшие исследования для полного понимания основных взаимодействий вируса и хозяина.^{358,363,364}

Ситуации, в которых прекращение приема NA не рекомендуется Систематический

обзор и метаанализ оценили риск серьезных клинических событий после прекращения терапии NA, выявив, что у 1,21% пациентов наблюдались тяжелые обострения гепатита или печеночная декомпенсация, при этом значительно более высокие риски наблюдались у пациентов с циррозом (3,63%), а вероятность смерти, связанной с обострением, или трансплантации печени составляла 0,37%.³⁶⁵ Учитывая эти риски, терапию NA не следует прекращать у пациентов с прогрессирующим заболеванием печени до достижения элиминации HBeAg и, в идеале, сероконверсии анти-HBs. Риск у пациентов без цирроза был ниже, но не незначительным (0,89%), хотя необходимо учитывать неоднородность исследований и непоследовательность отчетов о результатах мониторинга и безопасности.³⁶⁵ Примечательно, что проспективные исследования с адекватными мерами безопасности, включая стратегии мониторинга и повторного лечения, не выявили серьезных **последствий**, связанных с обострением.^{357,359,366} Тем не менее, прекращение лечения у пациентов без запущенного заболевания печени по-прежнему требует осторожности, тщательного мониторинга (см. ниже) и стандартизированных протоколов повторного лечения для обеспечения индивидуального и безопасного принятия решений.

Пациенты с сопутствующими заболеваниями печени или те, получающие иммуносупрессивную терапию обычно исключались из исследований по прекращению лечения NA или не включались в анализе, что приводит к отсутствию надежных данных для этих групп населения. В случае выраженных сопутствующих заболеваний или иммуносупрессии прекращение терапии HBV, как правило, не рекомендуется из-за высокого риска реактивации.

У пациентов с коинфекцией ВИЧ тенофовир (TDF или TAF) обычно является краеугольным камнем антиретровирусной терапии. Поэтому переключение на схему, не основанную на тенофовире, будет похоже на концепцию остановки NA, которая, как правило, не рекомендуется. Если переключение необходимо, предпочтительной альтернативой является ETV. На сегодняшний день отсутствуют систематические данные о прекращении NA в контексте коинфекции ВИЧ, что могло бы стать предметом будущих исследований. Пока такие доказательства не будут доступны, эта стратегия не может быть в целом рекомендована в этой ситуации.

Мониторинг и последующее наблюдение после прекращения

приема NA Вирусологический рецидив, определяемый как уровень ДНК HBV > 2000 МЕ/мл, обычно возникает в течение 6–12 месяцев после прекращения приема NA, но при приеме TDF он возникает раньше и чаще: у 70% пациентов рецидив наступает в течение 12 недель, по сравнению с <10% у тех, кто прекратил прием ETV в тот же период.^{367–369} У пациентов, которые прекращают прием TAF, также наблюдаются более высокие и ранние показатели рецидива, чем у тех, кто прекращает прием ETV и даже TDF,³⁷⁰ что подчеркивает необходимость индивидуального мониторинга, особенно в первые месяцы после отмены.

После вирусного рецидива вспышки АЛТ обычно возникают с задержкой, причем большинство из них возникают в течение первого года после прекращения лечения.

Терапия NA.371 Вспышки АЛТ, как правило, возникают раньше и бывают более серьезными после отмены тенофовира по сравнению с ETV,372 при этом вспышки без TDF достигают пика в течение первых 6 месяцев, тогда как вспышки без ETV появляются позже.367 Исследование показывает, что переключение с TDF на ETV до отмены NA может уменьшить или отсрочить клинический рецидив.373 подтверждая доказательства того, что различные NA демонстрируют различную кинетику рецидива после лечения, и предлагая потенциальную стратегию смягчения вспышек без лечения.

Хотя тяжесть вспышки может уменьшаться со временем, поздние вспышки АЛТ, хотя и менее частые, все еще могут быть клинически значимыми, с уровнями АЛТ, достигающими $10 \times$ ULN. Врачи должны оставаться бдительными в отношении признаков печеночной декомпенсации или дисфункции печени.371,374,375

После отмены АН необходим частый мониторинг: в течение первых 6 месяцев необходимо проводить оценку не реже одного раза в месяц, а затем каждые 3 месяца в течение 12–24 месяцев.

Уровень ДНК HBV обычно повышается в течение 2–24 недель, часто предшествуя повышению уровня АЛТ, что требует тщательного наблюдения за обоими маркерами. Поскольку рецидив возникает раньше и чаще при приеме TDF/TAF, чем ETV, мониторинг следует скорректировать соответствующим образом: каждые 4 недели в течение первых 6 месяцев после прекращения приема тенофовира (TDF/TAF), в то время как более длительные интервалы могут быть рассмотрены после прекращения приема ETV, но бдительность в более поздние моменты времени остается решающей.

Если требуется повторное лечение, следует следовать стандартным рекомендациям по началу противовирусной терапии гепатита В с использованием энтекавира, тенофовира или тенофовира (см. раздел «Показания к лечению»). Предполагается, что слишком раннее возобновление терапии NA может предотвратить положительные иммунные реакции и что полезно перенести длительный эпизод повышения АЛТ после прекращения приема NA. Однако доказательства, подтверждающие эту стратегию, остаются ограниченными. Проспективное исследование, изучающее эту концепцию, было недостаточно мощным, чтобы сделать окончательные выводы, хотя значительная польза наблюдалась при отсроченном начале лечения у пациентов с HBsAg <1000 МЕ/мл в конце лечения.366

Пока не появятся более веские доказательства, безопасность пациентов должна оставаться приоритетом. Повторное лечение следует рассматривать, если уровень ДНК HBV превышает 10 000 МЕ/мл, независимо от уровня АЛТ, и начинать его не позднее, чем уровень ДНК HBV достигнет $> 100\,000$ МЕ/мл, чтобы предотвратить тяжелое поражение печени. Данные крупного многоцентрового исследования RETRACT-B показывают, что пациенты с уровнем ДНК HBV $>5 \log_{10}$ МЕ/мл в течение 12 недель после прекращения лечения подвергаются наибольшему риску последующих вспышек АЛТ (44% в течение первых 12 недель). Приблизительно у 30% пациентов с ДНК HBV $>4 \log_{10}$ МЕ/мл наблюдались обострения через 3 месяца, хотя у некоторых пациентов с ДНК HBV от 4 до $5 \log_{10}$ МЕ/мл наблюдалось спонтанное снижение вирусной нагрузки, что позволило избежать необходимости повторного лечения.371 При повторном начале терапии энтекавиром или тенофовиром подавление вирусной нагрузки успешно восстанавливалось.358 Текущие данные не указывают на снижение эффективности при повторном назначении противовирусной терапии или возникновение резистентности, хотя долгосрочные данные остаются ограниченными.

Клинические конечные точки после прекращения

приема NA Растет объем данных, оценивающих клинические результаты после прекращения приема NA до исчезновения HBsAg, но эти данные ретроспективны и должны оцениваться с осторожностью. Азиатские исследования не задокументировали более высокие показатели клинических конечных точек, включая ГЦК, после прекращения терапии

в соответствии с правилами остановки APASL. Период наблюдения составлял 12–60 месяцев, и в исследование были включены даже пациенты с компенсированным циррозом.376–378 В исследовании HBeAg-отрицательных пациентов с циррозом, связанным с HBV, из Тайваня конечная терапия NA ($n = 494$) была связана не только с повышенной потерей HBsAg, но даже со значительно более низкой частотой возникновения ГЦК и улучшением выживаемости после 10-летнего наблюдения по сравнению с непрерывной терапией ($n = 593$). В исследовании использовалось сопоставление баллов предрасположенности для контроля смещений, связанных с факторами риска ГЦК.379 Многоцентровое исследование, включающее европейских пациентов, показало, что прекращение эффективной долгосрочной терапии NA у пациентов без цирроза не было связано с повышенным риском ГЦК.380 Данные из других частей мира (например, Африки и Южной Америки) в настоящее время недоступны.

Стратификация пациентов для определения отмены АН

Учитывая риски вспышек АЛТ, связанных с прекращением противовирусной терапии, и отсутствие надежных предикторов значительных вспышек АЛТ или дисфункции печени, крайне важно тщательно оценить факторы, связанные с благоприятными результатами, такими как контроль вируса вне лечения или потеря HBsAg. Эта тщательная оценка позволяет проводить информированные обсуждения с пациентами о потенциальных рисках и преимуществах прекращения терапии.

Следовательно, необходимы надежные биомаркеры для стратификации пациентов.

Большинство данных, прогнозирующих благоприятные результаты после прекращения лечения NA, включая последующую потерю HBsAg, подчеркивают важность низких уровней HBsAg на момент прекращения лечения. Более веские доказательства для определенных пороговых значений HBsAg доступны для HBeAg-отрицательных пациентов. Примечательно, что прогностические пороговые значения для уровней HBsAg различаются для азиатов и европеоидов: для азиатов значение HBsAg <100 МЕ/мл связано с благоприятным результатом, тогда как для европеоидов пороговое значение составляет <1000 МЕ/мл.301,302 Следует отметить, что HBsAg уровни в конце лечения, по-видимому, не связаны с учетом сроков или тяжести вспышек АЛТ.381 В

дополнение к HBsAg, была изучена способность других маркеров, таких как HBcrAg,382–389 анти-HBc,390,391 РНК HBV ,385,389,392 растворимых воспалительных маркеров393 и иммунных маркеров394,395 предсказывать ответы после прекращения терапии NA.396 Растет количество доказательств в пользу использования HBcrAg и РНК HBV для улучшения стратификации риска у пациентов, которые являются кандидатами на прекращение терапии NA.382–384,386,387,397 Как правило, более низкие или неопределяемые уровни HBcrAg, особенно в сочетании с низкими значениями HBsAg, связаны со сниженным риском рецидива.384,387,389,397 Азиатское многоцентровое исследование387 разработало шкалу риска SCALE-B, которая включает HBsAg, HBcrAg, возраст, АЛТ и использование тенофовира для прогнозирования ответа на лечение без рецидива, и эта модель была проверена в других когортах.382,398

Однако когорты были неоднородны по статусу HBeAg, и оценка могла быть валидирована только для прогнозирования потери HBsAg, но не для прогнозирования рецидива в кавказской когорте HBeAg-отрицательных пациентов.399 Доказательства,

подтверждающие РНК HBV как биомаркер, по-прежнему ограничены. В то время как некоторые исследования связывают отрицательность РНК HBV с благоприятными результатами,385,392 другие не продемонстрировали ее прогностической ценности для рецидива.400 Эти противоречивые результаты предполагают, что различия в дизайне исследования, а также изменчивость в

Характеристики анализа и чувствительность могут повлиять на результаты. Объединение РНК HBV с HBeAg может повысить точность прогнозирования.³⁸⁹ Хотя данные по HBeAg-

позитивным пациентам, проходящим сероконверсию HBeAg/анти-HBe во время терапии NA, ограничены, они свидетельствуют о том, что частота рецидивов после прекращения терапии NA низка, когда РНК HBV не определяется, а уровни HBeAg низкие в конце лечения, особенно когда уровни HBeAg составляют <100 МЕ/мл.^{388,389,401} Постанализ двухлетнего многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования показал, что у HBeAg-позитивных пациентов, у которых в конце лечения были отрицательные результаты как на ДНК HBV, так и на РНК, сохранялся устойчивый вирусологический ответ в течение > 4 лет после прекращения терапии.⁴⁰² Появляются данные о связи новых вирусных маркеров и функционального излечения у пациентов, проходящих прекращение терапии NA.

Многоцентровое когортное исследование, включающее 1216 пациентов с отрицательным результатом теста на HBeAg, показало, что уровни HBeAg в конце лечения были в значительной степени связаны с вероятностью последующей потери HBeAg.⁴⁰³ Данные по пациентам с положительным результатом теста на HBeAg ограничены. Несмотря на дополнительную ценность как HBeAg, так и РНК HBV при стратификации пациентов для прекращения лечения, окончательные пороговые значения для этих маркеров не установлены.

Данные об иммунных маркерах как предикторах ответа, хотя и многообещающие, все еще ждут стандартизации и консолидации.³⁹⁶

На рис. 2 представлен алгоритм прекращения терапии NA у отдельных пациентов, а также практические критерии безопасного прекращения лечения.

Как следует проводить терапию ПЭГ-IFNa у пациентов с хронической инфекцией ВГВ?

Рекомендации

Для принятия решения о начале лечения PEG-IFNa следует использовать прогностические факторы. Кроме того, следует учитывать побочные эффекты, связанные с PEG-IFNa, а также учитывать предпочтения пациента в отношении лечения для поддержки процесса принятия решения (LoE 2, сильная рекомендация, сильный консенсус).

PEG-IFNa следует вводить один раз в неделю, обычно в течение 48 недель. Доза PEG-IFNa-2a должна составлять 180 Ig еженедельно (подкожно) (LoE 1, сильная рекомендация, сильный консенсус).

Правила прекращения лечения следует рассматривать на основе количественных определений ДНК HBV и HBeAg на 12-й и 24-й неделе лечения (LoE 2, сильная рекомендация, сильный консенсус).

Комбинированная терапия de novo с PEG-IFNa и NAs в целом не может быть рекомендована. PEG-IFNa в качестве дополнительной терапии может рассматриваться у отдельных HBeAg-отрицательных пациентов, проходящих терапию NA с низким уровнем HBeAg (LoE 2, слабая рекомендация, консенсус).*

Во время и после терапии ПЭГ-IFNa следует регулярно проводить анализы крови на безопасность и отслеживать побочные эффекты. Действия должны контролироваться (LoE 1, сильная рекомендация, сильный консенсус).

Прогнозирование ответа Базовые

Предикторы ответа PEG-IFNa у HBeAg-позитивных пациентов включают низкую вирусную нагрузку, повышенную сывороточную АЛТ (2-5 × ULN), высокую гистологическую воспалительную активность, молодой возраст, женский пол и генотипы HBV A и B, которые связаны с более высокими показателями сероконверсии HBeAg/анти-HBe и потерей HBeAg по сравнению с генотипами D и C соответственно.^{404,405} Система подсчета баллов, оцененная у HBeAg-позитивных азиатских пациентов с генотипами B/C, показала, что возраст <40 лет, женский пол, АЛТ >4x ULN, HBeAg <25 000 МЕ/мл и ДНК HBV <6 log₁₀ МЕ/мл были предикторами ответа на лечение.⁴⁰⁶ Кроме того, простая система подсчета баллов, основанная на демографических и базовых биомаркерах у 1363 пациентов, включая 408 HBeAg-отрицательных лиц, прогнозирует вирусологический ответ на PEG-IFNa, независимо от статуса HBeAg и генотипов HBV, учитывая возраст, пол, уровни HBeAg и ДНК HBV и соотношение АЛТ (АЛТ, деленное на ULN местной лаборатории).⁴⁰⁷ Однако точность прогнозирования остается низкой, а флуктуирующие паттерны ДНК HBV и АЛТ в сыворотке могут затруднить прогнозирование ответов, основанных исключительно на этих переменных. Следовательно, динамика HBeAg и ДНК HBV во время лечения обеспечивает лучшую предсказуемость ответа на PEG-IFNa. Следовательно, были установлены правила остановки, основанные на кинетике HBeAg и ДНК HBV (см. раздел «Правила остановки»).

Доза и продолжительность лечения ПЭГ-IFNa

Данные проспективного рандомизированного исследования показали, что 48-недельная терапия 180 мкг ПЭГ-IFNa-2a один раз в неделю (одобренная продолжительность лечения и доза) превосходила более короткую терапию (24 недели) или более низкую дозировку (90 мкг один раз в неделю) с точки зрения стойкой анти-HBe-сероконверсии.⁴⁰⁸ Однако в это исследование было включено относительно небольшое количество пациентов из Европы.

Оптимальная продолжительность терапии для HBeAg-отрицательных пациентов изучена недостаточно. У HBeAg-отрицательных пациентов более длительная продолжительность терапии (например, 72 или 96 недель) по-видимому связана с более высокими показателями долгосрочного ответа.⁴⁰⁹ PEG-IFNa -2a и PEG-IFNa -2b^{410,411} демонстрируют сопоставимую эффективность в качестве монотерапии или в сочетании с NA.

Однако ПЭГ-IFNa -2b обычно менее популярен из-за необходимости корректировки дозировки в зависимости от массы тела и потенциальных проблем у пациентов с почечной недостаточностью, в отличие от фиксированной схемы дозировки ПЭГ-IFNa -2a.

Правила прекращения

лечения хронического гепатита В с

положительным результатом на HBeAg Объединенная ретроспективная когорта пациентов с положительным результатом на HBeAg (n = 803) выявила концентрацию HBeAg в сыворотке >20 000 МЕ/мл или отсутствие снижения уровня HBeAg после 12 или 24 недель терапии ПЭГ-IFNa как надежный отрицательный предиктор ответа на лечение (рис. 3) ⁴¹².

В исследовании ответ определялся как комбинированная конечная точка сероконверсии HBeAg/анти-HBe и ДНК HBV <10 000 копий/мл (что эквивалентно <2 000 МЕ/мл) через 24 недели после окончания лечения PEG-IFNa. Эти результаты были подтверждены для пациентов, получавших монотерапию PEG-IFNa или комбинацию PEG-IFNa и NA. Включая преимущественно белые и азиатские когорты HBV, выявленный предиктор мог быть успешно применен к подгруппам пациентов с генотипами HBV A, B, C и D.

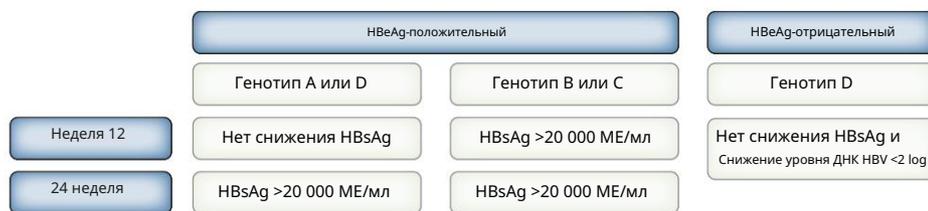


Рис. 3. Правила прекращения терапии ПЭГ-ИФНа на 12 и 24 неделе лечения для HBeAg-положительных и -негативных пациентов. Эти правила основаны на вирусном генотипе, уровне HBsAg и ДНК HBV (без изменений в СРГ 20175). СХВ, хронический гепатит В; HBeAg, антиген гепатита В е; HBsAg, поверхностный антиген гепатита В; HBV, вирус гепатита В; ПЭГ-ИФНа, пегилированный интерферон-альфа.

HBeAg-отрицательный хронический гепатит В

Исследования, оценивающие предикторы ответа на лечение у HBeAg-отрицательных пациентов, показали высокую отрицательную прогностическую ценность (>95%) для ответа на лечение при установленных правилах прекращения применяются. В самом крупном ретроспективном исследовании (n = 262) ответ на лечение определялся как комбинированная конечная точка нормализации АЛТ и HBV <2000 МЕ/мл через 24 недели после

конца лечения PEG-IFNa. Самая высокая прогностическая ценность для

У пациентов с ВГВ наблюдалось отсутствие ответа на лечение

генотип D, где отсутствие снижения HBsAg и HBV

Прогнозируется снижение ДНК <2 log₁₀ после 12 недель терапии

отсутствие ответа со 100% точностью.⁴¹³

Примечательно, что единственный пациент, которому удалось добиться лечения,

ответ, несмотря на соответствие критериям остановки, был

инфицированы вирусом гепатита В генотипа А. На основании этих результатов,

Выявленные предикторы настоятельно рекомендуются в качестве критериев

принятия решения о преждевременном прекращении приема ПЭГ-ИФНа.

терапия на 12 неделе, особенно у пациентов с генотипом HBV

D-инфекция, при которой эффективность лечения маловероятна.

Дополнительная ценность HBcrAg в уточнении правил остановки и

Было предложено прогнозировать ответ на терапию ПЭГ-ИФНа .

Снижение HBcrAg на 24 неделе в сочетании с HBsAg-ориентированным

правила остановки могут более эффективно выявлять не отвечающих

среди HBeAg-положительных пациентов.⁴¹⁴ В исследовании ANCHOR,

HBcrAg <4 log₁₀ МЕ/мл в сочетании с анти-HBs >2 log₁₀ МЕ/мл

L в конце лечения предсказал устойчивый ответ с

100% положительная прогностическая ценность.⁴¹⁵ Кроме того, у HBeAg-

отрицательных пациентов высокие исходные уровни HBsAg (>3,4 log₁₀

МЕ/мл) и HBcrAg (>3,7 log₁₀ Е/мл) продемонстрировали высокие отрицательные

прогностические значения для вирусологического ответа (90%) и HBsAg

очистка (100%).⁴¹⁶ Однако никаких определенных пределов не установлено.

были определены.

Комбинированная терапия ПЭГ-ИФНа и НА

Систематический обзор пришел к выводу, что нет никаких доказательств

Преимущество комбинированной терапии PEG-IFNa/NA по сравнению с монотерапией

PEG-IFNa.⁴¹⁷

Однако большинство исследований проводилось с ламивудином.

В одном рандомизированном контролируемом исследовании у HBeAg-положительных

и HBeAg-отрицательных пациентов сравнивали первичную комбинированную терапию с

PEG-IFNa-2a плюс TDF в течение 48 недель до монотерапии PEG-IFNa-2a (48 недель)

или монотерапии TDF (120 недель). Первичная конечная точка, потеря HBsAg на 72

неделе, была достигнута в

В целом относительно немного пациентов. На 48 неделе комбинация

группа показала значительно более высокую скорость потери HBsAg по сравнению

в группе монотерапии ПЭГ-ИФНа (9,1% против 2,8%).

Самые высокие показатели ответа наблюдались при генотипе HBV А и

Пациенты с положительным результатом теста на HBeAg, но небольшие размеры подгрупп ограничивают

окончательные выводы.⁴¹⁸

На основании этого исследования нет общих рекомендаций по де

Можно провести комбинированную терапию по во. Однако в индивидуальном порядке

HBeAg-положительные случаи, когда лечение PEG-IFNa проявляется

соответствующий (например, генотип А или другой благоприятный прогностический

факторы), 48-недельная комбинация PEG-IFNa и TDF может быть

считается, что увеличивает вероятность потери HBsAg и обеспечивает длительный

иммунологический контроль инфекции HBV. Следует

следует отметить, что эта терапия технически не лицензирована, и «использование

не по назначению», вероятно, регулируется различными правилами в разных странах.

разные страны.

Многочисленные исследования анализировали эффективность переключения

от продолжающегося лечения NAs до PEG-IFNa в течение 48-52

недель или дополнительного («добавочного») лечения с помощью ПЭГ-ИФНа

(обычно в течение 24–48 недель) к продолжающемуся лечению АН по сравнению с

продолжение монотерапии NA. Скорость потери HBsAg может быть

улучшено с помощью терапии PEG-IFNa. Однако общая потеря HBsAg

Показатели составили всего 8% для «дополнительной» терапии и 14% для

«переключающая» терапия. Более высокие показатели потери HBsAg при «переключающей» терапии

исследования могут быть объяснены выбором пациентов с

более благоприятные условия, что затрудняет сравнение

Результаты лечения.⁴¹⁹ Переносимость и принятие дополнительных

PEG-IFNa может вызывать беспокойство, поскольку недавнее многоцентровое

открытое рандомизированное контролируемое исследование во Франции показало, что

режим плохо переносится, что приводит к раннему прекращению приема ПЭГ-ИФНа

у 20% пациентов, но без значительного увеличения клиренса HBsAg.⁴²⁰

На основании имеющихся данных, полученных в основном из

нерандомизированных исследований, лечение отдельных лиц с

низкие уровни HBsAg с NAs плюс PEG-IFNa (например, в качестве дополнения)

терапия) может быть жизнеспособным вариантом для достижения потери HBsAg.

Пациенты с низким уровнем HBsAg (например, <1500 МЕ/мл), HBeAg-отрицательным

статусом и отрицательным результатом ДНК HBV могут получить пользу от

эта терапия, независимо от предшествующего лечения IFNa. Прогностическая

Факторы, способствующие положительному ответу на лечение, включают в себя более молодой возраст

(< 40 лет) и низкие исходные или 12-недельные уровни HBsAg.⁴²¹

Примечательно, что рандомизированное контролируемое исследование показало, что в

HBeAg-отрицательные пациенты с ДНК HBV <60 МЕ/мл для > 2,5

лет, переключение с NA на PEG-IFNa в течение 48 недель значительно снизило

частоту вирусологических рецидивов (7,8% против 20,9%) и

повышенная потеря HBsAg (21,5% против 9,0%) по сравнению с NA

только прекращение.⁴²² предлагая оптимизированную стратегию для

прекращение АН.

Мониторинг безопасности

Снижение лейкоцитов и тромбоцитов является обычным явлением во время терапии

на основе ПЭГ-ИФНа.⁴²³

Необходимо проверить анализ крови и дозу ПЭГ-ИФНа.

скорректировать в соответствии с инструкцией по применению. Терапия ПЭГ-ИФН

может спровоцировать аутоиммунное заболевание щитовидной железы. Это

было показано, в частности, у пациентов с хроническим гепатитом C424 и есть ограниченные доказательства того, что это также происходит при вирусном гепатите В инфекция. Тем не менее, тиреотропный гормон следует проверять до и во время терапии (каждые 8 недель). Вспышки АЛТ могут также возникать во время лечения, несмотря на подавление ДНК HBV, особенно на ранней стадии лечения.425 Уровень АЛТ следует определять каждые 8-12 недель во время лечения.

Психиатрические побочные эффекты, включая депрессию, являются существенными проблемами при лечении ПЭГ-ИФНа и должны тщательно учитываться как при отборе пациентов, так и на протяжении всей терапии, чтобы обеспечить надлежащее ведение.426

Наблюдение за ГЦК

Каким пациентам с хронической инфекцией HBV следует проходить наблюдение за ГЦК и как следует осуществлять наблюдение за ГЦК?

Рекомендации

Рекомендуется включение пациентов с риском ГЦК в программы наблюдения. Сила этой рекомендации по наблюдению за ГЦК основана на индивидуальном уровне риска (LoE 2, сильная рекомендация, сильный консенсус).

Индивидуальную оценку риска можно улучшить, применив показатели риска ГЦК (LoE 2, слабая рекомендация, сильный консенсус).

Наблюдение за ГЦК должно включать ультразвуковое исследование брюшной полости. проводится каждые 6 месяцев опытным оператором во всех группах риска (LoE 2, сильная рекомендация, сильный консенсус).

Наблюдение за ГЦК следует продолжать у пациентов из группы риска независимо от эффективности противовирусной терапии или исчезновения HBsAg (LoE 2, сильная рекомендация, сильный консенсус).

Если ультразвуковое исследование брюшной полости не может предоставить надежную информацию, следует использовать другие методы визуализации (КТ с контрастным усилением, МРТ) (LoE 3, сильная рекомендация, сильный консенсус).

Биомаркеры опухолей (например, альфа-фетопrotein [АФП]) можно использовать в дополнение к визуализации для наблюдения за ГЦК (LoE 2 (для АФП), слабая рекомендация, консенсус).*

Программы надзора за раковыми заболеваниями являются ключевой инициативой общественного здравоохранения, направленной на снижение смертности, связанной с заболеваниями печени и общей смертности, а также

рекомендовано ВОЗ в плане ликвидации вирусного гепатита. Однако в большинстве стран с низким и средним уровнем дохода программы ранней диагностики цирроза и наблюдения за ГЦК остаются скудными. Устранение этого пробела должно стать приоритетом для политиков здравоохранения и исследовательских институтов.

Надзор за ГЦК включает регулярное диагностическое тестирование пациентов с хронической инфекцией HBV, подверженных риску развития ГЦК (таблица 11). Его эффективность зависит от таких факторов, как заболеваемость ГЦК среди населения, доступ к точной и доступной диагностике и наличие эффективных методов лечения. В группах высокого риска с повышенной заболеваемостью ГЦК наблюдение экономически эффективно, часто достигая пороговых значений, таких как 50 000 долларов США за год жизни, сэкономленный за счет раннего выявления и лечения.427 Предполагается, что наблюдение за ГЦК будет экономически эффективным, когда годовая заболеваемость ГЦК превышает 0,2% у лиц с хронической инфекцией HBV.428 Важно отметить, что надежные доказательства, включая метаанализы когортных исследований и крупное рандомизированное контролируемое исследование у пациентов с хронической инфекцией HBV, показали, что наблюдение за ГЦК значительно улучшает клинические результаты, включая снижение смертности от ГЦК.429-431 Следует отметить, что наблюдение за ГЦК также может причинить вред, в первую очередь из-за ложноположительных или неопределенных результатов тестов, которые наблюдаются примерно у 10% пациентов, но польза перевешивает эти риски.432

Группы риска

Пациенты с циррозом имеют самый высокий риск ГЦК и требуют наблюдения ГЦК независимо от противовирусной терапии. Это связано с тем, что риск ГЦК не устраняется даже при эффективном противовирусном лечении, и ГЦК может все еще развиваться в течение нескольких лет после лечения.433 Однако у пациентов с циррозом и опасными для жизни сопутствующими заболеваниями и декомпенсированным циррозом (т. е.

Child-Pugh C), где варианты лечения ГЦК ограничены или больше не доступны, если только невозможна трансплантация, мониторинг ГЦК не является экономически эффективным и не рекомендуется.427,432 У лиц с положительным результатом на HBsAg без цирроза на риск развития ГЦК влияют многочисленные факторы риска, и эти факторы были включены в различные оценки риска.

Разработано множество моделей прогнозирования для повышения точности оценки риска ГЦК как у нелеченных, так и у леченых пациентов218,434,435 (таблица 12).

Эти модели могут играть важную роль в стратификации риска, позволяя приоритизировать пациентов с высоким риском для наблюдения за ГЦК. Большинство этих моделей изначально были разработаны для нелеченных азиатских пациентов с хронической инфекцией HBV до того, как противовирусная терапия стала широкодоступной.436 В эпоху эффективного противовирусного лечения HBV все большее число прогностических моделей разрабатывалось и проверялось специально для пациентов, получающих такую терапию.

Таблица 11. Рекомендации по наблюдению за ГЦК у лиц с положительным HBsAg (адаптировано из427).

Пациенты с риском развития ГЦК	Рекомендация	Доказательство
Пациенты с циррозом печени (классы А и В по Чайлд-Пью и С по Чайлд-Пью, являющиеся кандидатами на трансплантацию печени)	Рекомендуется наблюдение.	ЛОЭ 2
HBsAg-позитивные лица без цирроза (при терапии NA) с промежуточным или высоким риском ГЦК (например, PAGE-B > 10, семейный анамнез ГЦК, хронический гепатит дельта и прогрессирующий фиброз 64)	Рекомендуется наблюдение.	LoE3
HBsAg-позитивные лица без цирроза печени с низким риском ГЦК	Наблюдение не рекомендуется, но риск ГЦК следует регулярно переоценивать.	ЛОЭ 2

HBsAg, поверхностный антиген гепатита В; ГЦК, гепатоцеллюлярная карцинома.

Таблица 12. Доступные оценки риска ГЦК (адаптировано из 218,434,435).

Счет	Переменные	Комментарии и ограничения риска
REACH-B	Возраст, пол, HBeAg, ДНК HBV, АЛТ	Разработано для пациентов, ранее не получавших лечения. Низкий: 0-7; Средний: 8-12; Высокий: > 13
mREACH-B	Возраст, пол, HBeAg, АЛТ, LSM	Специально для противовирусной терапии, Низкий: 0-5; Средний: 6-11; Высокий: > 12
СТРАНИЦА-Б	Возраст, пол, тромбоциты	Простая оценка риска для терапии HA: Низкий: 0-9; Средний: 10-17; Высокий: > 18
mPAGE-B	Возраст, пол, тромбоциты, альбумин	Модифицированная версия оригинальной оценки PAGE-B: Низкая: 0-8; Средний: 9-12; Высокий: > 13
СТРАНИЦА-В	Возраст, пол, тромбоциты, ДНК HBV (5-8 log10 МЕ/мл), диабет	Изменено для HBeAg-позитивных лиц: Низкий: <7; Высокий: > 7
КЛЕТКА-В	Возраст (на 5-й год), исходный цирроз, LSM (5-й год)	Низкий: 0-5; Средний: 6-10; Высокий: > 11
SAGE-B	Возраст (на 5# год), LSM (5# год)	Низкий: 0-5; Средний: 6-10; Высокий: > 11
HCC-RESCUE	Возраст, пол, цирроз	Низкий: 18-64; Средний: 65-84; Высокий: > 85
КАМД	Возраст, пол, цирроз, СД2	Низкий: 0-7; Средний: 8-13; Высокий: > 14
AASL-HCC	Возраст, пол, цирроз, альбумин	Низкий: 0-5; средний: 6-19; Высокий: > 20
aMAP	Возраст, пол, альбумин, билирубин,	Низкий: 0-49,9; Средний: 50-59,9; Высокий: > 60
REAL-B	тромбоциты Возраст, пол, цирроз, тромбоциты, алкоголь,	Низкий: 0-3; Средний: 4-7; Высокий: 8-13
ГАГ-ГЦК	СД2, AFP Возраст, пол, ДНК HBV, мутации основного промотора,	Низкий: 0-100; Высокий: >100
CU-HCC	цирроз Возраст, альбумин, билирубин, ДНК HBV, цирроз.	Низкий: 0-4; Средний: 5-19; Высокий > 19
LSM-HCC	Возраст, сывороточный альбумин, ДНК HBV,	Модифицированная версия CU-HCC: Низкий: 0-10; Высокий: 11-30
RWS-HCC	LSM Возраст, пол, цирроз, AFP	Низкий: <4,5; Высокий: > 4,5
NGM1-ГЦК,	Возраст, пол, семейный анамнез HCC, привычка употреблять алкоголь,	Номограммы, без отсечек
NGM2-HCC	АЛТ, HBeAg, ДНК HBV, генотип HBV	

AFP, альфа-фетопrotein; ALT, аланинаминотрансфераза; HBeAg, е-антиген гепатита В; HBV, вирус гепатита В; HCC, гепатоцеллюлярная карцинома; LSM, измерение жесткости печени; NA, аналог нуклеоз(т)ида; СД2, сахарный диабет 2 типа.

на 5-м году противовирусного лечения.

В целом, почти все модели включают возраст и пол в качестве одного из переменных, подчеркивающих важность увеличения возраста и мужской пол как важные факторы, связанные с ГЦК в Нелеченные и леченные пациенты.⁴³⁴ Модели, которые включают HBeAg, ДНК ВГВ и АЛТ могут быть менее точными у пациентов, принимающих АН терапии, поскольку эти факторы могут меняться в ходе длительного лечения.⁴³⁴ Такие модели (например, оценка REACH-B) могут быть более подходит для выявления нелеченных пациентов, которым было бы полезно от противовирусной терапии (см. раздел «Показания к лечению»). Модели, включающие параметры, связанные с функцией печени или фиброзом, такие как LSM, как правило, более точны для пролеченных пациентов,^{437–439} которые являются целью программ наблюдения за ГЦК, поскольку нелеченные пациенты с риском ГЦК должны быть относиться соответственно.

Учитывая растущую распространенность СД2 у пациентов с хроническая инфекция HBV, ее влияние на прогнозирование риска ГЦК

были тщательно оценены. Включение СД2 в качестве переменной в Модели риска могут улучшить точность прогнозирования.⁴⁴⁰ В систематический обзор доступных оценок HCC, REAL-B модель, которая также включает в себя СД2 как переменную, показала наилучшая дискриминация и калибровка.⁴³⁴ Для клинической практики, Однако оценки PAGE-B и mPAGE-B проще, так как они не требуют точной диагностики цирроза печени с помощью гистологии или LSM (таблица 13).

Следует отметить, что шкала PAGE-B, первоначально разработанная для европейских пациентов⁴⁴¹ и впоследствии подтвержденная в других европейских группах⁴⁴² и среди европейских пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГВ⁴⁴³, по-видимому, действует по-разному в азиатской и кавказской популяции, вероятно, из-за различных факторов, таких как возраст при HBV передача и распределение генотипов.

Таким образом, предлагается использовать оценку PAGE-B у представителей кавказской расы. пациентов, у которых он показал более высокую точность прогнозирования. Для

Таблица 13. Оценка риска ГЦК с использованием оценок PAGE-B и mPAGE-B.^{441,446}

СТРАНИЦА-В: Низкий риск: 0-9; средний риск: 10-17; высокий риск: > 18							
Возраст (лет)	Очки	секс	Очки	Тромбоциты (лмоль/л)	Очки		
16-29	0	Женский	0	>200	0		
30-39	2	Мужской	6	100-199	6		
40-49	4			<100	9		
50-59	6						
60-69	8						
> 70	10						
mPAGE-B: Низкий риск: 0-8; средний риск: 9-12; высокий риск: > 13							
Возраст (лет)	Очки	секс	Очки	Тромбоциты (лмоль/л)	Очки	Альбумин (г/дл)	Очки
16-29	0	Женский	0	>250	0	> 4,0	0
30-39	3	Мужской	2	200-250	2	3,5-4,0	1
40-49	5			150-200	3	3,0-3,5	2
50-59	7			100-150	4	<3,0	3
60-69	9			<100	5		
> 70	11						

ГЦК, гепатоцеллюлярная карцинома.

Для азиатских популяций альтернативные модели могут быть более подходящими из-за демографических и генетических факторов. Тем не менее, в крупном исследовании из Гонконга, включающем более 32 000 человек, получавших лечение ETV или TDF, оценки PAGE-B и mPAGE-B эффективно идентифицировали пациентов с низким риском, которым может не потребоваться рутинное 6-месячное наблюдение за ГЦК, тем самым оптимизируя распределение ресурсов.⁴⁴⁴ Модели SAGE-B и CAGE-B, которые включают возраст и LSM через 5 лет лечения NA, могут быть лучше, чем модель PAGE-B, в прогнозировании развития ГЦК после 5 лет лечения NA.⁴⁴⁵ При отсутствии конкретных рекомендаций по скринингу и подтвержденных оценок риска для пациентов африканского происхождения, и до тех пор, пока не будут разработаны и подтверждены специфичные для популяции модели, следует рассмотреть более консервативную стратегию скрининга. Дальнейшие исследования необходимы для уточнения стратификации риска и оптимизации стратегий наблюдения для африканских пациентов.

Продолжаются дебаты о том, подвергаются ли HBsAg-отрицательные/анти-HBc-положительные лица достаточно высокому риску ГЦК, чтобы оправдать рутинное наблюдение. Метаанализ 16 когортных и 10 исследований случай-контроль продемонстрировал повышенный риск ГЦК у HBsAg-отрицательных/анти-HBc-положительных лиц с хроническим заболеванием печени, независимо от географического региона, стадии заболевания или этиологии.

Самый высокий риск наблюдался у лиц с изолированными анти-HBc.⁴⁴⁷

Однако риск ГЦК может варьироваться в зависимости от трех клинических сценариев, которые следует рассматривать отдельно: 1) хронический гепатит В с сероклириной HBsAg, 2) перенесенная инфекция HBV без истории хронического течения и 3) скрытая инфекция HBV (HBsAg-отрицательный, анти-HBc положительный или отрицательный, низкий уровень репликации HBV).

Исследования показывают, что у лиц с хроническим гепатитом В, у которых исчез HBsAg, риск ГЦК может оставаться выше порога наблюдения ($> 0,2\%$ в год), особенно у тех, кто старше (>50 лет) на момент исчезновения HBsAg, страдает циррозом или имеет семейный анамнез ГЦК.⁴⁴⁸ Поэтому наблюдение за ГЦК оправдано при наличии этих факторов риска.

Для лиц с разрешенной инфекцией HBV (HBsAg-отрицательный, анти-HBc-положительный) без предшествующей хронической инфекции HBV, рутинное наблюдение за НСС, как правило, не рекомендуется, если только нет других факторов риска. В популяции NBNC (не В, не С) Тайваня, где 87% лиц были анти-HBc-положительными, заболеваемость НСС составила 47,2 на 100 000 человеко-лет, что ниже порогового значения, необходимого для обоснования программы наблюдения.⁴⁴⁹ Скрытая инфекция HBV была связана с прогрессированием заболевания печени, но ее роль

в циррозе и развитии НСС остается спорной. Некоторые исследования, особенно в области заболеваний печени, связанных с вирусом гепатита С, показывают значительную связь, в то время как другие — нет.¹¹ Хотя скрытая инфекция вируса гепатита В сохраняет онкогенные механизмы, аналогичные явной инфекции вируса гепатита В, такие как интеграция вирусной ДНК и выработка проонкогенного белка, необходимы дальнейшие исследования для выяснения ее точного влияния на патогенез ГЦК.¹¹ Плановое наблюдение за пациентами со скрытой инфекцией вируса гепатита В в настоящее время не рекомендуется, если только у них нет дополнительных факторов риска, таких как цирроз, метаболическое заболевание печени или сопутствующие инфекции, которые увеличивают их предполагаемый ежегодный риск ГЦК до $> 0,2\%$ в год.

Оптимальные интервалы наблюдения 6-

месячный интервал скрининга, рекомендуемый в рекомендациях, изначально основан на среднем времени удвоения объема опухоли при ГЦК, которое составляет около 4–5 месяцев.⁴⁵⁰ Однако, основываясь на мнении экспертов, азиатские рекомендации рекомендуют

сокращение интервала скрининга для групп высокого риска до 3–4 месяцев.^{24–26} Действительно, одно исследование из Тайваня показало, что регулярный ультразвуковой скрининг с интервалом менее 6–12 месяцев может быть связан с ранним выявлением ГЦК, особенно у пациентов с хроническим гепатитом В.⁴⁵¹ Другое исследование из Тайваня, сравнивающее интервалы ультразвукового скрининга в 4 месяца и 12 месяцев у пациентов с хроническим гепатитом В или С, показало, что, хотя более короткий интервал привел к более раннему выявлению рака, не было значительной разницы в 4-летней выживаемости между группами.⁴⁵² Анализ итальянской базы данных рака печени показал, что 3-месячный интервал у пациентов с высоким риском хроническим вирусным гепатитом не привел к дальнейшему улучшению выживаемости.⁴⁵³ Многоцентровое рандомизированное исследование показало, что наблюдение за ГЦК каждые 3 месяца выявило больше мелких очаговых поражений, чем ультразвуковое наблюдение каждые 6 месяцев, но не улучшило выявление небольших ГЦК.⁴⁵⁴ Рекомендации NICE содержат систематические обзоры и метаанализы частоты наблюдения (ультразвук в сочетании с АФП) и заключают, что 6-месячный интервал является оптимальным. Более короткие интервалы в 3–4 месяца не показали дополнительных преимуществ, в то время как более длинные интервалы в 9–12 месяцев были связаны с недостатками в раннем выявлении.⁴⁵⁵ Дальнейший метаанализ показал, что чувствительность 6-месячного обследования была на 20% лучше, чем 12-месячного обследования.⁴⁵⁶ Основываясь на этих доказательствах, EASL рекомендует 6-месячный интервал для наблюдения за ГЦК.

Методы визуализации для наблюдения за ГЦК

Ультразвуковое исследование является методом выбора для наблюдения за ГЦК и показывает приемлемую диагностическую точность как инструмент мониторинга с чувствительностью от 58% до 89% и специфичностью более 90%, хотя его эффективность, безусловно, зависит от опыта исследователя и качества оборудования.^{427,432} Широкое использование ультразвука также обусловлено его безопасностью, принятием пациентами и относительно низкой стоимостью, а также способностью обнаруживать возникновение других осложнений цирроза, таких как субклинический асцит или тромбоз воротной вены, которые также требуют быстрого лечения. Однако, если ультразвук трудно выполнить или он дает неадекватные результаты из-за таких факторов пациента, как ожирение, кишечный газ или деформации грудной клетки, можно рассмотреть КТ или МРТ с контрастным усилением. Когортные исследования из Азии продемонстрировали, что как КТ, так и МРТ с контрастным усилением для гепатобилиарной системы обладают более высокой чувствительностью для раннего выявления ГЦК по сравнению с наблюдением на основе УЗИ.^{457,458} Однако КТ или МРТ, хотя и обеспечивают высокую диагностическую чувствительность, как правило, не являются экономически эффективными для рутинного наблюдения за ГЦК, а валидация в европейских когортах отсутствует.

Эти методы имеют высокие показатели ложноположительных результатов и требуют контрастных веществ для достижения адекватной чувствительности, что способствует их ограничениям.⁴²⁷ Высокий уровень ложноположительных результатов от передовой визуализации может привести к ненужным последующим исследованиям и более высоким затратам. Долгосрочное использование является спорным из-за кумулятивных рисков воздействия радиации (КТ), высоких затрат (МРТ) и потенциальных осложнений от контрастных веществ, таких как аллергические реакции или отложение гадолиния в мозге.⁴²⁷

Интеграция биомаркеров в наблюдение Некоторые

международные руководства рекомендуют объединять сывороточный АФП с УЗИ печени для наблюдения за ГЦК.^{432,459} Однако АФП не вырабатывается примерно в 10–20% случаев ГЦК.

из-за биологической изменчивости, что ограничивает его полезность для некоторых пациентов.^{427,460} Несмотря на это, метаанализ 32 исследований с участием 13,367 пациентов с циррозом показал, что сочетание ультразвука с сывороточным АФП повышает чувствительность для ранней диагностики ГЦК (63%) по сравнению с одним только ультразвуком (45%).⁴⁶⁰ Анализ затрат и выгод показал, что ультразвук и АФП более экономически эффективны для наблюдения за ГЦК, чем одно только ультразвуком или отсутствие наблюдения у пациентов с компенсированным циррозом.⁴⁶¹

Объединение АФП с новыми биомаркерами может дополнительно повысить чувствительность обнаружения ГЦК.⁴⁶⁰ Новые биомаркеры и модели, такие как агглютинин-реактивная фракция АФП Lens culinaris (АФП-Л3), дез-с-карбокситротромбин (DCP или PIVKA-II) и оценка GALAD (пол, возраст, АФП-Л3, АФП и DCP), все чаще используются в диагностике и прогнозировании ГЦК.⁴⁶⁰ Оценка GALAD последовательно превосходила оценку АФП в одиночку при обнаружении ГЦК в различных исследованиях, включая исследование фазы III.⁴⁶² Диапазон чувствительности составляет от 54% до 91%, а специфичность — от 73% до 98%, с еще лучшими результатами при сочетании с ультразвуком (например, GALADUS).^{459,460} GALAD и GAAD (GALAD без АФП-Л3) показали сопоставимые результаты на разных стадиях заболевания, этиологиях и этнические группы.⁴⁶³ Однако ограничения включают высокие показатели ложноположительных результатов, снижение чувствительности при более строгих настройках и проблемы в автоматизации.⁴⁵⁹

Лечение особых групп пациентов Следует ли проводить противовирусную терапию пациентам с острой инфекцией HBV?

Заявление

Учитывая высокую скорость спонтанного очищения от HBsAg во время острой инфекции HBV у взрослых, противовирусное лечение в этой клинической ситуации не требуется, если только не нарушена синтетическая функция печени (сильный консенсус).

Рекомендация

Пациенты с острым гепатитом В и нарушением синтетической функции печени должны лечиться АН и должны быть проведены совместно с трансплантационным центром (LoE 2, сильная рекомендация, сильный консенсус).

Острый гепатит В обычно проходит спонтанно у большинства взрослых, с клиренсом HBsAg в более чем 95% случаев.⁵ Таким образом, дальнейшее улучшение показателя потери HBsAg посредством противовирусной терапии маловероятно и не было задокументировано. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование в Индии не продемонстрировало никаких преимуществ ламивудина перед плацебо при остром гепатите В.⁴⁶⁴ Напротив, исследование из Азии сообщило об улучшении клинических результатов, включая снижение смертности, при применении ламивудина у 80 пациентов с тяжелыми случаями, включая пациентов с нарушенной коагуляцией.⁴⁶⁵ Европейское плацебо-контролируемое исследование у пациентов с тяжелым гепатитом без печеночной недостаточности не могло быть завершено из-за недостаточного набора пациентов. Однако имеющиеся данные не продемонстрировали какой-либо выживаемости или преимущества трансплантации в тяжелых случаях (определяемых как протромбиновое время >50%, что соответствует МНО <1,5), хотя этот вывод основан на небольшом количестве случаев.⁴⁶⁶ Мета-анализ, охватывающий различные степени тяжести острой инфекции HBV, пришел к выводу

что в настоящее время противовирусная терапия обычно не рекомендуется при острой инфекции HBV.⁴⁶⁷

Однако отчеты о случаях и серии случаев показывают, что ранняя противовирусная терапия NA у пациентов с молниеносным гепатитом В (характеризуется признаками дисфункции печени и встречается у 0,1–0,5% взрослых пациентов) значительно снижает потребность в трансплантации. Это контрастирует с историческим контролем, где 50–80% нелеченных пациентов нуждались в трансплантации.^{468–470} Следует отметить, что пациенты с молниеносным гепатитом В были недостаточно представлены в вышеупомянутом метаанализе.⁴⁶⁷ В этой ситуации лечение должно быть начато незамедлительно, поскольку трансплантация печени или смерть больше не могут быть предотвращены противовирусной терапией у пациентов с прогрессирующей печеночной недостаточностью.⁴⁶⁹ Поэтому у пациентов с симптоматическим гепатитом В следует тщательно контролировать функцию печени, чтобы обеспечить раннее вмешательство.

Влияние ранней терапии NA на иммунный ответ, специфичный для HBV, и ее потенциальная роль в потере HBsAg остаются предметом продолжающихся дебатов. Хотя азиатское исследование предположило, что это может снизить показатели сероконверсии HBsAg,⁴⁶⁵ это не было подтверждено другими исследованиями.^{466,469} В целом, имеющиеся доказательства, включая соотношение пользы и риска, поддерживают терапию NA при остром тяжелом гепатите В с признаками нарушения синтетической функции печени. В случаях нарушения синтеза печени (например, протромбиновое время < 50% соответствует МНО > 1,5) показана немедленная терапия NA для предотвращения молниеносной печеночной недостаточности. Кроме того, необходимо быстрое направление в центр трансплантации печени.

Противовирусную терапию следует продолжать до подтверждения исчезновения HBsAg. Хотя большинство исследований проводились с ламивудином, более поздние данные свидетельствуют о том, что ETV и тенофовир одинаково эффективны и безопасны.⁴⁶⁹

При выборе АН следует учитывать сопутствующие заболевания (особенно почечную недостаточность и снижение МПКТ) и сопутствующие обстоятельства (см. раздел «Лечение»).

Каковы рекомендации по лечению беременных женщин с положительным результатом теста на HBsAg?

Рекомендации

У беременных женщин, получающих противовирусную терапию, тенофовир (TDF, TAF) следует продолжать, а этвевир или адефовир следует заменить на тенофовир (TDF, TAF). Лечение PEG-IFNa следует прекратить и заменить на тенофовир (TDF, TAF) (LoE 2, сильная рекомендация, сильный консенсус).

Нелеченные беременные женщины должны получать противовирусную терапию во время беременности в следующих случаях (LoE 1, сильная рекомендация, сильный консенсус):

Б Хронический гепатит, в соответствии с рекомендациями для небеременных женщин.

В Уровни ДНК вируса гепатита В > 200 000 МЕ/мл для предотвращения передачи вируса гепатита В от матери ребенку.

В Положительный HBeAg независимо от уровня ДНК HBV в регионах, где тестирование ДНК HBV недоступно, для предотвращения передачи вируса от матери ребенку.

Лечение для профилактики передачи вируса от матери ребенку в идеале следует начинать до последнего триместра беременности. Тенофовир (TDF, TAF) следует применять во время беременности (LoE 2, сильная рекомендация, сильный консенсус).

Противовирусную профилактику у матери с использованием тенофовира можно продолжать в течение длительного времени после родов для поддержания подавления вируса (LoE 2, слабая рекомендация, сильный консенсус).

Во время противовирусной профилактики матери тенофовиром новорожденного можно кормить грудью (LoE 4, слабая рекомендация, сильный консенсус).

При оценке преимуществ и рисков противовирусной терапии во время беременности важно различать потенциальные риски для новорожденного и риски для беременной женщины. Для женщин с хронической инфекцией HBV, известной или недавно диагностированной, показания к лечению следует тщательно пересмотреть.

Безопасность противовирусной терапии во время

беременности Имеются ограниченные данные о безопасности применения ПЭГ-ИФНа во время беременности, и существует вероятность потенциальных рисков для плода, поскольку влияние на беременность и развитие плода полностью не изучено, хотя один систематический обзор не обнаружил повышенного риска серьезных пороков развития, выкидыша, мертворождения или преждевременных родов по сравнению с общими показателями среди населения.⁴⁷¹ Применение ПЭГ-ИФНа во время беременности не рекомендуется из-за доступности более безопасных альтернативных методов лечения.

Ламивудин, ETV и адефовир классифицируются FDA как препараты «категории С», что указывает на то, что побочные эффекты наблюдались в исследованиях на животных. Напротив, тенофовир и телбивудин классифицируются как препараты «категории В», что означает, что, хотя никаких доказательств неблагоприятного воздействия на плод не наблюдалось в исследованиях на животных, контролируемые исследования на людях отсутствуют. Несмотря на это, достаточные клинические данные исследований и крупных регистров беременности подтверждают безопасность ламивудина, телбивудина и тенофовира (как TDF, так и TAF). Не было обнаружено повышенного риска пороков развития плода при использовании этих лекарств.

катионов, даже при использовании в первом триместре.^{472–478} Таким образом, тенофовир является рекомендуемым противовирусным препаратом во время беременности, и лечение следует продолжать (или начинать), если показания к лечению соблюдены, а также для предотвращения передачи ВИЧ от матери ребенку.

Профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку

ПМР может по-прежнему наблюдаться у матерей с высокой степенью вирусемии, несмотря на то, что новорожденный получает соответствующую одновременную активно-пассивную иммунизацию. Риск ПМР повышается с более высокими концентрациями ДНК HBV у беременных женщин, достигая 30%, когда уровни ДНК HBV превышают 6–8 log₁₀ МЕ/мл.^{479,480} Этот риск можно снизить, снизив вирусную нагрузку до <200 000 МЕ/мл как можно раньше с помощью противовирусной терапии (рекомендуется тенофовир).^{472,473,481,482} Несмотря на то, что плацебо-контролируемое исследование со 147 пациентами в каждой группе (плацебо против TDF) не показало существенной разницы в риске передачи в этой обстановке, все (три) случая ПМР произошли в группе плацебо.⁴⁸³ Систематический обзор и метаанализ 31 исследования с участием 2588 матерей с высокой степенью вирусемии, которые получали TDF, 280, которые получали TAF, и 1600, которые не получали лечения, показали

что и TDF, и TAF были эффективны в снижении ПМР HBV, без каких-либо проблем с безопасностью, зарегистрированных как для матерей, так и для младенцев.⁴⁷⁸ Однако на сегодняшний день нет никаких доказательств того, что ПМР HBV происходит, когда уровень ДНК HBV <200 000 МЕ/мл, при условии, что новорожденный получает своевременную активно-пассивную дозу вакцины при рождении.^{472,480} Таким образом, противовирусную терапию для предотвращения ПМР не нужно начинать, если уровень ДНК HBV <200 000 МЕ/мл, при условии, что гарантирована послеродовая вакцинация.

Сроки проведения противовирусной профилактики у матери

Чтобы свести к минимуму риск передачи ВИЧ от матери ребенку, противовирусную терапию можно начинать на любой стадии беременности, включая первый триместр.^{472,477} В большинстве исследований лечение начиналось между 28 и 27 неделями.

^{32,472,473,481,482} Примечательно, что одно исследование продемонстрировало, что 8-недельный дородовой курс TAF, начинающийся на 33-й неделе, также был эффективным, при этом 97% пролеченных женщин достигли уровня ДНК HBV <200 000 МЕ/мл при родах.⁴⁸⁴ Однако другое исследование показало, что при начале лечения на 30–32 неделе у 31 из 97 матерей уровень ДНК HBV все еще был > 200 000 МЕ/мл при родах, что привело к пяти случаям ПМР.⁴⁸² Одно модельное исследование, основанное на данных из реальной жизни, предполагает, что беременные женщины с хронической инфекцией HBV и уровнем ДНК HBV >8 log₁₀ МЕ/мл должны начинать противовирусную профилактику до 25 недель беременности.⁴⁸⁵ Недавнее рандомизированное контролируемое исследование продемонстрировало, что начало приема TDF на 16-й неделе беременности у матерей с высокой вирусемией (HBV ДНК >8,2 log₁₀ МЕ/мл) не уступало началу на 28-й неделе при условии, что были введены как активная, так и пассивная доза вакцинации при рождении.⁴⁸⁶ Авторы исследования предполагают, что раннее начало лечения, например на 16-й неделе, может быть важным для предотвращения передачи вируса гепатита В от матери ребенку в условиях, когда иммуноглобулин против гепатита В недоступен.

Продолжение или прекращение противовирусной терапии матери в послеродовой период

Решения относительно продолжения терапии NA после родов зависят от множества факторов. Если мать планирует еще одну беременность, имела показания к лечению (например, хронический гепатит или фиброз) или хочет продолжить терапию, лечение следует продолжать. И наоборот, если не было показаний к лечению, помимо профилактики ПМР (например, хроническая инфекция с положительным HBeAg), лечение можно прекратить вскоре после родов, при условии обеспечения тщательного наблюдения. Китайская медицинская ассоциация рекомендует беременным женщинам, у которых нет других показаний для лечения (например, хроническая инфекция с положительным результатом на HBeAg), прекратить прием NA сразу после родов или через 1–3 месяца после родов.⁴⁸⁷ Систематический обзор не выявил существенных различий в эффективности противовирусной профилактики у матери при прекращении ее приема во время родов по сравнению с прекращением через 4–8 недель после родов.⁴⁸⁸ Недавнее проспективное исследование также продемонстрировало, что прекращение приема тенофовира во время родов по сравнению с длительным лечением не увеличивает риск вирусологического рецидива, необходимости повторного лечения или передачи вируса младенцу.⁴⁸⁹ После прекращения лечения были зарегистрированы вспышки АЛТ, при этом объединенные анализы не указывают на существенные различия в частоте между пациентами, у которых

прекратившие лечение TDF и те, кто не лечился во время беременности.^{478,488} Однако одно перспективное исследование показало немного более высокую частоту после отмены противовирусных препаратов.⁴⁹⁰ Эти вспышки АЛТ, как правило, были легкими и не прогрессировали до молниеносного гепатита.^{472,473,490,491} Послеродовые вспышки АЛТ могут быть связаны со спонтанной сероконверсией HBeAg/анти-HBe, но доказательства остаются неуверенными.^{490,492–494} Объединенные анализы показали, что тяжесть или частота вспышек АЛТ не зависели от времени прекращения терапии TAF или TDF.⁴⁷⁸

Грудное вскармливание и противовирусная

терапия Опасения по поводу потенциальной передачи лекарств через грудное молоко часто влияют на решение о начале грудного вскармливания после родов. Однако концентрации ламивудина, TDF и TAF в грудном молоке очень низкие, а воздействие TDF на младенца во время грудного вскармливания ниже, чем внутривутробно.^{495–497} Исследование не показало обнаруживаемого TAF в грудном молоке, в то время как TDF присутствовал в низких уровнях как в грудном молоке, так и в пуповинной крови.⁴⁹⁸ Данные от женщин, использующих TDF для лечения ВИЧ или профилактики до контакта, не вызвали никаких проблем с безопасностью.^{499,500} На основании текущих доказательств, грудное вскармливание не следует прекращать, если терапия тенофовиром (TDF, TAF) продолжается. Если терапия прекращается сразу после рождения, риск передачи HBV через грудное вскармливание остается незначительным, при условии, что новорожденные получают надлежащую активно-пассивную иммунизацию.⁵⁰¹ Систематический обзор 10 исследований не обнаружил различий в статусе HBsAg между грудными и негрудными младенцами вакцинированных HBsAg-положительных матерей. Однако грудного вскармливания следует избегать в случаях кровянистых поражений кожи.⁵⁰² Одно исследование показало, что отказ от грудного вскармливания может немного снизить риск ПМР у матерей с положительным результатом на HBeAg и очень высоким уровнем ДНК HBV (>8 log₁₀ МЕ/мл), которые не получают противовирусную терапию,⁵⁰³ хотя абсолютное снижение риска было скромным: 65 женщинам пришлось воздержаться, чтобы предотвратить один дополнительный случай ПМР.⁵⁰⁴ Это подтверждает важность ранней противовирусной терапии во время беременности для минимизации уровня ДНК HBV и риска ПМР с самого начала.

Роль кесарева сечения в профилактике ПМР Вопрос о том,

снижает ли кесарево сечение риск ПМР, остается спорным.⁵⁰⁴ Систематический обзор 30 исследований (9906 случаев) показал, что плановое кесарево сечение может снизить относительный риск ПМР по сравнению с вагинальными родами, хотя данные были крайне неоднородными.⁵⁰⁵ Другой обзор (18 исследований, 11446 случаев) не подтвердил этот вывод, но отметил возможную пользу для матерей с высоким уровнем ДНК HBV (> 200000 МЕ/мл).⁵⁰⁶ Другое исследование 1409 случаев подтвердило, что кесарево сечение имеет преимущество, когда ДНК HBV составляет > 200000 МЕ/мл.⁵⁰⁷ Большинство исследований проводились в Китае, и данные о сроках вакцинации новорожденных были ограниченными. Своевременная активно-пассивная иммунизация, в идеале в течение 12 (чем раньше, тем лучше) часов после рождения, остается критически важной. Учитывая отсутствие обобщающих доказательств, рутинное кесарево сечение для профилактики ПМР не рекомендуется. Однако, если материнская ДНК HBV составляет > 200 000 МЕ/мл при рождении, кесарево сечение может быть рассмотрено после тщательного обсуждения риска и пользы с пациенткой. Проспективное когортное исследование и метаанализ показали, что, хотя кесарево сечение может умеренно снизить риск ПМР в случаях высокой материнской вирусной нагрузки без противовирусной терапии⁵⁰³, 23 женщинам необходимо будет сделать кесарево сечение, чтобы предотвратить один случай ПМР.⁵⁰⁴

Как следует лечить пациентов с инфекцией HBV и декомпенсированным циррозом печени или острой хронической печеночной недостаточностью?

Рекомендация

Пациенты с положительным результатом теста на HBsAg и декомпенсированным циррозом или острой хронической печеночной недостаточностью должны получать лечение с помощью ETV или тенофовир (TDF, TAF), независимо от уровня ДНК HBV. PEG-IFNα не следует применять у пациентов с декомпенсированным циррозом или ACLF (LoE 1, сильная рекомендация, сильный консенсус).

Терапия NA высокоэффективна и безопасна у пациентов с декомпенсированным заболеванием печени, приводя к клиническим улучшениям, таким как снижение риска ГЦК, более низкие баллы по шкале MELD и Чайлд-Пью, а также улучшение выживаемости.^{158–160} Противовирусная терапия часто стабилизирует состояние, при этом показатели выживаемости без трансплантации превышают 80%, и до одной трети изначально декомпенсированных случаев цирроза регрессируют до компенсированной стадии.^{113,117,508,509} В исследовании 320 пациентов с декомпенсированным циррозом (связанным с асцитом), получавших лечение с помощью ETV в течение 120 недель, более 50% достигли повторной компенсации в соответствии с критериями Baveno VII. Предикторы стабильного улучшения включали баллы по шкале MELD <10 и/или класс A по шкале Чайлд-Пью,⁵¹⁰ подчеркивая важность раннего вмешательства. Исследование, проведенное в Гонконге, в котором анализировались 4701 пациент с циррозом, получавший лечение с помощью ETV, TDF или TAF с использованием общетерриториальной базы данных, подтвердило, что противовирусное лечение способствует печеночной компенсации, что приводит к улучшению выживаемости без трансплантации и снижению смертности.⁵¹¹ Хотя раннее лечение важно, лечение следует рассматривать на всех стадиях цирроза, особенно если рассматривается трансплантация печени, поскольку противовирусная терапия до трансплантации может снизить риск рецидива

HBV впоследствии.⁵¹² Метаанализ задокументировал, что лечение NA пациентов с острой на хронической печеночной недостаточностью (ACLF) улучшает выживаемость, функцию печени и вирусологический ответ.⁵¹³ ETV, TDF и TAF демонстрируют сопоставимую эффективность и безопасность как для краткосрочного, так и для долгосрочного лечения пациентов с ACLF.^{513,514} Однако исследование 272 пациентов с ACLF, связанным с HBV, показало, что TAF был более эффективен, чем ETV, в снижении вирусной нагрузки и улучшении выживаемости, и риск ухудшения функции почек был ниже; однако исследование не было рандомизированным, поэтому смещение отбора могло повлиять на результаты.⁵¹⁵ В целом, в настоящее время нет рекомендаций по выбору одного NA (ETV, TDF, TAF) вместо другого, за исключением случаев рассмотрения факторов, обсуждаемых в разделе «Лечение», особенно функции почек, которая особенно важна у пациентов с ACLF и высокими показателями MELD. Кроме того, следует учитывать риск развития лактоацидоза^{324,325,516} (см. «Как следует назначать терапию NA и что следует учитывать во время длительной терапии?»).

Примечательно, что изначально ETV рекомендовался в дозировке 1 мг, поскольку в основном исследовании использовалась именно эта доза из-за включения пациентов, устойчивых к ламивудину.¹⁵⁸ Однако другие исследования продемонстрировали, что 0,5 мг ETV одинаково эффективны у пациентов как с компенсированным, так и с декомпенсированным заболеванием печени.¹⁵⁹ Кроме того, одно исследование подтвердило, что подавление вируса сопоставимо между дозами 0,5 мг и 1 мг в этой ситуации.⁵¹⁷

Хотя данные о TAF при декомпенсированном циррозе и ACLF доступны 515,518 официальное одобрение его использования при этих состояниях еще не получено. Важно отметить, что у пациентов с ACLF или декомпенсированным циррозом на стадиях В и С по Чайлд-Пью лечение PEG-IFNα противопоказано, поскольку оно может привести к дальнейшему ухудшению функции печени. 519

Наконец, ведутся споры о том, следует ли HBsAg-положительным лицам с декомпенсированным циррозом или ACLF получать лечение, если ДНК HBV не определяется. В настоящее время нет доказательств того, что противовирусная терапия снижает риск смерти или ГЦК у пациентов с декомпенсированным циррозом, связанным с HBV, и неопределяемой ДНК HBV. 520 Однако, если результаты ДНК HBV не доступны немедленно, лечение не следует откладывать. Кроме того, пациенты с декомпенсированным циррозом считаются иммунодефицитными, что делает их восприимчивыми к HBVг.

Поэтому необходим тщательный мониторинг уровня ДНК HBV, и если он не гарантирован, лечение NA может быть оправданным.

Следует ли проводить противовирусную терапию у пациентов с хронической инфекцией ВГВ и ГЦК, и если да, то каким образом?

Рекомендации

Пациентов с ГЦК и положительным результатом теста на HBsAg следует лечить с помощью АН независимо от уровня ДНК HBV (LoE 2, сильная рекомендация, сильный консенсус).

TDF предлагается в качестве предпочтительного NA для третичной профилактики после радикального лечения (например, хирургического вмешательства или локобляционной терапии) ГЦК (LoE 2, слабая рекомендация, сильный консенсус).

Несколько исследований продемонстрировали преимущества противовирусной терапии у HBsAg-положительных пациентов с ГЦК. У пациентов, перенесших лечебную резекцию ГЦК, противовирусное лечение снижает частоту рецидивов и улучшает общую выживаемость. Аналогично, у пациентов с изначально неоперабельной ГЦК наблюдается более медленное прогрессирование опухоли и улучшение выживаемости при лечении противовирусными препаратами. 521–529

Было показано, что сочетание ETV или TDF с трансартериальной химиоэмболизацией (TACE) улучшает показатели ответа на ГЦК (более высокий уровень контроля заболевания, более длительная выживаемость без прогрессирования) по сравнению с применением только TACE. 530

Хотя и ETV, и тенофовир (TDF, TAF) эффективны в качестве третичной профилактики ГЦК, данные рандомизированных контролируемых испытаний и множественных наблюдательных исследований, обобщенные в систематических обзорах и метаанализах, свидетельствуют о том, что TDF может превосходить ETV. В частности, TDF ассоциируется со значительно более низким риском рецидива опухоли и улучшенной выживаемостью после лечебных процедур, таких как хирургическая резекция, абляция или трансплантация печени. 531–536 Однако остается неубедительным, дает ли TAF такое же преимущество, как TDF. Примечательно, что большинство этих результатов получены в азиатских когортах, что повышает неопределенность относительно их применимости к неазиатским популяциям. Кроме того, нельзя исключать потенциальную ошибку отбора, и меньшее количество пациентов, получавших лечение TDF, имели долгосрочное последующее наблюдение по сравнению с теми, кто лечился ETV. Например, в одном исследовании 534 сообщалось о лучшей профилактике рецидивов ГЦК при использовании TDF, но медианная продолжительность наблюдения существенно различалась (ETV: 4,4 года против TDF: 2,6 года, как до, так и после

пост-соответствие). Несмотря на эти ограничения, имеющиеся данные последовательно свидетельствуют в пользу TDF в этой конкретной ситуации, что обуславливает слабую рекомендацию по его использованию вместо ETV. Это контрастирует с общей популяцией (не ГЦК), где не было установлено четких предпочтений.

Что следует учитывать при лечении пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ?

Рекомендации

Лица, инфицированные HBsAg и живущие с ВИЧ, должны получать лечение от вируса гепатита В независимо от уровня АЛТ или ДНК вируса гепатита В (LoE 2, сильная рекомендация, сильный консенсус).

Терапия HBV должна быть частью антиретровирусной терапии ВИЧ. У HBsAg-положительных лиц, живущих с ВИЧ, антиретровирусная терапия должна содержать тенофовир (TDF или TAF) (LoE 1, сильная рекомендация, сильный консенсус).

Мониторинг и корректировку лечения следует проводить в соответствии с рекомендациями по лечению HBV-моноинфицированных пациентов с учетом коинфекции ВИЧ (LoE 5, сильная рекомендация, сильный консенсус).

Антиретровирусную терапию, содержащую анти-HBV, не следует прекращать при коинфекции HBV/ВИЧ из-за риска рецидива HBV и биохимического рецидива (LoE 2, сильная рекомендация, сильный консенсус).

Более трех миллионов человек во всем мире коинфицированы ВИЧ и HBV. 537 Текущие руководства по ВИЧ рекомендуют антиретровирусную терапию для всех лиц с коинфекцией HBV/ВИЧ из-за повышенного риска прогрессирования фиброза и ГЦК. Согласно этим руководствам, инфекцию HBV следует лечить противовирусной терапией независимо от уровня АЛТ или ДНК HBV. 5,72,538,539 Риск развития ГЦК увеличивается со временем при уровнях ДНК HBV > 200 МЕ/мл при коинфекции ВИЧ/ГЦК. 515

У ЛЖВ с коинфекцией ВГВ лечение ВГВ должно координироваться с антиретровирусной терапией, поскольку несколько ингибиторов обратной транскриптазы нуклеозидов ВИЧ, включая ламивудин, эмтрицитабин и тенофовир (TDF, TAF), также эффективны против ВГВ. Переход с TDF на TAF рекомендуется, если возникают побочные эффекты, такие как почечная недостаточность или нарушения метаболизма костей (см. раздел «Лечение»). У пациентов с подавленной вирусной нагрузкой ВИЧ и HBV переход с антиретровирусной схемы на основе TDF на схему на основе TAF, как было показано, улучшает функцию почек и маркеры МПКТ. 540–542

После начала антиретровирусной терапии у пациентов с низким количеством CD4 может возникнуть воспалительный синдром восстановления иммунитета, который может увеличить риск печеночной вспышки и декомпенсации печени. Однако в некоторых случаях этот процесс может также привести к **потере** HBsAg. 543,544 Эти пациенты требуют тщательного наблюдения в течение первых нескольких месяцев. Следует избегать прерывания терапии TDF или TAF из-за возможной реактивации инфекции HBV с риском печеночной вспышки и декомпенсации печени. Если TDF или TAF противопоказаны или недоступны, можно назначать ETV лицам, получающим полностью подавляющую антиретровирусную терапию. Необходимо учитывать предыдущее лечение ламивудином или эмтрицитабином, поскольку предшествующее воздействие может увеличить риск резистентности ETV и

Неудача лечения (см. раздел «Лечение»). При переходе с TDF/TAF на препараты с более низким генетическим барьером существует риск вирусного прорыва. У лиц с коинфекцией HBV/ВИЧ ламивудин или эмтрицитабин не рекомендуются в качестве единственных препаратов против HBV в антиретровирусной терапии из-за более высокого риска развития резистентности. Если условия благоприятны (генотип А HBV, высокая АЛТ, низкая ДНК HBV), можно рассмотреть терапию с помощью PEG-IFNa.

Мониторинг терапии HBV у пациентов с коинфекцией ВИЧ не отличается от такового у пациентов с моноинфекцией HBV. Поддерживаемое вирусологическое подавление у лиц с коинфекцией HBV/ВИЧ обычно связано с благоприятными результатами, тогда как определяемая репликация HBV связана с риском развития ГЦК.^{215,545} Если заболевание печени прогрессирует, трансплантация печени может рассматриваться как терапевтический вариант.

Что следует учитывать при лечении пациентов с коинфекцией HBV/HDV?

Рекомендации Основные

рекомендации по лечению хронического гепатита дельта (включая LoE и степень рекомендации) взяты из клинических рекомендаций EASL по гепатиту D† .⁶⁴

Все пациенты с хронической коинфекцией HBV/HDV (гепатит дельта) должны рассматриваться для лечения анти-HDV (LoE 3, настоятельная рекомендация)† .

Пациенты с декомпенсированным циррозом должны быть обследованы на предмет трансплантации печени (LoE 3, настоятельная рекомендация)† .

Все пациенты с хронической коинфекцией HBV/HDV (гепатит дельта) и компенсированным заболеванием печени, независимо от того, есть ли у них цирроз или нет, должны рассматриваться для лечения PEG-IFNa или булевиридом (LoE 2 для PEG-IFNa и LoE 3 для булевирида, настоятельная рекомендация)† .

Комбинацию ПЭГ-ИФНа и булевирида можно рассматривать у пациентов без непереносимости ПЭГ-ИФНа или противопоказаний (LoE 5, слабая рекомендация)† .

АН следует назначать пациентам с компенсированным или декомпенсированным заболеванием (сильная рекомендация)† .

NA следует назначать пациентам без цирроза, если уровень ДНК HBV > 2000 МЕ/мл (LoE 5, настоятельная рекомендация)† .

Пациенты с декомпенсированным заболеванием печени могут лечиться монотерапией булевиридом в зависимости от индивидуальной оценки риска и пользы. Если декомпенсация происходит во время терапии монотерапией булевиридом, терапию можно продолжить (LoE 4, слабая рекомендация, сильный консенсус).

Основные рекомендации по лечению хронического гепатита дельта взяты из EASL CPGs по гепатиту D (подробнее см.⁶⁴). Однако рекомендация по лечению с

булевиридом у пациентов с декомпенсированным циррозом не назначался. В настоящее время ни одно рандомизированное клиническое исследование не оценивало использование булевирида при декомпенсированном циррозе, и его использование в этом контексте не одобрено ЕМА. Однако, учитывая механизм его действия, значительное ухудшение функции печени из-за терапии маловероятно. Опубликованные отчеты об отдельных случаях указывают на то, что терапия булевиридом не ухудшает функцию печени у пациентов с циррозом и портальной гипертензией. В некоторых случаях запущенного, но не декомпенсированного цирроза наблюдалось улучшение функции печени, а увеличение желчных кислот было бессимптомным.⁵⁴⁶ В небольшой немецкой серии случаев пациенты с декомпенсированным циррозом (Child-Pugh B, MELD оценка 9-17), лечившиеся булевиридом, показали вирусологические ответы, аналогичные тем, которые сообщались в исследованиях компенсированного цирроза, с улучшением 47% от Child-Pugh B до A.⁵⁴⁷ Данные французского многоцентрового исследования дополнительно подтверждают эти выводы. В этой небольшой когорте пациентов с декомпенсированным циррозом, ожидающих трансплантации печени, лечение булевиридом продемонстрировало сопоставимую вирусологическую и биохимическую эффективность, что привело к улучшению функции печени у некоторых пациентов. Это улучшение позволило одному пациенту с ГЦК пройти химиоэмболизацию и привело к исключению из списка 15% пациентов. Более того, лечение булевиридом было связано с более высокой 3-месячной выживаемостью без трансплантации (76,9% против 36,7%) по сравнению с отсутствием лечения, хотя у нелеченых пациентов наблюдалось более запущенное заболевание

печени.⁵⁴⁸ Важно отметить, что хотя лечение булевиридом, по-видимому, полезно для некоторых пациентов с декомпенсированным циррозом, его роль на более поздних стадиях, особенно у пациентов с циррозом класса С по Чайлд-Пью, остается неопределенной. Таким образом, текущие рекомендации сосредоточены на лечении пациентов с циррозом класса В по Чайлд-Пью.

Риск отскока HDV RNA после прекращения приема булевирида является серьезной проблемой, особенно у декомпенсированных пациентов, поскольку вирусологический рецидив может еще больше ухудшить функцию печени. Таким образом, прекращение или прерывание лечения из-за опасений по поводу использования не по назначению в случаях декомпенсации, несмотря на положительный ответ, может быть пагубным. В немецкой когорте реальных исследований булевирид был безопасно продолжен у пациента, у которого развился асцит, что было приписано несвязанной причине.⁵⁴⁹

В целом, пациенты с прогрессирующим или декомпенсированным циррозом должны лечиться в специализированных центрах, чтобы обеспечить своевременное рассмотрение трансплантации печени. В настоящее время лечение декомпенсированного цирроза с помощью булевирида остается не по назначению, и его применение следует тщательно рассматривать в каждом конкретном случае.

Заявление

Показания к лечению HBV в целом такие же, как и при хронической моноинфекции HBV. Однако в контексте терапии против HCV необходимо учитывать дополнительные факторы (сильный консенсус).

Рекомендации

Пациентов с хронической инфекцией ВГС и положительным результатом теста на HBSAg следует лечить противовирусными препаратами прямого действия, специфичными для ВГС (LoE 2, сильная рекомендация, сильный консенсус).

Всем пациентам с циррозом печени, положительным на HBsAg (даже если ДНК HBV не определяется), следует проводить терапию NA во время противовирусной терапии прямого действия против HCV для предотвращения реактивации HBV (LoE 2, сильная рекомендация, сильный консенсус).

Профилактическое лечение NA для предотвращения реактивации во время лечения противовирусными препаратами прямого действия против ВГС может быть назначено пациентам, не соответствующим показаниям для лечения хронической моноинфекции ВГС (например, ДНК ВГВ <2000 МЕ/мл, нормальный уровень АЛТ и отсутствие выраженного фиброза/цирроза) (LoE 2, слабая рекомендация, сильный консенсус).

Что следует учитывать при лечении HBsAg-положительных пациентов с коинфекцией HBV/HCV?

В регионах, где вирусы гепатита В и гепатита С эндемичны, коинфекция распространена из-за общих путей передачи.^{550,551} Исследования неизменно показывают, что коинфекция вируса гепатита В/HCV ухудшает прогноз заболевания печени по сравнению с моноинфекцией вирусом гепатита В или гепатита С. Австралийское исследование выявило 32,9-кратное увеличение риска смерти, связанной с заболеваниями печени, у пациентов с коинфекцией по сравнению с 12,2-кратным увеличением для HBV и 16,8-кратным увеличением для HCV.⁵⁵² Многочисленные систематические обзоры и метаанализы показывают, что коинфекция HBV/HCV значительно увеличивает риск **ХСХ, 553,554** хотя результаты различаются из-за дизайна исследования, размера выборки и различий в популяции.⁵⁵⁵ Последний метаанализ (23 исследования, 14 849 пациентов) продемонстрировал, что коинфекция повышает риск ХСХ более чем в 32 раза, превышая риск от моноинфекций HBV или HCV в сочетании с курением (HR 19,81 и 24,86 соответственно).¹⁸⁴ При коинфекции HBV/HCV вирусологические паттерны являются

динамичными, при этом один вирус часто подавляет другой.^{556–559} Несмотря на это, противовирусная эффективность остается неизменной: высокий устойчивый вирусологический ответ Показатели (аналогичные показателям при моноинфекции ВГС) достигаются при использовании противовирусных препаратов прямого действия (ПППД)^{560,561}, а АН для ВГВ остаются эффективными при хронической инфекции ВГС⁵⁶². В соответствии с рекомендациями EASL по клинической практике по гепатиту **С563**, все пациенты с хронической инфекцией ВГС, включая коинфицированных ВГВ, должны проходить лечение.

У пациентов с коинфекцией HBV/HCV клиренс HCV может привести к HBVr, аналогично тому, что наблюдалось при лечении PEG-IFNα.^{564–566} HBVr обычно возникает рано во время или вскоре после терапии DAA,^{567,568} и, в редких случаях, может прогрессировать до тяжелых вспышек гепатита⁵⁶⁹ или даже печеночной недостаточности, требующей трансплантации.⁵⁶⁸ Риск HBVr у пациентов с положительным HBsAg, лечившихся DAA, колеблется от 5,9% до 24%, в то время как вспышки гепатита встречаются реже, встречаясь у <2% и максимум у 9%.^{568–570} Различные используемые определения HBVr (от >1 log₁₀ до >3 log₁₀ увеличения ДНК HBV) и значительная гетерогенность между исследованиями, вероятно, способствовали разным результатам. Более высокие исходные уровни HBsAg или ДНК HBV увеличивают риск HBVr.^{568,571,572} в то время как профилактическая терапия HBV может помочь предотвратить или значительно снизить этот риск.^{572–574} Это особенно важно для пациентов с циррозом. В исследовании, проведенном в Тайване, у четырех пациентов с коинфекцией HBV/HCV и циррозом, которые лечились с помощью HCV-DAA, но не получали анти-HBV NA терапию, развился HBVr. У трех из этих пациентов развилась печеночная недостаточность, и двое умерли, несмотря на начало немедленной терапии NA. Важно, что двое из

У пациентов до начала лечения уровень ДНК ВГВ не определялся.⁵⁷³ Вопрос о том, необходима ли профилактическая терапия NA для ВГВ для всех HBsAg-положительных лиц, проходящих терапию ВГС при отсутствии других показаний для лечения ВГВ или цирроза, является спорным.

Проспективное исследование из Тайваня с участием пациентов с коинфекцией HBV/HCV, получавших лечение софосбувиром/ледипасвиром, сообщило об увеличении уровня ДНК HBV в 39 из 74 случаев. Несмотря на это, только у пяти пациентов наблюдалось повышение уровня АЛТ, превышающее в два раза ULN, что привело к началу противовирусной терапии в трех случаях.⁵⁶⁰ В проспективном наблюдательном исследовании 10 пациентов с коинфекцией HBV/HCV, проходивших терапию DAA, у пяти наблюдалось увеличение уровня ДНК HBV >1 log; однако ни у одного из них не наблюдалось клинической реактивации (повышенного уровня АЛТ).

Несмотря на в целом низкий риск HBVr, приводящий к вспышкам гепатита, дается слабая рекомендация о том, что лечение NA может быть начато для предотвращения реактивации во время терапии ПППД против HCV у пациентов, которые в противном случае не соответствуют критериям для лечения хронического HBV (например, ДНК HBV <2000 МЕ/мл, нормальная АЛТ и отсутствие выраженного фиброза или цирроза). Оптимальная продолжительность терапии NA в этой ситуации является спорной, но руководящие принципы EASL рекомендуют продолжать NA в течение как минимум 12 недель после лечения HCV.⁵⁶³ Проспективное рандомизированное исследование из Тайваня 56 пациентов с коинфекцией HBV/HCV показало, что 12 или 24 недели терапии ETV предотвратили HBVr (0% реактивации против 50% без NA) у пациентов с ДНК HBV <2000 МЕ/мл и без цирроза. Однако после прекращения приема препарата реактивация произошла более чем в 90% случаев, хотя и без значительных вспышек гепатита.⁵⁷⁴ Таким образом, если лечение NA начато в этой обстановке и ожидается прекращение приема препарата, рекомендуется следовать правилам прекращения приема препарата, описанным в разделе «Лечение», чтобы обеспечить безопасность пациента. Недавние рекомендации ВОЗ³⁹⁰ предлагают лечить всех лиц с хронической коинфекцией HBV/HCV, у которых обнаруживается ДНК HBV. Хотя такой подход может упростить лечение, отсутствуют доказательства относительно пользы терапии NA для лиц с уровнем ДНК HBV <2000 МЕ/мл, нормальным уровнем АЛТ и отсутствием признаков выраженного фиброза или цирроза после излечения от HCV.

Отдельные отчеты о случаях заболевания документировали HBVr у HBsAg-отрицательных/анти-HBc-положительных лиц, проходящих терапию ПППД для лечения гепатита С. Однако общий риск во время или после лечения гепатита С остается низким, при этом различные метаанализы сообщают о показателях от 0,16% до 2%.^{567,568,570,572} Когда происходил отскок ДНК HBV, он обычно был временным, и в одном исследовании сообщалось, что ни у одного пациента не наблюдалось всплеска АЛТ или сероверсии HBsAg, хотя HBVr наблюдался в 10% случаев.⁵⁷⁵ Если клинически подозревается HBVr, например, если уровни АЛТ и/или АСТ

сохраняются или повышаются во время терапии гепатита С, следует провести тестирование ДНК HBV и при необходимости начать противовирусную терапию против HBV. Однако нет никаких доказательств в поддержку рутинной профилактической терапии NA у HBsAg-отрицательных/анти-HBc-положительных лиц с хронической инфекцией ВГС, получающих лечение с помощью ПППД.

Тем не менее, необходимо проявлять осторожность у пациентов с циррозом, особенно у пациентов с декомпенсированным циррозом, поскольку HBVr в этой ситуации может привести к тяжелой дисфункции печени или ее недостаточности. У этих пациентов с высоким риском терапию NA можно рассматривать в каждом конкретном случае, чтобы смягчить потенциальные осложнения.

Какие противовирусные препараты доступны для детей и подростков?

Заявление

Противовирусные препараты, одобренные для детей и подростков, включают (полный консенсус):

В IFNa-2b: одобрен FDA и EMA для детей в возрасте от 1 года и старше.

В PEG-IFNa-2a: одобрен для детей в возрасте 3 лет и старше.

В Ламивудин: одобрен для детей в возрасте от 3 лет и старше.

В Энтекавир: одобрен для детей в возрасте от 2 лет и старше.

В Тенофовира дизопроксила фумарат: одобрен EMA для детей в возрасте от 2 лет и старше, а также FDA для детей в возрасте от 12 лет и старше.

В Тенофовира алафенамид: одобрен EMA для детей в возрасте 12 лет и старше или детей весом более 35 кг, независимо от возраста.

Примечание: адефовир не указан, так как больше не может быть рекомендован. Для лечения детей и подростков с хронической инфекцией HBV он важно проконсультироваться со специалистами, имеющими опыт в лечении этой возрастной группы, чтобы определить наиболее подходящее лечение на основе возраста и состояния здоровья человека. Это руководство не содержит дополнительных подробностей, характерных для этой группы населения.

Профилактика реактивации вируса гепатита В

Как следует поступать лицам, подверженным риску реактивации вируса гепатита В? быть управляемым?

Рекомендации

Оценка риска реактивации вируса гепатита В и показания к ее проведению. Профилактика основана на маркерах HBV (HBsAg, анти-HBc и статусе ДНК HBV), запланированном иммуносупрессивном режиме и основном заболевании, требующем иммуносупрессии (таблица 14). Таким образом, статус антител HBsAg и анти-HBc следует оценить до начала иммуносупрессивной терапии. HBsAg-позитивные лица, начинающие иммуносупрессивную терапию, должны пройти ту же клиническую оценку, которая рекомендуется для всех HBsAg-позитивных лиц. HBsAg-отрицательные и анти-HBc-позитивные лица должны быть проверены на ДНК HBV до начала иммуносупрессивной терапии (LoE 1, сильная рекомендация, сильный консенсус).

Следующий раздел предназначен для лиц с положительным результатом теста на HBsAg, у которых нет других показаний к противовирусной терапии.

Терапия. Поэтому термин «профилактика» используется для терапии NA.

Лица с положительным результатом теста на HBsAg, имеющие высокий и умеренный риск реактивации, должны получать профилактическую противовирусную терапию с использованием NA (LoE 1, сильная рекомендация, сильный консенсус).

HBsAg-позитивные лица с низким риском реактивации не нуждаются в лечении, если мониторинг ДНК HBV проводится не реже одного раза в 3 месяца. Если есть сомнения относительно осуществимости мониторинга ДНК HBV, следует начать профилактическую терапию NA (LoE 2, сильная рекомендация, сильный консенсус).

Следующий раздел предназначен для HBsAg-отрицательных/анти-HBc-положительных лиц. Поэтому термин «профилактика» используется для терапии NA.

Пациентов с отрицательным результатом теста на HBsAg, положительным результатом теста на анти-HBc и положительным результатом теста на ДНК HBV следует лечить так же, как и пациентов с положительным результатом теста на HBsAg (LoE 2, сильная рекомендация, сильный консенсус).

Лица с отрицательным результатом теста на HBsAg, положительным результатом теста на анти-HBc и отрицательным результатом теста на ДНК HBV должны получать профилактическую терапию NA, если планируется иммуносупрессивная терапия, связанная с высоким риском реактивации HBV (LoE 2, сильная рекомендация, сильный консенсус).

Лица с отрицательным результатом теста на HBsAg, положительным результатом теста на анти-HBc и отрицательным результатом теста на ДНК HBV, которые будут получать иммуносупрессивную терапию с умеренным или низким риском реактивации, не нуждаются в лечении и тщательно контролироваться (HBsAg и/или ДНК HBV каждые 3 месяца). Если есть сомнения относительно осуществимости мониторинга HBV, следует начать профилактическую терапию NA (LoE 3, сильная рекомендация, консенсус).

Следующий раздел предназначен для всех лиц, которым требуется профилактическая терапия NA.

Для профилактики реактивации HBV следует использовать ETV или тенофовир (TAF или TDF). Продолжительность профилактики NA четко не определена. Терапию NA следует проводить в течение как минимум 6–12 месяцев после завершения иммуносупрессивной терапии. В условиях высокого риска, например, при терапии, истощающей В-клетки, ее следует продолжать в течение как минимум 18 месяцев после завершения иммуносупрессивной терапии. В идеале прекращение приема NA должно соответствовать установленным критериям отмены NA, особенно если ДНК HBV была положительной до начала терапии NA (LoE 3, сильная рекомендация, сильный консенсус).

Риск реактивации

HBVr относится к внезапному увеличению репликации HBV у HBsAg-позитивных лиц с неактивным профилем (HBeAg-негативная хроническая инфекция) или HBsAg-негативных лиц с разрешенным гепатитом В (HBsAg-негативный, анти-HBc-позитивный), как правило, из-за естественной или ятрогенной потери иммунного контроля.⁵⁷⁶ Обычно он определяется либо повторным появлением ДНК HBV (>100 МЕ/мл) или HBsAg (серореверсия HBsAg) у лиц с ранее неопределяемыми уровнями, либо по крайней мере 10-кратным увеличением уровней ДНК HBV от исходного уровня.

HBVr является потенциально опасным для жизни осложнением химиотерапии или иммуносупрессивной терапии. Частота HBVr во время или после такого лечения может варьироваться от 15 до 50% у HBsAg-позитивных лиц и превышать 75% после трансплантации стволовых клеток. Без своевременного распознавания и лечения реактивация может привести к тяжелому, потенциально фатальному исходу.⁵⁷⁷ У HBsAg-отрицательных/анти-HBc-положительных лиц HBVr встречается реже, но все еще может превышать 10% в некоторых

ситуации, такие как терапия, истощающая В-клетки.⁵⁷⁸ Поэтому все лица, рассматриваемые для иммуносупрессивной терапии терапия должна проходить тестирование на HBsAg и анти-HBc антитела. У HBsAg-отрицательных/анти-HBc-положительных лиц, Базовое измерение ДНК HBV имеет решающее значение для исключения активного Репликация HBV. Кроме того, предлагается тестирование на анти-HBc в эта настройка для дальнейшей стратификации риска HBVr у HBsAg-отрицательных/анти-HBc-положительных лиц (см. ниже) и выявить кандидатов на вакцинацию среди тех, кто отрицательный как для HBsAg, так и для анти-HBc (см. раздел «Профилактика инфекции HBV»).

Риск HBVr обычно классифицируют на три уровня: высокий (>10%), средний (1–10%) и низкий (<1%).^{577,579–581} Оценка риска HBVr требует комплексной оценки серологических маркеров человека, уровней ДНК HBV, и тип и интенсивность планируемой иммуносупрессивной терапии (таблица 14).

Для HBsAg-отрицательных/анти-HBc-положительных лиц уровни антител анти-HBc и анти-HBc могут дополнительно уточнить риск оценка. Более высокие уровни антител к HBc у HBsAg-отрицательных лиц могут указывать на повышенный риск реактивации,⁶² в то время как высокие уровни антител к HBs (> 100 МЕ/л) может обеспечить защиту.^{25,582,583} Однако эффективность Титры анти-HBc могут быть снижены в условиях иммунодепрессии, например, во время лечения, истощающего В-клетки,⁵⁸⁴ поэтому статус анти-HBc обычно исключается из оценки риска.

Исключение может применяться к кортикостероидам: в сверхвысоких дозах (>40 мг/день), риск HBVr может превышать 5% в этой популяции когда анти-HBc отрицательный, и кажется ниже, когда анти-HBc отрицательный положительный⁵⁸⁵ - что может оправдать более осторожный подход к анти-HBc-отрицательным лицам (например, профилактика NA, аналогичная таковой для лиц с высоким риском категория). В дополнение к этим факторам, индивидуальные характеристики хозяина, такие как возраст, тип основного заболевания или опухоли (например, гематологические злокачественные новообразования, некоторые солидные опухоли), сопутствующие состояния (например, ВИЧ-инфекция), сочетание иммунодепрессивной терапии и любые сопутствующие заболевания печени (например, цирроз) также могут влиять на риск HBVr.⁵⁷⁸

Многочисленные систематические обзоры и метаанализы исследовали риск HBVr, принимая во внимание как серологический статус человека, так и эффективность иммуносупрессивных схем.^{577,580,584,586}

Классификации рисков, представленные в таблице 14, основаны на эти данные и дополнительные исследования в значительной степени соответствуют рекомендациям других международных руководств.^{579,581,587,588} Например, существуют некоторые расхождения в классификации риска между нашими рекомендациями и недавно опубликованными Рекомендации AGA (Американской гастроэнтерологической ассоциации).⁵⁸¹ Это отчасти связано с трудностью точного определения Границы между категориями риска 1–10% и >10%.

В случаях неопределенности пациенты классифицируются как пациенты с более высоким риском группа в качестве меры предосторожности. Важно отметить, что эти расхождения редко приводят к разному клиническому ведению, так как AGA рекомендует профилактику NA для пациентов с умеренным риском HBsAg-отрицательных/анти-HBc-положительных, тогда как EASL отдает предпочтение мониторинг, когда это возможно.⁵⁸¹

Кроме того, важно отметить, что для многих новых иммуномодулирующие агенты, данные о реальном риске реактивации остается ограниченным. Например, устекинумаб (анти-ИЛ-12/23) имеет был связан с 19% риском HBVr у HBsAg-положительных лиц

и 3% риск у HBsAg-отрицательных/анти-HBc-положительных лиц, хотя эти оценки основаны только на 4 из 21 случаев и 2 из 67 случаев HBVr соответственно.⁵⁸⁶ Поскольку эти препараты стали более широко использоваться и появились дополнительные данные, раньше Оценки риска HBVr могут оказаться завышенными, в первую очередь из-за зависимости от зарегистрированных случаев или ретроспективных когорт. Таким образом, оценки риска HBVr для большинства биологических методов лечения должны регулярно обновляться, а перспективные реестры должны в идеале может использоваться для точной оценки риска.

Например, метотрексат изначально был классифицирован как умеренный риск HBVr на основе одного ретроспективного исследования сообщалось о 5% реактивации у 24 HBsAg-положительных лиц.⁵⁸⁷ Однако последующий метаанализ переклассифицировал Метотрексат как иммунодепрессант с низким уровнем риска.⁵⁸⁰

Хотя систематический обзор и метаанализ сообщили о 1,4% риск HBVr у HBsAg-отрицательных/анти-HBc-положительных лиц, получающих анти-ФНО лечение, такое как инфликсимаб,⁵⁸⁶ а перспективное наблюдательное исследование пациентов с ревматологическими заболеваниями заболеваний на длительной биологической терапии не обнаружено HBVr среди 179 HBsAg-отрицательных/анти-HBc-положительных лиц, в том числе 146 пациентов на анти-ФНО терапии.⁵⁸⁹

Классификация риска реактивации для текущих персонализированных Рак и иммунная терапия являются сложными из-за их увеличение сложности и использование комбинированной терапии с участием различных классов лекарств. Например, стероиды часто вводят вместе с иммунотерапией, направленной на лечение рака, что еще больше повышает риск HBVr.⁵⁹⁰

Ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКТ) представляют собой уникальный случай. Хотя они связаны с вирусом гепатита B577,591, они также имеют потенциал для усиления специфического иммунного ответа на вирус гепатита В и рассматриваются как часть новых терапевтических подходов для достижения функционального излечения HBV.⁵⁹² Следовательно, риск На HBVr в этих случаях могут влиять такие факторы, как онкологическое лечение, сопутствующие противораковые препараты или стероиды используется для управления побочными эффектами, связанными с иммунной системой с ICIs.⁵⁷⁷ Тем не менее, все еще возможно, что иммуномодулирующие эффекты ингибиторов контрольных точек могут способствовать к повышенному риску HBVr.⁵⁹¹

Важно отметить, что гепатит, возникающий в контексте терапии ИКИ предположительно, чаще всего является неблагоприятным событием, связанным с иммунитетом (ICI-гепатит), а не истинный HBVr. Различение эти условия имеют решающее значение для обеспечения надлежащего управления, поскольку неправильный диагноз может привести к задержке начала кортикостероидной терапии, которая необходима и потенциально может спасти жизнь случаев ICI-гепатита.

В то же время, поскольку кортикостероиды или другие иммунодепрессанты часто необходимы при гепатите ICI, риск HBVr увеличивается, что делает проактивную NA терапия необходима для пациентов, инфицированных вирусом гепатита В. Чтобы предотвратить задержки в лечении, терапию NA следует начинать заранее, обеспечение того, чтобы иммуносупрессивная терапия не ставила под угрозу из-за неопределенности этиологии гепатита.

Дополнительной проблемой в классификации риска HBVr является различные определения, используемые в разных исследованиях. В одном исследовании, оценивающим HBVr у пациентов с ГЦК, получающих ингибитор тирозинкиназы терапия, 27,7% испытали реактивацию на основе определения А (увеличение ДНК HBV не менее чем на 1 log₁₀), 14% по данным определение В (увеличение ДНК HBV > 2 log₁₀ от исходного уровня) и 2,6% согласно определениям AASLD.⁵⁹³

Классификация риска для HBsAg-положительных лиц все больше зависит от широкого использования профилактической терапии NA, которая стала стандартной практикой. Систематический обзор и метаанализ, изучающие HBVr у пациентов с ревматоидным артритом, получавших анти-IL-6 терапию, сообщили об общем риске HBVr 6,7% среди HBsAg-положительных лиц.

Однако этот риск значительно возрос до 37% у пациентов, которые не получали противовирусную профилактику.⁵⁹⁴

Поскольку профилактическая терапия NA теперь обычно рекомендуется для HBsAg-положительных лиц, проходящих иммуносупрессивное лечение, классификация риска HBVr становится все более актуальной для HBsAg-отрицательных/анти-HBc-положительных лиц. Эта группа, как правило, имеет более низкий риск реактивации, и не всем требуется профилактическая терапия NA. Однако изменчивость данных усложняет четкую категоризацию терапий на высокий, умеренный или низкий риск. Например, в то время как некоторые исследования сообщают о показателях HBVr приблизительно 11% для терапии, истощающей В-клетки,^{595,596} другие указывают показатели ниже 10%, подчеркивая проблему определения последовательных

пороговых значений риска.^{590,597} Чтобы отдать приоритет безопасности пациентов, терапии были классифицированы как более рискованные в случаях неопределенности. Однако этот осторожный подход может привести к чрезмерному лечению, особенно если профилактика NA рекомендуется для терапии промежуточного риска у HBsAg-отрицательных/анти-HBc-положительных лиц. Большинство терапий в этой группе связаны с риском HBVr примерно 1%.

Профилактика NA рекомендуется только для HBsAg-отрицательных/анти-HBc-положительных лиц с высоким риском HBVr, в то время как для лиц с умеренным или низким риском рекомендуется тщательное наблюдение.

Однако, если надежный мониторинг не может быть гарантирован, следует начать профилактику NA. Важно отметить, что иммуномодулирующие терапии часто проводятся негепатологическими специалистами, где осведомленность о рисках HBVr может быть ограничена. Это увеличивает вероятность пропуска интервалов мониторинга или неправильной оценки параметров HBVr.

Внедрение профилактики с помощью NA не только обеспечивает профессиональные консультации со специалистами по вирусному гепатиту В, но и может повысить приверженность как профилактике, так и надлежащим протоколам мониторинга.

Специальная тема: Терапия ГЦК

Текущие локорегиональные методы лечения ГЦК, по-видимому, представляют особый риск HBVr. Систематический обзор показал, что нелеченные HBsAg-положительные пациенты с ГЦК имеют высокий или средний риск HBVr в зависимости от типа применяемой терапии ГЦК.⁵⁹⁸ Ретроспективный анализ азиатских когорт показывает, что ТАСЕ (особенно в сочетании с лучевой терапией или повторными циклами) представляет значительный (>10%) риск HBVr у HBsAg-отрицательных/анти-HBc-положительных лиц.^{599,600} В этих ретроспективных анализах пациенты с ГЦК, получавшие противовирусную терапию с NA, показали меньше реактиваций, меньше событий декомпенсации и, в некоторых случаях, улучшение выживаемости.^{598,599,601–603} HBsAg-положительные пациенты с ГЦК всегда должны получать

длительную противовирусную терапию. Пациенты с ГЦК, отрицательные на HBsAg/положительные на анти-HBc, должны получать профилактику НА в зависимости от типа лечения ГЦК, особенно если используются ТАХЭ, лучевая терапия или комбинированная терапия (таблица 14).

Таблица 14. Риск реактивации вируса гепатита В у лиц, проходящих иммуносупрессивную терапию.

Риск реактивации HBsAg-положительный или HBsAg-отрицательный/анти-HBc-положительный, но HBV DNA-положительный	HBsAg-отрицательный/анти-HBc-положительный (HBV DNA-отрицательный)*
<p>Высокий >10%</p> <p>Иммуносупрессия в контексте трансплантации стволовых клеток⁶⁰⁴ Высокодозная комбинированная химиотерапия (например, R-CHOP)⁶⁰⁵ Терапия, истощающая В-клетки⁶⁰⁶</p> <p>Иммунотерапия CAR-T-клеток, нацеленная на В-клетки (BCMA, CD19)⁵⁷⁷ Терапия ГЦК (ТАСЕ, радиотерапия, резекция, абляция, системная терапия)⁵⁹⁸ Антрациклины⁵⁸⁷</p> <p>Терапия анти-ФНО⁵⁸⁶</p> <p>Кортикостероиды (>4 недель, >20 мг/день)⁶⁰⁸ Циклофосфамид⁶⁰⁹ Ингибиторы JAK⁶¹⁰ Антагонисты рецептора IL-6⁵⁹⁴</p> <p>Анти-IL-17^{610–612} Ингибиторы тирозинкиназы^{593,613}</p> <p>Анти-IL-12/23 (например, устекинумаб)⁵⁸⁶</p>	<p>Иммуносупрессия в контексте трансплантации стволовых клеток⁶¹⁴ Высокодозная комбинированная химиотерапия (например, R-CHOP)⁶⁰⁵ Терапия, истощающая В-клетки^{595,596} Терапия ГЦК (ТАСЕ)^{599,600} Антрациклины⁵⁸⁸</p> <p>Терапия, истощающая Т-клетки Белатацепт – 17% в условиях трансплантации⁶¹⁵</p>
<p>Умеренный или средний (1-10%)</p> <p>Терапия, блокирующая активацию Т-клеток (например, абатацепт, белатацепт)⁶¹⁶ Ингибиторы mTOR⁶¹⁷</p>	<p>Терапия, истощающая Т-клетки (например, абатацепт)⁵⁷⁷</p> <p>Иммунотерапия CAR-T-клеток</p> <p>Кортикостероиды (>40 мг)⁵⁸⁵</p> <p>Терапия анти-ФНО⁵⁸⁶ Анти-ИЛ-12/23^{586,610} Анти-ИЛ-17⁶¹⁰</p> <p>Ингибиторы JAK^{590,610}</p> <p>Ингибиторы тирозинкиназы (например, ибрутиниб)</p> <p>Циклофосфамид⁵²⁴</p>
<p>Низкий (<1%)</p> <p>Азатиоприн⁵⁸⁸ Метотрексат⁵⁸⁸</p> <p>Микофенолат мофетил⁵⁸⁸</p> <p>Кортикостероиды (низкие дозы <10 мг/день)⁶⁰⁸</p> <p>Ингибиторы иммунных контрольных точек⁵⁸⁸</p>	<p>Азатиоприн⁵⁸⁸ Метотрексат⁵⁸⁸</p> <p>Микофенолат мофетил⁵⁸⁸</p> <p>Ингибиторы mTOR⁶¹⁷</p> <p>Кортикостероиды (<40 мг/день) в течение < 1 недели⁵⁸⁵</p>

HBsAg, поверхностный антиген гепатита В; HBV, вирус гепатита В; HCC, гепатоцеллюлярная карцинома; ТАСЕ, трансартериальная химиоэмболизация.

*Классификация умеренного/высокого риска у HBsAg-отрицательных/анти-HBc-положительных пациентов в некоторых случаях основана на доказательствах с низкой степенью достоверности, при этом решения о безопасности и профилактике соотносятся с оценкой риска.

Профилактическое лечение NA

Профилактическая противовирусная терапия, определяемая как терапия NA для лиц без других показаний к лечению, имеет решающее значение для профилактики HBV у пациентов с ослабленным иммунитетом. Эффективность профилактической терапии хорошо документирована. Ламивудин успешно использовался в ранних исследованиях,^{25,580} но больше не считается оптимальной терапией в свете его более низкого барьера к резистентности по сравнению с тенофовиром и ETV. Поэтому ETV или тенофовир (TDF или TAF) следует предпочесть для профилактики HBV. Перспективные исследования и систематический обзор подтверждают это и приходят к выводу, что ETV или тенофовир являются наиболее эффективными вариантами для профилактики HBV.^{618,619}

Имеются даже задокументированные случаи излечения от вирусного гепатита В. инфекция, у которых после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и иммуносупрессии развилась серореверсия HBsAg из-за позднего появления резистентного к ламивудину HBV во время долгосрочной профилактики ламивудином.⁶²⁰ Следовательно, ETV или тенофовир (TDF или TAF) также следует использовать для профилактической и упреждающей терапии в этой ситуации. Если профилактическая терапия не показана, рекомендуется мониторинг каждые 3 месяца, причем предпочтительным является тестирование на ДНК HBV. Для HBsAg-отрицательных/анти-HBc-положительных лиц альтернативой может быть тестирование на HBsAg. Мониторинг только АЛТ недостаточен, поскольку повышение АЛТ может отставать от повышения ДНК HBV на 4–12 недель. Рандомизированное исследование показало, что 8-недельный интервал мониторинга ДНК HBV был достаточен для выявления реактивации HBV у HBsAg-отрицательных/анти-HBc-положительных лиц, получавших лечение ритуксимабом, с упреждающей терапией TDF, предотвращающей серореверсию HBsAg.⁶²¹ Хотя это специально не изучалось, 3-месячный интервал мониторинга рекомендуется по практическим соображениям.

Оптимальная продолжительность профилактической противовирусной терапии остается неопределенной и, вероятно, зависит от таких факторов, как тип и продолжительность иммуносупрессивной терапии, а также основного заболевания (например, гематологического злокачественного новообразования). Текущие руководящие принципы рекомендуют продолжать противовирусное лечение в течение как минимум 6–12 месяцев после окончания иммуносупрессивной терапии.⁵⁷⁹ Проспективное рандомизированное исследование из Тайваня не обнаружило разницы в эффективности 24-недельной и 48-недельной профилактики TDF после химиотерапии для предотвращения HBV у пациентов с раком.⁶²² Однако сообщалось о позднем HBV, особенно при терапии, истощающей В-клетки, такой как ритуксимаб, когда реактивация может произойти более чем через год после химиотерапии.⁶²³ Проспективное исследование 73 HBsAg-положительных лиц с недавно диагностированной диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой, получавших ритуксимаб в сочетании с химиотерапией R-CHOP, оценило эффективность профилактического TDF. Во время терапии TDF не наблюдалось HBV или гепатита, связанного с HBV (до 48 недель после завершения химиотерапии). Однако после прекращения приема TDF у 17 пациентов (23,3%) развился HBV, а у 6 (8,2%) развился гепатит, связанный с HBV, в среднем через 88 дней (диапазон: 37–183 дня).⁶²⁴ Хотя данные ограничены, рекомендуется продлить

профилактическую противовирусную терапию по крайней мере до 18 месяцев после химиотерапии, истощающей В-клетки, или в сценариях с высоким риском.

повысить безопасность. Рекомендуется дальнейшее наблюдение после прекращения профилактической терапии NA.

Лечение инфекции HBV в условиях трансплантации. Как следует лечить пациентов с инфекцией HBV

после трансплантации печени, чтобы предотвратить рецидив HBV?

Рекомендации

Пациенты с инфекцией HBV, которым проводится трансплантация печени, должны получать профилактику для предотвращения рецидива HBV. Стандартная рекомендуемая профилактическая терапия — это комбинация NA (ETV, TDF или TAF) и иммуноглобулина гепатита В. Иммуноглобулин гепатита В следует вводить во время агепатической фазы трансплантации печени, а дозировка иммуноглобулина гепатита В после трансплантации печени должна быть скорректирована в соответствии с концентрацией анти-HBs (LoE 1, сильная рекомендация, сильный консенсус).

Прием иммуноглобулина против гепатита В можно прекратить после трансплантации печени при условии соблюдения терапии АН с высоким генетическим барьером и низкого риска рецидива вирусного гепатита В у пациентов (LoE 2, слабая рекомендация, сильный консенсус).

Профилактику гепатита В без иммуноглобулина можно рассматривать после трансплантации печени при условии хорошего соблюдения режима приема АН и низкого риска рецидива вирусного гепатита В у пациентов (LoE 2, слабая рекомендация, сильный консенсус).

В случае серореверсии HBsAg после трансплантации печени терапию иммуноглобулином против гепатита В следует прекратить, а противовирусную терапию NA следует продолжить (LoE 4, сильная рекомендация, сильный консенсус).

Риск рецидива

Пациенты с хронической инфекцией HBV, которым проводится трансплантация печени, подвержены риску развития инфекции de novo в пересаженной печени, если трансплантат печени является анти-HBc-отрицательным и не принимаются профилактические меры.⁶²⁵ Однако термин «рецидив HBV» используется, поскольку в случае трансплантации печени от анти-HBc-положительного донора это также может быть вызвано HBV.

Рецидив вируса гепатита В определяется путем обнаружения HBsAg и/или ДНК вируса гепатита В и может быть классифицирован по различным сценариям. Эти сценарии обычно характеризуются либо сохранением, либо рецидивом HBsAg в сыворотке. В большинстве случаев рецидив сопровождается значительной репликацией HBV, о чем свидетельствует обнаруживаемая ДНК HBV.

Примечательно, что постоянный рецидив ДНК HBV при отсутствии HBsAg является исключительно редким событием. Когда это происходит, это часто связано с возникновением мутаций ускользания в детерминанте 'a' HBs Гепатит, вызванный рецидивом HBV, обычно является тяжелым, если ген.⁶²⁶

без лечения. Это приводит к потере органа у большинства пациентов и связано с высоким уровнем смертности.⁶²⁵ Особенно быстро прогрессирующая форма может возникнуть под названием фиброзирующий холестатический гепатит [B.627](#)

Комбинированная профилактика HBIG плюс NA

Комбинированная профилактика вирусного гепатита В с использованием терапии иммуноглобулином против гепатита В и нейраминидазой значительно снижает заболеваемость вирусным гепатитом В рецидив, при уходе приверженность условия адекватности.^{626,628–630} Такой подход значительно улучшил показатели выживаемости, при этом у пациентов, перенесших трансплантацию печени при хронической инфекции HBV, в настоящее время достигаются 10-летние показатели

выживаемости до 80%.⁶³⁰ Профилактика HBIG начинается во время агепатической фазы трансплантации печени и продолжается после достижения отрицательности HBsAg, стремясь к целевой концентрации анти-HBs > 50–100 МЕ/л.⁶²⁶ Протоколы введения HBIG могут различаться в зависимости от специализированных центров и не изложены подробно в этом руководстве. Для поддержания HBIG можно вводить внутривенно, внутримышечно или подкожно.^{626,631} Выбор терапии NA должен быть адаптирован к индивидуальным

факторам, включая предшествующее противовирусное лечение, модели резистентности и сопутствующие заболевания (см. раздел «Лечение»). Многочисленные данные в настоящее время показывают, что использование высокоактивных NA (ETV, TDF или TAF) может снизить риск рецидива HBV до 0%.

Предыдущие исследования, хотя и с ограниченным числом случаев, предполагают, что ETV и тенофовир одинаково

эффективны.^{629,632–635} В отличие от TDF, TAF не требует корректировки дозы на основе функции почек (хотя это рекомендуется только в том случае, если СКФ > 15 мл/мин/1,73 м² или у пациентов на гемодиализе) и не оказывает существенного влияния на метаболизм костей. Пациенты после трансплантации имеют повышенный риск развития почечной недостаточности и остеопении или остеопороза из-за одновременного приема ингибиторов кальциневрина и

стероиды. TDF не следует использовать для профилактики или лечения рецидива HBV без оценки индивидуальных факторов риска. Вместо этого ETV или TAF следует рассматривать в качестве основного лечения, особенно при наличии соответствующих факторов риска. Лам-ивудин, а также адефовир и телбивудин больше не могут быть рекомендованы ни в качестве монопрофилактики, ни в сочетании с HBIG из-за значительно более высоких показателей рецидивов.

Переход от комбинированной профилактики HBIG плюс NA к монотерапии NA

Неопределенная комбинированная профилактика с HBIG и NA больше не считается необходимой для всех пациентов.⁶²⁶ Перспективные исследования показали, что после достижения поддерживаемого ответа с эффективной комбинированной профилактикой (определяемой как HBsAg-отрицательная, анти-HBs-положительная и HBV DNA-отрицательная), продолжение монотерапии мощным NA, таким как ETV, TDF или TAF, так же эффективно, как и пожизненная комбинированная терапия.^{626,636–641} Однако терапию HBIG следует прекращать только в том случае, если монотерапия включает мощный NA (ETV, TDF или TAF), обеспечивается приверженность и отсутствуют дополнительные факторы риска рецидива HBV. Существуют различные исследования оптимального времени прекращения HBIG. Во многих исследованиях HBIG прекращали через 12 месяцев после трансплантации. Однако имеются также данные, свидетельствующие об успешном и безопасном прекращении приема HBIG уже через 1 неделю или 3 месяца после трансплантации печени.

Кроме того, некоторые ретроспективные исследования продемонстрировали, что профилактика только NA, начатая во время трансплантации печени, была безопасной и эффективной.^{638,642–644} После отмены HBIG необходим регулярный мониторинг HBsAg и ДНК HBV. В целом, рекомендуется проводить мониторинг каждые 4–8 недель изначально, каждые 3 месяца в течение первого года и каждые 6 месяцев в долгосрочной перспективе, чтобы обеспечить раннее выявление рецидива HBV.

Несколько факторов, связанных с более высоким риском рецидива HBV, могут препятствовать прекращению терапии HBIG при продолжении терапии только NA, включая высокие уровни ДНК HBV (>100 000 МЕ/мл) во время трансплантации печени и предтрансплантационный HCC (подробности приведены ниже). Кроме того, коинфекция HDV и ВИЧ требует особого лечения. Таким образом, решение о прекращении HBIG должно приниматься индивидуально на основе этих факторов. В недавнем заявлении Европейской ассоциации трансплантации печени и кишечника (ELITA) рекомендуется продолжительность комбинированной профилактики HBIG и NA в течение 1 месяца у пациентов с низким риском рецидива HBV и не менее 1 года у пациентов с определяемой ДНК HBV на момент трансплантации печени, при условии, что ДНК HBV не определяется в течение этого периода, а титры анти-HBs >500 МЕ/л сохраняются до 3-го месяца, >100 МЕ/л до 6-го месяца и >50 МЕ/л после этого.⁶²⁶ Особые соображения для определенных групп населения, включая пациентов с коинфекцией HDV или ВИЧ или с предтрансплантационной ГЦК, обсуждаются ниже.

Профилактика без HBIG

Вариант полной профилактики без HBIG может быть рассмотрен даже у пациентов с низким риском рецидива (ДНК HBV не определяется при трансплантации печени и отсутствует коинфекция ВИЧ или HDV). Поскольку уровень виремии во время трансплантации печени является важным предиктором риска рецидива, целью для каждого пациента в списке ожидания должно быть достижение вирусной супрессии перед трансплантацией. Ключевой проблемой профилактики без HBIG является потенциальная возможность более высоких показателей позитивности HBsAg после трансплантации печени. Однако остается неясным, представляет ли изолированный HBsAg неполное очищение от HBV или истинный рецидив. Важно, что клинические последствия позитивности HBsAg, часто временные, в контексте полной вирусной супрессии, по-видимому, минимальны.

Несколько исследований оценили профилактику без HBIG. В одном исследовании с участием 256 пациентов, получавших монотерапию ETV, устойчивая сероочистка HBsAg была достигнута у 92% пациентов, с неопределяемой ДНК HBV у 100% в течение 8 лет и превосходной долгосрочной выживаемостью 85% в течение 9 лет.⁶⁴⁵ В другом исследовании был проведен анализ 362 пациентов, получавших различные режимы: 49% на ламивудине, 39% на ETV и 12% на комбинированной терапии NA. После медианного наблюдения в течение 53 месяцев показатели отрицательности HBsAg и неопределяемой ДНК HBV в течение 8 лет составили 88% и 98% соответственно, с общей хорошей выживаемостью.⁶³⁸ Однако у пациентов, принимавших ламивудин, наблюдались более высокие показатели рецидивов, что подчеркивает важность использования NA с высоким барьером к резистентности, таких как ETV, TDF или TAF.

Особые группы населения: HDV, ВИЧ, HCC коинфекция HDV

Учитывая агрессивное течение инфекции HDV во время иммуносупрессии после трансплантации и отсутствие в настоящее время излечивающих и краткосрочных вариантов лечения, а также отсутствие

надежные данные о применении булевирида в этих условиях, профилактике гепатита дельта-рецидив имеет решающее значение.⁶⁴ HBsAg необходим для жизни HDV цикл, и поскольку антиген гепатита дельта может сохраняться в течение длительного времени после трансплантации печени,^{64,66} монопрофилактика только NA не считается достаточным для коинфекции HDV.^{64,626} Однако, существуют противоречивые данные относительно необходимости пожизненного комбинированная профилактика. Новые данные показывают, что HBIG может быть прекращено через 1-2 года. Кумулятивный уровень Повторное инфицирование HDV в шести исследованиях, в которых HBIG был прекращен составил 3% (3/99), при этом одному из этих пациентов была проведена трансплантация печени с положительным результатом на HBsAg (что не рекомендуется)⁶⁴⁷.

На данный момент, в ожидании дополнительных данных, оба руководства EASL CPG для гепатита D и заявление о позиции ELITA

рекомендуют лечение с помощью HBIG и NA (на неопределенный срок, как золотой стандарт или по крайней мере в течение первых 24 месяцев после трансплантации печени).^{64,626,648}

Коинфекция ВИЧ

У ЛЖВ трансплантация печени связана с аналогичными трансплантатами и результаты выживания пациентов, как у ВИЧ-отрицательных реципиентов.^{649,650} Важно обеспечить, чтобы антиретровирусная терапия включала тенофовир (TDF или TAF). Подавляющее большинство

у пациентов должен быть неопределяемый уровень РНК ВИЧ и неопределяемый уровень ДНК HBV во время трансплантации печени, так что

Управление противовирусной профилактикой HBV в принципе может следовать локальный протокол для моноинфекции HBV. Однако решение об отказе или прекращении HBIG остается неопределенным и не может можно делать с уверенностью, пока не появятся надежные данные.

ГЦК

Пациенты с хронической инфекцией HBV и ГЦК имеют более высокий риск Рецидив вируса гепатита В (2–35%) после трансплантации печени, чем у пациентов без ГЦК (1,9–9,7%). Риск особенно повышен у поздние стадии ГЦК.^{626,651} Следует отметить, что рецидив вирусного гепатита В после трансплантации печени тесно связан с рецидивом ГЦК, что может возникают либо в трансплантате, либо во внепеченочных местах, либо и там, и там, часто одновременно.^{641,652} Рецидив ГЦК после трансплантации печени был зарегистрирован у 10–15 % пациентов с положительным результатом теста на HBsAg. Данные из Китая показывают, что рецидивы ГЦК значительно связаны с уменьшением выживаемости, подчеркивая необходимость эффективные стратегии для предотвращения рецидива вируса гепатита В.⁶⁵³ Однако Связь между HBV и рецидивом HCC не должна быть

интерпретируется как прямая причинно-следственная связь. Рецидив вируса гепатита В может представлять собой эпифеномен рецидива ГЦК из-за клональной экспансии

Остаточные клетки опухоли ГЦК с геномами HBV или реактивация HBV неопухолевыми клетками, продуцирующими РНК HBV/HBsAg, которые могут затем приводит к de novo HCC.⁶⁵⁴ Повторное появление ДНК HBV или

Поэтому HBsAg в этой субпопуляции может служить суррогатным маркер рецидива ГЦК. Наоборот, это может означать, что HBV

в опухолевых клетках не всегда полностью доступен профилактическому воздействию терапия. Заявление ELITA о позиции предполагает, что пациенты с ГЦК больше не следует классифицировать как заболевание с высоким риском Рецидив HBV. Пациенты с HCC должны быть стратифицированы на основе их вирусологический профиль риска для лучшей оценки и управления рисками.⁶²⁶ Однако в недавнем многоцентровом исследовании из Италии, Рецидив вируса гепатита В был связан с рецидивом ГЦК, независимо от факторов, связанных с ГЦК, что предполагает необходимость дальнейших исследований. необходимо прояснить взаимосвязь между рецидивом HBV и HCC в этой ситуации.⁶⁵⁵ Учитывая эти неопределенности, нет четкого В настоящее время можно дать рекомендацию относительно отмены HBIG у пациентов с ГЦК.

Лечение рецидива вирусного гепатита В после трансплантации печени

Из-за высокого риска потери трансплантата и значительной смертности, лечение показано всем пациентам с рецидивом вирусного гепатита В независимо от стадии гистологического фиброза и воспалительного процесса активность, вирусная нагрузка и уровень трансаминаз.

У пациентов, получающих комбинированную профилактику с использованием HBIG и NA, если HBsAg появляется снова при отсутствии определяемой ДНК HBV, HBIG следует отменить. В таких случаях ранее

Терапию назначенными NA следует продолжать с регулярными курсами лечения HBV.

ДНК-мониторинг каждые 3 месяца. Если ДНК HBV увеличивается при NA монопрофилактика или комбинированная профилактика, может привести к несоблюдению режима терапии или развитию резистентности

Предполагается. Тест на резистентность может быть проведен, если соблюдение режима приема лекарств обеспечено (см. раздел «Лечение»).

Как следует HBsAg-отрицательным пациентам, получающим орган

от анти-HBc-положительного донора, чтобы предотвратить

Реактивация HBV и новое заражение?

Рекомендации

Трансплантация печени от HBsAg-отрицательного/анти-HBc-положительного донора:

Если реципиент HBsAg-отрицательный/анти-HBc-отрицательный/анти-HBc-отрицательная, долгосрочная профилактика NA должна быть Введено. Комбинированная профилактика с гепатитом В Иммуноглобулин + NA не рекомендуется (LoE 2, сильная рекомендация, сильный консенсус).

Если реципиент HBsAg-отрицательный/анти-HBc-отрицательный, но анти-HBc-положительный, риск реактивации HBV ниже чем у анти-HBc-отрицательных реципиентов. Тем не менее, профилактика с помощью NA также рекомендуется (LoE 2, сильный рекомендация, сильный консенсус).

Таблица 15. Ведение HBsAg-отрицательных реципиентов трансплантатов HBsAg-отрицательных/анти-HBc-положительных органов.

Орган	Статус получателя		Рекомендация
	Анти-HBc	Анти-HBc	
Печень	Отрицательный	Отрицательный	Долгосрочная профилактика NA; комбинированная профилактика HBIG/NA не рекомендуется
	Положительный	Отрицательный	Риск реактивации вируса гепатита В ниже, но рекомендуется профилактика NA
	Отрицательный	Положительный	Риск реактивации HBV очень низок. Профилактика NA не требуется, но покрывает ДНК HBV и Мониторинг HBsAg необходим. Начать терапию NA, если мониторинг HBV невозможен. Альтернатива является профилактикой NA в течение 6-12 месяцев
	Положительный	Положительный	Профилактика HBIG/NA обычно не рекомендуется из-за низкого риска HBV. Регулярно выполняйте ДНК HBV и мониторинг HBsAg. Начните терапию NA, если ДНК HBV или HBsAg становятся положительными
Другие органы	Положительный/Отрицательный	Положительный/Отрицательный	Профилактика HBIG/NA обычно не рекомендуется из-за низкого риска HBV. Регулярно выполняйте ДНК HBV и мониторинг HBsAg. Начните терапию NA, если ДНК HBV или HBsAg становятся положительными

HBIG, иммуноглобулин гепатита В; HBsAg, поверхностный антиген гепатита В; HBV, вирус гепатита В; NA, аналог нуклеоз(т)ида.

Если реципиент HBsAg-отрицателен, анти-HBc-положителен и анти-HBs-положителен, риск реактивации HBV особенно низок. Профилактика NA не требуется, но следует проводить тщательный мониторинг HBV DNA и HBsAg. Если есть сомнения относительно осуществимости мониторинга HBV, следует начать профилактическую терапию NA. Если обнаружена позитивность HBV DNA и/или HBsAg, следует немедленно начать терапию NA с NA (LoE 3, сильная рекомендация, сильный консенсус).

При выявлении ДНК HBV и/или HBsAg следует немедленно начать противовирусную терапию с использованием NA (LoE 2, сильная рекомендация, сильный консенсус).

Трансплантация других органов (например, почек, сердца, легких, поджелудочной железы или трансплантация стволовых клеток) от HBsAg-отрицательного/анти-HBc-положительного донора:

Профилактика с помощью иммуноглобулина гепатита В и/или NA обычно не рекомендуется независимо от статуса анти-HBs реципиента трансплантата из-за общего низкого риска заражения HBV. Следует проводить мониторинг ДНК HBV и HBsAg. Если ДНК HBV и/или HBsAg становятся определяемыми, следует немедленно начать противовирусную терапию с помощью NA (LoE 2, сильная рекомендация, сильный консенсус).

Трансплантация печеночных трансплантатов от HBsAg-отрицательных/анти-HBc-положительных

доноров Использование органов от HBsAg-отрицательных/анти-HBc-положительных доноров при трансплантации представляет собой ценную возможность расширить донорский пул, особенно с учетом высокой распространенности серологических доказательств воздействия HBV во всем мире. Однако этот подход несет риск HBVr, поскольку анти-HBc-положительные печеночные трансплантаты могут содержать cccDNA, что потенциально приводит к de novo инфицированию HBV у реципиента. У HBsAg-отрицательных реципиентов таких трансплантатов риск HBVr без противовирусной профилактики может составлять от 10% до >80% в зависимости от иммунного статуса реципиента против HBV (см.

ниже).^{626,656,657} Этот риск можно значительно снизить с помощью профилактической противовирусной терапии NA. Комбинированная профилактика с использованием NA и HBIG не имеет очевидных преимуществ перед профилактикой только NA⁶⁵⁷ и не рекомендуется в текущих руководствах^{354,626,648}. Фактически, обоснование использования HBIG неясно, поскольку у реципиентов, отрицательных на HBsAg, нет циркулирующего HBsAg, который можно было бы нейтрализовать с помощью HBIG.

Большинство доказательств доступно для профилактики ламивудином, который имеет хорошо документированный профиль эффективности и безопасности в этой обстановке.^{658,659} Появляются новые данные о дополнительных преимуществах использования высокоактивных NA, таких как ETV, TDF или TAF, для профилактики HBVr при трансплантации печени с участием анти-HBc-положительных/HBsAg-отрицательных трансплантатов печени.^{658,660–662} Из-за их более низкого риска резистентности при длительном использовании эти NA являются предпочтительными вариантами в этом контексте. Однако выбор конкретного NA должен основываться на стоимости и доступности.^{626,659}

Оптимальная продолжительность профилактики NA пока не определена. Риск HBVr, вероятно, наиболее высок в ранний посттрансплантационный период, когда иммуносупрессия наиболее интенсивна, и со временем снижается по мере снижения иммуносупрессии.

Учитывая высокую безопасность и переносимость долгосрочной терапии NA, в таких условиях обычно рекомендуется длительная профилактика с использованием высокоактивных препаратов, таких как ETV или тенофовир (TDF, TAF), чтобы минимизировать риск HBVr, особенно у лиц с отрицательным результатом теста на анти-HBs.

Реципиенты с маркерами предшествующего контакта с HBV (анти-HBs, анти-HBc) имеют более низкий риск HBVr после получения анти-HBc-положительного трансплантата печени по сравнению с реципиентами, не имевшими HBV-наивности.⁶⁵⁷ Риск обратно коррелирует с уровнями анти-HBs, причем более высокие концентрации обеспечивают большую защиту. Следовательно, все пациенты, не имеющие достаточного иммунитета к HBV, должны быть вакцинированы или повторно вакцинированы перед трансплантацией (см. раздел «Профилактика инфекции HBV»). Однако монопрофилактика только вакцинацией против HBV не является эффективной профилактической стратегией.⁶²⁶ Хотя риск HBVr ниже у анти-HBs-положительных реципиентов анти-HBc-положительных трансплантатов печени, рекомендуется профилактика NA (таблица 15)^{656,658}, но оптимальная продолжительность профилактики неясна. Лечение NA можно прекратить, когда после этого будут достигнуты стабильные титры анти-HBs >100 МЕ/мл.

вакцинация под тщательным контролем (каждые 3 месяца в течение первого года, затем каждые 3–6 месяцев).^{663–667}

Риск HBVr особенно низок у реципиентов, которые являются как анти-HBs-, так и анти-HBc-положительными, с зарегистрированной частотой <1,5%.⁶⁵⁷ Польза профилактики в этой ситуации не была доказана,⁶⁵⁸ и, таким образом, отсутствие профилактики NA оправдано (таблица 15). Тем не менее, мониторинг ДНК HBV является обязательным, и если есть какие-либо сомнения относительно осуществимости мониторинга HBV, следует использовать профилактику NA.

Трансплантация других органов (например, почек, сердца, легких, поджелудочной железы или трансплантация стволовых клеток) от HBsAg-отрицательного/анти-HBc-положительного донора

Непеченочные органы, такие как сердце, легкие или почки, не содержат cccDNA, которая является ключевой для HBVr. Поэтому трансплантация этих органов обычно не связана с HBVr. Однако риск передачи HBV существует, если ДНК HBV присутствует в крови донора. Риск передачи HBV от

Уровень HBsAg-отрицательных/анти-HBc-положительных доноров, как правило, очень низкий. Систематический обзор 1385 реципиентов почечных трансплантатов, которые получили органы от HBsAg-отрицательных/анти-HBc-положительных доноров, показал, что у 0,3% реципиентов развилась HBsAg-положительность, а у 2,3% в посттрансплантационном периоде был выявлен положительный результат на анти-HBc. Важно отметить, что анти-HBc статус донора не влиял на выживаемость реципиента.^{668,669}

Успешная вакцинация реципиента от HBV, по-видимому, еще больше снижает риск передачи HBV через донорский орган и поэтому рекомендуется для всех пациентов. Наличие анти-HBc и/или анти-HBs у реципиентов связано с защитой от передачи HBV и сероконверсии HBsAg.^{658,670}

Учитывая низкий риск передачи HBV в этой клинической ситуации, профилактика, как правило, не рекомендуется (таблица 15). Однако AASLD и британские руководящие принципы предполагают, что противовирусная терапия может быть рассмотрена для дальнейшей минимизации этого и без того низкого риска. В случае назначения лечение рекомендуется в течение 6 месяцев.^{626,659}

Реципиенты HBsAg-отрицательных/анти-HBc-положительных органов должны регулярно проходить тестирование на HBsAg и ДНК HBV, чтобы исключить передачу HBV и инфекцию de novo (каждые 3 месяца в первый год после трансплантации и каждые 6 месяцев в дальнейшем). Если

HBsAg и/или ДНК HBV положительны, показана противовирусная терапия.

Имеются скудные данные о риске передачи вируса гепатита В после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от HBsAg-отрицательных/анти-HBc-положительных доноров.⁶⁷¹ В принципе, рекомендуется та же процедура, что и при донорстве сердца, легких или почек. Параметры HBV всегда должны тщательно контролироваться после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Скрытую инфекцию HBV следует исключить у анти-HBc-положительных доноров стволовых клеток путем определения уровней ДНК HBV до трансплантации.

Обнаружение антител к HBc после трансплантации органов не всегда означает, что произошло инфицирование HBV de novo, но также может быть связано с переливанием крови и ее продуктов (например, введением иммуноглобулинов), содержащих антитела к HBc.⁶⁷²

Как следует лечить пациентов, которым пересадили орган от донора с положительным результатом теста на HBsAg?

Рекомендации

Все пациенты, которым пересаживают печень от донора с положительным результатом теста на HBsAg, должны получать высокоактивные NA (ETV, TDF, TAF) (LoE 2, сильная рекомендация, сильный консенсус).

Пациентам с хроническим гепатитом дельта не следует проводить трансплантацию печени от донора, имеющего положительный статус HBsAg (LoE 4, сильная рекомендация, сильный консенсус).

В случае трансплантации других органов (например, почек, сердца, легких, поджелудочной железы или стволовых клеток) от HBsAg-положительного донора показана профилактика иммуноглобулином гепатита В плюс мощный NA. В случае трансплантации стволовых клеток или живого донорства солидного органа от HBsAg-положительного донора донор также должен пройти лечение высокоэффективным NA как можно раньше до трансплантации (LoE 4, сильная рекомендация, сильный консенсус).

Трансплантация печени может быть выполнена в исключительных условиях с использованием донорского органа, положительного на HBsAg,⁶⁷³ что может расширить пул доноров, в частности, для реципиентов, положительно на HBsAg.⁶⁷⁴ Тщательный отбор, тщательная оценка соотношения риска и пользы и информированное согласие относительно потенциального повышенного риска ГЦК имеют решающее значение.⁶²⁶ Пациентам с инфекцией HDV не следует проводить трансплантацию печени, положительной на HBsAg,⁶²⁶ поскольку при таких условиях весьма вероятно повторное инфицирование HDV, что приводит к неблагоприятным результатам. Это связано с тем, что для репликации и сохранения вируса HDV необходимо наличие HBsAg-положительной ткани печени, что делает повторное инфицирование неизбежным в таких сценариях.

Все пациенты, которым пересаживают HBsAg-положительную печень, должны получать пожизненную терапию ETV, TDF или TAF. Профилактика HBIG в этом контексте не требуется, поскольку пересаженная печень уже инфицирована HBV, и повторное инфицирование предотвратить невозможно.

Трансплантация органов от доноров с положительным результатом на HBsAg может позволить использовать органы (кроме печени), которые в противном случае были бы исключены, и может принести пользу HBsAg-положительным или тщательно отобраным HBsAg-отрицательным реципиентам. Однако HBsAg-отрицательные реципиенты подвержены риску заражения HBV de novo,

которые можно предотвратить с помощью активной и пассивной иммунизации, а также профилактики NA.

При трансплантации органов, отличных от печени, от доноров, положительных по HBsAg, и если у реципиента на момент трансплантации отсутствует достаточная концентрация анти-HBs (в идеале >100 МЕ/мл), в дополнение к терапии NA следует использовать HBIG.

Оптимальная продолжительность терапии HBIG не определена.

На основании небольших серий случаев лечение в течение 3 месяцев представляется достаточным.^{658,675,676} Все реципиенты HBsAg-положительных трансплантатов должны получать долгосрочную профилактику мощным NA. Оптимальная продолжительность профилактики не определена. Прекращение профилактики NA можно рассматривать при тщательном мониторинге концентраций HBsAg и ДНК HBV, если вакцинация против HBV вызывает стабильный ответ анти-HBs с концентрацией анти-HBs >100 МЕ/мл.^{677,678} Однако один случай молниеносной, в конечном итоге летальной

инфекции HBV был описан через 1 год после трансплантации почки от HBsAg-положительного донора. В этом случае был задействован мутант HBsAg «ускользнувший». Однако в этом случае профилактика с помощью АН не проводилась.⁶⁷⁹ Данные о безопасности использования доноров стволовых клеток с положительным результатом теста на HBsAg

или живых доноров солидного органа в настоящее время также весьма ограничены.

Без профилактики риск передачи вируса гепатита В высок (48–56%) при донорстве стволовых клеток.^{677,680} Донора следует лечить высокоактивным АН как можно раньше до трансплантации, чтобы подавить вирусную нагрузку.

Профилактика инфекции HBV

Какие вакцины доступны для профилактики инфекции HBV?

Заявление

Несколько рекомбинантных вакцин против гепатита В доступны во всем мире и используются в различных программах иммунизации против инфекции HBV. Выбор вакцины может зависеть от таких факторов, как доступность, стоимость, схема дозирования, эффективность и рекомендации местных органов здравоохранения (сильный консенсус).

Вакцины против гепатита В, первоначально полученные из плазмы в начале 1980-х годов, эволюционировали в вакцины второго поколения, произведенные с использованием генетически модифицированных клеток млекопитающих или дрожжей, содержащих поверхностный ген HBV (таблица 16). С момента своего появления вакцина против гепатита В значительно снизила передачу HBV и связанное с этим бремя заболеваний печени. В регионах, где программы вакцинации были эффективно реализованы, наблюдалось заметное снижение заболеваемости инфекциями HBV, распространенности хронических инфекций HBV и последующего развития осложнений, связанных с печенью, таких как цирроз и ГЦК.^{681,682} Кроме того, вакцинация против гепатита В при рождении играет решающую роль в предотвращении перинатальной передачи HBV от инфицированных матерей их новорожденным, что дополнительно способствует снижению показателей распространенности HBV и связанной с этим заболеваемости и смертности.⁶⁸³ Кроме того, вакцинация является неотъемлемой частью защиты других уязвимых групп населения, включая лиц с ослабленным иммунитетом, пациентов с хроническими заболеваниями и лиц, подвергающихся повышенному профессиональному или непрофессиональному риску заражения.

Таблица 16. Примеры различных вакцин против гепатита В.

Вакцина	Конкретные детали
Вакцины против гепатита В, содержащие рекомбинантную форму малого поверхностного белка вируса гепатита В (S) и гидроксид алюминия в качестве адьюванта (например, Engerix-B, Heberbiovac HB, Recombivax HB)	Различные вакцины для младенцев (использовать с рождения) и взрослых. Более высокие дозы для пациентов на гемодиализе или перед ним
Вакцины против гепатита В, содержащие рекомбинантную форму малого поверхностного белка вируса гепатита В (S) с аморфным сульфатом гидроксифосфата алюминия в качестве адьюванта (например, HBVaxPro)	Возможно применение с рождения. Более высокие дозы для пациентов на гемодиализе или перед ним
Вакцины против гепатита В, содержащие рекомбинантную форму малого поверхностного белка вируса гепатита В (S) и AS04C, а также фосфат алюминия в качестве адьюванта (Fendrix)	Применение у лиц старше 15 лет, страдающих почечной недостаточностью (включая пациентов, находящихся на диализе и находящихся на диализе)
Комбинированные вакцины (например, с гепатитом А (например, Twinrix) или с дифтерией, столбняком, коклюшем (бесклеточная), полиомиелитом (инактивированная), гемофильной палочкой типа b (например, Hexyon, Hexacima, Vaxelis))	Некоторые комбинированные вакцины можно использовать с 6-недельного возраста. Twinrix можно использовать с 2-летнего возраста.
Вакцины против гепатита В, содержащие рекомбинантную форму трех поверхностных белков вируса гепатита В (S, Pre-S1 и Pre-S2) и гидроксид алюминия в качестве адьюванта (PreHevri)	Вакцина третьего поколения. Применять с 18 лет.
Вакцины против гепатита В, содержащие рекомбинантную форму малого поверхностного белка вируса гепатита В (S) и CrG 1018 (активирует толл-подобный рецептор 9) в качестве адьюванта (Heplisav-B)	Вакцина третьего поколения. Применять с 18 лет.

Обычные рекомбинантные вакцины S-антигена (второе поколение) демонстрируют надежную иммуногенность у молодых здоровых людей. Рекомендуемая серия вакцинации против HBV с

Вакцины второго поколения состоят из трех доз, которые важны для развития прочного и долгосрочного иммунитета. Пропуск доз или несоблюдение рекомендуемого графика может привести к субоптимальной иммунной памяти и снижению эффективности вакцины, что ставит под угрозу долгосрочную защиту от HBV. Эффективность вакцины снижается у пожилых людей и лиц с сопутствующими заболеваниями (см. ниже), при этом <75% достигают уровня серопротективных антител (анти-HBs > 10 МЕ/л) после трехдозового графика (таблица 17). Такие факторы, как ожирение, курение, мужской пол, иммунодепрессивные состояния и хронические заболевания, такие как хроническое заболевание печени и цирроз, хроническое заболевание почек и сахарный диабет, связаны с более низкими показателями ответа.^{684–689} Безопасность рекомбинантного гепатита В

вакцины были широко продемонстрированы.⁶⁸⁶ Как и другие вакцины, вакцинация против гепатита В может вызывать реакции в месте инъекции, обычно разрешающиеся в течение 1-3 дней, с периодическим вовлечением лимфатических узлов. Общие симптомы, такие как субфебрильная температура, легкая дрожь, головные боли, мышечные боли или усталость, редки и преходящи. Хотя были зарегистрированы отдельные случаи анафилактических реакций и аллергических реакций, причинно-следственная связь между вакцинацией против гепатита В и неврологическими расстройствами или заболеваниями, связанными с органами, остается неясной и, вероятно, случайной, без убедительных доказательств, подтверждающих причинно-следственную связь. Несмотря на обсуждения, научные исследования не смогли установить связь между вакцинацией против гепатита В и такими состояниями, как рассеянный склероз.⁶⁹⁰ Отдельные случаи, такие как постановление Европейского суда по рассеянному склерозу, не меняют этот научный консенсус, который подчеркивает отсутствие доказательств, подтверждающих

Таблица 17. Результаты основных исследований, сравнивающих вакцины против гепатита В третьего поколения с вакцинами против гепатита В второго поколения.

Исследование	Результаты	Комментарий
CONSTANT694 1A-HBV (Engerix-B 20 Ig) против 3A-HBV (Pre-Hevri 10 Ig)	n = 712 1A-HBV (0, 1, 6 месяцев): SPR 94,8% n = 711 3A-HBV Lot A (0, 1, 6 месяцев): n = 709 3A-HBV Lot B (0, 1, 6 месяцев): n = 706 3A-HBV Lot C (0, 1, 6 месяцев): SPR 99,3% n = 811 1A-HBV (0, 1, 6 месяцев): SPR 76,5%, 73,1	18-45 лет SPR: анти-HBs > 10 U/L на 196-й день Не-неполноценность
PROTECT695 1A-HBV (Engerix-B 20 Ig) против 3A-HBV (Pre-Hevri 10 Ig)	(> 45 лет) n = 796 3A-HBV (0, 1, 6 месяцев): SPR 91,4%, 89,4% (> 45 лет) n = 1809 Heplisav (0, 1 месяц): SPR: 95,1% n = 606 Engerix-B (0, 1, 6 месяцев): SPR 81,1%	> 80% в возрасте > 45 лет SPR: анти-HBs > 10 U/L на 196-й день Превосходство в возрастной группе > 45 лет
Исследование Heplisav 1702 Heplisav (0,5 мл) в сравнении с Engerix-B (20 Ig)		18-55 лет SPR: анти-HBs > 10 Е/л через 8 недель после 2-й дозы Heplisav по сравнению с 4 неделями после 3-й дозы Engerix-B.
Исследование Heplisav 2703 Heplisav (0,5 мл) в сравнении с Engerix-B (20 Ig)	n = 1969 Heplisav (0, 1 месяц): SPR: 90% n = 483 Engerix-B (0, 1, 6 месяцев): SPR 70,5% n = 5592 Heplisav (0, 1 месяц):	Превосходство 40-70 лет SPR: анти-HBs > 10 U/L через 8 недель после 2-й дозы Heplisav или Engerix-B. Превосходство
Исследование Heplisav 3704 Heplisav (0,5 мл) в сравнении с Engerix-B (20 Ig)	SPR: 95,4%, 90% (СД2), 94,7% (ИМТ > 30), 95,9% (курильщик), 91,6% (> 60 лет), 94,5% (мужчины) n = 2782 Engerix-B (0, 1, 6 месяцев): SPR 81,3, 65,1% (СД2), 75,4% (ИМТ > 30), 78,6% (курильщик), 72,6% (> 60 лет), 78,8% (мужчины)	18-70 лет, 961 участник в популяции, соответствующей протоколу, имел диабет 2 типа SPR: анти-HBs > 10 U/L на 28 неделе

HBV — вирус гепатита В; SPR — уровень серопротекции; T2D — диабет 2 типа.

такие ассоциации.⁶⁹¹ Основные противопоказания для вакцинации от гепатита В включают тяжелую аллергическую реакцию после предшествующего воздействия дрожжей или компонента вакцины. Кроме того, вакцинацию следует отложить в случаях текущего заболевания средней или тяжелой степени тяжести, с лихорадкой или без нее, до выздоровления человека. Беременные женщины могут быть вакцинированы от гепатита В,⁶⁹² хотя – как и для всех вакцинаций во время беременности – показания следует тщательно взвесить.

Вакцины третьего поколения, которые демонстрируют более высокую эффективность, особенно в подгруппах, которые недостаточно эффективно реагируют на обычные вакцины против гепатита В, недавно были одобрены FDA и EMA.

PreHevbrio/PreHevbri, одобренная FDA (ноябрь 2021 г.) и EMA (апрель 2022 г.) для взрослых > 18 лет, представляет собой трехантигенную вакцину против гепатита В (3А-NBV), содержащую компоненты белков Pre-S1, Pre-S2 и S HBsAg, экспрессируемые в клетках яичников китайского хомячка. В отличие от обычных вакцин против HBV, производимых в дрожжах, которые содержат только небольшой поверхностный антиген, 3А-NBV направлена на повышение иммуногенности. С момента ее появления в Израиле (1989 г.) исследования оценили ее эффективность среди новорожденных, детей и взрослых, не инфицированных вирусом гепатита В, и установили эффективность и безопасность вакцины.⁶⁹³ Испытания фазы III в Северной Америке и Европе подтвердили ее безопасность и иммуногенность, что привело к ее одобрению в США, ЕС и Канаде.^{694,695} В последующем исследовании 88,1% реципиентов 3А-NBV поддерживали серопротективные уровни анти-HBs (т. е. > 10 МЕ/л) через 2–3 года по сравнению с 72,4% для Engerix-B, при этом медианные титры анти-HBs были в пять раз выше.⁶⁹⁶ Несколько исследований, инициированных исследователями, изучали эффективность 3А-NBV у взрослых с различными сопутствующими заболеваниями. Исследования с участием пациентов с ВИЧ⁶⁹⁷, воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК),⁶⁹⁸ терминальной стадией почечной недостаточности⁶⁹⁹ и пациентов на гемодиализе⁷⁰⁰ сообщили о показателях отсутствия ответа в 14–32% при использовании 3А-NBV по сравнению с 19–44% при использовании 1А-NBV (Engerix-B).⁶⁷⁸ Однако ее превосходный ответ не наблюдался во всех подгруппах, например, у пациентов с ВЗК⁶⁹⁸. Безопасность вакцины 3А-NBV была задокументирована в основных испытаниях. 3А-NBV показала более высокие показатели местных и системных побочных эффектов (особенно боли в месте инъекции и миалгии) по сравнению с Engerix-B, хотя большинство из них были легкими, кратковременными и самоограничивающимися. Серьезные побочные эффекты были редкими и сопоставимыми между группами.⁶⁹³

Доступность: Из-за проблем с производством и дистрибуцией PreHevbrio был отозван с нескольких рынков, включая ЕС, и больше не доступен. В Израиле он продавался как Sci-B-Vac и все еще может быть доступен в международных аптеках. Хотя его производитель прекратил выпуск PreHevbrio, его предыдущие регулирующие разрешения и рыночный потенциал могут сделать его кандидатом на будущее приобретение или лицензирование.

Heplisav-B, одобренная FDA (2017) и EMA (2018) для взрослых > 18 лет, представляет собой рекомбинантную вакцину против вируса гепатита В, произведенную в генетически модифицированных дрожжевых клетках. Она содержит CrG 1018, адъювант, который активирует Toll-подобный рецептор 9 для усиления иммунного ответа. Heplisav-B вводится в виде двухдозовой серии.⁷⁰¹ Консультативный комитет CDC по практике иммунизации (ACIP) рекомендовал Heplisav-B в виде двухдозовой серии в 2018 году на основе рандомизированных контролируемых исследований, показавших 90–95,4% серопротекции по сравнению с 70,5–81,3% с Engerix-B (таблица 17).^{702–704} Ее более высокие показатели серопротекции наблюдались во всех субпопуляциях, особенно при СД2, ожирении и у пожилых людей (таблица 17). Исследование фазы III у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, продемонстрировало значительно более высокий

показатели серопротекции при использовании Heplisav-B по сравнению с Engerix-B и не меньшая эффективность по сравнению с Fendrix при меньшем количестве местных постинъекционных реакций. Из 149 участников модифицированной популяции, подлежащей лечению, 76,5% ранее не реагировали по крайней мере на одну серию вакцины против гепатита В.⁷⁰⁵ Другое исследование пациентов, находящихся на гемодиализе, показало, что четырехдозовый режим Heplisav-B привел к высокому уровню серопротекции в 89,3% на 20-й неделе, при этом большинство достигло концентраций анти-HBs > 100 МЕ/л, и не наблюдалось никаких существенных проблем с безопасностью.⁷⁰⁶

Ретроспективное когортное исследование показало более высокие показатели сероконверсии при использовании Heplisav-B, чем при использовании стандартных вакцин против гепатита В у ЛЖВ.⁷⁰⁷ Международное исследование также сообщило о 100% серопротекции у ВИЧ-инфицированных участников, не получавших вакцину против гепатита В, после трех доз вакцины Heplisav-B без каких-либо проблем с безопасностью.⁷⁰⁸ Другие когортные исследования сообщили о показателях серопротекции 76–87% у лиц, которые ранее не реагировали на стандартные вакцины.^{709–711} **Ретроспективные** когортные исследования показали, что Heplisav-B достигал 63–67,5% серопротекции при хронических заболеваниях печени, включая цирроз, превосходя Engerix-B (33–45%), особенно у пациентов с циррозом.^{712,713} Ретроспективные наблюдательные исследования показали, что вакцина Heplisav-B была связана с более высокими показателями ответа по сравнению с обычными вакцинами у пациенты с ВЗК.⁷¹⁴ Исследование, оценивающее исходы беременности и иммуногенность у женщин, забеременевших после получения Heplisav-B или Engerix-B во время клинических испытаний, обнаружило схожие исходы беременности между группами, в то время как показатели серопротекции были выше в группе Heplisav-B.⁷¹⁵ В клинических испытаниях основными побочными эффектами Heplisav-B были боль в месте инъекции (23%-39%), усталость (11%-17%) и головная боль (8%-17%). Хотя реактогенность была немного выше, чем у Engerix-B, серьезные побочные эффекты были редки и возникали с аналогичной частотой.⁷⁰¹

Исследование выявило более высокую частоту острого инфаркта миокарда (ОИМ) в группе Heplisav-B по сравнению с группой Engerix-B, но ретроспективный анализ в трех основных испытаниях связал эти события в первую очередь с уже существующими факторами риска. Частота ОИМ и других сердечно-сосудистых событий была сопоставима или ниже фоновых показателей, без причинно-следственной связи с вакцинацией. Постмаркетинговое исследование с участием более 31 000 получателей Heplisav-B и более 38 000 получателей Engerix-B не выявило повышенного риска ОИМ.^{716,717} Другое постмаркетинговое исследование не выявило существенных проблем безопасности, с аналогичными частотами иммуноопосредованных заболеваний, опоясывающего лишая и отсутствием случаев анафилаксии у получателей Heplisav-B.⁷¹⁸

Кого следует вакцинировать от гепатита В и кого следует контролировать на предмет реакции на вакцину?

Рекомендации

Универсальную вакцинацию против гепатита В всех младенцев, детей и подростков рекомендуется проводить как можно раньше, желательно до наступления половой зрелости (LoE 1, сильная рекомендация, сильный консенсус).

Новорожденные от матерей с положительным результатом теста на HBsAg или матерей с неизвестным статусом HBsAg должны быть вакцинированы против гепатита В как можно раньше после рождения, в идеале в течение 12 часов, в сочетании с пассивной иммунизацией с использованием иммуноглобулина против гепатита В для максимальной защиты от передачи вируса гепатита В (LoE 1, настоятельная рекомендация, консенсус).*

Следующие группы риска должны быть вакцинированы против инфекции HBV (LoE 1, сильная рекомендация, сильный консенсус):

В лица, у которых следует ожидать тяжелого течения гепатита В из-за существующего или ожидаемого иммунодефицита, иммуносупрессии или хронических заболеваний, таких как хроническое заболевание печени или почек.

В лица с повышенным риском непрофессионального заражения, например, контактирующие с лицами, инфицированными HBsAg (партнеры и члены семей лиц, живущих с хронической инфекцией HBV), лица с высокорискованным сексуальным поведением, лица, проходящие обследование для лечения инфекций, передающихся половым путем, лица, употребляющие инъекционные наркотики, заключенные и пациенты психиатрических учреждений.

В лица с повышенным риском профессионального заражения, включая стажеров, интернов, студентов, волонтеров, лабораторный и уборочный персонал в медицинских учреждениях, фельдшеров, сотрудников служб экстренного реагирования, полицейских, пожарных, солдат и персонал в учреждениях с высокой распространенностью хронической инфекции HBV.

Кроме того, вакцинация против гепатита В рекомендуется (LoE 4, слабая рекомендация, сильный консенсус):

В Международные путешественники в регионы с высокой или средней распространенностью хронической инфекции HBV.

В все остальные лица, которые ищут защиту от вируса гепатита В инфекции, независимо от конкретных факторов риска.

Оценка эффективности вакцинации (анти-HBs) должна проводиться у лиц, относящихся к определенной группе риска (LoE 2, сильная рекомендация, сильный консенсус).

Заявление

У лиц, не входящих в определенную группу риска (см. выше), здоровых и моложе 40 лет, оценка эффективности вакцины после вакцинации (анти-HBs) не требуется (сильный консенсус).

Универсальная вакцинация против

гепатита В Вакцинация против гепатита В эффективно предотвращает хронические инфекции и осложнения, связанные с печенью, такие как цирроз и ГЦК.^{681,682} Во многих странах в 1990-х годах была введена универсальная вакцинация детей в возрасте до 18 лет, и этот подход оказался успешным.⁷¹⁹ Ранняя вакцинация имеет решающее значение не только для оптимизации иммунного ответа, поскольку эффективность вакцины может снижаться с возрастом и при наличии сопутствующих заболеваний, но и для обеспечения защиты до того, как люди начнут половую жизнь, что является основным фактором риска передачи HBV.

У взрослых вакцинация против гепатита В рекомендуется для лиц с высоким риском тяжелых последствий инфекции HBV, включая лиц с текущим или ожидаемым иммунодефицитом, иммуносупрессией или хроническими заболеваниями, такими как хронические заболевания печени или почек и плохо контролируемый диабет. Она также рекомендуется для лиц с повышенным риском заражения, будь то через профессиональную или непрофессиональную деятельность. Однако, основываясь на эпидемиологических и экономически эффективных данных, CDC ACIP рекомендовал расширить гепатит В

Вакцинация всех взрослых в США в возрасте от 19 до 59 лет, начиная с 2022 года.⁷²⁰ Из-за трудностей в оценке факторов риска в клинической практике, которые могут привести к снижению охвата вакцинацией, всеобщая вакцинация предпочтительнее подхода, основанного на оценке риска. Например, охват вакцинацией от гепатита В взрослых в возрасте 25 лет и старше в США составил всего 21%,⁷²¹ и охват вакцинацией в группах риска также оказался низким, например, 33% у взрослых в США с хроническим заболеванием печени.⁷²² Хотя вакцинация лиц в возрасте до 60 лет, как правило, является обоснованным подходом, местные политики могут отличаться в зависимости от региональных показателей охвата и потребностей. Тем не менее, EASL рекомендует вакцинацию от гепатита В всем, кто ищет защиту от инфекции HBV, независимо от индивидуальных факторов риска и возраста.

Вакцинация при рождении для предотвращения передачи ВИЧ от матери ребенку

Профилактика перинатальной передачи гепатита В зависит от скрининга всех беременных женщин на HBsAg и своевременного проведения профилактики с помощью вакцины против гепатита В и HBIG у младенцев, рожденных от матерей с положительным результатом на HBsAg. Эффективность, безопасность и экономическая эффективность этой комбинированной активно-пассивной постконтактной профилактики у новорожденных от матерей с положительным результатом на HBsAg хорошо известны в большинстве частей мира.^{683,723} Хотя данные по-прежнему ограничены для Африканского региона ВОЗ. Введение комбинированной дозы вакцины при рождении с последующим завершением полной серии вакцинации обеспечивает серопротекцию у 95% здоровых доношенных младенцев.^{723,724} Напротив, использование только вакцины против гепатита В менее эффективно,⁷²³ за исключением, возможно, случаев, когда у матери низкий уровень ДНК HBV (т. е. HBeAg-отрицательный).^{725,726} Неудача иммунопрофилактики в первую очередь связана с материнской HBeAg-позитивностью и высоким уровнем ДНК HBV,⁴⁸⁰ что можно устранить с помощью противовирусного лечения во время беременности (см. «Каковы рекомендации по лечению беременных женщин с положительным HBsAg?»). Тем не менее, комбинированная активно-пассивная иммунизация рекомендуется для всех новорожденных от матерей с положительным HBsAg. Для младенцев с массой тела при рождении <2000 граммов ответ на вакцину снижается, и для обеспечения адекватной защиты требуется дополнительная доза (всего четыре прививки).^{30,727} Доза вакцины при рождении должна быть введена в течение первых 24 часов после рождения, в идеале в течение 12 часов.^{30,728} Данные проспективного многоцентрового наблюдательного исследования показывают, что даже более раннее введение, в течение первого часа, может обеспечить лучшую защиту, особенно в случаях высокого уровня ДНК HBV у матери, хотя в исследовании отсутствовала контрольная группа, и оно основывалось на сравнениях с данными из литературы.⁷²⁹ Младенцы, рожденные женщинами с неизвестным статусом HBsAg, должны рассматриваться так же, как и младенцы, рожденные матерями с положительным статусом HBsAg, особенно в эндемичных

Поствакцинальное серологическое тестирование на анти-HBs, а также HBsAg следует проводить после завершения серии вакцинации против гепатита В, как правило, в возрасте 9–12 месяцев.

Тестирование до 9 месяцев не рекомендуется, так как оно может обнаружить пассивные анти-HBs из HBIG, введенного при рождении, и может пропустить поздние инфекции HBV. Кроме того, тестирование анти-HBs у младенцев не рекомендуется, так как пассивно приобретенные материнские анти-HBs могут быть обнаружены в течение 24 месяцев после рождения у младенцев, рожденных от матерей с положительным

HBsAg.⁷²⁷ Младенцы с отрицательным HBsAg и анти-HBs <10 МЕ/л должны быть ревакцинированы однократной дозой вакцины против гепатита В и пройти серологическое тестирование после вакцинации через 1–2 месяца. Младенцы, у которых анти-HBs остается <10 МЕ/л после однократной дозы

ревакцинация должна получить две дополнительные дозы вакцины против гепатита В для завершения второй серии, с последующим серологическим тестированием после вакцинации через 1–2 месяца после последней дозы.⁷²⁷

Во всем мире охват дозой вакцины против гепатита В при рождении остается низким (45%, оценки 2022 г.), в том числе в Европейском регионе ВОЗ (42%), и намного ниже 90% охвата, установленного для глобальной ликвидации HBV. Необходимы стратегии по улучшению своевременного введения дозы вакцины против гепатита В при рождении. Разработчики политики здравоохранения и исследователи с национальными программами иммунизации должны устранить этот пробел.

Оценка эффективности после вакцинации Титр

анти-HBs >10 МЕ/мл, считающийся общим коррелятом эффективности вакцинации,⁷³⁰ достигается у > 95% вакцинированных детей и подростков и у > 90% здоровых взрослых в возрасте до 40 лет.^{719,731} Такая высокая эффективность предполагает, что рутинный мониторинг титров анти-HBs в этих группах не нужен, за исключением лиц, принадлежащих к определенным группам риска (см. ниже).

Тестирование эффективности после вакцинации (анти-HBs) может быть рассмотрено для лиц в возрасте > 40 лет, поскольку реакция на вакцину ниже при использовании вакцин второго поколения, но может не потребоваться для тех, кто вакцинирован вакцинами третьего поколения, которые достигают показателей ответа более 90% у лиц в возрасте > 40 лет (таблица 17).

Количественное тестирование на анти-HBs рекомендуется проводить через 1–2 месяца после завершения первичной серии вакцинации против гепатита В для лиц, дальнейшее ведение которых зависит от знания их реакции на вакцину, особенно для лиц с повышенным риском тяжелого гепатита В, таких как лица с иммунодефицитом, иммуносупрессией и имеющимися заболеваниями.

Тестирование также важно для лиц, подвергающихся повышенному профессиональному или непрофессиональному риску заражения вирусом гепатита В, а также для групп, у которых, как ожидается, будет более низкий уровень реакции на вакцину (см. выше).

Для обеспечения надежной защиты в группах риска с высоким риском тяжелых исходов, таких как лица с ослабленным иммунитетом, EASL рекомендует более консервативный подход и предлагает титр анти-HBs > 100 МЕ/л в качестве индикатора оптимального ответа на вакцину, если он измеряется через 1–2 месяца после последней дозы вакцины (см. ниже).

Как следует проводить вакцинацию лиц с ослабленным иммунитетом?

Рекомендация

Людям с иммунодефицитом или ослабленным иммунитетом, включая пациентов с циррозом печени или находящихся на гемодиализе, следует вводить повышенную дозу стандартных вакцин (или вакцин второго поколения) (двойную дозу или дозу, специально разработанную для пациентов на диализе) или вакцин третьего поколения (LoE 1, сильная рекомендация, сильный консенсус).

Вакцинация пациентов, находящихся на гемодиализе, и лиц с ослабленным иммунитетом или иммунодефицитом. Было неоднократно

показано, что пациенты, находящиеся на гемодиализе, лучше реагируют на более высокую дозу вакцины, как и лица с ослабленным иммунитетом или иммунодефицитом^{732–734}, а также лица с хроническим злоупотреблением алкоголем.⁷³⁵

Вакцины третьего поколения изучались на пациентах, находящихся на гемодиализе^{706,736,737}, а также на лицах с ослабленным иммунитетом или иммунодефицитом, а также на пациентах с хроническим заболеванием печени⁷¹³ (см. выше), и показали более сильный ответ во многих исследованиях по сравнению с вакцинами второго поколения (например, Engerix-B). У пациентов, находящихся на гемодиализе, HepBisav-B использовался в качестве схемы из трех или четырех вместо двух инъекций в некоторых исследованиях.^{706,736,737} Стратегия вакцинации

против гепатита В для ЛЖВ зависит от их иммунного статуса.

Иммунокомпетентные ВИЧ-положительные люди могут быть вакцинированы по той же схеме, что и здоровые люди (также рекомендованной другими руководствами⁷³⁸), но успех вакцинации должен контролироваться. ВИЧ-положительным людям с низким количеством CD4, как и другим пациентам с ослабленным иммунитетом, могут потребоваться более высокие дозы вакцины. На основании имеющихся исследований ведутся споры о том, следует ли рекомендовать стандартные или двойные дозы вакцин для всех ЛЖВ.⁷³⁸ Долгосрочные иммунные ответы на вакцинацию против гепатита В у взрослых с ВИЧ-инфекцией изучались в открытом многоцентровом исследовании фазы III, сравнивающем стандартные, двойные и низкие дозы вакцин. Было показано, что схема из четырех доз и двух доз достигла значительно более высоких показателей ответа по сравнению со стандартной схемой из трех доз.^{739,740} В многофакторном анализе переменными, связанными с первоначальным ответом после первичной иммунизации (в дополнение к группе схемы), были женский пол, молодой возраст, отсутствие активного курения, более высокий исходный уровень CD4 и неопределяемый уровень РНК ВИЧ в плазме.⁷⁴⁰ Другие ретроспективные исследования также показали лучшие ответы, связанные с более молодым возрастом и более высокими показателями CD4.⁷⁴¹ Метаанализ пришел к выводу, что схема вакцинации с увеличенной дозой улучшает уровень ответа на анти-HBs у ранее не вакцинированных ВИЧ-положительных лиц по сравнению со стандартной вакцинацией.⁷⁴² Однако рандомизированное контролируемое исследование среди ВИЧ-инфицированных взрослых, которые не отреагировали на предыдущую вакцинацию от гепатита В, показало, что схема ревакцинации с двойной дозой не улучшила значительно показатели ответа по сравнению со схемой со стандартной дозой. Тем не менее, двойная доза привела к более сильному и длительному иммунологическому ответу.⁷⁴³ Хотя ответ на вакцинацию связан с количеством CD4,⁷⁴⁴ первичную вакцинацию против гепатита В не следует откладывать у пациентов с низким количеством CD4, которые подвержены риску заражения вирусом гепатита В.⁷³⁸ При наличии вакцин третьего поколения их следует использовать у взрослых ВИЧ-инфицированных лиц, особенно если первичная вакцинация показала недостаточный ответ (см. выше).

Ретроспективные когортные исследования у ЛЖВ показали более высокие показатели ответа на HepBisav-B по сравнению (либо напрямую, либо с историческим контролем) с другими ранее используемыми рекомбинантными вакцинами против гепатита В.^{707–711} Кроме того, недавнее модельное исследование показало, что использование вакцины HepBisav-B у ЛЖВ приводит к более низким затратам и более высоким преимуществам по сравнению с Engerix-B.⁷⁴⁵ У лиц с иммунодепрессивными состояниями реакция на вакцину может варьироваться в зависимости от степени иммунодепрессии, что приводит к непоследовательным результатам в исследованиях, сравнивающих двойную дозу со стандартной дозой. В то время как одно исследование показало численное, но статистически незначимое различие в серологическом ответе между двойной и стандартной дозой у пациентов с аутоиммунными заболеваниями (включая ВЗК), принимающих иммунодепрессанты,⁷⁴⁶ другое исследование предположило более сильный серологический ответ на двойную дозу у пациентов с ВЗК.⁷⁴⁷ Кроме того, показатели ответа на вакцину

низкие даже при двойной дозе.748 HepIisav-B, по-видимому, обеспечивает более высокий уровень ответа у пациентов с ВЗК.714

Пациенты с циррозом, состоянием, связанным с иммунной дисфункцией,⁷⁴⁹ могут получить пользу от двойной дозы вакцины против гепатита В, согласно систематическому обзору 11 исследований с участием 961 пациента, который показал уровень ответа 38% для стандартной дозы и 53% для режимов вакцинации с высокой дозой.⁶⁸⁵ Однако даже после второй серии вакцинации с двойной дозой уровень ответа является субоптимальным.^{750,751} Вакцины третьего поколения могут вызывать лучшие ответы у пациентов с хроническими заболеваниями печени и циррозом (см. выше).⁷¹³

Как следует бороться с неадекватной реакцией на первую схему вакцинации?

Заявление

Уровень серопротекции определяется как уровень анти-НВс > 10 МЕ/л. Однако для групп риска с более высоким риском тяжелых исходов, таких как лица с ослабленным иммунитетом, схема вакцинации считается оптимальной, если уровень анти-НВс составляет > 100 МЕ/л через 1–2 месяца после последней вакцинации.

Это указывает на долгосрочную, возможно пожизненную защиту от гепатита В (сильный консенсус).

Рекомендации

Лица с титрами анти-НВс > 100 МЕ/л через 1–2 месяца после завершения серии вакцинации не требуют дальнейшего наблюдения и повторной вакцинации. Исключение составляют лица с ослабленным иммунитетом, которым следует пройти повторный тест на анти-НВс (и получить повторную вакцинацию, если анти-НВс <100 МЕ/л). Интервалы между тестами на анти-НВс варьируются от ежегодного до 10 лет в зависимости от риска (LoE 2, сильная рекомендация, сильный консенсус).

Для групп риска с титрами анти-НВс от 10 до 100 МЕ/л через 1–2 месяца после завершения серии вакцинации предлагается дополнительная ревакцинационная доза с последующей повторной оценкой титров анти-НВс через 1–2 месяца (LoE 3, слабая рекомендация, сильный консенсус).

Лица с титрами анти-НВс <10 МЕ/л через 1–2 месяца после завершения серии вакцинации необходимо провести ревакцинацию полным курсом вакцинации (возможно, с оптимизированным графиком вакцинации) и снова определить титр анти-НВс через 1–2 месяца. Перед ревакцинацией у этих лиц следует рассмотреть возможность исключения текущей инфекции HBV (НВсAg, анти-НВс) (LoE 1, сильная рекомендация, сильный консенсус).

Оптимальный порог анти-НВс

Вакцинация против гепатита В генерирует нейтрализующие антитела у успешно вакцинированных лиц с титрами анти-НВс > 10 МЕ/л, связанными с защитой от инфекции HBV.⁷⁵² Поэтому этот порог используется в качестве уровня серопротекции в основных исследованиях вакцин (таблица 17). Несмотря на успешную вакцинацию, уровни анти-НВс могут снизиться до <10 МЕ/л в течение 4–10 лет примерно у 10–50% иммунологически здоровых вакцинированных лиц. Тем не менее, предполагается, что эти лица

защищены благодаря прочной иммунологической памяти, которая сохраняется после присутствия анти-НВс.^{354,753–757} Эта стойкая память способствует быстрому иммунному ответу при воздействии HBV, быстро прекращая инфекцию и предотвращая тяжелый гепатит или хроническую инфекцию. Повторная вакцинация лиц, утративших анти-НВс, приводит к заметному повышению антител через 3–7 дней.^{758,759} Такой «анамнестический» иммунный ответ может быть обнаружен даже через 35 лет после базовой иммунизации у более чем 70% всех лиц, у которых антитела снизились до <10 МЕ/л.⁷⁶⁰ Поэтому вакцинированные младенцы или маленькие дети без особых рисков или иммуносупрессии обычно не нуждаются в ревакцинации. Однако, если риск заражения увеличивается позже (например, из-за медицинской профессии), рекомендуется серологическое обследование и ревакцинация.

В отличие от рекомендаций CDC ACIP, группа EASL приняла более консервативный подход, аналогичный немецким рекомендациям,³⁵⁴ и рекомендует пороговое значение титров анти-НВс > 100 МЕ/л для определения ответа, в частности, для тех, кто подвержен более высокому риску тяжелых инфекций, таких как лица с ослабленным иммунитетом. Эта рекомендация основана на нескольких факторах для обеспечения оптимальной эффективности в этой группе. В одном исследовании были задокументированы прорывные инфекции преимущественно со штаммами не-A2 у лиц с титрами анти-НВс от 2 до 96 МЕ/л. Эти инфекции были транзиторными и не привели к тяжелому гепатиту или хроническому.⁷⁶¹ Однако случаи были выявлены у здоровых доноров крови, и прорывных инфекций у уязвимых групп пациентов, таких как лица с хроническими заболеваниями печени или лица с ослабленным иммунитетом, где требуется оценка эффективности после вакцинации, следует избегать, когда это возможно. Кроме того, существует значительная вариабельность результатов теста на анти-НВс, особенно в нижнем диапазоне 0–20 МЕ/л,⁷⁶² и титр анти-НВс может быстро снижаться после вакцинации, что еще раз подтверждает более высокий порог.

Лечение пациентов с низким и нулевым ответом

Группы с высоким риском тяжелых инфекций, у которых не удается достичь титра анти-НВс > 100 МЕ/л через 1–2 месяца после вакцинации, в идеале должны получить дополнительные дозы для достижения этого целевого порога. Для иммунокомпетентных лиц из групп высокого риска с постоянным профессиональным или непрофессиональным воздействием (например, работники здравоохранения, секс-работники) и титрами анти-НВс от 10 до 100 МЕ/л можно рассмотреть дополнительную ревакцинацию для повышения уровня антител. Однако с точки зрения общественного здравоохранения экономическая эффективность рекомендации ревакцинации для здоровых, неиммунокомпрометированных лиц с титрами анти-НВс >10 МЕ/л (но <100 МЕ/л) является более спорной, особенно при отсутствии доказательств, показывающих, что такие ревакцинации предотвращают клиническое заболевание.

Плохо реагирующие или не реагирующие, определяемые как лица с титрами анти-НВс <10 МЕ/л, обычно требуют полной серии ревакцинации. Исследования показывают, что 50–100% не реагирующих достигают сероконверсии после получения до трех дополнительных доз вакцины, вводимых с интервалом в 1–3 месяца.^{763,764} Поэтому не реагирующие должны получить до трех дополнительных стандартных вакцинаций или вакцин третьего поколения, если они доступны, поскольку они продемонстрировали улучшенные показатели ответа в некоторых ретроспективных когортных исследованиях.⁷¹¹ Это согласуется со значительно более высокими показателями ответа, наблюдаемыми при вакцинах третьего поколения в популяциях, которые обычно демонстрируют субоптимальные ответы на вакцины более раннего поколения (см. выше).

Внутрикожная вакцинация использовалась для лиц, не реагирующих на вакцину, но, несмотря на то, что это иммунологически правдоподобно, нет четких доказательств, свидетельствующих о значительно лучшем ответе на вакцину у лиц с ослабленным

иммунитетом.⁷⁶⁵ Если HBsAg и анти-HBc не были протестированы до вакцинации, эти тесты следует провести у лиц, не реагирующих на вакцину против гепатита В, поскольку это также может указывать на наличие хронической инфекции HBV.

Открытые вопросы и будущие направления В этом разделе

излагаются основные открытые вопросы исследований по каждой из предыдущих тем, на которые следует ответить для улучшения лечения инфекции HBV.

Естественное течение и гетерогенность хронической инфекции HBV

Хроническая инфекция HBV крайне неоднородна и не может быть полностью охвачена четырьмя традиционными фазами, описанными в [таблице 4](#).

Для решения этой проблемы в исследованиях были введены такие термины, как «серая зона» и «промежуточная фаза», позволяющие описать группы пациентов, которые не попадают в эти классические категории.

В клинической практике важно поддерживать простую и практичную номенклатуру для хронической инфекции HBV. Однако в клинических исследованиях более точная классификация различных фаз инфекции HBV имеет решающее значение для охвата динамической природы хронической инфекции. Для поддержки этой фазы были специально уточнены, чтобы повысить их актуальность для исследовательских целей.

В [таблице приложения 2](#) представлены 11 отдельных групп пациентов с хронической инфекцией HBV, классифицированных на основе различий в вирусных маркерах, воспалительной активности, стадии заболевания и риска прогрессирования. Эти различия имеют решающее значение для определения групп пациентов в доклинических, трансляционных и клинических исследованиях.

Будущие конференции обществ по конечным точкам могут продолжить уточнение этой классификации и номенклатуры для дальнейшего

повысить их полезность для клинических исследований и клинических испытаний.

Диагностика и лечение в условиях ограниченных ресурсов Отсутствие

доступа к комплексным диагностическим инструментам, таким как ДНК-тестирование HBV, представляет собой значительную проблему для эффективной реализации рекомендаций по лечению гепатита В. Этот диагностический пробел может привести к зависимости от упрощенных подходов, что может поставить под угрозу приоритетность лечения, клинические результаты и более широкие цели ликвидации HBV. Быстрое развитие и широкое внедрение NAT в местах оказания помощи во время пандемии COVID-19 продемонстрировали осуществимость развертывания доступных, точных и масштабируемых диагностических технологий в различных условиях. Этот успех подчеркивает потенциал для принятия аналогичных стратегий для устранения диагностических пробелов в лечении HBV.

Потеря HBsAg как цель лечения Достижение

функционального излечения (потеря HBsAg) остается редким при современных методах лечения. Перспектива эффективного конечного лечения весьма привлекательна, особенно с учетом проблем, связанных со строгим соблюдением, необходимым для длительной терапии NA, особенно для молодых пациентов. Таким образом, существует неудовлетворенная потребность в лечебной терапии. Несколько новых соединений с различными механизмами действия в настоящее время находятся на продвинутой стадии клинической разработки.^{766–768} Параллельно с этим ведется разработка надежных

Биомаркеры для прогнозирования и мониторинга функционального излечения в различных терапиях и клинических условиях имеют решающее значение.

Такие биомаркеры будут способствовать лучшей стратификации пациентов, направлять принятие терапевтических решений и повышать эффективность лечения. Эти инструменты необходимы для совершенствования лечебных стратегий и оптимизации результатов лечения среди различных групп пациентов.

Показания к лечению для всех лиц с положительным результатом на ДНК HBV

Хотя противовирусная терапия обеспечивает значительные преимущества, продолжают споры относительно универсального лечения для всех лиц с положительным результатом на ДНК HBV, особенно тех, у кого низкий уровень риска. Раннее лечение молодых лиц с положительным результатом на HBeAg, с нормальным уровнем АЛТ и без фиброза остается спорным. Потенциальные долгосрочные преимущества, такие как снижение интеграции ДНК HBV и клональной экспансии, должны быть тщательно сбалансированы с проблемами строгого соблюдения и неопределенными клиническими преимуществами. Будущие исследования, особенно те, которые оценивают новые методы лечения, нацеленные на функциональное излечение HBV, должны включать эту группу населения.

Выбор NA

Остаются расхождения относительно предпочтительного NA, такого как ETV против тенофовира, в различных клинических сценариях, включая профилактику НСС, рецидив НСС и лечение декомпенсированного заболевания печени. Кроме того, различная кинетика рецидива HBV после прекращения приема NA между ETV и тенофовиром требует дальнейшего механистического уточнения. Эти различия также могут иметь важное значение, поскольку NA составляют основу новых терапевтических стратегий, направленных на достижение функционального излечения HBV.

Прекращение терапии NA Рекомендации

по прекращению терапии NA до достижения элиминации HBsAg остаются спорными, особенно из-за опасений по поводу клинического рецидива. Прогностические маркеры, такие как HBcAg и РНК HBV, требуют дальнейшей проверки для улучшения стратификации пациентов для безопасного и эффективного прекращения приема NA. Более того, срочно необходима разработка новых биомаркеров, включая иммунные маркеры, для лучшего прогнозирования результатов после прекращения приема NA. Кроме того, необходимо прояснить механизмы, лежащие в основе повышенных показателей потери HBsAg, наблюдаемых после прекращения терапии NA, для руководства будущими стратегиями лечения.

Факторы риска ГЦК

Влияние стеатоза печени на риск ГЦК остается неопределенным и требует дальнейшего механистического исследования. Более того, неясно, эффективно ли противовирусная терапия снижает риск ГЦК при наличии модифицируемых факторов, таких как ожирение, сахарный диабет 2 типа, гипертония и загрязнение воздуха. Кроме того, необходимы дальнейшие исследования для изучения эффектов старения и иммуностарения у лиц с инфекцией HBV.

Улучшение наблюдения за ГЦК

Текущие стратегии наблюдения за ГЦК в первую очередь полагаются на визуализацию и уровни АФП, которые имеют ограничения по чувствительности, специфичности и применимости к различным группам пациентов и

Стадии заболевания. Существует острая необходимость в более надежных биомаркерах, охватывающих вирусные, генетические, эпигенетические и иммунологические факторы, для улучшения прогнозирования риска ГЦК, улучшения стратификации риска и руководства терапевтическими решениями в различных клинических условиях. В дополнение к разработке биомаркеров, ожидается, что передовые методы визуализации, такие как радиомика и модели на основе искусственного интеллекта, улучшат прогнозирование ГЦК, оптимизируют стратегии наблюдения и интегрируются в электронные системы медицинских карт для автоматизированных протоколов скрининга на основе риска.769–772

Гепатит дельта

Несколько нерешенных вопросов остаются в лечении хронической инфекции HDV, требующие дальнейших исследований и долгосрочных клинических данных. Влияние булевертида на цирротические осложнения и заболеваемость ГЦК все еще неясно, поскольку большинство исследований были сосредоточены на вирусной супрессии и биохимических реакциях, а не на клинических результатах. Кроме того, долгосрочная эффективность и безопасность булевертида, а также оптимальная продолжительность лечения и критерии прекращения терапии остаются неопределенными. Роль NA в коинфекции HDV также обсуждается, особенно у пациентов без активной репликации HBV, для которых клиническая польза не определена.

Классификация риска реактивации вируса гепатита В

Определение точного риска реактивации для новых или менее изученных иммуносупрессивных и биологических терапий остается постоянной проблемой, что приводит к изменчивости в оценке риска и стратегиях профилактики. Создание всеобъемлющих, реальных регистров имеет решающее значение для устранения этих пробелов.

Профилактика рецидива HBV после трансплантации печени Необходимо

дополнительно определить роль долгосрочного применения HBIG в дополнение к NA для профилактики рецидива HBV после трансплантации печени в определенных ситуациях, например, при коинфекции HBV/HDV и у пациентов с ГЦК до трансплантации.

Влияние сопутствующей терапии и диетических факторов Хотя в

настоящем руководстве содержатся всеобъемлющие рекомендации по лечению инфекции ВГВ, одной из недостаточно изученных областей является роль часто используемых сопутствующих препаратов в лечении ВГВ.

Новые данные ретроспективных исследований показывают, что широко назначаемые лекарства, такие как статины,773 ингибиторы SGLT2,774 ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II,775 и аспириин776,777 могут оказывать благоприятное воздействие на пациентов с HBV, включая снижение риска HCC. Однако эти потенциальные преимущества еще не были включены в это руководство.

Аналогичным образом, диетические факторы, особенно потребление кофе, были связаны с преимуществами для печени, включая защитные эффекты против фиброза печени и ГЦК.778 Несмотря на это, роль питания в лечении HBV не была систематически оценена, и его клиническая значимость остается открытой областью для будущих исследований, особенно посредством рандомизированных контролируемых испытаний. Интеграция этих знаний в будущие обновления руководств может помочь оптимизировать уход за больными HBV, гарантируя, что пациенты получат пользу от стратегий лечения, основанных на фактических данных, избегая при этом ненужных ограничений из-за неправильных представлений о токсичности для печени.

Приложение 1. Соглашение раунда Дельфи по рекомендациям настоящих клинических руководств.

Рекомендация/заявление	Консенсус
Для первичного скрининга инфекции HBV следует определить HBSAg и анти-HBs (настоятельная рекомендация). *Рекомендация не включать анти-HBs в первоначальный скрининг не получила всеобщего одобрения, поскольку некоторые члены экспертной группы Delphi выступали за включение тестирования на анти-HBs в процесс скрининга.	94%
Скрининг на ВГВ следует проводить у лиц (настоятельная рекомендация): с повышенным уровнем печеночных ферментов и/или клиническими признаками заболевания печени с циррозом/фиброзом печени с раком печени (ГЦК или рак желчных путей) с внепеченочными проявлениями, возможно, связанными с ВГВ с терминальной стадией заболевания почек проходящих гемодиализ с ВИЧ-инфекцией с инфекцией ВГС, которая рассматривается или проходит иммуносупрессивную/иммуномодулирующую терапию или химиотерапию с врожденным иммунодефицитом, рассматриваемым для трансплантации стволовых клеток/костного мозга или органов, и реципиентов таких трансплантатов с повышенным риском воздействия ВГВ В лица из регионов со средней и высокой распространенностью HBSAg В члены семьи или домохозяйства лиц, инфицированных ВГВ В половые партнеры лиц, инфицированных ВГВ В лица , находящиеся в учреждениях по уходу/исправительных учреждениях В лица, имеющие нескольких половых партнеров В лица, которые обращаются за обследованием или лечением заболеваний, передающихся половым путем В лица , имеющие немедицинский контакт с жидкостями организма В активные и бывшие потребители инъекционных наркотиков	98%
Скрининг на вирус гепатита В (HBSAg [анти-HBs не требуется]) следует проводить для предотвращения передачи вируса (настоятельная рекомендация): Доноры крови, тканей, спермы и органов Работники здравоохранения Беременные женщины	98%

(продолжение на следующей странице)

(продолжение)

Рекомендация/заявление	Консенсус
Учитывая важность ранней диагностики инфекции HBV (профилактика передачи, наличие безопасных и эффективных мер лечения), EASL выступает за проведение скрининга среди населения за пределами групп риска для выявления неизвестных случаев, особенно в странах со средней и высокой эндемичностью.	98%
У лиц с положительным результатом теста на HBsAg следует рассмотреть возможность проведения серологической и вирусологической диагностики, представленной в таблице 5 (настоятельная рекомендация).	95%
Базовую оценку заболевания печени следует проводить у всех HBsAg-положительных лиц (настоятельная рекомендация).	100%
УЗИ брюшной полости следует проводить при постановке диагноза всем лицам с положительным результатом теста на HBsAg (настоятельная рекомендация).	98%
Для оценки фиброза печени и стадии заболевания печени у всех HBsAg-положительных лиц следует использовать неинвазивные методы (настоятельная рекомендация).	100%
Биопсия печени может быть проведена в случае диагностической неопределенности, противоречивых результатов неинвазивных тестов или наличия сопутствующих заболеваний печени (слабая рекомендация).	100%
Для лиц с впервые диагностированной хронической инфекцией HBV мониторинг (АЛТ и ДНК HBV) следует проводить каждые 3–6 месяцев в течение первого года после постановки диагноза или до начала лечения. После этой начальной фазы частоту мониторинга следует скорректировать до каждые 6–12 месяцев в зависимости от фазы заболевания (настоятельная рекомендация).	95%
Уровень HBsAg следует определять каждые 12 месяцев. Если количественное определение HBsAg невозможно, минимальным требованием является качественный тест на HBsAg (настоятельная рекомендация).	100%
Тестирование на HBeAg и анти-HBe следует проводить у лиц с положительным результатом на HBeAg каждые 12 месяцев или при значительном изменении уровня АЛТ или уровня ДНК HBV (настоятельная рекомендация).	98%
Для оценки прогрессирования фиброза печени следует использовать неинвазивные методы. Частота и интервалы должны быть индивидуализированы на основе таких факторов, как фаза заболевания и наличие сопутствующих заболеваний (сильная рекомендация).	90%
Клинической целью лечения хронической инфекции HBV является снижение заболеваемости (цирроза, печеночной декомпенсации, печеночной недостаточности, ГЦК) и улучшение выживаемости.	100%
Поскольку такие клинические конечные точки, как цирроз, терминальная стадия заболевания печени и ГЦК, проявляются в течение более длительного периода времени, суррогатные маркеры играют важную роль в определении успешности лечения: Основной целью противовирусной терапии является стойкое подавление ДНК HBV (предпочтительно неопределяемого уровня ДНК HBV). Конечной целью терапии является устранение HBsAg. Нормализация АЛТ является дополнительной конечной точкой.	
Дополнительные цели противовирусной терапии: Подтвержденная потеря HBeAg и сероконверсия в антитела к HBe (для пациентов с положительным результатом на HBeAg) в сочетании с уровнем ДНК HBV <2000 МЕ/мл могут служить промежуточной конечной точкой лечения. Улучшение фиброза печени Улучшение внепеченочных проявлений, связанных с вирусом гепатита В Улучшение качества жизни, связанного со здоровьем, и результатов, сообщаемых пациентами Предотвращение передачи вируса гепатита В Предотвращение реактивации вируса гепатита В и/или гепатита	
В принципе, все HBsAg-положительные лица с определяемой ДНК HBV являются кандидатами на противовирусную терапию. Показания к лечению в первую очередь основаны на уровнях ДНК HBV и АЛТ, стадии фиброза и риске прогрессирования заболевания печени и ГЦК.	95%
Пациентам с HBeAg-положительным или HBeAg-отрицательным хроническим гепатитом В, уровнем ДНК HBV > 2000 МЕ/мл и повышенным уровнем АЛТ (>ВГН) и/или значительным фиброзом следует получать противовирусную терапию (LoE 1, настоятельная рекомендация).	98%
Пациентов с циррозом следует лечить, если ДНК HBV обнаруживается, независимо от уровня вирусемии и сывороточной АЛТ (LoE 3, настоятельная рекомендация).	100%
Пациенты с прогрессирующим заболеванием печени (соответствующим показателю фиброза по шкале Metavir > F3 при гистологическом исследовании печени или определяемым с помощью LSM > 8 кПа) могут проходить лечение, если обнаруживается ДНК HBV, независимо от уровня вирусемии и сывороточной АЛТ (LoE 5, слабая рекомендация).	96%
Пациенты с постоянно низким уровнем ДНК HBV (<2000 МЕ/мл) и постоянно повышенным уровнем АЛТ (>ULN) могут лечиться. Однако следует учитывать, что могут быть задействованы и другие заболевания печени (LoE 5, слабая рекомендация).	93%
Лицам с HBeAg-положительным или HBeAg-отрицательным хроническим вирусным гепатитом В требуется индивидуальная оценка для определения соответствующих показаний к лечению (подробности см. в следующих двух рекомендациях).	98%
У молодых людей (младше 30 лет) с хронической инфекцией вирусного гепатита В, положительным по HBeAg, постоянно нормальным уровнем АЛТ, отсутствием значительного фиброза печени, семейным анамнезом ГЦК и отсутствием иммунодепрессивного состояния текущие клинические данные не поддерживают немедленное противовирусное лечение. Однако потенциальные преимущества ранней терапии, такие как снижение интеграции ДНК HBV и клональной экспансии, следует сопоставлять с необходимостью строгого соблюдения длительного ежедневного лечения и трудностью достижения быстрого и полного подавления вирусной нагрузки у пациентов с высокой вирусной нагрузкой.	94%
Лица с хронической инфекцией, положительной на HBeAg, и повышенным риском ГЦК должны проходить лечение (LoE 3, настоятельная рекомендация).	98%
Лица с хронической инфекцией, положительной на HBeAg, и внепеченочными проявлениями, связанными с HBV, должны проходить лечение (LoE 4, настоятельная рекомендация).	100%
Лица с хронической инфекцией, положительной на HBeAg, которым планируется иммуносупрессивная терапия или у которых ослаблен иммунитет, должны получать противовирусное лечение для профилактики гепатита (LoE 2, настоятельная рекомендация).	100%
Отдельные лица с хронической инфекцией, положительной на HBeAg, могут проходить лечение для предотвращения передачи вируса гепатита В (LoE 3, слабая рекомендация).	95%
Беременным женщинам с ДНК HBV > 200 000 МЕ/мл следует назначать противовирусную терапию для предотвращения передачи вируса от матери ребенку (конкретные рекомендации см. в разделе «Каковы рекомендации по лечению беременных женщин с положительным результатом теста на HBsAg?») (LoE 1, настоятельная рекомендация).	96%
Пациенты с хронической инфекцией, отрицательной по HBeAg (персистирующая ДНК HBV <2000 МЕ/мл, постоянно нормальная активность АЛТ, отсутствие признаков фиброза печени), имеют низкий риск прогрессирования заболевания и передачи инфекции и обычно не нуждаются в немедленном противовирусном лечении.	98%
Лица с HBeAg-отрицательной хронической инфекцией и высоким риском ГЦК должны проходить лечение (LoE 4, настоятельная рекомендация) Лица с HBeAg-	98%
отрицательной хронической инфекцией и внепеченочными проявлениями, связанными с HBV, должны проходить лечение (LoE 4, настоятельная рекомендация)	98%
Лица с хронической инфекцией HBeAg-отрицательного характера, которым планируется иммуносупрессивная терапия или у которых ослаблен иммунитет, должны получать противовирусную терапию для предотвращения реактивации HBV/гепатита (LoE 2, настоятельная рекомендация)	100%

(продолжение на следующей странице)

(продолжение)

Рекомендация/заявление	Консенсус
Отдельные лица с хронической инфекцией HBeAg-отрицательного характера могут проходить лечение для предотвращения передачи вируса гепатита В (LoE 4, слабая рекомендация).	90%
*Рекомендация не достигла полного консенсуса, поскольку некоторые члены комиссии утверждали, что хроническая HBeAg-отрицательная инфекция обычно связана с очень низким уровнем ДНК HBV, что приводит к минимальному риску передачи, который может не оправдывать рутинное противовирусное лечение. Однако эта рекомендация остается актуальной для лиц, выполняющих процедуры, сопряженные с риском заражения, чтобы еще больше снизить потенциальный риск передачи инфекции.	
Для лечения хронической инфекции HBV рекомендуются два различных варианта терапии: NA или PEG-IFNa.	98%
При выборе между NA и PEG-IFNa в качестве терапии первой линии следует всесторонне учитывать отличительные особенности каждого варианта лечения (таблица 10) и индивидуальные предпочтения пациента (LoE 1, настоятельная рекомендация).	98%
В качестве терапии NA первой линии следует использовать ETV, TDF или TAF. При выборе между ETV, TDF и TAF следует учитывать сопутствующие заболевания (особенно почечную недостаточность и снижение плотности костной ткани) и сопутствующие обстоятельства (например, женщины детородного возраста, беременность, возраст), а также предыдущие терапии (LoE 1, сильная рекомендация).	98%
Определение уровня ДНК HBV и АЛТ следует проводить каждые 3–6 месяцев до достижения вирусологического ответа (см. определение ответа на лечение).	100%
После этого интервал мониторинга можно увеличить до 6–12 месяцев для терапии ETV или тенофовиром (TDF или TAF) (LoE 2, сильная рекомендация).	
Статус HBSAg следует проверять каждые 12 месяцев. В идеале следует проводить количественное определение HBSAg (LoE 3, настоятельная рекомендация).	98%
Рекомендуется проводить тестирование HBeAg и анти-HBe у HBeAg-положительных пациентов каждые 12 месяцев (LoE 2, слабая рекомендация).	94%
Функцию почек следует оценить до начала лечения и регулярно контролировать во время лечения для корректировки дозы NA (LoE 1, настоятельная рекомендация).	98%
Лечение TDF следует переключить на другой NA (ETV или TAF) при снижении скорости клубочковой фильтрации, при возникновении тубулопатии и в случае гипофосфатемии или остеопороза. При выборе NA следует учитывать предыдущие терапии и резистентность (LoE 1, сильная рекомендация).	96%
Неинвазивную оценку фиброза следует проводить каждые 12–24 месяца (LoE 3, настоятельная рекомендация).	90%
В случае частичного вирусологического ответа или отсутствия вирусологического ответа следует в первую очередь оценить приверженность пациента лечению (LoE 1, настоятельная рекомендация).	100%
Тест на варианты вируса гепатита В, связанные с резистентностью к NA, может быть проведен, если подтверждена приверженность лечению (LoE 2, слабая рекомендация).	98%
В случае частичного вирусологического ответа, вирусологического отсутствия ответа или вирусологической резистентности рекомендуются следующие корректировки лечения (LoE 1-2, настоятельная рекомендация): Перейдите на тенофовир (TDF или TAF), если ранее использовался аналог нуклеозида (LoE 1). Перейдите на ETV или тенофовир (TDF или TAF), если ранее использовался адефовир (LoE 1). Перейдите на ETV или добавьте его, если ранее использовался тенофовир (TDF или TAF) (LoE 2).	98%
В случае постоянного низкого уровня ДНК HBV (<2000 МЕ/мл) или всплесков во время лечения тенофовиром (TDF или TAF) или ETV лечение не требует немедленной корректировки при отсутствии выраженного фиброза печени и при исключении резистентности. Следует рассмотреть возможные объяснения, такие как плохое соблюдение режима лечения или снижение абсорбции в кишечнике (LoE 4, слабая рекомендация).	100%
У пациентов с циррозом печени целью является достижение неопределяемого уровня ДНК HBV в идеале после 12 месяцев лечения. Если этого не удается достичь, следует рассмотреть вопрос о корректировке лечения (LoE 3, настоятельная рекомендация).	98%
Противовирусную терапию NA следует прекращать только после консультации с врачом, имеющим опыт лечения гепатита В, и если гарантирован тщательный мониторинг. Следует учитывать уровни HBSAg, статус HBeAg, сопутствующие заболевания, длительность подавления ДНК HBV, стадию фиброза печени, а также понимание и предпочтения пациента (LoE 2, настоятельная рекомендация).	100%
Противовирусную терапию NA следует прекратить после подтвержденной элиминации HBSAg с сероконверсией анти-HBs или без нее при отсутствии сопутствующих факторов риска (LoE 2, настоятельная рекомендация).	93%
При рассмотрении вопроса о прекращении приема NA у HBSAg-положительных пациентов следует использовать уровни HBSAg для отбора пациентов (LoE 2, сильная рекомендация). У	96%
HBeAg-положительных пациентов без прогрессирующего заболевания печени противовирусную терапию NA можно прекратить через 12 месяцев после подтвержденной сероконверсии HBeAg/анти-HBe и неопределяемого ДНК HBV, если гарантируется тщательное наблюдение после окончания терапии (LoE 2, слабая рекомендация). *Учитывая более	87%
высокий риск клинического рецидива после прекращения терапии NA у изначально HBeAg-положительных пациентов, рекомендация не достигла прочного консенсуса. Некоторые члены комиссии высказались против прекращения терапии до исчезновения HBSAg.	
У отдельных пациентов с отрицательным результатом теста на HBeAg и без прогрессирующего заболевания печени терапию NA можно прекратить до исчезновения HBSAg, если ДНК HBV не определяется в течение как минимум 3–4 лет, уровень HBSAg низкий и гарантируется тщательное наблюдение после окончания терапии (LoE 1–2, слабая рекомендация)	89%
*Хотя доказательства эффективности и безопасности прекращения терапии NA у отдельных пациентов сильны (уровень доказательности 1 из немецкого проспективного исследования STOP-NUC), рекомендация не достигла прочного консенсуса. Остаются опасения относительно потенциального риска обострений, если прекращение лечения будет реализовано широко в общей клинической практике, а не в специализированных экспертных учреждениях. В дополнение к уровню HBSAg, уровень HScAg и РНК HBV можно использовать для дальнейшего улучшения стратификации пациентов перед прекращением терапии (LoE 3, слабая рекомендация)	78%
*Хотя доказательства, подтверждающие использование HScAg и РНК HBV, остаются ограниченными, мы выбрали слабую рекомендацию, признавая важность улучшения стратификации пациентов для подхода к прекращению приема NA. Однако эта рекомендация не получила прочного консенсуса среди членов комиссии.	
Для принятия решения о начале лечения PEG-IFNa следует использовать прогностические факторы. Кроме того, следует учитывать побочные эффекты, связанные с PEG-IFNa, а также учитывать предпочтения пациента в отношении лечения для поддержки процесса принятия решения (LoE 2, сильная рекомендация).	100%
PEG-IFNa следует вводить один раз в неделю, обычно в течение 48 недель. Доза PEG-IFNa-2a должна составлять 180 Iг еженедельно (подкожно) (LoE 1, сильная рекомендация).	100%
Правила прекращения лечения следует рассматривать на основе количественных определений ДНК HBV и HBSAg на 12-й и 24-й неделе лечения (LoE 2, настоятельная рекомендация).	96%

(продолжение на следующей странице)

(продолжение)

Рекомендация/заявление	Консенсус
Комбинированная терапия de novo с PEG-IFNa и NAs в целом не может быть рекомендована. PEG-IFNa в качестве дополнительной терапии может рассматриваться у отдельных HBeAg-отрицательных пациентов, проходящих терапию NA с низким уровнем HbSAg (LoE 2, слабая рекомендация).	84%
*Хотя данные о дополнительной терапии PEG-IFNa ограничены, мы приняли решение в пользу слабой рекомендации, чтобы сохранить эту возможность для отдельных пациентов в опытных центрах. Как и ожидалось, сильного консенсуса достигнуто не было. Во время и после терапии PEG-IFNa следует проводить регулярные анализы крови, связанные с безопасностью, и отслеживать побочные реакции (LoE 1, сильная рекомендация).	100%
Рекомендуется включение пациентов с риском ГЦК в программы наблюдения. Сила этой рекомендации для наблюдения за ГЦК основана на индивидуальном уровне риска (LoE 2, сильная рекомендация).	100%
Индивидуальную оценку риска можно улучшить, применив показатели риска ГЦК (LoE 2, слабая рекомендация).	95%
Наблюдение за ГЦК должно включать ультразвуковое исследование брюшной полости, проводимое каждые 6 месяцев опытным специалистом во всех группах риска (LoE 2, настоятельная рекомендация).	100%
Наблюдение за ГЦК следует продолжать у пациентов из группы риска независимо от эффективности противовирусной терапии или исчезновения HbSAg (LoE 2, настоятельная рекомендация).	98%
Если УЗИ брюшной полости не может предоставить надежную информацию, следует использовать другие методы визуализации (КТ с контрастным усилением, МРТ) (LoE 3, настоятельная рекомендация).	100%
Биомаркеры опухоли (например, алфа-фетопротеин [АФП]) можно использовать в дополнение к визуализации для наблюдения за ГЦК (LoE 2 (для АФП), слабая рекомендация).	91%
*Некоторые участники дискуссии, включая представителей пациентов, выступили за повышение рекомендации по использованию таких биомаркеров, как АФП, до сильной рекомендации. Это подчеркивает критическую неудовлетворенную потребность в более эффективных биомаркерах для улучшения прогнозирования риска ГЦК.	
Учитывая высокую скорость спонтанного очищения от HbSAg во время острой инфекции HBV у взрослых, противовирусное лечение в этой клинической ситуации не требуется, если только не нарушена синтетическая функция печени. Пациентов	100%
с острым гепатитом В и нарушенной синтетической функцией печени следует лечить с помощью АН и вести их в сотрудничестве с трансплантационным центром (LoE 2, настоятельная рекомендация).	100%
У беременных женщин, получающих противовирусную терапию, тенофовир (TDF, TAF) следует продолжать, а этевир или адефовир следует заменить на тенофовир (TDF, TAF). Лечение PEG-IFNa следует прекратить и заменить на тенофовир (TDF, TAF) (LoE 2, сильная рекомендация).	100%
Нелеченные беременные женщины должны получать противовирусную терапию во время беременности в следующих случаях (LoE 1, настоятельная рекомендация): Хронический гепатит, в соответствии с рекомендациями для небеременных женщин.	96%
Уровень ДНК ВГВ > 200 000 МЕ/мл для предотвращения передачи ВГВ от матери ребенку. Положительный результат теста на HBeAg независимо от уровня ДНК HBV в регионах, где тестирование на ДНК HBV недоступно, для предотвращения передачи вируса от матери ребенку.	
Лечение для предотвращения передачи вируса от матери ребенку в идеале следует начинать до последнего триместра беременности. Тенофовир (TDF, TAF) следует использовать во время беременности (LoE 2, настоятельная рекомендация).	98%
Противовирусную профилактику у матери с использованием тенофовира можно продолжать в течение длительного времени после родов для поддержания подавления вирусной нагрузки (LoE 2, слабая рекомендация).	95%
Во время противовирусной профилактики матери тенофовиром новорожденного можно кормить грудью (LoE 4, слабая рекомендация).	100%
Пациентов с положительным результатом теста на HbSAg и декомпенсированным циррозом или острой хронической печеночной недостаточностью следует лечить этвом или тенофовиром (TDF, TAF) независимо от уровня ДНК HBV. PEG-IFNa не следует применять у пациентов с декомпенсированным циррозом или ACLF (LoE 1, настоятельная рекомендация).	100%
Пациентов с ГЦК и положительным результатом теста на HbSAg следует лечить с помощью АН независимо от уровня ДНК HBV (LoE 2, настоятельная рекомендация).	100%
TDF предлагается в качестве предпочтительного АН для третичной профилактики после радикального лечения (например, хирургического вмешательства или локоабляционной терапии) ГЦК (LoE 2, слабая рекомендация).	96%
Лица, инфицированные HbSAg и живущие с ВИЧ, должны получать лечение от вируса гепатита В независимо от уровня АЛТ или ДНК вируса гепатита В (LoE 2, настоятельная рекомендация).	98%
Терапия HBV должна проводиться как часть антиретровирусной терапии ВИЧ. У HbSAg-положительных лиц, живущих с ВИЧ, антиретровирусная терапия должна содержать тенофовир (TDF или TAF) (LoE 1, сильная рекомендация).	100%
Мониторинг и корректировку лечения следует проводить в соответствии с рекомендациями для пациентов с моноинфекцией HBV, принимая во внимание коинфекцию ВИЧ (LoE 5, настоятельная рекомендация).	100%
Антиретровирусную терапию, содержащую анти-HbV, не следует прекращать при коинфекции HBV/ВИЧ из-за риска рецидива HBV и биохимического рецидива (LoE 2, настоятельная рекомендация).	100%
Пациенты с декомпенсированным заболеванием печени могут лечиться монотерапией булевертидом в зависимости от индивидуальной оценки риска и пользы. Если декомпенсация происходит во время терапии монотерапией булевертидом, терапию можно продолжить (LoE 4, слабая рекомендация).	95%
Показания к лечению HBV в целом такие же, как и при хронической моноинфекции HBV. Однако в контексте терапии против HCV следует учитывать дополнительные факторы.	100%
Пациентов с хронической инфекцией ВГС и положительным результатом теста на HbSAg следует лечить противовирусными препаратами прямого действия, специфичными для ВГС (LoE 2, настоятельная рекомендация).	100%
Всем пациентам с циррозом печени, имеющим положительный результат теста на HbSAg (даже если ДНК HBV не определяется), следует проводить терапию NA во время противовирусной терапии прямого действия против HCV для предотвращения реактивации HBV (LoE 2, настоятельная рекомендация).	100%
Профилактическое лечение NA для предотвращения реактивации во время лечения противовирусными препаратами прямого действия против вируса гепатита С может быть назначено пациентам, не имеющим показаний для лечения хронической моноинфекции вируса гепатита В (например, ДНК вируса гепатита В <2000 МЕ/мл, нормальный уровень АЛТ и отсутствие выраженного фиброза/цирроза) (LoE 2, слабая рекомендация).	95%
Противовирусные препараты, одобренные для детей и подростков, включают:	98%
IFNa-2b: одобрен FDA и EMA для детей в возрасте от 1 года и старше.	
PEG-IFNa-2a: одобрен для детей в возрасте от 3 лет и старше.	
Ламивудин: одобрен для детей в возрасте от 3 лет и старше.	
Энтекавир: одобрен для детей в возрасте от 2 лет и старше.	
Тенофовира дигидрофосфат: одобрен EMA для детей в возрасте от 2 лет и старше, а также FDA для детей в возрасте от 12 лет и старше.	
Тенофовира алафенамид: одобрен EMA для детей в возрасте 12 лет и старше или детей весом более 35 кг, независимо от возраста.	

(продолжение на следующей странице)

(продолжение)

Рекомендация/заявление	Консенсус
Оценка риска реактивации HBV и показания к профилактике основаны на маркерах HBV (HBsAg, анти-HBc и статус ДНК HBV), запланированном иммуносупрессивном режиме и основном заболевании, требующем иммуносупрессии (таблица 14). Таким образом, статус антител HBsAg и анти-HBc следует оценить до начала иммуносупрессивной терапии. HBsAg-положительные лица, начинающие иммуносупрессивную терапию, должны пройти ту же клиническую оценку, которая рекомендуется для всех HBsAg-положительных лиц. HBsAg-отрицательные и анти-HBc-положительные лица должны пройти тестирование на ДНК HBV до начала иммуносупрессивной терапии (LoE 1, настоятельная рекомендация).	98%
Лица с положительным результатом на HBsAg и высоким и умеренным риском реактивации должны получать профилактическую противовирусную терапию с использованием NA (LoE 1, настоятельная рекомендация).	100%
HBsAg-положительные лица с низким риском реактивации не нуждаются в лечении, если мониторинг ДНК HBV проводится не реже одного раза в 3 месяца. Если есть сомнения относительно осуществимости мониторинга ДНК HBV, следует начать профилактическую терапию NA (LoE 2, настоятельная рекомендация).	98%
Пациентов с отрицательным результатом теста на HBsAg, положительным результатом теста на анти-HBc и положительным результатом теста на ДНК HBV следует лечить так же, как и пациентов с положительным результатом теста на HBsAg (LoE 2, настоятельная рекомендация).	100%
Лица с отрицательным результатом теста на HBsAg, положительным результатом теста на анти-HBc и отрицательным результатом теста на ДНК HBV должны получать профилактическую терапию NA, если планируется иммуносупрессивная терапия, связанная с высоким риском реактивации HBV (LoE 2, настоятельная рекомендация).	98%
HBsAg-отрицательные, анти-HBc-положительные, HBV DNA-отрицательные лица, которые будут получать иммуносупрессивную терапию с умеренным или низким риском реактивации, не нуждаются в лечении и должны тщательно контролироваться (HBsAg и/или HBV DNA каждые 3 месяца). Если есть сомнения относительно осуществимости мониторинга HBV, следует начать профилактическую терапию NA (LoE 3, настоятельная рекомендация).	93%
Для профилактики реактивации HBV следует использовать ETV или тенофовир (TAF или TDF). Продолжительность профилактики NA не определена. Терапию NA следует проводить в течение как минимум 6-12 месяцев после завершения иммуносупрессивной терапии. В условиях высокого риска, например, при терапии, исходящей В-клетки, ее следует продолжать в течение как минимум 18 месяцев после завершения иммуносупрессивной терапии. В идеале прекращение приема NA должно соответствовать установленным критериям отмены NA, особенно если ДНК HBV была положительной до начала терапии NA (LoE 3, сильная рекомендация).	96%
Пациенты с инфекцией HBV, которым проводится трансплантация печени, должны получать профилактику для предотвращения рецидива HBV. Стандартная рекомендуемая профилактическая терапия — это комбинация NA (ETV, TDF или TAF) и иммуноглобулина гепатита В. Иммуноглобулин гепатита В следует вводить во время агепатической фазы трансплантации печени, а дозировку иммуноглобулина гепатита В после трансплантации печени следует корректировать в соответствии с концентрацией анти-HBs (LoE 1, настоятельная рекомендация).	96%
Прием иммуноглобулина против гепатита В можно прекратить после трансплантации печени при условии соблюдения терапии NA с высоким генетическим барьером и низкого риска рецидива вирусного гепатита В у пациентов (LoE 2, слабая рекомендация).	96%
Профилактику гепатита В без иммуноглобулина можно рассматривать после трансплантации печени при условии хорошего соблюдения режима приема АН и низкого риска рецидива вирусного гепатита В у пациентов (LoE 2, слабая рекомендация).	100%
В случае сероверсии HBsAg после трансплантации печени терапию иммуноглобулином против гепатита В следует прекратить, а противовирусную терапию NA следует продолжить (LoE 4, настоятельная рекомендация). Трансплантация печени от HBsAg-отрицательного/анти-HBc-положительного донора:	100%
Если реципиент HBsAg-отрицательный/анти-HBc-отрицательный/анти-HBs-отрицательный, следует назначить долгосрочную профилактику NA. Комбинированная профилактика с иммуноглобулином гепатита В + NA не рекомендуется (LoE 2, настоятельная рекомендация).	98%
Если реципиент HBsAg-отрицательный/анти-HBc-отрицательный, но анти-HBs-положительный, риск реактивации HBV ниже, чем у анти-HBs-отрицательных реципиентов. Тем не менее, профилактика с помощью NA также рекомендуется (LoE 2, сильная рекомендация).	100%
Если реципиент HBsAg-отрицателен, анти-HBc-положителен и анти-HBs-положителен, риск реактивации HBV особенно низок. Профилактика NA не требуется, но следует проводить тщательный мониторинг ДНК HBV и HBsAg. Если есть опасения относительно осуществимости мониторинга HBV, следует начать профилактическую терапию NA. Если происходит позитивность ДНК HBV и/или HBsAg, следует немедленно начать терапию NA с NA (LoE 3, настоятельная рекомендация).	98%
При выявлении ДНК HBV и/или HBsAg следует немедленно начать противовирусную терапию с использованием NA (LoE 2, настоятельная рекомендация).	100%
Трансплантация других органов (например, почек, сердца, легких, поджелудочной железы или трансплантация стволовых клеток) от HBsAg-отрицательного/анти-HBc-положительного донора: Профилактика с помощью иммуноглобулина гепатита В и/или NA обычно не рекомендуется независимо от статуса анти-HBs реципиента трансплантата из-за общего низкого риска заражения HBV. Следует проводить мониторинг ДНК HBV и HBsAg. Если ДНК HBV и/или HBsAg становятся обнаруживаемыми, следует немедленно начать противовирусную терапию с помощью NA (LoE 2, настоятельная рекомендация).	95%
Все пациенты, которым пересаживают печень от донора с положительным результатом на HBsAg, должны получать высокоактивные NA (ETV, TDF, TAF) (LoE 2, настоятельная рекомендация).	100%
Пациентам с хроническим гепатитом дельта не следует проводить трансплантацию печени от донора, положительного по HBsAg (LoE 4, настоятельная рекомендация).	100%
В случае трансплантации других органов (например, почек, сердца, легких, поджелудочной железы или стволовых клеток) от HBsAg-положительного донора показана профилактика иммуноглобулином гепатита В плюс мощным NA. В случае трансплантации стволовых клеток или живого донорства солидного органа от HBsAg-положительного донора донор также должен пройти лечение высокоэффективным NA как можно раньше до трансплантации (LoE 4, настоятельная рекомендация).	100%
Несколько рекомбинантных вакцин против гепатита В доступны во всем мире и используются в различных программах иммунизации против инфекции HBV. Выбор вакцины может зависеть от таких факторов, как доступность, стоимость, схема дозирования, эффективность и рекомендации местных органов здравоохранения.	100%
Универсальную вакцинацию против гепатита В всех младенцев, детей и подростков рекомендуется проводить как можно раньше, желательно до наступления половой зрелости (LoE 1, настоятельная рекомендация).	100%
Новорожденные от матерей с положительным статусом HBsAg или матерей с неизвестным статусом HBsAg должны быть вакцинированы против гепатита В как можно раньше после рождения, в идеале в течение 12 часов, в сочетании с пассивной иммунизацией с использованием иммуноглобулина против гепатита В для максимальной защиты от передачи вируса гепатита В (LoE 1, настоятельная рекомендация).	93%
*Рекомендация по вакцинации дозой при рождении не достигла прочного консенсуса, и никаких конкретных комментариев относительно комбинированной активной и пассивной вакцинации дозой при рождении не было предоставлено членами комиссии Delphi. Однако в одном комментарии подчеркивалась важность введения первой дозы вакцины против гепатита В всем новорожденным в течение первых 24 часов после рождения, независимо от статуса матери по HBsAg, в соответствии с рекомендациями ВОЗ (www.who.int). Эта рекомендация особенно важна в регионах с высокой распространенностью HBsAg и где не проводится плановый скрининг HBsAg во время беременности, поскольку он служит ключевой стратегией профилактики передачи HBV.	

(продолжение на следующей странице)

(продолжение)

Рекомендация/заявление	Консенсус
Следующие группы риска должны быть вакцинированы против инфекции HBV (LoE 1, настоятельная рекомендация): лица, у которых ожидается тяжелое течение гепатита В из-за существующего или ожидаемого иммунодефицита, иммуносупрессии или хронических заболеваний, таких как хроническое заболевание печени или почек. лица с повышенным риском непрофессионального воздействия, например, контакт с лицами, положительными на HBsAg (партнеры и члены семей лиц, живущих с хронической инфекцией HBV), высокорискованное сексуальное поведение, лица, обращающиеся за оценкой для лечения инфекций, передающихся половым путем, лица, употребляющие инъекционные наркотики, заключенные и пациенты психиатрических учреждений.	98%
лица с повышенным риском профессионального воздействия, включая стажеров в области здравоохранения, интернов, студентов, волонтеров, лабораторный и уборочный персонал в учреждениях здравоохранения, фельдшеров, сотрудников служб экстренного реагирования, полицейских, пожарных, солдат и персонал в учреждениях с высокой распространенностью хронической инфекции HBV.	
Кроме того, вакцинация против гепатита В рекомендуется (LoE 4, слабая рекомендация): международные путешественники в регионы с высокой или средней распространенностью хронической инфекции HBV, все другие лица, которые ищут защиту от инфекции HBV, независимо от конкретных факторов риска.	100%
Оценку эффективности вакцинации (анти-HBs) следует проводить у лиц, относящихся к определенной группе риска (LoE 2, настоятельная рекомендация).	100%
У лиц, не входящих в определенную группу риска (см. выше), здоровых и моложе 40 лет, оценка эффективности вакцины после вакцинации (анти-HBs) не требуется.	100%
Людям с иммунодефицитом или ослабленным иммунитетом, включая пациентов с циррозом печени или находящихся на гемодиализе, следует вводить повышенную дозу стандартных вакцин (или вакцин второго поколения) (двойную дозу или дозу, специально разработанную для пациентов на диализе) или вакцин третьего поколения (LoE 1, настоятельная рекомендация).	100%
Уровень серопротекции определяется как анти-HBs > 10 МЕ/л. Однако для групп риска с более высоким риском тяжелых исходов, таких как лица с ослабленным иммунитетом (9.3), схема вакцинации считается оптимальной, если уровень анти-HBs составляет > 100 МЕ/л через 1-2 месяца после последней вакцинации. Это указывает на долгосрочную, возможно, пожизненную защиту от гепатита В.	98%
Лица с титрами анти-HBs > 100 МЕ/л через 1-2 месяца после завершения серии вакцинации не нуждаются в дальнейшем наблюдении и ревакцинации.	100%
Исключение составляют лица с ослабленным иммунитетом, которым следует пройти последующий тест на анти-HBs (и получить ревакцинацию, если анти-HBs <100 МЕ/л). Интервалы между тестами на анти-HBs варьируются от ежегодного до 10 лет в зависимости от риска (LoE 2, настоятельная рекомендация).	
Для групп риска с титрами анти-HBs от 10 до 100 МЕ/л через 1-2 месяца после завершения серии вакцинации предлагается дополнительная ревакцинация с последующей повторной оценкой титров анти-HBs через 1-2 месяца (LoE 3, слабая рекомендация). Лица с титрами анти-HBs <10 МЕ/л	98%
через 1-2 месяца после завершения серии вакцинации должны быть повторно вакцинированы с полным курсом вакцинации (возможно, с оптимизированным графиком вакцинации), а титр анти-HBs следует определить снова через 1-2 месяца.	100%
Перед ревакцинацией у таких лиц следует исключить продолжающуюся инфекцию HBV (HBsAg, анти-HBc) (LoE 1, настоятельная рекомендация).	

Приложение 2. Классификация хронической инфекции HBV и хронического гепатита В* на основе вирусных маркеров, воспалительной активности, стадии заболевания и риска прогрессирования заболевания.

Население	АЛТ	ДНК вируса гепатита В	HBsAg	Специфика	Сывороточный HBsAg	Сывороточный HBV РНК
HBsAg положительный						
HBsAg-положительная инфекция, высокая репликативная	Нормальный (низкий нормальный)	Очень высокий, обычно > 10 ⁸	Очень высокий, (обычно > 25 000 МЕ/мл)	Молодой возраст, отсутствие фиброза или его легкой форма, отсутствие прогрессирования заболевания при стабильном состоянии	Положительный ++++	Положительный ++++
HBsAg-положительная инфекция, надвигающийся фазовый переход	Нормальный (высокий нормальный)	Высокая, обычно > 10 ⁶	От среднего до высокого (обычно <25 000 МЕ/мл)	Возраст обычно > 30 лет, может присутствовать фиброз	Положительный ++++	Положительный ++++
HBsAg-положительный гепатит	Повышенный	Высокая, обычно > 10 ⁴	От среднего до высокого (обычно <25 000 МЕ/мл)	Любой возраст, высокий риск	Положительный ++++	Положительный ++++
HBsAg-положительный cACLD	Нормальный или повышенный	Обычно высокий, но возможна любая ДНК HBV	Обычно высокий, но любой HBsAg возможен	прогрессирования заболевания cACLD согласно БАВЕНО V180	Положительный + к +++	Положительный Любое значение возможно
HBsAg отрицательный						
HBsAg-отрицательный cACLD	Нормальный или ПОВЫШЕННЫЙ	Обычно высокий, но возможна любая ДНК HBV	Обычно высокий, но возможен любой HBsAg	cACLD согласно БАВЕНО V180	Положительный +++ или отрицательный	Положительный Любое значение возможно
HBsAg-отрицательный гепатит	Повышенный	Обычно > 2000 МЕ/мл	От низкого к высокому	Высокий риск прогрессирования заболевания	Положительный ++	Положительный или отрицательный Любое значение возможно
HBsAg-отрицательная инфекция, высокая репликативная, инфекция высокого риска	Нормальный	Обычно >20 000 МЕ/мл	От низкого к высокому	Обычно пожилой возраст, фиброз	Положительный ++	Положительный Любое значение возможно
HBsAg-отрицательная инфекция, высокая репликативная способность, низкий риск заражения	Нормальный	Обычно >2000-20000 МЕ/мл	От низкого к высокому	При стабильности в течение > 3 лет прогрессирования заболевания не наблюдается	Положительный ++	Положительный или отрицательный Любое значение возможно
HBsAg-отрицательная инфекция, низкая репликативная	Нормальный (низкий нормальный)	<2000 МЕ/мл	Обычно <1000 МЕ/мл	Отсутствие/умеренный фиброз, отсутствие прогрессирования заболевания при стабильном состоянии	Отрицательно или +	Отрицательно или +
HBsAg-отрицательная инфекция, частичное излечение	Нормальный (низкий нормальный)	Не обнаружено	<100 МЕ/мл	Высокий шанс достичь исчезновения HBsAg	Отрицательно или +	Отрицательно
HBsAg-отрицательный (функциональное излечение)	Нормальный	Не обнаружено	<0,05 МЕ/мл	Ассоциируется с наилучшим прогнозом	Отрицательно или +	Отрицательно

*Компенсированное хроническое заболевание печени, cACLD, компенсированное прогрессирующее хроническое заболевание печени

Сокращения

AASLD, Американская ассоциация по изучению заболеваний печени; ACP, Консультативный комитет по практике иммунизации; ACLF, острая печеночная недостаточность на фоне хронической; ALT, аланиминотрансфераза; AMI, острый инфаркт миокарда; APRI, индекс соотношения АСТ-тромбоцитов; AST, аспартатаминотрансфераза; BMD, минеральная плотность костной ткани; cccDNA, ковалентно замкнутая кольцевая ДНК; CPGs, клинические практические рекомендации; CSPH, клинически значимая портальная гипертензия; DAAs, противовирусные препараты прямого действия; EASL, Европейская ассоциация по изучению печени; EGD, ЭГДС, эзофагогастродуоденоскопия; ELITA, Европейская ассоциация трансплантации печени и кишечника; HBsAg, антиген, связанный с ядром гепатита В; HBeAg, e-антиген гепатита В; HBIG, иммуноглобулин гепатита В; HBsAg, поверхностный антиген гепатита В; HBV, вирус гепатита В; HBVr, реактивация HBV; HCC, гепатоцеллюлярная карцинома; HCV, вирус гепатита С; HDV, вирус гепатита D; HEV, вирус гепатита E; HIV, вирус иммунодефицита человека; HRQoL, качество жизни, связанное со здоровьем; IBD, воспалительное заболевание кишечника; ICIs, ингибиторы иммунных контрольных точек; Ig, иммуноглобулин; LMICs, страны с низким и средним уровнем дохода; LOD, предел обнаружения; LOQ, предел количественного определения; LSM, измерение жесткости печени; MELD, модель терминальной стадии заболевания печени; MTCT, передача от матери ребенку; NAs, аналоги нуклеоз(т)идов; NAT, тестирование нуклеиновых кислот; PEG-IFN α , пегилированный интерферон-альфа; PLWH, люди, живущие с ВИЧ; PROs, результаты, сообщаемые пациентами; RDTs, быстрые диагностические тесты; SLD, стеатоз печени; SWE — сдвиговая эластография; TAF — тенофовира алафенамид; TDF — тенофовира дидозепропил фумарат; ULN — верхняя граница нормы; VCTE — виброконтролируемая транзитная эластография; ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения.

Конфликт интересов

Петро Ламперти входил в состав Консультативного совета/Бюро спикеров Roche Pharma/Diagnostics, Gilead Sciences, GSK, AbbVie, Janssen, Myr, Eisai, Antios, Aligos, Vir, Grifols, Altona и Roboscreen. Тестони Барбара получала исследовательское финансирование от Aligos, Assembly Biosciences, Bluejay Therapeutics и Beam Therapeutics; получала гранты за экспертные показания от Международной образовательной программы по гепатологии; и имеет патент, поданный в Beam Therapeutics.

Франческо Паоло Руссо читал лекции для Gilead Sciences, AbbVie, Biotech, Grifols и Johnson and Johnson, получал поддержку для посещения встреч от Gilead Sciences и Biotech, получал финансирование от Gilead Sciences, был членом консультативного совета для GSK, Gilead Sciences и AbbVie. Лиза Сандманн получала гранты за лекции и личные гранты от Falk Pharma eV, Gilead Sciences и Roche, а также поддержку поездок от AbbVie и Gilead Sciences.

Ежи Ярошевич читал лекции и получал консультативные гранты от AbbVie, Roche, Gilead Sciences, Grifols, GSK, MSD, Novo Nordisk и Novartis. Грейс Л. Вонг был членом консультативного комитета в AstraZeneca, Gilead Sciences, GSK, Janssen и Virion Biotherapeutics; выступала в качестве докладчика в Abbott, AbbVie, Asclelis, Bristol-Myers Squibb, Echosens, Ferring, Gilead Sciences, GSK, Janssen и Roche. Она также получала исследовательские гранты от Gilead Sciences.

Сабела Ленс работала в Бюро спикеров/Консультативном совете Gilead Sciences, AbbVie, GSK и Roche; и получала исследовательские гранты от Gilead Sciences. Маркус Корнберг читал лекции для AbbVie, Gilead Sciences, MSD и Falk Foundation и был членом консультативного совета для AbbVie, AlCuris, AstraZeneca, Gilead Sciences, GSK, Roche. Патрик Кеннеди был

консультант/докладчик для Gilead Sciences, GSK, Janssen, Abbott, Aligos, Assembly Bioscience и Bluejay Therapeutics. Он также получал исследовательские гранты от Gilead Sciences и Vir Biotechnology. Мод Лемуан получала гонорары консультантов от Abbott, Cepheid, Gilead Sciences, Viiv healthcare и GSK. Более подробную информацию см. в прилагаемых формах раскрытия информации ICMJE.

Выражение признательности

Авторы выражают благодарность членам группы Delphi настоящего руководства по клинической практике за их ценный вклад: Кошу Агарвалу, Су Алеману, Марине Беренгер, Томасу Бергу, Марку Бурльеру, Перу Брему Кристенсену, Маурициу Брунетто, Марию Буги, Хелдеру Кардозо, Татьяне Чабан, Никола Копполе, Элизабетте Дегаспери, Сильвии Дразилова, Джефф Душейко, Ахмед Эльшаркави, Эоин Фини, Роберт Флисиак, Ксавье Форнс, Лиана Георге, Стефани Хаметнер-Шрайл, Эйблин Хиггинс, Маттас Якс, Гарри Янссен, Зеки Карасу, Павел Кристиан, Лимас Купчинкас, Ивана Лазаревич, Спилиос Манолопоулос, Мойка Матичич, Филиппа Мэтьюз Франческо Негро, Джордж Папатеодоридис, Жан-Мишель Павлоцкий, Малгожата Павловска, Изабель Пеарото, Йорг Петерсен, Ульрике Протзер, Мануэль Родригес, Амир Шломай, Милан Зонневельд, Ян Сперл, Кристиана Штерн, Иева Толмане, Томас Ванволлехем, Адриана Винс, Су Ванг, Нина Маргрет Вайс, Суна Япали, Игорь А. Зайцев, Фабьен Зулим, Инго ван Тиль. Авторы также хотели бы поблагодарить Дэвида Мутимера, Хайнера Ведемейера, Алессандро Манджиа, Райчел Дженг и Управляющий совет EASL за их ценный вклад в процесс проверки.

Ссылки

- [1] Корнберг М., Таке Ф., Карлсен Т.Х., Европейская ассоциация по изучению печени. Клинические практические рекомендации Европейской ассоциации по изучению печени — совершенствование методологии, но сохранение практичности. *Дж. Гепатол* 2019; 70: 5–7. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.011>.
- [2] Всемирная организация здравоохранения. Глобальный доклад о гепатите 2024: действия по обеспечению доступа в странах с низким и средним уровнем дохода, 2024. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240091672>. [Дата обращения 16 марта 2025 г.].
- [3] Шарма С., Карбальо М., Фельд Дж. Дж., Янссен HLA. Иммиграция и вирусный гепатит. *J Hepatol* 2015;63:515–522. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.04.026>.
- [4] Сотрудники обсерватории Polaris. Глобальная распространенность, каскад лечения и охват профилактикой гепатита В в 2022 году: модельное исследование. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023;5:2468–1253(23):00197–8. [https://doi.org/10.1016/C2468-1253\(23\)00197-8](https://doi.org/10.1016/C2468-1253(23)00197-8).
- [5] Европейская ассоциация по изучению печени. Клинические практические рекомендации EASL 2017 по лечению инфекции вируса гепатита В. *Дж. Гепатол* 2017;67:370–398. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>.
- [6] Хуан Д.К., Тран А., Йе М.Л., Ясуда С., Цай П.К., Хуан К.Ф. и др. Противовирусная терапия существенно снижает риск ГЦК у пациентов с хроническим гепатитом В в неопределенной фазе. *Гепатология* 2023;78:1558–1568. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000459>.
- [7] Che-To Lai J, Wong GL-H, Tse YK, Hui VW-K, Sze-Man Lai M, Chan HL-Y и др. Гистологическая тяжесть, клинические результаты и влияние противовирусного лечения в неопределенной фазе хронического гепатита В: систематический обзор и метаанализ. *J Hepatol* 2024. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.11.018>. S0168-8278(24)02718-1.
- [8] Япали С., Талаат Н., Фонтана Р.Дж., Оберхельман К., Лок А.С. Результаты лечения пациентов с хроническим гепатитом В, не соответствующих критериям для противовирусного лечения на момент обращения. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:193–201.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.07.019>.
- [9] Корнберг М., Вонг В.-С., Локарнини С., Брунетто М., Янссен Х. Л. А., Чан Х. Л.-И. Повторный анализ роли количественного поверхностного антигена гепатита В. *J Hepatol* 2017;66:398–411. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.08.009>.
- [10] Эсикава А., Готанда Й., Минегизи К., Тайра Р., Хино С., Тадокоро К. и др. Продолжительность виремии и антигемии гепатита В у доноров крови: предварительные данные о скрытой (отрицательной по поверхностному антигену гепатита В) инфекции в острой стадии. *Transfusion* 2007;47:1162–1171. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2007.01234.x>.
- [11] Раймондо Г., Локарнини С., Полличино Т., Левреро М., Зулим Ф., Лок А.С. и др. Обновление заявлений о биологии и клиническом воздействии скрытой инфекции вируса гепатита В. *J Hepatol* 2019;71:397–408. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.03.034>.
- [12] Фу М.Х., Симмондс П., Андриан Дж., Бахлан Х., Вебстер М., Асади Р. и др. Сверхчувствительная система ПЦР для обнаружения ДНК HBV: стратификация риска скрытой инфекции вируса гепатита В у английских доноров крови. *J Med Virol* 2023;95:e29144. <https://doi.org/10.1002/jmv.29144>.
- [13] Пронье С., Кандотти Д., Буазо Л., Бомо Дж., Лаперш С., Тибо В. Вклад более чувствительных анализов поверхностного антигена гепатита В в выявление и мониторинг инфекции гепатита В. *J Clin Virol* 2020;129:104507. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104507>.
- [14] Озэки И., Накадзима Т., Суи Х., Тацуми Р., Ямагучи М., Кимура М. и др. Анализ поверхностного антигена гепатита В (HBsAg) с использованием высокочувствительных тестов HBsAg у носителей вируса гепатита В, у которых серологическая очистка от HBsAg была подтверждена традиционными анализами. *Hepatology Res* 2018;48:E263–E274. <https://doi.org/10.1111/hepr.12979>.
- [15] Шайблауэр Х., Соболл Х., Ник С. Оценка 17 маркированных CE тестов HBsAg с точки зрения клинической чувствительности, аналитической чувствительности и обнаружения мутантов вируса гепатита В. *J Med Virol* 2006;78:566–570. <https://doi.org/10.1002/jmv.20611>.
- [16] Серван-Дельмас А., Мерсье-Дарти М., Ли Т.Д., Винд Ф., Аллиу К., Сиоро К. и др. Переменная емкость 13 анализов поверхностного антигена вируса гепатита В для обнаружения мутантов HBsAg в образцах крови. *J Clin Virol* 2012;53:338–345. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2012.01.003>.
- [17] Fu MX, Faddy NM, Candotti D, Groves J, Saa P, Styles C и др. Международный обзор скрининга донорской крови на анти-НВс и скрытую инфекцию вируса гепатита В. *Transfusion* 2024;64:2144–2156. <https://doi.org/10.1111/trf.18018>.
- [18] Тан Д.М., Хеллер Т., Кох К. Многогранность положительного поверхностного антигена гепатита В. *Гепатология* 2016;64:1379–1381. <https://doi.org/10.1002/hep.28503>.
- [19] Khoo BZE, Tan ZK, Voxall MC, Bairy M. Ложноположительная антигенемия гепатита В после вакцинации у пациента с ХБП. *Kidney Int Rep* 2021;6:2237–2239. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.05.021>.
- [20] Коста В., Чжао Э., Расин-Бжостек С.Е., Лалазар Г., Ян Х.С. Интересный случай изолированного ложноположительного поверхностного антигена гепатита В. *Case Rep Hepatol* 2021;2021:9928098. <https://doi.org/10.1155/2021/9928098>.
- [21] Mair DC, Brecher ME, Hom E, Owen HG, Shea TC. Ложноположительные результаты скринингового теста на поверхностный антиген гепатита В у пациентов, получающих гранулоцитарный колониестимулирующий фактор. *Transfusion* 1996;36:948–951. <https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.1996.3611297091735.x>.
- [22] Ли БО, Такер А., Фрелин Л., Саллберг М., Джонс Дж., Питерс К. и др. Взаимодействие основного антигена гепатита В и врожденной иммунной системы. *J Immunol* 2009;182:6670–6681. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803683>.
- [23] Ханссон Б. Г. Устойчивость сывороточных антител к основному антигену гепатита В. *J Clin Microbiol* 1977;6:209–211. <https://doi.org/10.1128/jcm.6.3.209-211.1977>.
- [24] Гиш Р. Г., Басит С. А., Райан Дж., Давуд А., Протцер У. Антитела к ядру вируса гепатита В: роль в клинической практике в 2020 году. *Curr Hepatol Rep* 2020;19:254–265. <https://doi.org/10.1007/s11901-020-00522-0>.
- [25] Пол С., Дикштейн А., Саксена А., Террин Н., Вивейрос К., Балк Э.М. и др. Роль поверхностных антител в реактивации гепатита В у пациентов с разрешенной инфекцией и гематологическими злокачественными новообразованиями: метаанализ. *Гепатология* 2017;66:379–388. <https://doi.org/10.1002/hep.29082>.
- [26] Тукал АУ, Шараиха ЗК, Абу-эль-Руб ОА, Хмуд МК, Дабур SS, Абу-Хассан Н и др. Эпидемиология вируса гепатита В среди членов семей на Ближнем Востоке. *Am J Epidemiol* 1990;132:220–232. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a115651>.
- [27] Вельдхейзен И.К., Той М., Хане С.Дж.М., Де Вит Г.А., Шальм С.В., де Ман Р.А. и др. Скрининг и раннее лечение мигрантов от хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита В, являются экономически эффективными. *Гастроэнтерология* 2010;138:522–530. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.10.039>.
- [28] Suijkerbuijk AWM, van Hoek AJ, Koopman J, de Man RA, Mangen M-JJ, de Melker HE и др. Экономическая эффективность скрининга на хронический гепатит В и С среди мигрантов в стране с низкой эндемичностью. *PLoS One* 2018;13:e027037. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207037>.
- [29] Алиаси-Синай Л., Уоррингтон Т., Ланге М., Кушнер Т. Передача вируса гепатита В и вируса гепатита дельта от матери ребенку. *Clin Liver Dis* 2023;27:917–935. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2023.05.007>.
- [30] CDC. Информация о перинатальной вакцине против гепатита В. Гепатит В 2025. <https://www.cdc.gov/hepatitis-b/hcp/perinatal-provider-overview/vaccine-administration.html>. [Дата обращения 9 марта 2025 г.].
- [31] Кливленд JL, Грей SK, Харт JA, Робинсон VA, Мурман AC, Гуч BF. Передача патогенов, передающихся через кровь, в стоматологических учреждениях США: обновление 2016 г. *J Am Dent Assoc* 2016;147:729–738. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2016.03.020>.
- [32] Мейсон Л.М., Даффелл Э., Вельдхейзен И.К., Петрити У., Бунге Э.М., Тавоши Л. Распространенность и заболеваемость гепатитом В и С в ключевых группах населения с множественными факторами риска в ЕС/ЕЗС: систематический обзор. *Euro Surveill* 2019;24:1800614. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.30.1800614>.
- [33] Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN и др. Риск гепатоцеллюлярной карциномы через биологический градиент уровня ДНК вируса гепатита В в сыворотке. *JAMA* 2006;295:65–73. <https://doi.org/10.1001/jama.295.1.65>.

- [34] Чен К.Ф., Ли В.К., Ян Х.И., Чанг Х.К., Джен К.Л., Илодже У.Х. и др. Изменения в сывороточных уровнях ДНК HBV и аланинаминотрансферазы определяют риск гепатоцеллюлярной карциномы. *Гастроэнтерология* 2011;141:1240-1248. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.06.036>. 1248. e1-1248.
- [35] Поее УН, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ и др. Прогнозирование риска цирроза на основе уровня циркулирующей вирусной нагрузки гепатита В. *Гастроэнтерология* 2006;130:678-686. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.11.016>.
- [36] Крамвис А., Чанг К.М., Дандри М., Фарси П., Глебе Д., Ху Дж. и др. Дорожная карта для сывороточных биомаркеров вируса гепатита В: текущее состояние и перспективы на будущее. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2022;19:727-745. <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00649-z>.
- [37] Гупта Э., Ходаре А., Рани Н., Сингх Г., Аггарвал К., Шарма М. Оценка эффективности анализа вирусной нагрузки (ВН) Хрегт HBV: молекулярный тест по месту оказания помощи для усиления и децентрализации лечения хронического гепатита В (ХГВ). *J Virol Methods* 2021;290:114063. <https://doi.org/10.1016/j.jvir-omet.2021.114063>.
- [38] Джексон К., Текоауа Р., Ли Х., Локаринни С. Реальное применение анализа вирусной нагрузки Хрегт® HBV на сыворотке и сухих пятнах крови. *J Med Virol* 2021;93:3707-3713. <https://doi.org/10.1002/jmv.26662>.
- [39] Симакава И., Нджио Р., Ндоу Г., Врай М., Мбайе П.С., Боннард П. и др. Разработка простой оценки на основе HBeAg и АЛТ для отбора пациентов для лечения HBV в Африке. *J Hepatol* 2018;69:776-784. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.024>.
- [40] Сежераль О., Н'Диай Д.С., Прак С., Нухин Дж., Чхун С., Хамдуанг В. и др. Полезность последовательного алгоритма экспресс-диагностических тестов HBeAg и HBeAg для выявления беременных женщин с риском передачи вируса гепатита В от матери ребенку в Камбодже, пилотное исследование ANRS 12328. *J Clin Virol* 2018;109:29-34. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2018.10.007>.
- [41] Dera A, Sanou AM, Ouattara MNG, Ilboudo AK, Lankoande DB, Ilboudo D и др. Оценка диагностических характеристик экспресс-теста SD-Bioline®/HBeAg, который обычно используется для лечения лиц, инфицированных вирусом гепатита В, в Буркина-Фасо. *Диагностика (Базель)* 2023;13:3144. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13193144>.
- [42] Сек А., Ндиайе Ф., Мейлин С., Ндиайе Б., Саймон Ф., Фанк А.Л. и др. Низкая чувствительность коммерческих экспресс-тестов для диагностики антигена гепатита В в Сенегале, Западная Африка. *Am J Trop Med Hyg* 2018;99:428-434. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.18-0116>.
- [43] Ливай Й. Ф. Сероконверсия HBeAg как важная конечная точка в лечении хронического гепатита В. *Hepatol Int* 2009;3:425-433. <https://doi.org/10.1007/s12072-009-9140-3>.
- [44] Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Moriconi F, Ciccorossi P, Coso V и др. Уровни поверхностного антигена гепатита В в сыворотке помогают отличить активных от неактивных носителей вируса гепатита В генотипа D. *Гастроэнтерология* 2010;139:483-490. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.04.052>.
- [45] Лю Дж., Ян Х.И., Ли М.Х., Джен К.Л., Батрла-Утерманн Р., Лу С.Н. и др. Уровни поверхностного антигена и ДНК вируса гепатита В в сыворотке могут предсказать неактивных носителей с низким риском прогрессирования заболевания. *Гепатология* 2016;64:381-389. <https://doi.org/10.1002/hep.28552>.
- [46] Brouwer WP, Chan HL-Y, Brunetto MR, Martinot-Peignoux M, Arends P, Cornberg M и др. Повторные измерения поверхностного антигена гепатита В выявляют носителей неактивного HBV в течение длительного наблюдения. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:1481-1489.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.01.019>.
- [47] Брунетто М. Р., Кэри И., Маасоуми Б., Маркос-Фох К., Бунстра А., Кавилья Г. П. и др. Инкрементальное значение HBeAg для классификации 1582 HBeAg-отрицательных лиц с хронической инфекцией без заболеваний печени или гепатита. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;53:733-744. <https://doi.org/10.1111/apt.16258>.
- [48] Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, Su TH, Wang CC, Chen CL и др. Высокие уровни поверхностного антигена гепатита В увеличивают риск гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с низкой нагрузкой HBV. *Гастроэнтерология* 2012;142: 1140-1149. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.02.007>. e3; тест e13-14.
- [49] Seto WK, Wong DK-H, Fung J, Ip PPC, Yuen JCH, Hung IF-N и др. Высокие уровни поверхностного антигена гепатита В предсказывают незначительный фиброз при хроническом гепатите В с положительным результатом на е-антиген гепатита В. *PLoS One* 2012;7:e43087. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043087>.
- [50] Martinot-Peignoux M, Carvalho-Filho R, Lapalus M, Netto-Cardoso ACF, Lada O, Batrila R и др. Уровень поверхностного антигена гепатита В в сыворотке крови связан с тяжестью фиброза у пациентов, не получавших лечения, с положительным результатом на е-антиген. *J Hepatol* 2013;58:1089-1095. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.01.028>.
- [51] Лин Х.К., Дженг В.Дж., Лю Дж., Пан М.Х., Ли М.Х., Батрла-Утерманн Р. и др. Устойчиво высокие уровни HBeAg на стадии серопозитивного HBeAg-теста прогнозируют более низкий риск развития гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с хроническим гепатитом В. *Aliment Pharmacol Ther* 2024;59:993-1002. <https://doi.org/10.1111/apt.17915>.
- [52] Ян С.К., Лу С.Н., Ли С.М., Ху Т.Х., Ван Дж.Х., Хунг Ч.Х. и др. Объединение снижения HBeAg и уровней ДНК HBV предсказывает клинические результаты у пациентов со спонтанной сероконверсией HBeAg. *Hepatol Int* 2013;7:489-499. <https://doi.org/10.1007/s12072-012-9382-3>.
- [53] Tseng TC, Liu CJ, Su TH, Wang CC, Chen CL, Chen PJ и др. Уровни поверхностного антигена гепатита В в сыворотке крови предсказывают потерю поверхностного антигена у сероконвертирующих е-антиген гепатита В. *Гастроэнтерология* 2011;141:517-525. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.04.046>. 525.e1-525.
- [54] Чан HL-Y, Вонг VW-S, Вонг GL-H, Цзе СН, Чан HY, Сун JJ-Y. Продольное исследование естественной динамики изменений поверхностного антигена сывороточного гепатита В при хроническом гепатите В. *Гепатология* 2010;52:1232-1241. <https://doi.org/10.1002/hep.23803>.
- [55] Гани MG, Буги М, Лампертико Р, Ли НМ. Преподавательский состав конференции AASLD-EASL по конечным точкам лечения HBV-HDV 2022 года. Руководство по конечным точкам лечения и дизайну исследований для клинических испытаний, направленных на достижение излечения при хроническом гепатите В и D: отчет с конференции AASLD-EASL по конечным точкам лечения HBV-HDV 2022 года. *J Hepatol* 2023;79:1254-1269. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.06.002>.
- [56] Крайгер П., Матисен Л.Р., Олдершилл Дж., Нильсен Дж.О. Наличие и значение анти-HBe IgM, определяемое методом ИФА у пациентов с острым гепатитом типа В и здоровых носителей HBeAg. *Гепатология* 1981;1:233-237. <https://doi.org/10.1002/hep.1840010307>.
- [57] Лалл С., Агарвала П., Кумар Г., Шарма МК., Гупта Э. Дилемма дифференциации острого гепатита В и хронического гепатита В с обострением: является ли количественная серология ответом? *Clin Mol Hepatol* 2020;26:187-195. <https://doi.org/10.3350/cmh.2019.0060>.
- [58] Йошида К., Десбиоль А., Фельдман С.Ф., Ан Ш., Алиджину Е.К., Ацукава М. и др. Антиген, связанный с ядром вируса гепатита В, указывает на высокую вирусную нагрузку: систематический обзор и метаанализ 10 397 отдельных участников. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:46-60.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.045>.
- [59] Симакава Ю., Ндоу Г., Канеко А., Аояги К., Лемуан М., Танака Ю. и др. Экспресс-тест на антиген, связанный с сердцевидной вирусом гепатита В, для диагностики высокой вирусной нагрузки в условиях ограниченных ресурсов. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023;21:1943-1946.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.05.026>.
- [60] Jia W, Song LW, Fang YQ, Wu XF, Liu DY, Xu C и др. Уровни антител к основному антигену гепатита В в естественном течении хронического гепатита В: проспективное наблюдательное исследование. *Medicine (Балтимор)* 2014;93:e322. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000322>.
- [61] Юань Цюань, Сонг ЛВ, Каваллоне Д., Морикони Ф., Керубини Б., Коломбатто П. и др. Общее антитело к антигену ядра гепатита В, количественный неинвазивный маркер заболевания печени, вызванного вирусом гепатита В. *PLoS One* 2015;10: e0130209. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130209>.
- [62] Ян Х.К., Цюу Х.Х., Пей С.Н., Чанг К.С., Чен Дж.Х., Яо М. и др. Количественная оценка антител к ядру вируса гепатита В может помочь предсказать реактивацию вируса гепатита В у пациентов с лимфомой и выключенной инфекцией вируса гепатита В. *J Hepatol* 2018;69:286-292. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.02.033>.
- [63] Ассела Т., Риццетто М. Инфекция вируса гепатита D. *N Engl J Med* 2023; 389: 58-70. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2212151>.
- [64] Европейская ассоциация по изучению печени. Клинические практические рекомендации EASL по вирусу гепатита дельта. *J Hepatol* 2023;79:433-460. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.05.001>.
- [65] Стокдейл А.Дж., Креуелс Б., Жеррион М.Ю.Р., Джорджи Э., Киомуханги И., де Мартель К. и др. Глобальная распространенность инфекции вируса гепатита D: систематический обзор и метаанализ. *J Hepatol* 2020;73:523-532. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.008>.
- [66] Сотрудники обсерватории Polaris. Скорректированная оценка распространенности вируса гепатита дельта в 25 странах и территориях. *J Hepatol* 2024;80:232-242. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.10.043>.
- [67] Pan Z, Chen S, Xu L, Gao Y, Cao Y, Fan Z и др. Диагностическая эффективность серологических тестов на антитела к вирусу гепатита дельта: систематический обзор и метаанализ. *Вирусы* 2023;15:2345. <https://doi.org/10.3390/v15122345>.
- [68] Ведмейер Х., Леус М., Баттерсби Т.Р., Гленн Дж., Гордиен Э., Камили С. и др. Анализ РНК HDV: эксплуатационные характеристики, клиническая полезность и проблемы. *Гепатология* 2025;81:637-650. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000584>.
- [69] Лемпп Ф.А., Роггенбах И., Нконголо С., Сакин В., Шлунд Ф., Шницлер П. и др. Экспресс-тест на месте оказания медицинской помощи для серодиагностики инфекции, вызванной вирусом гепатита дельта. *Вирусы* 2021;13:2371. <https://doi.org/10.3390/v13122371>.

- [70] Стельцл Э., Чисек С., Корнберг М., Маасуми Б., Хейм А., Чуди М. и др. Надежная количественная оценка РНК HDV в плазме имеет первостепенное значение для мониторинга лечения: европейское многоцентровое исследование. *J Clin Virol* 2021;142: 104932. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2021.104932>.
- [71] Sandmann L, Bremer B, Deterding K, Port K, Gey B, Früchtel C и др. Письмо в редакцию: международный стандарт РНК HDV ВОЗ не отражает изменчивость реальных образцов. *Гепатология* 2025;81:E32-E33. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000975>.
- [72] Амбросиони Дж., Леви Л., Алагаратнам Дж., Ван Бремен К., Матранжело А., Валевайн Х. и др. Основная редакция рекомендаций Европейского клинического общества по СПИДу, версия 12.0, 2023 г. *ВИЧ Med* 2023;24:1126-1136. <https://doi.org/10.1111/hiv.13542>.
- [73] Всемирная организация здравоохранения. Сводные рекомендации по дифференцированным услугам тестирования на ВИЧ. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2024.
- [74] Тан В., Чен В., Аммини А., Бозрас Д., Фалконер Дж., Келли Х. и др. Диагностическая точность тестов для выявления антител к гепатиту С: метаанализ и обзор литературы. *BMC Infect Dis* 2017;17:695. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2773-2>.
- [75] Европейская ассоциация по изучению печени. Клинические рекомендации EASL по инфекции вируса гепатита E. *J Hepatol* 2018;68:1256-1271. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.005>.
- [76] Qi X, An M, Wu T, Jiang D, Peng M, Wang W и др. Транзиторная эластография при значительном фиброзе печени и циррозе при хроническом гепатите В: метаанализ. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2018;2018:3406789. <https://doi.org/10.1155/2018/3406789>.
- [77] Ли И, Хуан ИС, Ван ЗЗ, Ян ЗР, Сан Ф, Чжань СЙ и др. Систематический обзор с метаанализом: диагностическая точность транзиторной эластографии для определения стадии фиброза печени у пациентов с хроническим гепатитом В. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:458-469. <https://doi.org/10.1111/apt.13488>.
- [78] Дуарте-Рохо А., Таули Б., Люнг Д.Х., Левин Д., Найфе Т., Хасан Б. и др. Неинвазивная оценка заболевания печени на основе визуализации для определения стадии фиброза печени при хронических заболеваниях печени: систематический обзор в поддержку практических рекомендаций AASLD. *Гепатология* 2025;81:725-748. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000852>.
- [79] Лигуори А., Зонкапе М., Касацца Г., Истербрук П., Цохацис Е.А. Стадирование фиброза и цирроза печени с использованием неинвазивных тестов у людей с хроническим гепатитом В для информирования ВОЗ о рекомендациях 2024 г.: систематический обзор и метаанализ. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2025;S2468-1253(24):00437-0. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(24\)00437-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(24)00437-0).
- [80] de Franchis R. Факультет Бавено VI. Расширение консенсуса по портальной гипертензии: отчет о семинаре по консенсусу Бавено VI: стратификация риска и индивидуализация лечения портальной гипертензии. *J Hepatol* 2015;63:743-752. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.05.022>.
- [81] Papatheodoridis M, Hiriart JB, Lupsor-Platon M, Bronte F, Boursier J, Elshaarawy O и др. Уточнение критериев эластографии Baveno VI для определения компенсированного прогрессирующего хронического заболевания печени. *J Hepatol* 2021;74:1109-1116. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.11.050>.
- [82] Manolakopoulos S, Triantos C, Theodoropoulos J, Vlachogiannakos J, Kougioumtzan A, Papatheodoridis G и др. Противовирусная терапия снижает портальное давление у пациентов с циррозом печени, вызванным HBeAg-отрицательным хроническим гепатитом В и значительной портальной гипертензией. *J Hepatol* 2009;51:468-474. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.05.031>.
- [83] Табут Д., Бюро С., Лайезе Р., Бурсье В., Хамуш М., Каньо С. и др. Валидация критериев Baveno VI для скрининга и наблюдения за варикозным расширением вен пищевода у пациентов с компенсированным циррозом печени и устойчивым ответом на противовирусную терапию. *Гастроэнтерология* 2019;156:997-1009.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.11.053>.
- [84] де Франчис Р., Бош Дж., Гарсия-Цао Г., Райбергер Т., Риполь С., Факультет Бавено VII. Бавено VII - Обновление консенсуса по портальной гипертензии. *Дж. Гепатол* 2022;76:959-974. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.022>.
- [85] Чжан Х, Сун J, Чжан У, Вань В, Дай Л, Си R и др. Алгоритм Baveno VII превзошел другие модели в исключении варикозного расширения вен высокого риска у лиц с циррозом, связанным с HBV. *J Hepatol* 2023;78:574-583. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.10.030>.
- [86] Ma J, Jiang Y, Gong G. Оценка семи неинвазивных моделей стадирования фиброза печени у пациентов с хронической инфекцией вируса гепатита В. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:428-434. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e32835cb5dd>.
- [87] Ли И, Чань И, Чжао И. Диагностическая ценность индекса FIB-4 для определения стадии фиброза, связанного с гепатитом В: метаанализ. *PLoS One* 2014;9:e105728. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105728>.
- [88] Sonneveld MJ, Brouwer WP, Chan HL-Y, Piratvisuth T, Jia JD, Zeuzem S и др. Оптимизация использования APRI и FIB-4 для исключения цирроза печени у пациенты с хроническим гепатитом В: результаты исследования SONIC-B. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4:538-544. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30087-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30087-1).
- [89] Сяо Г., Ян Дж., Ян Л. Сравнение диагностической точности индекса соотношения аспартатаминотрансферазы к тромбоцитам и индекса фиброза-4 для выявления фиброза печени у взрослых пациентов с хронической инфекцией вируса гепатита В: системный обзор и метаанализ. *Гепатология* 2015;61:292-302. <https://doi.org/10.1002/hep.27382>.
- [90] Руководство по профилактике, диагностике, уходу и лечению людей с хронической инфекцией гепатита В nd <https://www.who.int/publications/item/9789240090903> (дата обращения: 12 августа 2024 г.).
- [91] Пойнард Т., Верниол Дж., Нго Ю., Фуше Дж., Тибо В., Мунтяну М. и др. Стадирование хронического гепатита В по семи категориям, определение неактивных носителей и оценка влияния лечения с использованием биомаркера фиброза (FibroTest®) и эластографии (FibroScan®). *J Hepatol* 2014;61:994-1003. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.06.027>.
- [92] Tapner Э.Б., Лок А.С.-Ф. Использование визуализации печени и биопсии в клинической практике. *N Engl J Med* 2017; 377: 756-768. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1610570>.
- [93] Croagh CMN, Bell SJ, Chen RY, Locarnini S, Desmond PV. Продолжное наблюдение за изменениями вирусной нагрузки при нелеченом HBeAg-отрицательном хроническом гепатите В. *Acta Gastroenterol Belg* 2013;76:275-281.
- [94] Papatheodoridis GV, Chrysanthos N, Hadziyannis E, Cholongitas E, Manesis EK. Продольные изменения уровней ДНК HBV в сыворотке и предикторы прогрессирования при естественном течении HBeAg-отрицательной хронической инфекции вируса гепатита В. *J Viral Hepat* 2008;15:434-441. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2007.00957.x>.
- [95] Чу КМ, Лио ЮФ. Частота и факторы риска прогрессирования цирроза у неактивных носителей вируса гепатита В. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1693-1699. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.187>.
- [96] Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, Sheen IS, Chiou HY, Chu CM и др. Долгосрочный результат после спонтанной сероконверсии HBeAg у пациентов с хроническим гепатитом В. *Гепатология* 2002;35:1522-1527. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.33638>.
- [97] Chen YC, Chu CM, Liaw YF. Возрастной прогноз после спонтанной сероконверсии антигена e гепатита В при хроническом гепатите В. *Гепатология* 2010;51:435-444. <https://doi.org/10.1002/hep.23348>.
- [98] Seo SI, Kim HS, Yang BK, Kang JG, Shin WG, Lee JH и др. Прогностические факторы риска гепатоцеллюлярной карциномы при иммунонеактивном хроническом гепатите В. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2020;44:711-717. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2019.10.009>.
- [99] Лю М., Ценг ТС, Джун ДВ, Йе МЛ, Тринь Х., Вонг ГЛХ и др. Показатели перехода в цирроз и рак печени в зависимости от возраста, пола, заболевания и статуса лечения у азиатских пациентов с хроническим гепатитом В. *Hepatol Int* 2021;15:71-81. <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10113-2>.
- [100] Оливери Ф., Сураес Л., Каваллоне Д., Коломбатто П., Рикко Г., Сальвати Н. и др. Долгосрочный исход хронической и активной, низковирусной инфекции вируса гепатита В HBeAg-отрицательного: доброкачественное течение с целью устранения HBSAg. *Liver Int* 2017;37:1622-1631. <https://doi.org/10.1111/liv.13416>.
- [101] Чу СМ, Хунг СД, Линь Дж, Тай ДИ, Лью ЯФ. Естественная история сероконверсии антигена гепатита В в антитела у пациентов с нормальными уровнями сывороточной аминотрансферазы. *Am J Med* 2004;116:829-834. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2003.12.040>.
- [102] Фернс Р.Б., Наумов Н.В., Гилсон Р.Дж., Теддер Р.С. Наличие мутаций промотора ядра вируса гепатита В до сероконверсии предсказывает постоянную репликацию вируса после потери HBeAg. *J Clin Virol* 2007;39:199-204. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2007.04.008>.
- [103] Фунг Дж., Вонг Д.К.-Х, Сето В.К., Копанишен М., Лай К.Л., Юэн М.Ф. Сероочистка поверхностного антигена гепатита В: связь с гепатоцеллюлярной инфекцией гепатита В и гепатитом, отрицательным по e-антигену гепатита В. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1764-1770. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.301>.
- [104] Chu CM, Liaw YF. Сероклировка HBSAg у бессимптомных носителей в высокоэндемичных районах: заметно высокие показатели в течение длительного наблюдения. *Гепатология* 2007;45:1187-1192. <https://doi.org/10.1002/hep.21612>.
- [105] Ли М.Х., Ян Х.И., Лю Дж., Батрла-Утерманн Р., Джен К.Л., Илодже У.Х. и др. Модели прогнозирования долгосрочного риска цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с хроническим гепатитом В: оценки риска, интегрирующие профили хозяина и вируса. *Гепатология* 2013;58:546-554. <https://doi.org/10.1002/hep.26385>.
- [106] Вонг ГЛ-Х. Неинвазивная оценка фиброза печени: хрустальный шар, которого мы так долго ждем. *J Gastroenterol Hepatol* 2018;33:1009-1015. <https://doi.org/10.1111/jgh.14103>.
- [107] Лю К., Вонг В.В.-С, Лау К., Лю С.Д., Цзе Ю.К., Ин ТС-Ф и др. Прогностическое значение контролируемого параметра затухания по переходному процессу

- Эластография. *Am J Gastroenterol* 2017;112:1812–1823. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.389>.
- [108] Вонг GL-H, Чан HL-Y, Вонг CK-Y, Леунг С, Чан CY, Хо PP-L и др. Оптимизация оценки риска гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с хроническим гепатитом В на основе жесткости печени. *J Hepatol* 2014;60:339–345. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.09.029>.
- [109] Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN и др. Риск гепатоцеллюлярной карциномы через биологический градиент уровня ДНК вируса гепатита В в сыворотке. *J Am Med Assoc* 2006;295:65–73. <https://doi.org/10.1001/jama.295.1.65>.
- [110] Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Прогнозирование риска цирроза на основе уровня циркулирующей вирусной нагрузки гепатита В. *Гастроэнтерология* 2006;130:678–686. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.11.016>.
- [111] Чэнь Х, У Ф, Лю И, Лу Дж, Чжу Б, Цзоу Л и др. Вклад нагрузки вируса гепатита В в сыворотке в канцерогенез и прогноз гепатоцеллюлярной карциномы: данные двух метаанализов. *Oncotarget* 2016;7:49299–49309. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10335>.
- [112] Chen CJ, Yang HI, Iloeje UH, REVEAL-HBV Study Group. Уровни ДНК вируса гепатита В и исходы при хроническом гепатите В. *Гепатология* 2009;49:572–584. <https://doi.org/10.1002/hep.22884>.
- [113] Лок ASF, Макмахон ВJ, Браун RS, Вонг JB, Ахмед АТ, Фарах W и др. Противовирусная терапия хронической инфекции вируса гепатита В у взрослых: систематический обзор и метаанализ. *Гепатология* 2016;63:284–306. <https://doi.org/10.1002/hep.28280>.
- [114] Paratheodoridis GV, Sypsa V, Dalekos G, Yurdaydin C, van Voemmel F, Buti M и др. Восьмилетняя выживаемость у пациентов с хроническим гепатитом В, получающих длительную терапию энтекавиром или тенофовиром, аналогична общей популяции. *Дж. Гепатол* 2018;68:1129–1136. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.01.031>.
- [115] Марселлин П, Гейн Э, Бути М, Афдал Н, Зиверт В., Джейкобсон И.М. и др. Регресс цирроза во время лечения тенофовира дизопроксила фумаратом хронического гепатита В: 5-летнее открытое последующее исследование. *The Lancet* 2013;381:468–475. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61425-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61425-1).
- [116] Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han KH, Lai CL и др. Длительная терапия энтекавиром приводит к обратному развитию фиброза/цирроза и дальнейшему гистологическому улучшению у пациентов с хроническим гепатитом В. *Гепатология* 2010;52:886–893. <https://doi.org/10.1002/hep.23785>.
- [117] Сингал АК, Саламех Х, Куо ЙФ, Фонтана Р. Дж. Метаанализ: влияние пероральных противовирусных препаратов на заболеваемость гепатоцеллюлярной карциномой при хроническом гепатите В. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:98–106. <https://doi.org/10.1111/apt.12344>.
- [118] Вонг Р.Дж., Джейн МК, Терапондос Г., Ниу Б., Кширсаргар О., Тамер М. Противовирусная терапия снижает риск цирроза у пациентов с нецирротическим гепатитом В среди 4 городских систем здравоохранения социальной защиты. *Am J Gastroenterol* 2021;116:1465–1475. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001195>.
- [119] Нгуен МХ, Янг ХИ, Ле А, Генри Л, Нгуен Н, Ли МХ и др. Снижение заболеваемости гепатоцеллюлярной карциномой у пациентов с циррозом и без цирроза с хроническим гепатитом В, получавших лечение с помощью исследования с сопоставлением показателей склонности к тенофовиру-А. *J Infect Dis* 2019;219:10–18. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy391>.
- [120] Арендс П., Зонневельд М.Дж., Зоутендейк Р., Кэри И., Браун А., Фазано М. и др. Лечение энтекавиром не устраняет риск гепатоцеллюлярной карциномы при хроническом гепатите В: ограниченная роль оценок риска у представителей европеоидной расы. *Gut* 2015;64:1289–1295. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307023>.
- [121] Paratheodoridis GV, Lampertico P, Manolakopoulos S, Lok A. Частота гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с хроническим гепатитом В, получающих терапию нуклеозидами: систематический обзор. *J Hepatol* 2010;53:348–356. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.02.035>.
- [122] Sinn DH, Lee J, Goo J, Kim K, Gwak GY, Paik YH и др. Риск гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с компенсированным циррозом, инфицированных хроническим вирусом гепатита В, с низкой вирусной нагрузкой. *Гепатология* 2015;62:694–701. <https://doi.org/10.1002/hep.27889>.
- [123] Kim JH, Sinn DH, Kang W, Gwak GY, Paik YH, Choi MS и др. Низкоуровневая вирусемия и повышенный риск гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов, получающих лечение энтекавиром. *Гепатология* 2017;66:335–343. <https://doi.org/10.1002/hep.28916>.
- [124] Zoutendijk R, Reijnders JG, Zoulim F, Brown A, Mutimer DJ, Deterding K и др. Вирусологический ответ на энтекавир связан с лучшим клиническим исходом у пациентов с хроническим гепатитом В и циррозом. *Gut* 2013;62:760–765. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302024>.
- [125] Yang J, Choi WM, Shim JH, Lee D, Kim KM, Lim YS и др. Низкий уровень вирусемии гепатита В по сравнению с неопределяемой вирусемией увеличивает риск гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с нелеченным компенсированным циррозом. *Am J Gastroenterol* 2023;118:1010–1018. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002181>.
- [126] Чжан Цюй, Пан Х, Лю Х, Ван Х, Ду Дж, Ло Х и др. Хроническая инфекция гепатита В с низким уровнем вирусемии коррелирует с прогрессированием заболевания печени. *J Clin Transl Hepatol* 2021;9:850–859. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2021.00046>.
- [127] Lee HW, Park SY, Lee YR, Lee H, Lee JS, Kim SU и др. Эпизодическая обнаруживаемая вирусемия не влияет на прогноз при нелеченном компенсированном циррозе с сывороточной ДНК вируса гепатита В <2000 МЕ/мл. *Am J Gastroenterol* 2022;117:288–294. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001497>.
- [128] Хуан Д.К., Тамаки Н., Ли Х.В., Пак С.И., Ли Й.Р., Ли Х.В. и др. Результаты нелеченой низкоуровневой вирусемии по сравнению с вызванной противовирусной терапией или спонтанной неопределяемой ДНК HBV при компенсированном циррозе. *Гепатология* 2023;77:1746–1756. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000037>.
- [129] Ким ГА, Лим ЙС, Ан Дж, Ли Д, Шим ДжХ, Ким КМ и др. Серокиренис HBsAg после терапии аналогами нуклеозидов у пациентов с хроническим гепатитом В: клинические результаты и продолжительность. *Gut* 2014;63:1325–1332. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-305517>.
- [130] Юэн МФ, Вонг ДКХ, Фунг Дж, Ип П, Бут Д, Хунг И и др. Серочистка от HBsAg при хроническом гепатите В у азиатских пациентов: репликативный уровень и риск гепатоцеллюлярной карциномы. *Гастроэнтерология* 2008;135:1192–1199. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.07.008>.
- [131] Yip TCF, Wong GLH, Chan HLY, Tse YK, Lam KLY, Lui GCY и др. Серочистка HBsAg дополнительно снижает риск гепатоцеллюлярной карциномы после полного подавления вируса аналогами нуклеоз(т)идов. *J Hepatol* 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.014>.
- [132] Виттал А., Шарма Д., Ху А., Маджид Н.А., Терри Н., Аух С. и др. Систематический обзор с метаанализом: влияние функционального излечения на клинические результаты у пациентов с хроническим гепатитом В. *Aliment Pharmacol Ther* 2022;55:8–25. <https://doi.org/10.1111/apt.16659>.
- [133] Gounder PP, Bulkow LR, Snowball M, Negus S, Spradling PR, Simons BC и др. Вложенное исследование случай-контроль: риск гепатоцеллюлярной карциномы после серочистки поверхностного антигена гепатита В. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:1197–1207. <https://doi.org/10.1111/apt.13621>.
- [134] Корнбергер М., Лок АС-Ф., Терро НА, Зоулим Ф. Преподавательский состав конференции EASL-AASLD по конечным точкам лечения гепатита В 2019 г. Руководство по дизайну и конечным точкам клинических испытаний при хроническом гепатите В — отчет с конференции EASL-AASLD по конечным точкам лечения гепатита В 2019 г. *J Hepatol* 2020;72:539–557. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.11.003>.
- [135] Ип ТС-Ф, Вонг GL-H, Вонг VW-S, Тсе YK, Луи GC-Y, Лам KL-Y и др. Длительность серочистки поверхностного антигена гепатита В у нелеченных пациентов и пациентов, леченных аналогами нуклеоз(т)идов. *J Hepatol* 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.09.018>. C0168-8278(17)32332-2.
- [136] Алавад АС, Аух С, Суарес Д, Гани МГ. Длительность спонтанной и связанной с лечением потери антигена гепатита В. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:700–709.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.07.018>.
- [137] Нидерау С., Хайтгес Т., Ланге С., Гольдманн Г., Нидерау С.М., Мор Л. и др. Долгосрочное наблюдение за HBeAg-положительными пациентами, получавшими лечение интерфероном альфа для лечения хронического гепатита В. *New Engl J Med* 1996;334:1422–1427. <https://doi.org/10.1056/NEJM199605303342202>.
- [138] Lin SM, Yu ML, Lee CM, Chien RN, Sheen IS, Chu CM и др. Терапия интерфероном при HBeAg-положительном хроническом гепатите снижает прогрессирование цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. *J Hepatol* 2007;46:45–52. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2006.08.021>.
- [139] Юэн МФ, Хуэй ЦК, Ченг ЦК, У ЧХ, Лай ЮП, Лай ЦЛ. Долгосрочное наблюдение за лечением интерфероном альфа у китайских пациентов с хронической инфекцией гепатита В: влияние на сероконверсию антигена е гепатита В и развитие осложнений, связанных с циррозом. *Гепатология* 2001;34:139–145. <https://doi.org/10.1053/jhep.2001.25273>.
- [140] Вонг GL-H, Чан HL-Y, Цзе Ю.К., Ип ТС-Ф, Лам KL-Y, Луи GC-Y и др. Нормальный уровень АЛТ во время лечения противовирусными препаратами связан с более низким риском печеночных событий у пациентов с хроническим гепатитом В. *J Hepatol* 2018;69:793–802. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.009>.
- [141] Choi J, Kim GA, Han S, Lim YS. Более ранняя нормализация аланинаминотрансферазы во время противовирусного лечения независимо связана с более низким риском гепатоцеллюлярной карциномы при хроническом гепатите В. *Am J Gastroenterol* 2020;115:406–414. <https://doi.org/10.14309/ajg.00000000000000490>.
- [142] Jacobson IM, Washington MK, Buti M, Thompson A, Afhdal N, Fisiak R и др. Факторы, связанные с постоянным повышением уровня аланинаминотрансферазы у пациентов с хроническим гепатитом В, получающих пероральную противовирусную терапию. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1087–1094.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.01.032>.
- [143] Ли С, Ши Л, Сюй Х, Ван Х, Ю Х, Цзя Дж и др. Систематический обзор с метаанализом: значительные гистологические изменения среди нелеченных хронических

- Пациенты с гепатитом В с нормальным уровнем аланинаминотрансферазы по разным критериям. *Aliment Pharmacol Ther* 2023;58:648–658. <https://doi.org/10.1111/apt.17658>.
- [144] Маццаро С., Адinolфи Л.Е., Поццато Г., Невола Р., Заньер А., Серрайно Д. и др. Внепеченочные проявления хронической инфекции HBV и роль противовирусной терапии. *J Clin Med* 2022;11:6247. <https://doi.org/10.3390/jcm11216247>.
- [145] Какуб П., Ассела Т. Инфекция вируса гепатита В и внепеченочные проявления: системное заболевание. *Am J Gastroenterol* 2022;117:253–263. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001575>.
- [146] Mazzaro C, Dal Maso L, Gragnani L, Visentini M, Saccardo F, Filippini D и др. Криоглобулинемический васкулит, связанный с вирусом гепатита В: обзор литературы и долгосрочный последующий анализ 18 пациентов, лечившихся аналогами нуклеоз(т)идов из итальянской исследовательской группы по криоглобулинемии (GISC). *Вирусы* 2021;13:1032. <https://doi.org/10.3390/v13061032>.
- [147] Какуб П., Терьер Б. Аутоиммунные проявления, связанные с гепатитом В. *Rheum Dis Clin North Am* 2009;35:125–137. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2009.03.006>.
- [148] Wu X, Hong J, Zhou J, Sun Y, Li L, Xie W и др. Качество жизни, связанное со здоровьем, улучшается после лечения энтекавиром у пациентов с компенсированным циррозом печени, вызванным вирусом гепатита В. *Hepatology* 2021;73:1318–1327. <https://doi.org/10.1007/s12072-021-10240-4>.
- [149] Туми М., Уоллес Дж., Коэн С., Маршалл С., Китчен Х., Мейси Дж. и др. Опыт и влияние стигмы на людей с хроническим гепатитом В: качественное исследование в Азии, Европе и США. *BMC Public Health* 2024;24:611. <https://doi.org/10.1186/s12889-023-17263-6>.
- [150] Ибрагим Й., Умстед М., Ван С., Коэн К. Влияние жизни с хроническим гепатитом В на качество жизни: выводы для клинического ведения. *J Patient Exp* 2023;10:23743735231211069. <https://doi.org/10.1177/23743735231211069>.
- [151] Фриланд К., Мендола Л., Ченг В., Коэн К., Уоллес Дж. Небродетельный цикл дискриминации, влияющий на людей с гепатитом В: многострановая качественная оценка точек зрения ключевых информаторов. *Int J Equity Health* 2022;21:77. <https://doi.org/10.1186/s12939-022-01677-6>.
- [152] Фриланд К., Рачо Р., Камиске М., Морарас К., Ван Э., Коэн К. и др. Качество жизни, связанное со здоровьем, у взрослых, живущих с гепатитом В в Соединенных Штатах: качественная оценка. *J Patient Rep Outcomes* 2021;5:121. <https://doi.org/10.1186/s41687-021-00398-8>.
- [153] Натур Р.Т., Мидледж А., Махаджа Е., Копельман Ю., Або-Муш С., Бейкер Ф.А. Хронический гепатит В за пределами клинического бремени: психосоциальные эффекты и влияние на качество жизни. *J Viral Hepat* 2024;31:12–20. <https://doi.org/10.1111/jvh.13894>.
- [154] Герлих В. Х. Снижение инфекционности у носителей хронического вируса гепатита В среди медицинских работников и беременных женщин с помощью противовирусной терапии. *Интервирология* 2014;57:202–211. <https://doi.org/10.1159/000360949>.
- [155] Buster ENJ, van der Eijk AA, Schaalm SW. Передача вируса гепатита В от врача пациенту: значение уровней ДНК HBV и потенциальные новые решения. *Antivir Res* 2003;60:79–85. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2003.08.014>.
- [156] Фриланд С., Фаррелл С., Кумар П., Камиске М., Джексон М., Бодор С. и др. Распространенные проблемы, препятствия к лечению и жизненный опыт людей с гепатитом В: качественное исследование. *BMC Public Health* 2021;21:1004. <https://doi.org/10.1186/s12889-021-11093-0>.
- [157] Папатеодоридис Г.В., Чан ХЛИ, Хансен Б.Е., Янссен ХЛА, Лампертико П. Риск гепатоцеллюлярной карциномы при хроническом гепатите В: оценка и модификация с помощью современной противовирусной терапии. *J Hepatol* 2015;62:956–967. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.01.002>.
- [158] Liaw YF, Raptropoulou-Gigi M, Cheinquer H, Sarin SK, Tanwandee T, Leung N и др. Эффективность и безопасность энтекавира по сравнению с адефовиром у пациентов с хроническим гепатитом В с печеночной декомпенсацией: рандомизированное открытое исследование. *Гепатология* 2011;54:91–100. <https://doi.org/10.1002/hep.24361>.
- [159] Шим Дж. Х., Ли Х. Х., Ким К. М., Лим Й. С., Чунг Й. Х., Ли Й. С. и др. Эффективность энтекавира у пациентов с декомпенсированным циррозом, связанным с вирусом гепатита В, не получавших лечения. *J Hepatol* 2010;52:176–182. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.11.007>.
- [160] Чан ХЛИ, Чен Ю.К., Гейн Э.Дж., Сарин С.К., Сух Дж., Пиратвисут Т. и др. Рандомизированное клиническое исследование: эффективность и безопасность телбивудина и ламивудина у ранее не получавших лечения пациентов с декомпенсированным циррозом печени, связанным с вирусным гепатитом В. *J Viral Hepat* 2012;19:732–743. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2012.01600.x>.
- [161] Раффетти Э., Фаттович Г., Донато Ф. Заболеваемость гепатоцеллюлярной карциномой у нелеченных субъектов с хроническим гепатитом В: систематический обзор и метаанализ. *Liver Int* 2016;36:1239–1251. <https://doi.org/10.1111/liv.13142>.
- [162] Hsu YC, Yeh ML, Wong GL-H, Chen CH, Peng CY, Buti M и др. Частота и детерминанты функционального излечения при лечении хронического гепатита В энтекавиром или тенофовира дизопроксил фумаратом. *J Infect Dis* 2021;224:1890–1899. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab241>.
- [163] Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, Su TH, Wang CC, Chen CL и др. Высокие уровни поверхностного антигена гепатита В увеличивают риск гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с низкой нагрузкой HBV. *Гастроэнтерология* 2012;142. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.02.007>.
- [164] Афифи АМ, Элгенди А, Хашим М, Авад АК, Джалал РК. Антиген, связанный с сердцевидной вирусом гепатита В (HBcrAg), как прогностический маркер развития гепатоцеллюлярной карциномы: мини-систематический обзор литературы. *Rev Med Virol* 2022;32:e2353. <https://doi.org/10.1002/rmv.2353>.
- [165] Cao QH, Liu H, Yan LJ, Wang HC, Ding ZN, Mao XC и др. Роль антигена, связанного с ядром вируса гепатита В, в прогнозировании возникновения и рецидива гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с хроническим гепатитом В: системный обзор и метаанализ. *J Gastroenterol Hepatol* 2024;39:1464–1475. <https://doi.org/10.1111/jgh.16558>.
- [166] Yang HI, Yuen MF, Chan HL-Y, Han KH, Chen PJ, Kim DY и др. Оценка риска гепатоцеллюлярной карциномы при хроническом гепатите В (REACH-B): разработка и проверка прогностической оценки. *Lancet Oncol* 2011;12:568–574. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70077-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70077-8).
- [167] Thiele M, Gluud LL, Fialla AD, Dahl EK, Krag A. Большие различия в риске гепатоцеллюлярной карциномы и смертности у пациентов с гепатитом В, не получавших лечения: систематический обзор с метаанализами. *PLoS One* 2014;9:e107177. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107177>.
- [168] Ю Дж. Х., Чо С. Г., Джин Й. Дж., Ли Дж. В. Лучшая прогностическая модель гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с хроническим гепатитом В. *Клин Мол Гепатол* 2022;28:351–361. <https://doi.org/10.3350/cmh.2021.0281>.
- [169] Юэнь М.Ф., Танака Ю., Фонг ДЮ-Т, Фунг Дж., Вонг Д.К.-Х, Юэнь Дж.К.-Х и др. Независимые факторы риска и прогностическая оценка развития гепатоцеллюлярной карциномы при хроническом гепатите В. *J Hepatol* 2009;50:80–88. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.07.023>.
- [170] Брихлер С., Нахон П., Зулим Ф., Лайезе Р., Бурье В., Одюро Э. и др. Невирологические факторы являются движущими факторами гепатоцеллюлярной карциномы при вирусупрессированном циррозе печени с гепатитом В: результаты когорты ANRS CO12 CirVir. *J Viral Hepat* 2019;26:384–396. <https://doi.org/10.1111/jvh.13029>.
- [171] Хуан ЗН, Лу ГВ, Цю ЛХ, Чжун ГН, Хуан У, Яо ХМ и др. Риск гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с хроническим гепатитом В, не получавших противовирусное лечение и получавших энтекавир или тенофовир дизопроксил фумарат: сетевой метаанализ. *BMC Cancer* 2022;22:287. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09413-7>.
- [172] Yang Z, Cheung RC, Chitnis AS, Zhang W, Gish RG, Wong RJ. Риски цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы во время лечения среди большой группы преимущественно неазиатских пациентов с хроническим гепатитом В без цирроза. *JHEP Rep* 2023;5:100852. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2023.100852>.
- [173] Кристиансен К.М., Месснер Б.К., Хансен Дж.Ф., Ярнбьер Э.Ф., Педерсен К., Кристенсен П.Б. Измерение жесткости печени у пациентов с хроническим гепатитом В и С: результаты 5-летнего проспективного исследования. *PLoS One* 2014;9:e111912. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111912>.
- [174] Hsu YC, Chen CY, Chang JW, Chang CY, Wu CY, Lee TY и др. Один раз в день тенофовир дизопроксил фумарат у не получавших лечения тайваньских пациентов с хроническим гепатитом В и минимально повышенной аланинаминотрансферазой (TORCH-B): многоцентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое, параллельно-групповое рандомизированное исследование. *Lancet Infect Dis* 2021;21:823–833. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30692-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30692-7).
- [175] Park JH, Choi J, Jun DW, Han SW, Yeo YH, Nguyen MH. Низкий порог аланинаминотрансферазы для прогнозирования результатов лечения печени; общенациональное популяционное продольное когортное исследование. *J Clin Med* 2019;8:1445. <https://doi.org/10.3390/jcm8091445>.
- [176] Дутта А., Саха С., Джонсон К.С., Чаласани Н. Изменчивость верхнего предела нормы для уровней сывороточной аланинаминотрансферазы: исследование по всему штату. *Гепатология* 2009;50:1957–1962. <https://doi.org/10.1002/hep.23200>.
- [177] Брунетто М.Р., Оливери Ф., Коко Б., Леандро Г., Коломбатто П., Горин Дж.М. и др. Результаты анти-НВе-положительного хронического гепатита В у пациентов, лечившихся и не лечившихся альфа-интерфероном: долгосрочное когортное исследование. *J Hepatol* 2002;36:263–270. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(01\)00266-5](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(01)00266-5).
- [178] Ким К., Чой С., Пак СМ. Ассоциация высокого индекса массы тела и гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с хронической инфекцией вируса гепатита В: корейское популяционное когортное исследование. *JAMA Oncol* 2018;4:737–739. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.0035>.
- [179] Ван СС, Яо В, Чан ТТ, Ван СТ, Чжоу П. Влияние диабета 2 типа на развитие гепатоцеллюлярной карциномы при различных вирусных

- статусы гепатита. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:2054–2060. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-1131>.
- [180] Хуан СС, Су ТН, Ценг ТС, Чань СЛ, Ху СД, Лю СН и др. Отчетливое влияние стеатоза печени и метаболической дисфункции на риск гепатоцеллюлярной карциномы при хроническом гепатите В. *Hepatol Int* 2023;17:1139–1149. <https://doi.org/10.1007/s12072-023-10545-6>.
- [181] Yu MW, Lin CL, Liu CJ, Yang SH, Tseng YL, Wu CF. Влияние метаболических факторов риска на риск гепатоцеллюлярной карциномы и смерти, связанной с печенью, у мужчин с хроническим гепатитом В: большое когортное исследование. *Gastroenterology* 2017;153:1006–1017.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.07.001>.
- [182] Хуан СС, Су ТН, Ценг ТС, Ху СД, Хонг СМ, Лан ТУ и др. Общая и обусловленная конкретными причинами смертность у пациентов с хроническим гепатитом В и сопутствующим стеатозом печени. *J Hepatol* 2024. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.12.009>. C0168-8278(24)02763-02766.
- [183] Tan Y, Wei S, Zhang W, Yang J, Yang J, Yan L. Сахарный диабет 2 типа увеличивает риск гепатоцеллюлярной карциномы у субъектов с хронической инфекцией вируса гепатита В: метаанализ и систематический обзор. *Cancer Manag Res* 2019;11:705–713. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S188238>.
- [184] Шади Й., Хешмати Б., Пуrolаджал Дж. Взаимодействие между гепатитом В, гепатитом С и курением в развитии гепатоцеллюлярной карциномы: систематический обзор и метаанализ. *J Public Health (Oxf)* 2024;46:51–60. <https://doi.org/10.1093/pubmed/ffad214>.
- [185] Чань Дж. Де, Ян ХИ, Илодзке УХ, Ю СЛ, Лу СН, Ван ЛИ и др. Носители неактивного вируса гепатита В по-прежнему подвержены риску гепатоцеллюлярной карциномы и смерти, связанной с печенью. *Гастроэнтерология* 2010;138. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.01.042>.
- [186] Чуан СК, Ли Й-КА, Хашибе М, Дай М, Чжан Т, Бофетта П. Взаимодействие между курением сигарет и инфекцией вируса гепатита В и С на риск рака печени: метаанализ. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:1261–1268. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-09-1297>.
- [187] Лю Х, Беккер А., У М., Чжоу ДЖИ, Ян ДЖ., Хан Р.К. и др. Взаимодействие между курением табака и инфекцией вируса гепатита В и риском рака печени у китайской популяции. *Int J Cancer* 2018;142:1560–1567. <https://doi.org/10.1002/ijc.31181>.
- [188] Mao X, Cheung KS, Peng C, Mak LY, Cheng HM, Fung J и др. Креатоз, HBV-связанная ГЦК, цирроз и сероочистка HBsAg: систематический обзор и метаанализ. *Гепатология* 2023;77:1735–1745. <https://doi.org/10.1002/hep.32792>.
- [189] Wong YJ, Nguyen VH, Yang HI, Li J, Le MH, Wu WJ и др. Влияние жировой дистрофии печени на долгосрочные результаты при хроническом гепатите В: систематический обзор и сопоставленный анализ метаанализа индивидуальных данных пациентов. *Clin Mol Hepatol* 2023;29:705–720. <https://doi.org/10.3350/cmh.2023.0004>.
- [190] Lee YB, Moon H, Lee JH, Cho EJ, Yu SJ, Kim YJ и др. Связь метаболических факторов риска с рисками рака и смертности от всех причин у пациентов с хроническим гепатитом В. *Гепатология* 2021;73:2266–2277. <https://doi.org/10.1002/hep.31612>.
- [191] Duberg AS, Lybeck C, Fält A, Montgomery S, Aleman S. Хроническая инфекция вируса гепатита В и риск гепатоцеллюлярной карциномы в зависимости от возраста и страны происхождения у людей, живущих в Швеции: исследование национального регистра. *Hepatol Commun* 2022;6:2418–2430. <https://doi.org/10.1002/hep4.1974>.
- [192] Хассан ММ, Шниц МР, Томас МБ, Керли СА, Патт ЮЗ, Воти ДжН и др. Связь семейного анамнеза рака печени с гепатоцеллюлярной карциномой: исследование случай-контроль в Соединенных Штатах. *J Hepatol* 2009;50:334–341. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.08.016>.
- [193] Loomba R, Liu J, Yang HI, Lee MH, Lu SN, Wang LY и др. Синергетическое влияние семейного анамнеза гепатоцеллюлярной карциномы и инфекции вируса гепатита В на риск возникновения гепатоцеллюлярной карциномы. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1636–1645.e1-3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.04.043>.
- [194] Янг Дж. Д., Альтекрусес С. Ф., Нгуен М. Х., Горес Г. Дж., Робертс Л. Р. Влияние страны рождения на возраст на момент диагностики гепатоцеллюлярной карциномы в Соединенных Штатах. *Cancer* 2017;123:81–89. <https://doi.org/10.1002/cncr.30246>.
- [195] Патмор LA, ван Икхаут КМА, Бути М, Кок ОМ, Агарвал К, де Кнегт RJ и др. Риск гепатоцеллюлярной карциномы у лиц из стран Африки к югу от Сахары и афро-Суринамцев с хроническим гепатитом В, проживающих в Европе. *Дж. Гепатол* 2024;80:243–250. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.10.019>.
- [196] Lin CL, Kao JH. Генотипы и варианты вируса гепатита В. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015;5:a021436. <https://doi.org/10.1101/cshper-spect.a021436>.
- [197] Макмахон Б.Дж., Нолен Л.Д., Сноуболл М., Хоман К., Негус С., Роик Э. и др. Генотип HBV: значимый фактор риска при определении того, какие пациенты с хронической инфекцией HBV должны проходить наблюдение на предмет ГЦК: гепатит В Исследование на Аляске. *Гепатология* 2021;74:2965–2973. <https://doi.org/10.1002/hep.32065>.
- [198] Лю И., Чанг С-Ч., Марш Г.М., У Ф. Популяционный атрибутивный риск рака печени, связанного с афлатоксином: систематический обзор и метаанализ. *Eur J Cancer* 2012;48:2125–2136. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.02.009>.
- [199] Коэн Д., Гош С., Симакава И., Раму Н., Гарсия П.С., Дюбуа А. и др. Варианты вируса гепатита В preS2/38-55: недавно выявленный фактор риска гепатоцеллюлярной карциномы. *JHEP Rep* 2020;2:100144. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100144>.
- [200] Lu TY, Wu CD, Huang YT, Chen YC, Chen CJ, Yang HI и др. Воздействие металлических компонентов PM2.5 и риск рака печени в REVEAL-HBV. *J Epidemiol* 2024;34:87–93. <https://doi.org/10.2188/jeaJE20220262>.
- [201] Jang TY, Zeng YT, Liang PC, Wu CD, Wei YJ, Tsai PC и др. Роль загрязнения воздуха в развитии гепатоцеллюлярной карциномы среди пациентов с хроническим гепатитом В, лечившихся аналогами нуклеотидов/нуклеозидов. *Liver Int* 2024. <https://doi.org/10.1111/liv.16149>.
- [202] Симакава И., Лемуан М., Нджай Х.Ф., Боттомли С., Ндоу Г., Голдин Р.Д. и др. Естественная история хронической инфекции HBV в Западной Африке: продольное популяционное исследование из Гамбии. *Gut* 2016;65:2007–2016. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309892>.
- [203] Song C, Lv J, Liu Y, Chen JG, Ge Z, Zhu J и др. Ассоциации между инфекцией вируса гепатита В и риском всех типов рака. *JAMA Netw Open* 2019;2:e195718. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.5718>.
- [204] Ли Д.Х., Чунг С.В., Ли Дж.Х., Ким Х.И., Чунг Г.Е., Ким М.С. и др. Связь хронической инфекции гепатита В и противовирусного лечения с развитием внепеченочных злокачественных новообразований: общенациональное когортное исследование. *J Clin Oncol* 2022;40:3394–3405. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01285>.
- [205] Элвин Г., Фрош Д., Томсон Р., Джозеф-Уильямс Н., Ллойд А., Кинерсли П. и др. Совместное принятие решений: модель для клинической практики. *J Gen Intern Med* 2012; 27: 1361–1367. <https://doi.org/10.1007/s11606-012-2077-6>.
- [206] Барри М.Дж., Эджман-Левитан С. Совместное принятие решений – вершина ухода, ориентированного на пациента. *N Engl J Med* 2012;366:780–781. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1109283>.
- [207] Ким ГА, Хан С, Чой ГХ, Чой Дж, Лим ЙС. Умеренные уровни ДНК вируса гепатита В в сыворотке связаны с самым высоким риском гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с хроническим гепатитом В. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51:1169–1179. <https://doi.org/10.1111/apt.15725>.
- [208] Tseng TC, Liu CJ, Hsu CY, Hong CM, Su TH, Yang WT и др. Высокий уровень антигена, связанного с ядром вируса гепатита В, связан с повышенным риском гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с хронической инфекцией HBV со средней вирусной нагрузкой. *Гастроэнтерология* 2019;157:1518–1529.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.08.028>.
- [209] Ценг Т.С., Хосака Т., Лю С.Дж., Сузуки Ф., Чанг С., Хонг К.М. и др. Оценка риска на основе HBsAg дает лучшие результаты, чем оценка на основе ДНК HBV, для прогнозирования ГЦК у пациентов из «серой зоны», которые являются HBsAg-отрицательными. *JHEP Rep* 2024;6:100956. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2023.100956>.
- [210] Као Дж. Х. Генотипы вируса гепатита В: клиническая значимость и молекулярные характеристики. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:643–650. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2002.02737.x>.
- [211] Юань МФ, Танака Й, Синхай Н, Пун РТ, Бут ДИ-Т и др. Риск гепатоцеллюлярной карциномы в зависимости от генотипов вируса гепатита В В/С, специфических мутаций энхансера II/основного промотора/прекоровых областей и уровней ДНК HBV. *Gut* 2008;57:98–102. <https://doi.org/10.1136/gut.2007.119859>.
- [212] Альфаяте Д., Клеман С., Гомес Д., Гуссенс Н., Негро Ф. Хронический гепатит D и гепатоцеллюлярная карцинома: систематический обзор и метаанализ наблюдательных исследований. *J Hepatol* 2020;73:533–539. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.02.030>.
- [213] Камаль Х., Форнес Р., Симин Дж., Стол П., Дюберг АС., Брюсселерс Н. и др. Риск гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с коинфекцией вируса гепатита В и D: систематический обзор и метаанализ продольных исследований. *J Viral Hepat* 2021. <https://doi.org/10.1111/jvh.13577>.
- [214] Мбага Д.С., Кенмо С., Кенгне-Нде К., Эбого-Белобо Дж.Т., Махамат Г., Фо-Эссомба Дж.Р. и др. Инфекции вируса гепатита В, С и D и риск гепатоцеллюлярной карциномы в Африке: метаанализ, включающий анализы чувствительности для исследований, сопоставимых по конфаундерам. *PLoS One* 2022;17: e0262903. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262903>.
- [215] Kim HN, Newcomb CW, Carbonari DM, Roy JA, Torgersen J, Althoff KN и др. Риск ГЦК с вирусом гепатита В среди лиц с коинфекцией ВИЧ/ВГВ в Северной Америке. *Гепатология* 2021;74:1190–1202. <https://doi.org/10.1002/hep.31839>.
- [216] Турати Ф., Эдефонти В., Таламини Р., Феррарони М., Мальвезци М., Брави Ф. и др. Семейный анамнез рака печени и гепатоцеллюлярной карциномы. *Гепатология* 2012;55:1416–1425. <https://doi.org/10.1002/hep.24794>.

- [217] Давила Дж.А., Морган Р.О., Шаиб Ю., МакГлинн К.А., Эль-Сераг Х.Б. Диабет увеличивает риск гепатоцеллюлярной карциномы в Соединенных Штатах: популяционное исследование «случай-контроль». *Gut* 2005;54:533–539. <https://doi.org/10.1136/gut.2004.052167>.
- [218] Чун Х.С., Папатеодоридис Г.В., Ли М., Ли Х.А., Ким Ю.Х., Ким Ш.Х. и др. PAGE-B, включающий умеренные уровни ДНК HBV, предсказывает риск ГЦК среди пациентов, вступающих в HBeAg-положительный хронический гепатит В. *J Hepatol* 2024;80:20–30. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.09.011>.
- [219] Мак LY, Хуэй RW-H, Ли CH, Мао X, Чунг KS, Вонг DK-H и др. Гликемическая нагрузка и риск неблагоприятных печеночных исходов у пациентов с хроническим гепатитом В и сахарным диабетом 2 типа. *Гепатология* 2023;77:606–618. <https://doi.org/10.1002/hep.32716>.
- [220] Мейсон WS, Гилл US, Литвин S, Чжоу Y, Пери S, Поп О и др. Интеграция ДНК HBV и клональное расширение гепатоцитов у пациентов с хроническим гепатитом В, считающихся иммунотолерантными. *Гастроэнтерология* 2016;151:986–998.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.07.012>.
- [221] Кеннеди ПТФ, Сандалова Э., Джо Дж., Гилл У., Уширо-Ламб И., Тан А.Т. и др. Сохраненная функция Т-клеток у детей и молодых людей с иммунотолерантным хроническим гепатитом В. *Гастроэнтерология* 2012;143:637–645. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.06.009>.
- [222] Чоу Н., Вонг Д., Лай КЛ., Мак Ли., Фунг Дж., Ма Х.Т. и др. Влияние противовирусного лечения на интеграцию вируса гепатита В и клональную экспансию гепатоцитов. *Клиническая инфекционная болезнь* 2023;76:e801–e809. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac383>.
- [223] Сой Ю.К., Сури В., Нгуен М.Х., Хуан Ю.Т., Чен С.И., Чанг И.В. и др. Ингибирование репликации вируса снижает транскрипционно активную интеграцию отдельных вирусов гепатита В, что приводит к нарушению регуляции генов хозяина. *Гастроэнтерология* 2022;162:1160–1170.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.12.286>.
- [224] Lim YS, Yu ML, Choi J, Chen CY, Choi WM, Kang W и др. Ранее противовирусное лечение тенофовиром алафенамидом для предотвращения серьезных клинических нежелательных явлений у взрослых с хроническим гепатитом В и умеренной или высокой вирусемией (ВНИМАНИЕ): промежуточные результаты рандомизированного контролируемого исследования. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2025. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(24\)00431-X](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(24)00431-X).
- [225] Лай М., Хайатт Б.Дж., Нассер И., Карри М., Афдал Н.Х. Клиническое значение постоянно нормального уровня АЛТ при хроническом гепатите В. *J Hepatol* 2007;47:760–767. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.07.022>.
- [226] Hui CK, Leung N, Yuen ST, Zhang HY, Leung KW, Lu L и др. Естественное течение и прогрессирование заболевания у китайских пациентов с хроническим гепатитом В в иммунотолерантной фазе. *Гепатология* 2007;46:395–401. <https://doi.org/10.1002/hep.21724>.
- [227] Андреани Т., Серфати Л., Моханд Д., Дернаика С., Вендум Д., Шазуэйр О. и др. Хронические носители вируса гепатита В в иммунотолерантной фазе инфекции: гистологические данные и исход. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:636–641. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.01.005>.
- [228] Lin MH, Li HQ, Zhu L, Su HY, Peng LS, Wang CY и др. Фиброз печени при естественном течении хронической вирусной инфекции гепатита В: систематический обзор с метаанализом. *Dig Dis Sci* 2022;67:2608–2626. <https://doi.org/10.1007/s10620-021-07009-y>.
- [229] Chan HLY, Chan CK, Hui AJ, Chan S, Poordad F, Chang TT и др. Эффекты тенофовира дизопроксила фумарата у пациентов с положительным антигеном гепатита В е, нормальным уровнем аланинаминотрансферазы и высоким уровнем ДНК вируса гепатита В. *Гастроэнтерология* 2014;146:1240–1248. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.01.044>.
- [230] Chu CM, Hung SJ, Lin J, Tai DI, Liaw YF. Естественная история сероконверсии антигена гепатита В е в антитела у пациентов с нормальными уровнями сывороточной аминотрансферазы. *Am J Med* 2004;116:829–834. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2003.12.040>.
- [231] Ким ГА, Чой СВ, Хан С, Лим ЙС. Нелинейная связь между показателями фиброза печени и вирусной нагрузкой у пациентов с хроническим гепатитом В. *Clin Mol Hepatol* 2024. <https://doi.org/10.3350/cmh.2024.0252>.
- [232] Чой ВМ, Йип ТС-Ф, Ким ВР, Йи ЛДж, Брукс-Руни К, Кертис Т и др. Исходная вирусная нагрузка хронического гепатита В и риск рака печени при лечении: многонациональное когортное исследование HBeAg-положительных пациентов. *Гепатология* 2024;80:428–439. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000752>.
- [233] Ким ГА, Лим ЙС, Хан С, Чой Дж, Шим ДжХ, Ким КМ и др. Высокий риск гепатоцеллюлярной карциномы и смерти у пациентов с иммунотолерантной фазой хронического гепатита В. *Gut* 2018;67:945–952. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314904>.
- [234] You SL, Yang HI, Chen CJ. Серопозитивность антигена е гепатита В и гепатоцеллюлярная карцинома. *Ann Med* 2004;36:215–224. <https://doi.org/10.1080/07853890310021580>.
- [235] Кумар М., Сарин С.К., Хисар С., Панде С., Сахужа П., Шарма Б.С. и др. Вирусологические и гистологические особенности хронического вирусного гепатита В
- Бессимптомные пациенты с постоянно нормальным уровнем АЛТ. *Гастроэнтерология* 2008;134:1376–1384. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.02.075>.
- [236] Кругер М., Бёкер К.Х., Зейдлер Х., Манн М.П. Лечение узелкового полиартериита, связанного с гепатитом В, фамцикловиrom и интерфероном альфа-2b. *J Hepatol* 1997;26:935–939. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(97\)80263-2](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(97)80263-2).
- [237] Узан Д., Трепо К. [Вирусная репликация и печеночные проявления в 7 случаях узелкового периартериита, связанного с вирусом гепатита В]. *Gastroenterol Clin Biol* 1986;10:53–56.
- [238] Balwani MR, Kute VB, Shah PR, Shah M, Shinde SG, Shah J, et al. Времья гепатита В, проявляющаяся как узелковый полиартериит и вторичная мембранозная нефропатия. *J Nephroparmacol* 2016;5:119–121.
- [239] Lau CF, Hui PK, Chan WM, Fung TT, Tung YM, Loo CK и др. Молниеносный узелковый полиартериит, связанный с гепатитом В: успешное лечение пульс-циклофосамидом, преднизолоном и ламивудином после экстренной операции. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:563–566. <https://doi.org/10.1097/00042737-200205000-00016>.
- [240] Тай ДИ, Линь СМ, Шин И.С., Чу КМ, Линь ДИ, Ляу Й.Ф. Долгосрочные результаты носителей поверхностного антигена гепатита В, отрицательных по антигену е вируса гепатита В, в связи с изменениями уровней аланинаминотрансферазы с течением времени. *Гепатология* 2009;49:1859–1867. <https://doi.org/10.1002/ren.22878>.
- [241] Ндоу Г., Симакава И., Лейт Д., Бах С., Бангура Р., Махмуд И. и др. Клинические результаты у нелеченных взрослых, живущих с хроническим гепатитом В в Гамбии: анализ данных проспективного когортного исследования PROLIFICA. *Ланцет Гастроэнтерол Гепатол* 2024;9:1133–1146. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(24\)00226-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(24)00226-7).
- [242] Йео Ю.Х., Ценг Т.С., Хосака Т., Каннингем С., Фунг JYY, Хо НД и др. Частота, факторы и данные на уровне пациента для спонтанного серологического очищения от HBeAg: когортное исследование 11 264 пациентов. *Clin Transl Gastroenterol* 2020;11:e00196. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000196>.
- [243] Лю Дж., Ян Х.И., Ли М.Х., Лу С.Н., Джен К.Л., Ван Л.Й. и др. Частота и детерминанты спонтанной сероочистки поверхностного антигена гепатита В: последующее исследование на уровне сообщества. *Гастроэнтерология* 2010;139:474–482. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.04.048>.
- [244] Ли ХЛ, Ли СК, Хан ДЖВ, Янг Х, Нам Х, Сунг ПС и др. Прогнозирование долгосрочной сероочистки от HBeAg у пациентов с хроническим гепатитом В, отрицательных по HBeAg. *JHEP Rep* 2025;101391. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2025.101391>.
- [245] Parapatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Liaw YF, Lok A. Последующее наблюдение и показание к биопсии печени при HBeAg-отрицательном хроническом вирусном гепатите В с постоянно нормальным уровнем АЛТ: систематический обзор. *J Hepatol* 2012;57:196–202. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.11.030>.
- [246] Tseng TC, Liu CJ, Chen CL, Yang HC, Su TH, Wang CC и др. Стратификация риска гепатоцеллюлярной карциномы у носителей отрицательного антигена вируса гепатита В е путем объединения вирусных биомаркеров. *J Infect Dis* 2013;208:584–593. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit209>.
- [247] Манно М., Камма С., Шепис Ф., Басси Ф., Джельмини Р., Джаннини Ф. и др. Естественная история хронических носителей вируса гепатита В в Северной Италии: заболеваемость и смертность через 30 лет. *Гастроэнтерология* 2004;127:756–763. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.06.021>.
- [248] Тада Т., Кумада Т., Тойода Х., Кирияма С., Таникава М., Хисанага Ю. и др. HBeAg предсказывает развитие гепатоцеллюлярной карциномы: анализ с использованием зависящих от времени рабочих характеристик приемника. *J Hepatol* 2016;65:48–56. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.03.013>.
- [249] Кумар М., Чаухан Р., Гупта Н., Хисар С., Сахужа П., Сарин СК. Спонтанное повышение уровня аланинаминотрансферазы у бессимптомных пациентов, инфицированных хроническим вирусом гепатита В. *Гастроэнтерология* 2009;136:1272–1280. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.01.011>.
- [250] Кольхас К., Брехманн Т., Вогерд М. [Узелковый полиартериит, связанный с гепатитом В, с церебральным васкулитом]. *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132:1748–1752. <https://doi.org/10.1055/s-2007-984960>.
- [251] Группы по расследованию инцидентов и другие. Передача гепатита В пациентам от четырех инфицированных хирургов без антигена е гепатита В. *N Engl J Med* 1997; 336: 178–184. <https://doi.org/10.1056/NEJM199701163360304>.
- [252] Чан ХЛЙ, Бути М., Лим Й.С., Агарвал К., Марселлин П., Брунетто М. и др. Длительное лечение хронического гепатита В тенофовиром алафенамидом приводит к высоким показателям подавления вируса и благоприятной безопасности почек и костей. *Am J Gastroenterol* 2024;119:486–496. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002468>.
- [253] Boyd A, Lacombe K, Lavocat F, Maylin S, Miaillhes P, Lascoux-Combe С и др. Распад ccc-ДНК знаменует сохранение внутрипеченочного синтеза вирусной ДНК под действием тенофовира у пациентов с коинфекцией ВИЧ-НВВ. *J Hepatol* 2016;65:683–691. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.05.014>.

- [254] Мартинес МГ, Бойд А, Комб Э, Тестони Б, Зоулим Ф. Ковалентно замкнутая кольцевая ДНК: конечная терапевтическая цель для лечения инфекций HBV. *Дж. Гепатол* 2021;75:706–717. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.05.013>.
- [255] Мейер М.А., Калабрезе Д., Сулов А., Терраччано Л.М., Хайм М.Х., Виланд С. Повсеместная экспрессия HBsAg из интегрированной ДНК HBV у пациентов с низкой вирусной нагрузкой. *J Hepatol* 2021;75:840–847. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.04.051>.
- [256] Зоулим Ф., Чен П.Дж., Дандри М., Кеннеди ПТ., Сигер К. Интеграция ДНК вируса гепатита В: значение для диагностики, терапии и результатов. *J Hepatol* 2024. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.06.037>. S0168-8278(24)02343-2.
- [257] Чанг Т.Т., Гиш Р.Г., де Ман Р., Гадино А., Соллано Дж., Чао Ю.К. и др. Сравнение энтекавира и ламивудина при HBeAg-положительном хроническом гепатите В. *N Engl J Med* 2006;354:1001–1010. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa051285>.
- [258] Лай СЛ, Шувал Д., Лок А.С., Чанг Т.Т., Шейнкер Х., Гудман Э. и др. Энтекавир по сравнению с ламивудином у пациентов с HBeAg-отрицательным хроническим гепатитом В. *N Engl J Med* 2006;354:1011–1020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa051287>.
- [259] Гиш Р.Г., Лок А.С., Чанг Т.Т., де Ман Р.А., Гадино А., Соллано Дж. и др. Терапия энтекавиром до 96 недель у пациентов с HBeAg-положительным хроническим гепатитом В. *Гастроэнтерология* 2007;133:1437–1444. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.08.025>.
- [260] Lam YF, Seto WK, Wong D, Cheung KS, Fung J, Mak LY и др. Семилетний результат лечения энтекавиром в реальной когорте: влияние на клинические параметры, уровни HBsAg и HBeAg. *Clin Transl Gastroenterol* 2017;8:e125. <https://doi.org/10.1038/ctg.2017.51>.
- [261] Suzuki F, Hosaka T, Suzuki Y, Sezaki N, Akuta N, Fujiyama S и др. Долгосрочные результаты лечения энтекавиром пациентов с хроническим гепатитом В в Японии, не получавших нуклеоз(т)идных аналогов. *J Gastroenterol* 2019;54:182–193. <https://doi.org/10.1007/s00535-018-1502-y>.
- [262] Марселлин П., Хиткот Э.Дж., Бути М., Гейн Э., де Ман Р.А., Крастев Э. и др. Тенофовира диспроксил фумарат в сравнении с адефовиром дипивоксилом при хроническом гепатите В. *N Engl J Med* 2008;359:2442–2455. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802878>.
- [263] Чан ХЛИ, Фунг С., Сето В.К., Чуанг В.Л., Чен С.И., Ким Х.Дж. и др. Тенофовира алафенамид в сравнении с тенофовира диспроксил фумаратом для лечения HBeAg-положительной хронической инфекции вируса гепатита В: рандомизированное двойное слепое исследование фазы 3, не меньшей эффективности. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1:185–195. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30024-3](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30024-3).
- [264] Бути М., Гейн Э., Сето В.К., Чан ХЛИ, Чуанг В.Л., Степанова Т. и др. Тенофовира алафенамид в сравнении с тенофовира диспроксил фумаратом для лечения пациентов с HBeAg-отрицательной хронической инфекцией вируса гепатита В: рандомизированное двойное слепое исследование фазы 3, не меньшей эффективности. *Lancet Gastro-entrol Hepatol* 2016;1:196–206. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30107-8](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30107-8).
- [265] Агарвал К., Брунетто М., Сето В.К., Лим Й.С., Фунг С., Марселлин П. и др. 96-недельное лечение тенофовира алафенамидом по сравнению с тенофовира диспроксил фумаратом при инфекции вируса гепатита В. *J Hepatol* 2018;68:672–681. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.11.039>.
- [266] Бути М., Цай Н., Петерсен Дж., Флиск Р., Гурел С., Крастев Э. и др. Семилетняя эффективность и безопасность лечения тенофовира диспроксил фумаратом при хронической инфекции вируса гепатита В. *Dig Dis Sci* 2015;60:1457–1464. <https://doi.org/10.1007/s10620-014-3486-7>.
- [267] Марселлин П., Вонг Д.К., Сиверт В., Буггиш П., Петерсен Дж., Флиск Р. и др. Десятилетняя эффективность и безопасность лечения тенофовира диспроксил фумаратом хронической инфекции вируса гепатита В. *Liver Int* 2019;39:1868–1875. <https://doi.org/10.1111/liv.14155>.
- [268] Шифф Э.Р., Ли С.С., Чао Ю.К., Кыо Юн С., Бессоне Ф., Ву С.С. и др. Длительное лечение энтекавиром вызывает обратное развитие выраженного фиброза или цирроза у пациентов с хроническим гепатитом В. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:274–276. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2010.11.040>.
- [269] Чжао Цюй, Лю Х., Тан Л., Ван Ф., Толуфаше Г., Чан Дж. и др. Механизм терапии интерфероном альфа при хроническом гепатите В и потенциальные подходы к повышению ее терапевтической эффективности. *Antivir Res* 2024;221:105782. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2023.105782>.
- [270] Лау ГКК, Пиратвисут Т., Канг С.Л., Марселлин П., Тонгсават С., Кусли Г. и др. Пегинтерферон Альфа-2а, ламивудин и их комбинация при HBeAg-положительном хроническом гепатите В. *New Engl J Med* 2005;352:2682–2695. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043470>.
- [271] Марселлин П., Лау ГКК, Бонино Ф., Фарси П., Хаджияннис С., Джин Р. и др. Пегинтерферон альфа-2а отдельно, ламивудин отдельно и оба препарата в комбинации у пациентов с HBeAg-отрицательным хроническим гепатитом В. *New Engl J Med* 2004;351:1206–1217. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040431>.
- [272] Sonneveld MJ, Zoutendijk R, Hansen BE, Janssen HLA. Пегилированный интерферон приводит к более высоким показателям серологического, но не вирусологического ответа по сравнению с непрерывным энтекавиром. *Antivir Ther* 2012;17:1605–1608. <https://doi.org/10.3851/IMP2319>.
- [273] Сбариджа У., Винкен Т., Вигфилд П., Хашим М., Хиг Б., Поста М. Сравнительный сетевой метаанализ стандартных методов лечения у пациентов с хроническим гепатитом В, ранее не получавших лечения. *J Comp Eff Res* 2020;9:1051–1065. <https://doi.org/10.2217/ceer-2020-0068>.
- [274] Ван Нуен А.Б., Хансен Б.Е., Сух Дж., Лёр Х.Ф., Чемелло Л., Фонтейн Х. и др. Длительность сероконверсии HBeAG после противовирусной терапии хронического гепатита В: связь с типом терапии и уровнем ДНК вируса гепатита В и аланинаминотрансферазы в сыворотке до лечения. *Gut* 2003;52:420–424. <https://doi.org/10.1136/gut.52.3.420>.
- [275] Мияке Й., Кобаши Х., Ямамото К. Метаанализ: влияние интерферона на развитие гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с хронической инфекцией вируса гепатита В. *J Gastroenterol* 2009;44:470–475. <https://doi.org/10.1007/s00535-009-0024-z>.
- [276] Yang YF, Zhao W, Zhong YD, Xia HM, Shen L, Zhang N. Терапия интерфероном при хроническом гепатите В снижает прогрессирование цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы: метаанализ. *J Viral Hepat* 2009;16:265–271. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2009.01070.x>.
- [277] Sung JY, Tsoi KKF, Wong WWS, Li KCT, Chan HLY. Метаанализ: лечение инфекции гепатита В снижает риск гепатоцеллюлярной карциномы. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1067–1077. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03816.x>.
- [278] Камма С., Джуна М., Андреоне П., Кракис А. Интерферон и профилактика гепатоцеллюлярной карциномы при вирусном циррозе: подход, основанный на фактических данных. *Дж. Гепатол* 2001;34:593–602. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(01\)00005-8](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(01)00005-8).
- [279] Liang KH, Hsu CW, Chang ML, Chen YC, Lai MW, Yeh CT. Пегинтерферон превосходит аналоги нуклеоз(т)идов для профилактики гепатоцеллюлярной карциномы при хроническом гепатите В. *J Infect Dis* 2016;213:966–974. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv547>.
- [280] Mao QG, Liang HQ, Yin YL, Tang JM, Yang JE, Wu CC и др. Сравнение терапии на основе интерферона-а и аналогов нуклеоз(т)идов в профилактике неблагоприятных исходов у пациентов с хроническим гепатитом В. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2022;46:101758. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2021.101758>.
- [281] Liaw YF, Sung JY, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H и др. Ламивудин для пациентов с хроническим гепатитом В и прогрессирующим заболеванием печени. *New Engl J Med* 2004;351. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa033364>.
- [282] Papatheodoridis GV, Dimou E, Dimakopoulos K, Manolakopoulos S, Rapti I, Kitis G и др. Исход хронического гепатита В с отрицательным антигеном е при длительной терапии аналогами нуклеоз(т)идов, начиная с ламивудина. *Гепатология* 2005;42:121–129. <https://doi.org/10.1002/hep.20760>.
- [283] Зоутендейк Р., Рейндерс Дж.Г.П., Зулим Ф., Браун А., Мутимер Д.Д., Детердинг К. и др. Вирусологический ответ на энтекавир связан с лучшим клиническим исходом у пациентов с хроническим гепатитом В и циррозом печени. *Gut* 2013;62:760–765. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302024>.
- [284] Тенни Д], Роуз Р.Э., Болдик С.Дж., Покорновски К.А., Эггерс Б.Дж., Фэнг Дж. и др. Долгосрочный мониторинг показывает, что устойчивость вируса гепатита В к энтекавиру у пациентов, ранее не принимавших нуклеозиды, встречается редко в течение 5 лет терапии. *Гепатология* 2009;49:1503–1514. <https://doi.org/10.1002/hep.22841>.
- [285] Рейндерс Дж.Г.П., Детердинг К., Петерсен Дж., Зулим Ф., Сантантиони Т., Бути М. и др. Противовирусный эффект энтекавира при хроническом гепатите В: влияние предшествующего воздействия аналогов нуклеоз(т)идов. *Дж. Гепатол* 2010;52:493–500. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.01.012>.
- [286] Зулим Ф., Локаринни С. Устойчивость вируса гепатита В к аналогам нуклеоз(т)идов. *Гастроэнтерология* 2009;137:1593–1608. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.08.063>. e1-2.
- [287] Шерман М., Юрдайдин С., Соллано Дж., Сильва М., Лио Ю.Ф., Чианчиара Дж. и др. Энтекавир для лечения ламивудин-резистентного, HBeAg-положительного хронического гепатита В. *Гастроэнтерология* 2006;130:2039–2049. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.04.007>.
- [288] Шерман М., Юрдайдин С., Симсек Х., Сильва М., Лиав Ю.Ф., Рустги В.К. и др. Терапия энтекавиром хронического гепатита В, рефрактерного к ламивудину: улучшение вирусологических, биохимических и серологических результатов в течение 96 недель. *Гепатология* 2008;48:99–108. <https://doi.org/10.1002/hep.22323>.
- [289] Китринос К.М., Корса А., Лю Ю., Флаэрти Дж., Сноу-Лампарт А., Марселлин П. и др. Не обнаружено резистентности к тенофовир диспроксил фумарату после 6 лет терапии у пациентов с хроническим гепатитом В. *Гепатология* 2014;59:434–442. <https://doi.org/10.1002/hep.26686>.

- [290] Ширвани-Дастгерди Э., Винер Б.Ю., Селиа-Террасса Т., Канг И., Табернеро Д., Ягмур Э. и др. Выбор высокорепликативной и частично полирезистентной мутации полимеразы HBV rtS78T во время комбинированной терапии TDF-ETV. *J Hepatol* 2017;67:246–254. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.027>.
- [291] Park ES, Lee AR, Kim DH, Lee JH, Yoo JI, Ahn SH и др. Выявление четверной мутации, которая обуславливает устойчивость к тенофовиру у пациентов с хроническим гепатитом В. *J Hepatol* 2019;70:1093–1102. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.006>.
- [292] Xie Y, Zhan H, Zhu X, Li Y, Tian R, Zhang J и др. Сравнение эффективности и приверженности дженериков и фирменных энтекавиров у пациентов с хроническим гепатитом В: многоцентровое когортное исследование. *J Chin Pharm Sci* 2021;30:986. <https://doi.org/10.5246/jcps.2021.12.085>.
- [293] Kim DY, Kim JH, Tak WY, Yeon JE, Lee JH, Yoon JH и др. Baraclore® против Baraclude® в течение 48 недель у пациентов с хроническим гепатитом В, не получавших лечения: сравнение эффективности и безопасности. *Drug Des Devel Ther* 2017;11:3145–3152. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S149199>.
- [294] Дэйв С., Парк С., Мурад М.Х., Барнард А., Прокоп Л., Адамс Л.А. и др. Сравнительная эффективность энтекавира и тенофовира для профилактики гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с хроническим гепатитом В: систематический обзор и метаанализ. *Гепатология* 2020. <https://doi.org/10.1002/hep.31267>.
- [295] Choi WM, Choi J, Lim YS. Влияние тенофовира и энтекавира на риск гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с хронической инфекцией HBV: систематический обзор и метаанализ. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.05.008>.
- [296] Choi WM, Yip TC-F, Wong GL-H, Kim WR, Yee LJ, Brooks-Rooney C и др. Риск гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с хроническим гепатитом В, получающих схемы на основе тенофовира и энтекавира: метаанализ индивидуальных данных пациентов. *J Hepatol* 2023;78:534–542. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.12.007>.
- [297] Tseng CH, Hsu YC, Chen TH, Ji F, Chen IS, Tsai YN и др. Частота возникновения гепатоцеллюлярной карциномы при применении тенофовира по сравнению с энтекавиром при хроническом гепатите В: систематический обзор и метаанализ. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:1039–1052. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30249-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30249-1).
- [298] Papatheodoridis GV, Dalekos GN, Idilman R, Syrsa V, Van Boemmel F, Buti M и др. Похожий риск гепатоцеллюлярной карциномы во время длительной терапии энтекавиром или тенофовиром у пациентов кавказской расы с хроническим гепатитом В. *J Hepatol* 2020;73:1037–1045. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.06.011>.
- [299] Хонгтанакорн С., Чотияпугта В., Оберхельман К., Фонтана Р.Дж., Марреро Дж.А., Ликари Т. и др. Вирусологический прорыв и резистентность у пациентов с хроническим гепатитом В, получающих аналоги нуклеоз(т)идов в клинической практике. *Гепатология* 2011;53:1854–1863. <https://doi.org/10.1002/hep.24318>.
- [300] Форд Н., Скурсс Р., Лемуан М., Хутин Ю., Бултерис М., Шуббер Э. и др. Приверженность терапии аналогами нуклеоз(т)идов при хроническом гепатите В: систематический обзор и метаанализ. *Hepatol Commun* 2018;2:1160–1167. <https://doi.org/10.1002/hep4.1247>.
- [301] Hironde G, Choi HSJ, Chen CH, Su TH, Seto WK, Van Hees S и др. Ответ на терапию после отмены аналогов нуклеоз(т)идов у пациентов с хроническим гепатитом В: международная, многоцентровая, многоэтническая когорта (исследование RETRACT-B). *Гастроэнтерология* 2022;162:757–771.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.11.002>.
- [302] Лим С.Г., Тео АЭД, Чан ЕС-У, Фью В.В., Чен ДХИ, Харгривз К.А. Остановка аналогов нуклеоз(т)идов при хроническом гепатите В с использованием пороговых значений HBsAg: метаанализ и метарегрессия. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2024;S1542–3565(24). <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2024.05.040>. 00516-0.
- [303] Лампертико П., Чан ХЛЙ, Янсен ХЛЙ, Штрассер СИ, Шиндлер Р., Берг Т. Обзорная статья: долгосрочная безопасность аналогов нуклеозидов и нуклеотидов у пациентов с моноинфекцией HBV. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:16–34. <https://doi.org/10.1111/apt.13659>.
- [304] Шивакумар Ю.М., Бурра Э., Шахид К., Тамене Ю., Модии С.П., Садики КО и др. Почечная дисфункция, вызванная тенофовиром, у ВИЧ-инфицированных пациентов: систематический обзор. *Cureus* 2023;15:e45787. <https://doi.org/10.7759/cureus.45787>.
- [305] Гара Н., Чжао Х, Коллинз М.Т., Чонг В.Х., Кляйнер Д.Е., Джейк Лян Т. и др. Дисфункция почечных канальцев при длительной терапии адефовиром или тенофовиром при хроническом гепатите В. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:1317–1325. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05093.x>.
- [306] Гупта СК. Синдром Фанкони, связанный с тенофовиром: обзор системы отчетности о побочных эффектах FDA. *AIDS Patient Care STDs* 2008;22:99–103. <https://doi.org/10.1089/apc.2007.0052>.
- [307] Вигано М., Броккьеры А., Спинетти А., Залтрон С., Манджиа Г., Факкетти Ф. и др. Синдром Фанкони, вызванный тенофовиром, у пациентов с моноинфекцией хронического гепатита В, который восстановился после отмены тенофовира. *J Clin Virol* 2014;61:600–603. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2014.09.016>.
- [308] Гросси Дж., Логлио А., Факкетти Ф., Борги М., Соффредини Р., Галлоцци Е. и др. Тенофовир алафенамид в качестве спасательной терапии у пациента с циррозом печени, вызванным вирусом гепатита В, с синдромом Фанкони в анамнезе и множественной лекарственной устойчивостью. *J Hepatol* 2018;68:195–198. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.08.020>.
- [309] Мюррей К.Ф., Сзенборн Л., Высоцки Дж., Росси С., Корса А.С., Динь П. и др. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование тенофовира дизопроксила фумарата у подростков с хроническим гепатитом В. *Гепатология* 2012;56:2018–2026. <https://doi.org/10.1002/hep.25818>.
- [310] Магги П., Монтинарро В., Леоне А., Фазано М., Вольпе А., Беллакоса С. и др. Токсичность для костей и почек, вызванная аналогами нуклеотидов у пациентов, страдающих хроническим гепатитом, связанным с вирусом гепатита В: продольное исследование. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:1150–1154. <https://doi.org/10.1093/jac/dku502>.
- [311] Gill US, Zissimopoulos A, Al-Shamma S, Burke K, McPhail MJW, Barr DA и др. Оценка минеральной плотности костной ткани у пациентов с хроническим гепатитом В, принимающих тенофовир: может ли инструмент оценки риска переломов выявить тех, кто подвергается наибольшему риску? *J Infect Dis* 2015;211:374–382. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu471>.
- [312] Yip TC-F, Lai JC-T, Yam TF, Tse YK, Hui VW-K, Lai MS-M и др. Длительное применение тенофовира дизопроксила фумарата увеличивает риск переломов у пожилых пациентов с хроническим гепатитом В. *J Hepatol* 2024;80:553–563. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.12.001>.
- [313] Агарвал К., Брунетто М., Сето В.К., Лим Й.С., Фунг С., Марселлин П. и др. 96-недельное лечение тенофовира алафенамидом по сравнению с тенофовира дизопроксила фумаратом при инфекции вируса гепатита В. *J Hepatol* 2018;68:672–681. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.11.039>.
- [314] Lim YS, Gwak GY, Choi J, Lee YS, Byun KS, Kim YJ и др. Монотерапия тенофовира дизопроксил фумаратом при хроническом гепатите В, резистентном к адефовиру, по сравнению с резистентным к энтекавиру: 5-летнее клиническое исследование. *J Hepatol* 2019;71:35–44. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.021>.
- [315] Seto WK, Asahina Y, Brown TT, Peng CY, Stanciu C, Abdurakhmanov D и др. Улучшение безопасности костной ткани при применении тенофовира алафенамида по сравнению с тенофовира дизопроксила фумаратом в течение 2 лет у пациентов с хронической инфекцией HBV. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;S1542–3565(18):30633–30635. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.06.023>.
- [316] Fong TL, Lee BT, Tien A, Chang M, Lim C, Ahn A и др. Улучшение минеральной плотности костной ткани и маркеров функции проксимальных почечных канальцев у пациентов с хроническим гепатитом В, перешедших с тенофовира дизопроксила фумарата на тенофовир алафенамид. *J Viral Hepat* 2019;26:561–567. <https://doi.org/10.1111/jvh.13053>.
- [317] Kim E, Lee HW, Kim SS, Yoon E, Jang ES, Chang JI и др. Тенофовира дизопроксил фумарат в сравнении с тенофовира алафенамидом по риску остеопоротических переломов у пациентов с хроническим гепатитом В: общенациональное исследование заявлений в Южной Корее. *Aliment Pharmacol Ther* 2023;58:1185–1193. <https://doi.org/10.1111/apt.17716>.
- [318] Ze E, Baek EK, Lee JJ, Chung HW, Ahn DG, Cho HJ и др. Долгосрочные результаты двух методов экстренной терапии у пациентов с хроническим гепатитом В, устойчивых к ламивудину: комбинированный ламивудин и адефовир, а также 1 мг энтекавира. *Clin Mol Hepatol* 2014;20:267–273. <https://doi.org/10.3350/cmh.2014.20.3.267>.
- [319] Ю Дж. Дж., Чон Е. А., Ким С. Г., Ким Й. С., Ким М. Дж. Риск дислипидемии у людей, живущих с ВИЧ и принимающих тенофовир алафенамид: систематический обзор и метаанализ. *J Int AIDS Soc* 2024;27:e26358. <https://doi.org/10.1002/jia2.26358>.
- [320] Линь С., Хуан В., Ляо Э., Ма Х., У В., Линь М. и др. Сравнение изменений липидного профиля у пациентов с хроническим гепатитом В, получающих тенофовира алафенамид или тенофовира дизопроксил фумарат. *Sci Rep* 2024;14:27369. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-78656-0>.
- [321] Hwang EG, Jung EA, Yoo JJ, Kim SG, Kim YS. Риск дислипидемии у пациентов с хроническим гепатитом В, принимающих тенофовир алафенамид: систематический обзор и метаанализ. *Hepatol Int* 2023;17:860–869. <https://doi.org/10.1007/s12072-023-10528-7>.
- [322] Маллон П.В.Г., Брюне Л., Фуско Дж.С., Праджанати Г., Бейер А., Фуско Г.П. и др. Изменения липидов после перехода с TDF на TAF в когорте OPERA: холестерин ЛПНП и триглицериды. Открытый форум *Infect Dis* 2022;9:ofab621. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab621>.

- [323] Кантерс С., Рено Ф., Рангарадж А., Чжан К., Лимбрик-Олдфилд Э., Хьюз М. и др. Синтез доказательств, оценивающих увеличение массы тела среди людей, лечащих ВИЧ с помощью антиретровирусной терапии — систематический обзор литературы и сетевой метаанализ. *EClinicalMedicine* 2022;48:101412. <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2022.101412>.
- [324] Арноук С., Уитсетт М., Пападопулос Дж., Стюарт Льюис Э., Дагер Н.Н., Фельдман Д.М. и др. Успешное лечение лактоацидоза, вызванного тенофовиrom алафенамидом: отчет о случае. *J Pharm Pract* 2023;36:1260–1263. <https://doi.org/10.1177/08971900221105042>.
- [325] Ланге СМ, Боджунга Дж., Хофманн В.П., Вундер К., Мим У., Зейзем С. и др. Тяжелый лактоацидоз во время лечения хронического гепатита В энтекавиром у пациентов с нарушением функции печени. *Гепатология* 2009;50:2001–2006. <https://doi.org/10.1002/hep.23346>.
- [326] Чжан Х, Лю Л, Чжан М, Гао С, Ду Й, Ань Й и др. Эффективность и безопасность энтекавира у пациентов с хронической печеночной недостаточностью, связанной с гепатитом В: метаанализ. *Ann Hepatol* 2015;14:150–160.
- [327] Chon YE, Park JY, Myoung SM, Jung KS, Kim BK, Kim SU и др. Улучшение фиброза печени после длительной противовирусной терапии, оцененное с помощью фиброскана у пациентов с хроническим гепатитом В с прогрессирующим фиброзом. *Am J Gastroenterol* 2017;112:882–891. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.93>.
- [328] Ким МН, Ким СУ, Ким БК, Пак ДЖИ, Ким ДИ, Ан Ш и др. Долгосрочные изменения показателей жесткости печени, оцененные с помощью транзитной эластографии у пациентов с хроническим гепатитом В, получающих энтекавир. *Liver Int* 2014;34:1216–1223. <https://doi.org/10.1111/liv.12377>.
- [329] Jeon MY, Lee HW, Kim SU, Kim BK, Park JY, Kim DY и др. Возможность динамического прогнозирования риска развития гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с хроническим гепатитом В. *Liver Int* 2018;38:676–686. <https://doi.org/10.1111/liv.13583>.
- [330] Seo YS, Jang BK, Um SH, Hwang JS, Han KH, Kim SG и др. Валидация моделей прогнозирования риска развития HCC, связанной с HBV: ретроспективное многоцентровое 10-летнее последующее когортное исследование. *Oncotarget* 2017;8:113213–113224. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22375>.
- [331] Jung KS, Kim SU, Song K, Park JY, Kim DY, Ahn SH и др. Валидация моделей прогнозирования гепатоцеллюлярной карциномы, связанной с вирусом гепатита В, в эпоху противовирусной терапии. *Гепатология* 2015;62:1757–1766. <https://doi.org/10.1002/hep.28115>.
- [332] Кастера Л. Гепатит В: надежны ли неинвазивные маркеры фиброза печени? *Liver Int* 2014;34(Suppl 1):91–96. <https://doi.org/10.1111/liv.12393>.
- [333] Цзи Д, Чэнь И., Шанг Цюй, Лю Х., Тан Л., Ван Дж. и др. Ненадежная оценка регрессии фиброза во время лечения путем измерения жесткости печени у пациентов с хроническим гепатитом В. *Am J Gastroenterol* 2021;116:1676–1685. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001239>.
- [334] Kim JH, Sinn DH, Kang W, Gwak GY, Paik YH, Choi MS и др. Низкоуровневая вирусемия и повышенный риск гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов, получающих лечение энтекавиром. *Гепатология* 2017;66:335–343. <https://doi.org/10.1002/hep.28916>.
- [335] Sun Y, Wu X, Zhou J, Meng T, Wang B, Chen S и др. Постоянный низкий уровень вируса гепатита В способствует прогрессированию фиброза во время терапии. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:2582–2591.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.03.001>.
- [336] Lin CL, Chien RN, Chu YD, Liang KH, Huang YH, Ke PY и др. Мутанты гена Х вируса гепатита В возникают во время противовирусной терапии и повышают уровни сссDNA, чтобы компенсировать подавление репликации. *Hepatology* 2020;72:973–984. <https://doi.org/10.1002/s12072-020-10079-1>.
- [337] Shin JW, Jung SW, Lee SB, Lee BU, Park BR, Park EJ и др. Несоблюдение режима приема лекарств увеличивает риск гепатоцеллюлярной карциномы, цирротических осложнений и смертности у пациентов с хроническим гепатитом В, получающих лечение энтекавиром. *Am J Gastroenterol* 2018;113:998–1008. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0093-9>.
- [338] Lee SB, Jeong J, Park JH, Jung SW, Jeong ID, Bang SJ и др. Низкоуровневая вирусемия и цирротические осложнения у пациентов с хроническим гепатитом В в зависимости от приверженности к энтекавиру. *Clin Mol Hepatol* 2020;26:364–375. <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0012>.
- [339] Шеннард-Лой С., Заблоцка-Манос И., Кермин М., Холдавей С., Ли А., Зекри А. и др. Факторы, связанные с вирусологическим прорывом HBV. *Antivir Ther* 2017;22:53–60. <https://doi.org/10.3851/IMP3087>. [340] ван Влеркен Л.Г., Арендс П., Ливельд Ф.И., Арендс Дж.Е., Брауэр В.П., Сиерсма П.Д. и др. Реальная приверженность пациентов с хроническим гепатитом В к лечению энтекавиром. *Dig Liver Dis* 2015; 47: 577–583. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2015.03.024>.
- [341] Уоткинс М.Е., Вринг С., Рэндольф Р., Парк С., Пауэлл К., Лутц Л. и др. Разработка новой формулы, которая улучшает доклиническую биодоступность тенофовира дизопроксила фумарата. *J Pharm Sci* 2017;106:906–919. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2016.12.003>.
- [342] Zoulim F, Bialkowska-Warzecha J, Diclescu MM, Goldis AE, Heyne R, Mach T и др. Комбинированная терапия энтекавиром и тенофовиrom при хроническом гепатите В у пациентов с предыдущей неудачей лечения нуклеоз(т)идами. *Hepatology* 2016;63:261–283. <https://doi.org/10.1007/s12072-016-9737-2>.
- [343] Terrault NA, Zowief NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH и др. Рекомендации AASLD по лечению хронического гепатита В. *Гепатология* 2016;63:261–283. <https://doi.org/10.1002/hep.28156/supplinfo>.
- [344] Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM и др. Обновление по профилактике, диагностике и лечению хронического гепатита В: руководство AASLD 2018 по гепатиту В. *Гепатология* 2018;67:1560–1599. <https://doi.org/10.1002/hep.29800>.
- [345] Stelma F, van der Ree MH, Jansen L, Peters MW, Janssen HLA, Zaaier HL и др. Потеря HBsAg после комбинированного лечения пегинтерфероном и нуклеотидами у пациентов с хроническим гепатитом В: 5 лет наблюдения. *J Viral Hepat* 2017;24:1107–1113. <https://doi.org/10.1111/jvh.12738>.
- [346] Лок А.С., Зулим Ф., Душейко Г., Чан ХЛП, Бути М., Гани М.Г. и др. Длительность потери поверхностного антигена гепатита В при терапии аналогами нуклеотидов и пегинтерфероном у пациентов с хроническим гепатитом В. *Hepatology Commun* 2020;4:8–20. <https://doi.org/10.1002/hep4.1436>.
- [347] Roushan MRH, Mohammadpour M, Baiany M, Soleimani S, Bijani A. Время до сероконверсии HBsAg в анти-HBs у лиц, утративших HBsAg во время наблюдения. *Epidemiol Infect* 2016;144:2648–2653. <https://doi.org/10.1017/S0950268816001217>.
- [348] Tseng TC, Liu CJ, Su TH, Yang HC, Wang CC, Chen CL и др. Молодые пациенты с хроническим гепатитом В с сероконверсией антигена гепатита В, вызванной аналогами нуклеоз(т)идов, имеют более высокий риск реактивации HBV. *J Infect Dis* 2012;206:1521–1531. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis569>.
- [349] Папатеодоридис Г., Влахогианнакос И., Чолонгитас Е., Вурстхорн К., Томадакис С., Тулуми Г. и др. Прекращение приема пероральных противовирусных препаратов при хроническом гепатите В: систематический обзор. *Гепатология* 2016;63:1481–1492. <https://doi.org/10.1002/hep.28438>. [350] Ван Цю И., Хуа Хуан Л., Лонг Ян В., Ван Э., Чжан Б., Гуан Ли И. и др. Количественная оценка поверхностного антигена гепатита В при сероконверсии антигена е гепатита В предсказывает вирусологический рецидив после прекращения лечения энтекавиром у пациентов с положительным антигеном е гепатита В. *Int J Infect Dis* 2016;43:43–48. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2015.10.019>.
- [351] Чаунг К.Т., Ха Н.Б., Трин Х.Н., Гарсия Р.Т., Нгуен Х.А., Нгуен К.К. и др. Высокая частота рецидивирующей вирусемии после сероконверсии антигена е гепатита В и консолидационной терапии. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:865–870. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31825ceed9>.
- [352] Fung J, Lai CL, Tanaka Y, Mizokami M, Yuen J, Wong DKN и др. Продолжительность терапии ламивудином при хроническом гепатите В: прекращение против продолжения лечения после сероконверсии HBeAg. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1940–1946. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.200>.
- [353] Дай С.И., Ценг Т.С., Вонг ГЛХ, Хуан Дж.Ф., Вонг В.С., Лю С.Дж. и др. Консолидационная терапия для HBeAg-положительных азиатских пациентов с хроническим гепатитом В, получающих лечение ламивудином: многоцентровое исследование. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:2332–2338. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt193>.
- [354] Корнберг М., Сандманн Л., Протцер У., Нидерау К., Таке Ф., Берг Т. и др. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion – (AWMF-Register-Nr. 021-1). *Z Gastroenterol* 2021;59:691–776. <https://doi.org/10.1055/a-1498-2512>.
- [355] Чанг МЛ, Лиав ЙФ, Хадзиянис СДж. Систематический обзор: Прекращение длительной терапии аналогами нуклеоз(т)идов у пациентов с хроническим гепатитом В, отрицательным по антигену е. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:243–257. <https://doi.org/10.1111/apt.13272>.
- [356] Чи Х., Хансен Б.Е., Йим С., Арендс П., Абу-Амара М., Ван Дер Эйк А.А. и др. Снижение риска рецидива после длительной консолидационной терапии аналогами нуклеоз(т)идов при хроническом гепатите В. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:867–876. <https://doi.org/10.1111/apt.13150>.
- [357] ван Бёммель Ф., Стейн К., Хейн Р., Петерсен Дж., Буггис П., Берг С. и др. Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование прекращения приема аналогов нуклеоз(т)идов при HBeAg-отрицательном хроническом гепатите В. *J Hepatol* 2023;78:926–936. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.12.018>.
- [358] Хёнер Цу Зидердиссен К., Ринкер Ф., Маасоуми Б., Виганд С.Б., Филман Н., Фальк К.С. и др. Вирусные и хозяйские реакции после прекращения длительной терапии аналогами нуклеоз(т)ида при HBeAg-отрицательном хроническом гепатите В. *J Infect Dis* 2016;214:1492–1497. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw412>.
- [359] Берг Т., Саймон К.Г., Мосс С., Шотт Э., Хейн Р., Класс Д.М. и др. Долгосрочный ответ после прекращения приема тенофовира дизопроксила фумарата у нецирротических HBeAg-отрицательных пациентов — исследование FINITE. *J Hepatol* 2017;67:918–924. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.07.012>.

- [360] Хаджиянис С.Дж., Севастианос В., Рапти И., Василилопулос Д., Хаджиянис Э. Устойчивые ответы и потеря HBeAg у HBeAg-отрицательных пациентов с хроническим гепатитом В, которые прекращают длительное лечение адефовиром. *Гастроэнтерология* 2012;143:629–636.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.05.039>.
- [361] Papatheodoridis GV, Rigopoulou EI, Papatheodoridi M, Zachou K, Xourafas V, Gatselis N и др. Daring-V: прекращение эффективной длительной терапии энтекавиром или тенофовира дизопроксил фумаратом до потери HBeAg при нецирротическом HBeAg-отрицательном хроническом гепатите В. *Antivir Ther* 2018;23:677–685. <https://doi.org/10.3851/IMP3256>.
- [362] Jeng WJ, Chen YC, Chien RN, Sheen IS, Liaw YF. Частота и предикторы сероочистки поверхностного антигена гепатита В после прекращения терапии аналогами нуклеоз(т)идов при хроническом гепатите В с отрицательным е-антигеном гепатита В. *Гепатология* 2018;68:425–434. <https://doi.org/10.1002/hep.29640>.
- [363] Zimmer CL, Rinker F, Höner Zu Siederdisen C, Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M и др. Повышение функции NK-клеток после прекращения длительного лечения аналогами нуклеоз(т)идов при хроническом гепатите В связано с повреждением печени и потерей HBeAg. *J Infect Dis* 2018;217:1656–1666. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy097>. Издательство Оксфордского университета.
- [364] Ринкер Ф., Циммер К. Л., Хёнер цу Зидердиссен К., Маннс М. П., Крафт А. М., Ведемейер Х. и др. Специфические для вируса гепатита В реакции Т-клеток после прекращения терапии аналогами нуклеоз(т)идов при хроническом гепатите В, отрицательном по отношению к HBeAg. *J Hepatol* 2018;69:584–593. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.004>.
- [365] Tseng CH, Chen TH, Wu JL, Lee TY, Borghi JA, Lin JT и др. Серьезные нежелательные явления после прекращения приема аналогов нуклеоз(т)идов у лиц с хроническим гепатитом В: систематический обзор и метаанализ. *JHEP Rep* 2023;5:100617. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.100617>.
- [366] Йоханнесен А., Рейквям Д.Х., Алеман С., Берхе Н., Вайс Н., Десалень Х. и др. Клиническое исследование: открытое рандомизированное исследование различных стратегий возобновления лечения после отмены лечения при HBeAg-отрицательном хроническом гепатите В. *Aliment Pharmacol Ther* 2024. <https://doi.org/10.1111/apt.18147>.
- [367] Чой Х.С.Дж., Хироде Г., Чен Ч., Су Т.Х., Сето В.К., Ван Хис С. и др. Дифференциальные модели рецидивов после отмены энтекавира и тенофовира дизопроксила фумарата при хроническом гепатите В. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023;21:1513–1522.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.07.005>.
- [368] Хёнер цу Сидердиссен С., Хуэй А.Дж., Сукипайсарьяроен В., Тангкийванич П., Су В.В., Ньюто ГЕГ и др. Сравнительные сроки вирусологического рецидива после прекращения приема тенофовира или энтекавира у пациентов с отрицательным е-антигеном гепатита В. *J Infect Dis* 2018;218:1480–1484. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy350>.
- [369] Su TH, Yang HC, Tseng TC, Liou JM, Liu CH, Chen CL и др. Различная частота рецидивов и предикторы риска после прекращения терапии тенофовиром и энтекавиром. *J Infect Dis* 2018;217:1193–1201. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix690>.
- [370] Fang HW, Jeng WJ, Hu TH, Wang JH, Hung CH, Lu SN и др. Более высокая частота рецидивов у HBeAg-отрицательных пациентов после прекращения приема тенофовира алафенамида по сравнению с энтекавиром или тенофовира дизопроксила фумаратом. *Am J Gastroenterol* 2025. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000003324>.
- [371] Донгельманс Э.Дж., Хироде Г., Хансен Б.Е., Чен Ч., Су Т.Х., Сето В.К. и др. Предикторы печеночных всплесков после прекращения приема аналогов нуклеоз(т)идов – результаты глобального когортного исследования (исследование RETRACT-B). *J Hepatol* 2024. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.08.015>.
- [372] Лю ЮС, Дженг ВДж, Пэн СВ, Чиев РН, Ляу ЮФ. Роль вирусной кинетики вне терапии в сроках и тяжести обострений у пациентов с отрицательным антигеном гепатита В. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023;21:1533–1541.e11. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.08.021>.
- [373] Peng CW, Jeng WJ, Yang HI, Liu YC, Chien RN, Liaw YF. Переход с тенофовира на энтекавир до прекращения лечения гепатита В связан с уменьшением риска рецидива вне терапии: наблюдательное исследование. *J Gastroenterol Hepatol* 2022;37:2164–2172. <https://doi.org/10.1111/jgh.15966>.
- [374] Хироде Г., Хансен Б. Э., Чен Ч. Х., Су Т. Х., Вонг Г., Сето В. К. и др. Частота печеночной декомпенсации после отмены аналогов нуклеоз(т)идов: результаты большой международной многоэтнической когорты пациентов с хроническим гепатитом В (исследование RETRACT-B). *Am J Gastroenterol* 2023;118:1601–1608. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002203>.
- [375] Агарвал К., Лок Дж., Кэри И., Шивкар Й., Бирмер М., Берг Т. и др. Случай печеночной недостаточности, вызванной вирусом гепатита В, в исследовании фазы II REEF-2: последствия для конечных стратегий лечения при «излечении» вируса гепатита В. *J Hepatol* 2022;77:245–248. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.03.006>.
- [376] Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HLY, Chen CJ и др. Азиатско-Тихоокеанские клинические рекомендации по лечению гепатита В: обновление 2015 г. *Hepatol Int* 2016;10:1–98. <https://doi.org/10.1007/s12072-015-9675-4>.
- [377] Chen YC, Peng CY, Jeng WJ, Chien RN, Liaw YF. Клинические результаты после прерывания терапии энтекавиром у HBeAg-отрицательных пациентов с хроническим гепатитом В с компенсированным циррозом. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:1182–1191. <https://doi.org/10.1111/apt.13409>.
- [378] Jung KS, Park JY, Chon YE, Kim HS, Kang W, Kim BK и др. Клинические результаты и предикторы рецидива после прекращения перорального противовирусного лечения у пациентов с хроническим гепатитом В. *J Gastroenterol* 2016;51:830–839. <https://doi.org/10.1007/s00535-015-1153-1>.
- [379] Jeng WJ, Chien RN, Chen YC, Lin CL, Wu CY, Liu YC и др. Гепатоцеллюлярная карцинома уменьшилась, потеря HBeAg увеличилась, а выживаемость улучшилась после конечной терапии у пациентов с гепатитом В с циррозом. *Гепатология* 2024;79:690–703. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000575>.
- [380] Papatheodoridi M, Su TH, Hadziyannis E, Liao CH, Orfanidou A, Yang HC и др. Гепатоцеллюлярная карцинома после прекращения лечения при нецирротическом HBeAg-отрицательном хроническом гепатите В: многоцентровое когортное исследование. *Liver Int* 2022;42:541–550. <https://doi.org/10.1111/liv.15128>.
- [381] Лю ЮС, Дженг ВДж, Пэн СВ, Чиев РН, Ляу ЮФ. Более высокие уровни HBeAg в конце лечения связаны с более поздним началом, но не тяжелым рецидивом у HBeAg-отрицательных пациентов с хроническим гепатитом В, прекращающих прием противовирусных препаратов. *Aliment Pharmacol Ther* 2024;59:762–773. <https://doi.org/10.1111/apt.17880>.
- [382] Сонневельд М.Дж., Пак Дж.Я., Каевдек А., Сето В.К., Танака Ю., Кэри И. и др. Прогнозирование устойчивого ответа после прекращения приема аналогов нуклеоз(т)ида с использованием уровней HBeAg и HBcrAg: многоцентровое исследование (CREATE). *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.12.005>.
- [383] Ценг Т.Н., Дженг В.Дж., Ху Т.Х., Ван Дж.Х., Хун Ч., Лу С.Н. и др. Комбинированный базовый уровень HBcrAg и уровень HBeAg в конце лечения прогнозируют рецидив HBV после прекращения приема энтекавира или тенофовира. *J Antimicrob Chemother* 2023;78:436–439. <https://doi.org/10.1093/jac/dkac409>.
- [384] Xie Y, Li M, Ou X, Zheng S, Gao Y, Xu X и др. Нижний предел лечения HBeAg и HBcrAg были связаны с потерей HBeAg после прекращения приема аналогов нуклеоз(т)идов. *BMC Gastroenterol* 2023;23:224. <https://doi.org/10.1186/s12876-023-02852-x>.
- [385] Кэри И., Герш Дж., Ванг Б., Мойгбой К., Кунс М., Клоэрти Г. и др. Прегеномная РНК вируса гепатита В и антиген, связанный с ядром вируса гепатита В, предсказывают исходы у пациентов с отрицательным антигеном гепатита В, у которых поддается терапия аналогами нуклеозидов (Т). *Гепатология* 2020;72:42–57. <https://doi.org/10.1002/hep.31026>.
- [386] Kuo YH, Wang JH, Hung CH, Lu SN, Hu TH, Chen CH. Объединение HBeAg в конце лечения и базового антигена, связанного с сердцевинной вирусом гепатита В, снижает частоту рецидивов HBV после прекращения приема тенофовира. *Hepatol Int* 2021;15:301–309. <https://doi.org/10.1007/s12072-021-10159-w>.
- [387] Сюй Ю.К., Нгуен М.Х., Мо Л.П., Ву М.С., Ян Т.Х., Чен СС и др. Объединение антигенов, связанных с сердцевинной вирусом гепатита В, и поверхностных антигенов в конце лечения аналогами нуклеоз(т)идов для прогнозирования риска рецидива вне терапии. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49:107–115. <https://doi.org/10.1111/apt.15058>.
- [388] Fan R, Peng J, Xie Q, Tan D, Xu M, Niu J и др. Объединение РНК вируса гепатита В и антигена, связанного с ядром вируса гепатита В: руководство по безопасной остановке аналогов нуклеоз(т)идов у пациентов с положительным е-антигеном вируса гепатита В и хроническим гепатитом В. *J Infect Dis* 2020;222:611–618. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa136>.
- [389] Бракенхофф С.М., де Негт Р.Дж., ван Кампенхуат М.Дж.Х., ван дер Эйк А.А., Брауэр В.П., ван Беммель Ф. и др. HBeAg, HBcrAg и РНК HBV в конце лечения предсказывают риск обострения АЛТ при прекращении лечения у пациентов с хроническим гепатитом В. *J Microbiol Immunol Infect* 2023; 56: 31–39. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2022.06.002>.
- [390] Олендорф В., Вюбблдинг М., Гинесте П., Хёнер Цу Зидердиссен К., Бремер Б., Ведемейер Х. и др. Низкие уровни анти-HBc связаны с более низким риском вирусологического рецидива после прекращения приема аналогов нуклеоз(т)идов у пациентов с отрицательным антигеном HBe. *Liver Int* 2022;42:2674–2682. <https://doi.org/10.1111/liv.15433>.
- [391] Chi H, Li Z, Hansen BE, Yu T, Zhang X, Sun J и др. Уровень антител к белку ядра вируса гепатита В в сыворотке крови связан с клиническим рецидивом после прекращения терапии аналогами нуклеоз(т)идов. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:182–191.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.05.047>.
- [392] Томпсон А.Дж., Джексон К., Бонанзинга С., Холл С.А.Л., Хьюм С., Бернс Г.С. и др. Исходный уровень РНК HBV в сыворотке связан с риском обострения гепатита после прекращения терапии аналогами нуклеозидов у HBeAg-отрицательных участников. *Hepatol Commun* 2023;7:e0188. <https://doi.org/10.1097/HCP.0000000000000188>.

- [393] Wübböling M, Lopez Alfonso JC, Lin CY, Binder S, Falk C, DeBarry J и др. Пилотное исследование с использованием машинного обучения для определения иммунных профилей для прогнозирования раннего вирусологического рецидива после прекращения приема аналогов нуклеоз(т)идов при HBeAg-отрицательном ХГВ. *Hepatology* 2021;5:97–111. <https://doi.org/10.1002/hep4.1626>.
- [394] Ривино Л., Ле Берт Н., Гилл У.С., Кунасегаран К., Ченг Ю., Тан Д.З. и др. Т-клетки, специфичные к вирусу гепатита В, связываются с контролем вируса после прекращения терапии аналогами нуклеос(т)ида. *J Clin Invest* 2018;128:668–681. <https://doi.org/10.1172/JCI92812>.
- [395] Гарсия-Лопес М., Ленс С., Паллетт Л.Дж., Тестони Б., Родригес-Техас С., Мариньо З. и др. Вирусные и иммунные факторы, связанные с успешной отменой лечения у HBeAg-отрицательных пациентов с хроническим гепатитом В. *Дж. Гепатол* 2021;74:1064–1074. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.11.043>.
- [396] Zeng G, Koffas A, Mak LY, Gill US, Kennedy PTF. Польза новых вирусных и иммунных маркеров в прогнозировании конечных точек лечения HBV: систематический обзор исследований прекращения лечения. *JHEP Rep* 2023;5:100720. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.100720>.
- [397] Хуан Пи, Ван ДжХ, Хунг ЧХ, Лу СН, Ху ТХ, Чхань ЧХ. Роль антигена, связанного с ядром вируса гепатита В, в прогнозировании рецидива вируса гепатита В после прекращения приема энтекавира у пациентов с отрицательным е-антигеном гепатита В. *J Viral Hepat* 2021;28:1141–1149. <https://doi.org/10.1111/jvh.13528>.
- [398] Kaewdech A, Assawasuwanakit S, Sripongpan P, Chamroonkul N, Tangkijvanich P, Piratvisuth T. Клиническая польза SCALE-B для прогнозирования рецидива вируса гепатита В, потери поверхностного антигена гепатита В после прекращения противовирусной терапии у азиатских пациентов после 2-летнего наблюдения. *Front Med (Лозанна)* 2022;9: 859430. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.859430>.
- [399] Papatheodoridi M, Hadziyannis E, Berby F, Zachou K, Testoni B, Rigoropoulou E и др. Предикторы потери поверхностного антигена гепатита В, рецидива и повторного лечения после прекращения эффективной пероральной противовирусной терапии при нецирротическом HBeAg-отрицательном хроническом гепатите В. *J Viral Hepat* 2020;27:118–126. <https://doi.org/10.1111/jvh.13211>.
- [400] Олендорф В., Вюббдинг М., Хенер Цу Зидердиссен К., Бремер Б., Детердинг К., Ведемейер Х. и др. Ограниченная ценность РНК ВГВ для прогнозирования рецидива после отмены аналогов нуклеоз(т)идов у пациентов с HBeAg-отрицательным гепатитом В. *J Viral Hepat* 2024. <https://doi.org/10.1111/jvh.14026>.
- [401] Xie Y, Li M, Ou X, Zheng S, Gao Y, Xu X и др. Пациенты с положительным результатом на HBeAg, HBsAg < 100 МЕ/мл и отрицательной РНК HBV имеют более низкий риск вирусологического рецидива после прекращения приема аналогов нуклеоз(т)идов. *J Gastroenterol* 2021;56:856–867. <https://doi.org/10.1007/s00535-021-01812-0>.
- [402] Fan R, Zhou B, Xu M, Tan D, Niu J, Wang H и др. Связь между отрицательными результатами тестов на ДНК и РНК HBV и длительностью ответа после прекращения терапии аналогами Nucleos(t)ide. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:719–727.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.07.046>.
- [403] Sonneveld MJ, Chiu SM, Park JY, Brakenhoff SM, Kaewdech A, Seto WK и др. Вероятность потери HBsAg после отмены аналогов нуклеос(т)ида зависит от генотипа HBV и уровня вирусного антигена. *J Hepatol* 2022;76:1042–1050. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.01.007>.
- [404] Buster EHC, Hansen BE, Lau GK, Piratvisuth T, Zeuzem S, Steyerberg EW и др. Факторы, которые предсказывают реакцию пациентов с хроническим гепатитом В, положительным по антигену е, на пегинтерферон-альфа. *Гастроэнтерология* 2009;137:2002–2009. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.08.061>.
- [405] Вигано М., Гросси Г., Логлио А., Лампертико П. Лечение гепатита В: есть ли еще роль интерферона? *Liver Int* 2018;38(Suppl 1):79–83. <https://doi.org/10.1111/liv.13635>.
- [406] Чан Х. Л. Я., Мессинджер Д., Папатеодоридис Г. В., Корнберг М., Се К., Пиратвисут Т. и др. Базовый инструмент для прогнозирования ответа на пегинтерферон альфа-2а у HBeAg-положительных пациентов с хроническим гепатитом В. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48:547–555. <https://doi.org/10.1111/apt.14862>.
- [407] Lampertico P, Messinger D, Oladipupo H, Bakalos G, Castillo M, Asselah T. Простая в использовании система оценки исходного уровня для прогнозирования ответа на пегинтерферон альфа-2а у пациентов с хроническим гепатитом В в условиях ограниченных ресурсов. *Antivir Ther* 2018;23:655–663. <https://doi.org/10.3851/IMP3251>.
- [408] Лио Ю.Ф., Цзя Дж.Д., Чан ХЛИ, Хан К.Х., Танванди Т., Чуанг В.Л. и др. Более короткие сроки и более низкие дозы пегинтерферона альфа-2а связаны с более низкими показателями сероконверсии антигена е вируса гепатита В при генотипах вируса гепатита В или С. *Гепатология* 2011;54:1591–1599. <https://doi.org/10.1002/hep.24555>.
- [409] Lampertico P, Viganò M, Di Costanzo GG, Sagnelli E, Fasano M, Di Marco V и др. Рандомизированное исследование, сравнивающее 48 и 96 недель терапии пегинтерфероном а-2а при генотипе D HBeAg-отрицательном хроническом гепатите В. *Gut* 2013;62:290–298. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301430>.
- [410] Buster EHC, Schalm SW, Janssen HLA. Пегинтерферон для лечения хронического гепатита В в эпоху аналогов нуклеоз(т)идов. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008;22:1093–1108. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2008.11.007>.
- [411] Janssen HLA, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Sakaloglu Y и др. Пегилированный интерферон альфа-2b отдельно или в сочетании с ламивудином при HBeAg-положительном хроническом гепатите В: рандомизированное исследование. *Lancet* 2005;365:123–129. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17701-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17701-0).
- [412] Sonneveld MJ, Hansen BE, Piratvisuth T, Jia JD, Zeuzem S, Gane E и др. Терапия пегинтерфероном, направленная на ответ при хроническом гепатите В с положительным антигеном е гепатита В, с использованием уровней поверхностного антигена гепатита В в сыворотке. *Гепатология* 2013;58:872–880. <https://doi.org/10.1002/hep.26436>.
- [413] Rijckborst V, Hansen BE, Ferenci P, Brunetto MR, Tabak F, Sakaloglu Y и др. Проверка правила остановки на 12-й неделе с использованием HBsAg и ДНК HBV для HBeAg-отрицательных пациентов, получавших лечение пегинтерфероном альфа-2а. *J Hepatol* 2012;56:1006–1011. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.12.007>.
- [414] Beudeker BJ, Groothuisink ZM, de Man RA, Janssen HL, van der Eijk AA, Boonstra A и др. Уровни антигена, связанного с ядром гепатита В, предсказывают ответ на терапию пегилированным интерфероном-а при HBeAg-положительном хроническом гепатите В. *Antivir Ther* 2020;25:217–222. <https://doi.org/10.3851/IMP3367>.
- [415] Хуан Д., У Д., Ван П., Ван И., Юань В., Ху Д. и др. Уровни HBeAg и HBsAb в конце лечения определяют стойкое функциональное излечение после терапии на основе Peg-IFN у пациентов с ХГВ. *J Hepatol* 2022;77:42–54. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.01.021>.
- [416] Chuaypen N, Posuwan N, Chittmittraprap S, Hirankarn N, Treeraprassutsak S, Tanaka Y и др. Прогностическая роль кинетики сывороточного HBsAg и HBeAg у пациентов с HBeAg-отрицательным хроническим гепатитом В, получающих терапию на основе пегилированного интерферона. *Clin Microbiol Infect* 2018;24. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.07.016>. 306.e7-306.e13.
- [417] Вонг ГЛХ, Вонг ВВС, Чан ХЛЙ. Комбинированная терапия интерфероном и аналогами нуклеотидов/нуклеозидов при хроническом гепатите В. *J Viral Hepat* 2014;21:825–834. <https://doi.org/10.1111/jvh.12341>.
- [418] Марселлин П., Ан Ш., Ма Х., Карунту Ф.А., Так В.И., Элькашаб М. и др. Комбинация тенофовира диспроксила фумарата и пегинтерферона а-2а увеличивает потерю поверхностного антигена гепатита В у пациентов с хроническим гепатитом В. *Гастроэнтерология* 2016;150:134–144.e10. <https://doi.org/10.1053/j.gas-tro.2015.09.043>.
- [419] Qiu K, Liu B, Li SY, Li H, Chen ZW, Luo AR и др. Систематический обзор с метаанализом: комбинированное лечение схем на основе пегилированного интерферона при хроническом гепатите В в спорном на клиренс поверхностного антигена гепатита В. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:1340–1348. <https://doi.org/10.1111/apt.14629>.
- [420] Бурльер М., Рабьега П., Ганн-Кэрри Н., Серфати Л., Марселлин П., Барте И. и др. Влияние добавления пегилированного интерферона альфа-2а к терапии аналогами нуклеоз(т)идов на клиренс антигена HBs по сравнению с терапией аналогами нуклеоз(т)идов отдельно у пациентов с отрицательным по антигену HBe хроническим гепатитом В и устойчивой неопределяемой ДНК вируса гепатита В в плазме: рандомизированное контролируемое открытое исследование. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:177–188. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30189-3](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30189-3).
- [421] Yang X, Zhang K, Xu Q, Shu X, Mo Z, Xie D и др. Дополнительная терапия интерфероном значительно увеличила клиническое излечение у пациентов с хроническим гепатитом В, ранее получавших интерферон, с низким уровнем HBsAg. *Front Immunol* 2022;13:997608. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.997608>.
- [422] Ли Ф., Ку Л., Лю И., У Х., Ци Х., Ван Дж. и др. PegIFN альфа-2а снижает рецидив у HBeAg-отрицательных пациентов после прекращения приема аналогов нуклеос(т)ида: рандомизированное контролируемое исследование. *J Hepatol* 2025;82:211–221. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.07.019>.
- [423] Коломбатто П., Оливери Ф., Леандро Г., Бальди М., Капальбо М., Рокка Г. и др. Количество тромбоцитов и лейкоцитов во время терапии различными типами альфа-интерферона у пациентов с хроническим вирусным гепатитом. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997;29:441–447.
- [424] Andrade L de O, D'Oliveira A, Silva CAC, Nunes P, França LS, Malta AMA и др. Метаанализ пациентов с хроническим гепатитом С, получавших лечение интерфероном-альфа, для определения риска аутоиммунного тиреоидита. *Acta Gastroenterologica Latinoamericana* 2011;41:104–110. [425] ter Borg MJ, Hansen BE, Bigot G, Naagmans BL, Janssen HLA. Снижение АЛТ и вирусной нагрузки во время лечения PEG-IFN alpha-2b хронического гепатита В, положительного по отношению к HBeAg. *J Clin Virol* 2008;42:160–164. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2008.02.007>.
- [426] Саркар С., Шефер М. Предварительное лечение антидепрессантами для профилактики депрессии, связанной с интерфероном альфа: систематический обзор и метаанализ. *Психосоматика* 2014;55:221–234. <https://doi.org/10.1016/j.psym.2013.06.015>.

- [427] Европейская ассоциация по изучению печени. Рекомендации EASL по клинической практике: лечение гепатоцеллюлярной карциномы. *J Hepatol* 2018;69:182–236. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>.
- [428] Брюкс Дж., Шерман М., Американская ассоциация по изучению заболеваний печени. Лечение гепатоцеллюлярной карциномы: обновление. *Гепатология* 2011;53:1020–1022. <https://doi.org/10.1002/hep.24199>.
- [429] Сингал А.Г., Чжан Э., Нарасимман М., Рич Н.Э., Уолджи А.К., Хошида Ю. и др. Наблюдение за ГЦК улучшает раннее выявление, получение радикального лечения и выживаемость пациентов с циррозом: метаанализ. *J Hepatol* 2022;77:128–139. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.01.023>.
- [430] Кансагара Д., Папак Дж., Паша А.С., О'Нил М., Фриман М., Релево Р. и др. Скрининг гепатоцеллюлярной карциномы при хронических заболеваниях печени: систематический обзор. *Ann Intern Med* 2014;161:261–269. <https://doi.org/10.7326/M14-0558>.
- [431] Чжан БХ, Ян БХ, Тан ЗЙ. Рандомизированное контролируемое исследование скрининга гепатоцеллюлярной карциномы. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:417–422. <https://doi.org/10.1007/s00432-004-0552-0>.
- [432] Singal AG, Uovet JM, Yarchoan M, Mehta N, Heimbach JK, Dawson LA и др. Практическое руководство AASLD по профилактике, диагностике и лечению гепатоцеллюлярной карциномы. *Гепатология* 2023;78:1922–1965. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000466>.
- [433] Papatheodoridis GV, Idilman R, Dalekos GN, Buti M, Chi H, van Boemmel F и др. Риск гепатоцеллюлярной карциномы снижается после первых 5 лет приема энтекавира или тенофовира у лиц европеоидной расы с хроническим гепатитом В. *Гепатология* 2017;66:1444–1453. <https://doi.org/10.1002/hep.29320>.
- [434] Wu S, Zeng N, Sun F, Zhou J, Wu X, Sun Y и др. Модели прогнозирования гепатоцеллюлярной карциномы при хроническом гепатите В: систематический обзор 14 моделей и внешняя проверка. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:2499–2513. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.02.040>.
- [435] Xu X, Jiang L, Zeng Y, Pan L, Lou Z, Ruan B. Модели прогнозирования HCC у пациентов с хроническим гепатитом В, получающих энтекавир или тенофовир: систематический обзор и метаанализ. *Viral J* 2023;20:180. <https://doi.org/10.1186/s12985-023-02145-5>.
- [436] Вульгарис Т., Папатеодориди М., Лампертико П., Папатеодоридис Г. В. Клиническая полезность оценок риска гепатоцеллюлярной карциномы при хроническом гепатите В. *Liver Int* 2020;40:484–495. <https://doi.org/10.1111/liv.14334>.
- [437] Абу-Амара М., Серокки О., Малхи Г., Шарма С., Йим С., Шах Х. и др. Применимость оценок прогнозирования риска гепатоцеллюлярной карциномы в популяции пациентов с хроническим гепатитом В в Северной Америке. *Gut* 2016;65:1347–1358. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-309099>.
- [438] Papatheodoridis GV, Sypsa V, Dalekos GN, Yurdaydin C, Van Boemmel F, Buti M и др. Прогнозирование гепатоцеллюлярной карциномы после 5 лет пероральной терапии в большой когорте пациентов европеоидной расы с хроническим гепатитом В. *Дж. Гепатол* 2020;72:1088–1096. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.01.007>.
- [439] Wu S, Zhou J, Wu X, Sun Y, Wang B, Kong Y и др. Сравнительная эффективность 14 моделей прогнозирования HCC при СНВ: динамическая проверка в последовательных временных точках лечения. *Am J Gastroenterol* 2022;117:1444–1453. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001865>.
- [440] Ип ТС-Ф, Вонг ВВ-С, Лай МС-М, Лай Дж-Т, Цзе ЮК, Лян ЛУ и др. Влияние сахарного диабета на показатели риска гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с хроническим гепатитом В. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023;21:2864–2875.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.02.004>.
- [441] Papatheodoridis G, Dalekos G, Sypsa V, Yurdaydin C, Buti M, Goulis J и др. PAGE-B предсказывает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы у представителей европеоидной расы с хроническим гепатитом В при 5-летней противовирусной терапии. *J Hepatol* 2016;64:800–806. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.035>.
- [442] Bollerup S, Engsig F, Hallager S, Mocroft A, Roeger BT, Christensen PB и др. Частота возникновения гепатоцеллюлярной карциномы и декомпенсированного цирроза печени и прогностическая точность оценки риска HCC PAGE-B в популяции, инфицированной вирусом гепатита В с низкой эндемичностью. *J Hepatocellular Carcinoma* 2022;9:1093. <https://doi.org/10.2147/JHC.S372571>.
- [443] Суриал Б., Рамирес Мена А., Румет М., Лимахер А., Смит С., Лелё О. и др. Внешняя проверка шкалы PAGE-B для прогнозирования риска ГЦК у людей, живущих с коинфекцией ВИЧ/ВГВ. *J Hepatol* 2023;78:947–957. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.12.029>.
- [444] Ип ТС-Ф, Вонг ГЛ-Н, Вонг ВВ-С, Цзе ЮК, Лян ЛУ, Хуэй ВВ-К и др. Переоценка точности оценок, связанных с PAGE-B, для прогнозирования развития гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с хроническим гепатитом В. *Дж. Гепатол* 2020;72:847–854. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.12.005>.
- [445] Chon NY, Lee HA, Park SY, Seo YS, Kim SG, Lee CH и др. Модели CAGE-B и SAGE-B лучше предсказывают гепатоцеллюлярную карциному, связанную с вирусом гепатита В, после 5-летнего лечения энтекавиром, чем PAGE-B. *J Dig Dis* 2023;24:113–121. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.13172>.
- [446] Kim JH, Kim YD, Lee M, Jun BG, Kim TS, Suk KT и др. Модифицированная оценка PAGE-B предсказывает риск гепатоцеллюлярной карциномы у азиатов с хроническим гепатитом В, получающих противовирусную терапию. *J Hepatol* 2018;69:1066–1073. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.07.018>.
- [447] Коппола Н., Онорато Л., Саньелли С., Саньелли Э., Анджеллило ИФ. Связь между анти-НВс-позитивностью и гепатоцеллюлярной карциномой у НВсАг-отрицательных субъектов с хроническим заболеванием печени: метаанализ. *Медицина (Балтимор)* 2016;95:e4311. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000004311>.
- [448] Yang H, Bae SH, Nam H, Lee HL, Lee SW, Yoo SH и др. Модель прогнозирования риска гепатоцеллюлярной карциномы после серологического очищения поверхностного антигена гепатита В. *J Hepatol* 2022;77:632–641. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.03.032>.
- [449] Wu HC, Jeng WJ, Pan MH, Hsieh YC, Lu SN, Chen CJ и др. Заболеваемость гепатоцеллюлярной карциномой среди тайваньского населения, проживающего в общинах, без хронической инфекции НВВ/НВС. *JHEP Rep* 2022;4:100410. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.100410>.
- [450] Натани П., Гопал П., Рич Н., Йопп А., Йоку Т., Джон Б. и др. Время удвоения объема опухоли гепатоцеллюлярной карциномы: систематический обзор и метаанализ. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321040>. 2021;70:401–407.
- [451] Kuo SC, Lin CN, Lin YJ, Chen WY, Hwang JS, Wang JD. Оптимальные интервалы ультразвукового скрининга для ранней диагностики гепатоцеллюлярной карциномы на Тайване. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2114680. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.14680>.
- [452] Wang JH, Chang KC, Kee KM, Chen PF, Yen YH, Tseng PL и др. Наблюдение за гепатоцеллюлярной карциномой с интервалом 4 против 12 месяцев у пациентов с хроническим вирусным гепатитом: рандомизированное исследование в сообществе. *Am J Gastroenterol* 2013;108:416–424. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.445>.
- [453] Пелиццаро Ф., Пезерико Г., Д'Элиа М., Казогон Н., Руссо Ф.П., Витале А. и др. Наблюдение за гепатоцеллюлярной карциномой с интервалом в 3 месяца у пациентов с «крайне высоким риском» не приводит к дальнейшему улучшению выживаемости. *Dig Liver Dis* 2022;54:927–936. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2021.08.025>.
- [454] Тринше Ж.К., Шаффо С., Бурсье В., Дегос Ф., Генрион Дж., Фонтен Х. и др. Ультрасонографическое наблюдение за гепатоцеллюлярной карциномой при циррозе: рандомизированное исследование, сравнивающее 3- и 6-месячную периодичность. *Гепатология* 2011;54:1987–1997. <https://doi.org/10.1002/hep.24545>.
- [455] Сарри Г., Уэстби М., Бермингем С., Хилл-Коутон Г., Томас Х. Диагностика и лечение хронического гепатита В у детей, молодых людей и взрослых: резюме руководства NICE. *BMJ (Clinical Research Ed)* 2013;346: f3893. <https://doi.org/10.1136/bmj.f3893>.
- [456] Singal A, Volk ML, Waljee A, Salgia R, Higgins P, Rogers MAM и др. Метаанализ: наблюдение с помощью ультразвука за гепатоцеллюлярной карциномой ранней стадии у пациентов с циррозом. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:37–47. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04014.x>.
- [457] Yoon JH, Lee JM, Lee DH, Joo I, Jeon JH, Ahn SJ и др. Сравнение двухфазной низкодозной КТ печени и УЗИ дважды в год для наблюдения за ГЦК в группе с высоким риском развития ГЦК. *Рак печени* 2020;9:503–517. <https://doi.org/10.1159/000506834>.
- [458] Park HJ, Kim SY, Singal AG, Lee SJ, Won HJ, Byun JH и др. Сокращенная магнитно-резонансная томография против ультразвука для наблюдения за гепатоцеллюлярной карциномой у пациентов с высоким риском. *Liver Int* 2022;42:2080–2092. <https://doi.org/10.1111/liv.15110>.
- [459] Битцер М., Гросс С., Альберт Дж., Блётт С., Бода-Хеггеман Дж., Бруннер Т. и др. S3-Leitlinie «Диагностика и терапия гепатоцеллюлярных карцином» – Языковая версия 4.0. *Z Gastroenterol* 2024;62:e67–e161. <https://doi.org/10.1055/a-2189-6353>.
- [460] Шахини Э., Паскулли Г., Солимандо АГ., Тирибелли К., Коццолонго Р., Джанелли Г. Обновление клинического применения биомаркеров крови и их алгоритмов в диагностике и наблюдении за гепатоцеллюлярной карциномой: критический обзор. *Int J Mol Sci* 2023;24:4286. <https://doi.org/10.3390/ijms24054286>.
- [461] Парих Н.Д., Сингал АГ, Хаттон Д.В., Таппер Э.Б. Экономическая эффективность наблюдения за гепатоцеллюлярной карциномой: оценка преимуществ и недостатков. *Am J Gastroenterol* 2020;115:1642–1649. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000715>.
- [462] Марш ТЛ, Парих НД, Робертс ЛР, Шварц МЭ, Нгуен МХ, Бейфелер А и др. Фаза 3. Проверка биомаркера GALAD для обнаружения гепатоцеллюлярной карциномы при циррозе. *Гастроэнтерология* 2024. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2024.09.008>. S0016-5085(24)05460-X.
- [463] Хоу Дж., Берг Т., Фогель А., Пиратвисут Т., Троян Дж., Де Тони Э.Н. и др. Сравнительная оценка многомаркерных алгоритмов для ранней диагностики ГЦК в многоцентровых проспективных исследованиях. *JHEP Rep* 2024;10:1263. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.101263>.

- [464] Кумар М., Сатапати С., Монга Р., Дас К., Хиссар С., Панде С. и др. Рандомизированное контролируемое исследование ламивудина для лечения острого гепатита В. *Гепатология* 2007;45:97–101. <https://doi.org/10.1002/hep.21486>.
- [465] Юй Дж. В., Сан Л. Дж., Чжао Й. Х., Кан П., Ли СК. Исследование эффективности ламивудина у пациентов с тяжелым острым гепатитом В. *Dig Dis Sci* 2010;55:775–783. <https://doi.org/10.1007/s10620-009-1060-5>.
- [466] Виганд Дж., Ведемейер Х., Франк А., Рёслер С., Цейсем С., Тойбер Г. и др. Лечение тяжелого, нефульминантного острого гепатита В ламивудином по сравнению с плацебо: проспективное рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование. *J Viral Hepat* 2014;21:744–750. <https://doi.org/10.1111/jvh.12210>.
- [467] Mantzoukis K, Rodríguez-Perálvarez M, Buzzetti E, Thorburn D, Davidson BR, Tsochatzis E и др. Фармакологические вмешательства при остром гепатите В: попытка сетевого метаанализа. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2017. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011645.pub2>.
- [468] Тиллманн Х.Л., Хадем Дж., Лейфельд Л., Зашу К., Канбей А., Айзенбах С. и др. Безопасность и эффективность ламивудина у пациентов с тяжелым острым или молниеносным гепатитом В, многоцентровый опыт. *J Viral Hepat* 2006;13:256–263. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2005.00695.x>.
- [469] Йохум С., Майшак Ф., Анастасиу О.Е., Верхейен Дж., Тимм Дж., Бехманн Л. и др. Терапия молниеносного гепатита В с использованием нуклео(тид)-аналога является безопасной и бесполезной для хронизации гепатита В. *Z Gastroenterologie* 2016;54:1306–1311. <https://doi.org/10.1055/s-0042-120418>.
- [470] Yu JW, Sun LJ, Yan BZ, Kang P, Zhao YH. Лечение ламивудином связано с улучшением выживаемости при фульминантном гепатите В. *Liver Int* 2011;31:499–506. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02450.x>.
- [471] Яздани Броджени П., Маток И., Гарсия Бурниссен Ф., Корен Г. Систематический обзор безопасности интерферона альфа для плода. *Reprod Toxicol* 2012;33:265–268. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2011.11.003>.
- [472] Браун RS, Макмахан ВJ, Лок ASF, Вонг JB, Ахмед АТ, Моучли МА и др. Противовирусная терапия при хронической инфекции вируса гепатита В во время беременности: систематический обзор и метаанализ. *Гепатология* 2016;63:319–333. <https://doi.org/10.1002/hep.28302>.
- [473] Ли В, Цзя Л, Чжао Х, У Х, Тан Х. Эффективность и безопасность тенофовира в профилактике передачи вируса гепатита В от матери ребенку: метаанализ на основе 6 исследований из Китая и 3 исследований из других стран. *BMC Gastroenterol* 2018;18. <https://doi.org/10.1186/s12876-018-0847-2>.
- [474] Шан Дж., Вэнь Цюй, Ван СС, Лю К., Бай Л., Тан Х. Безопасность и эффективность телбивудина при хроническом гепатите В в течение всей беременности: долгосрочное наблюдение. *J Viral Hepat* 2017;24:43–48. <https://doi.org/10.1111/jvh.12785>.
- [475] Zeng QL, Yu ZJ, Ji F, Li GM, Zhang GF, Xu JH и др. Тенофовир ала-фенамид для профилактики перинатальной передачи гепатита В: многоцентровое, проспективное, наблюдательное исследование. *Clin Infect Dis* 2021;73:e3324–e3332. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1939>.
- [476] Ding Y, Cao L, Zhu L, Huang Y, Lin C, Wang Y и др. Эффективность и безопасность тенофовира ала-фенамида фумарата для профилактики передачи вируса гепатита В от матери ребенку: национальное когортное исследование. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52:1377–1386. <https://doi.org/10.1111/apt.16043>.
- [477] Чэнь Р., Цзоу Дж., Лонг Л., Хуан Х., Чжан М., Фань Х. и др. Безопасность и эффективность тенофовира ала-фенамида фумарата на ранних и средних сроках беременности у матерей с хроническим гепатитом В. *Front Med (Лозанна)* 2021;8:796901. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.796901>.
- [478] Pan CQ, Zhu L, Yu AS, Zhao Y, Zhu B, Dai E. Тенофовира ала-фенамид в сравнении с тенофовира дизопроксил фумаратом для профилактики вертикальной передачи у матерей с хроническим гепатитом В: систематический обзор и метаанализ. *Clin Infect Dis* 2024. <https://doi.org/10.1093/cid/ciae288>.
- [479] Wen WH, Chang MH, Zhao LL, Ni YH, Hsu HY, Wu JF и др. Передача вируса гепатита В от матери ребенку: значение материнской вирусной нагрузки и стратегии вмешательства. *J Hepatol* 2013;59:24–30. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.02.015>.
- [480] Pan CQ, Duan ZP, Bhamidimarri KR, Zou HB, Liang XF, Li J и др. Алгоритм оценки риска и вмешательства при передаче вируса гепатита В от матери ребенку. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:452–459. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.10.041>.
- [481] Lin Y, Liu Y, Ding G, Touqui L, Wang W, Xu N и др. Эффективность тенофовира в профилактике перинатальной передачи инфекции HBV у беременных женщин с высокой вирусной нагрузкой. *Scientific Rep* 2018;8. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-33833-w>.
- [482] Pan CQ, Duan Z, Dai E, Zhang S, Han G, Wang Y и др. Тенофовир для профилактики передачи гепатита В у матерей с высокой вирусной нагрузкой. *N Engl J Med* 2016;374:2324–2334. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1508660>.
- [483] Журден Г., Нго-Зианг-Хуонг Н., Харрисон Л., Декер Л., Кхамдунг В., Тирни С. и др. Тенофовир по сравнению с плацебо для предотвращения перинатальной передачи гепатита В. *New Engl J Med* 2018;378:911–923. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1708131>.
- [484] Zeng QL, Zhou YH, Dong XP, Zhang JY, Li GM, Xu JH и др. Ожидаемая 8-недельная пренатальная и 12-недельная перинатальная профилактика тенофовиром ала-фенамидом для предотвращения передачи вируса гепатита В от матери ребенку: многоцентровое, проспективное, открытое, рандомизированное контролируемое исследование. *Am J Gastroenterol* 2024. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000003122>.
- [485] Шен М., Хе С., Яо Н., Ли Р., Ван Дж., Чжун В. и др. Моделирование на основе реальных клинических данных времени начала противовирусной профилактики среди беременных женщин с хронической инфекцией гепатита В. *J Hepatol* 2024. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.11.017>.
- [486] Pan CQ, Dai E, Mo Z, Zhang H, Zheng TQ, Wang Y и др. Тенофовир и передача вируса гепатита В во время беременности: рандомизированное клиническое исследование. *JAMA* 2025;333:390–399. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.22952>.
- [487] You H, Wang F, Li T, Xu X, Sun Y, Nan Y и др. Руководство по профилактике и лечению хронического гепатита В (версия 2022 г.). *J Clin Transl Hepatol* 2023;11:1425–1442. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2023.00320>.
- [488] Funk AL, Lu Y, Yoshida K, Zhao T, Boucheron P, van Holten J и др. Эффективность и безопасность противовирусной профилактики во время беременности для предотвращения передачи вируса гепатита В от матери ребенку: систематический обзор и метаанализ. *Lancet Infect Dis* 2021;21:70–84. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30586-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30586-7).
- [489] Chen Y, Mak LY, Tang MNY, Yang J, Chow CB, Tan AM и др. Немедленное прекращение приема тенофовира после родов не увеличило риск вирусологического или клинического рецидива у беременных матерей с высокой степенью вирусемии и хронической инфекцией гепатита В. *JHEP Rep* 2024;6:101050. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.101050>.
- [490] Bzowej NH, Tran TT, Li R, Belle SH, Smith CI, Khalili M и др. Вспышки общей аланинаминотрансферазы (АЛТ) у беременных североамериканских женщин с хроническим гепатитом В: результаты проспективного наблюдательного исследования. *Am J Gastroenterol* 2019;114:1283–1291. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000221>.
- [491] Хоу Дж., Цуй Ф., Дин И., Дуоу Х., Дуань Э., Хан Г. и др. Алгоритм управления для прерывания передачи вируса гепатита В от матери ребенку. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:1929–1936.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.10.007>.
- [492] Тилаканатан С., Кайес Т., Ди Джироламо Дж., Нгуен В., Гласс А., Манандхар С. и др. Прогнозирование сероконверсии антигена гепатита В после беременности — SydPregScore. *Liver Int* 2023;43:69–76. <https://doi.org/10.1111/liv.15372>.
- [493] Джэйлс М., Вишванатан К., Левин С., Боуден С., Локарнини С., Спелман Т. и др. Клинические и вирусологические предикторы печеночных вспышек у беременных женщин с хроническим гепатитом В. *Gut* 2015;64:1810–1815. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308211>.
- [494] Tan NH, Lui HF, Chow WC. Хроническая инфекция вируса гепатита В (HBV) во время беременности. *Hepatol Int* 2008;2:370–375. <https://doi.org/10.1007/s12072-008-9063-4>.
- [495] Эрхардт С., Се С., Го Н., Нельсон К., Тью КЛ. Грудное вскармливание во время приема ламивудина или тенофовира дизопроксила фумарата: обзор доказательств. *Clin Infect Dis* 2015;60:275–278. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu798>.
- [496] Ху С, Ван Л, Сюй Ф. Руководства по воздействию тенофовира через грудное вскармливание: сравнение дозировок препаратов по стадиям развития. *Int J Infect Dis* 2019;87:8–12. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.07.023>.
- [497] Ли С, Цзинь Дж, Цзян И, Ши Дж, Цзян Х, Линь Н и др. Низкие уровни тенофовира в грудном молоке поддерживают грудное вскармливание у матерей, инфицированных ВГВ, которые лечились тенофовира дизопроксила фумаратом. *Int J Antimicrob Agents* 2023;61:106726. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2023.106726>.
- [498] Ли Б., Лю Э., Лю Х., Лю Д., Дуань М., Гу И. и др. Эффективность и безопасность тенофовира дизопроксила фумарата и тенофовира ала-фенамида фумарата в профилактике вертикальной передачи вируса гепатита В при высокой материнской вирусной нагрузке. *Hepatol Int* 2021;15:1103–1108. <https://doi.org/10.1007/s12072-021-10235-1>.
- [499] Моффенсон Л.М., Баггалеи Р.К., Мамелетзис И. Безопасность тенофовира дизопроксила фумарата для женщин и их младенцев во время беременности и грудного вскармливания. *СПИД* 2017;31:213–232. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001313>.
- [500] Мугванья К.К., Джон-Стюарт Г., Батен Дж. Безопасность пероральной профилактики ВИЧ на основе тенофовира дизопроксилфумарата у кормящих женщин, не инфицированных ВИЧ. *Expert Opin Drug Saf* 2017;16:867–871. <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1338271>.
- [501] Ван М., Бянь К., Чжу И., Пан К., Чанг Л., Ли Р. и др. Реальное исследование тенофовира дизопроксила фумарата для предотвращения передачи гепатита В матерям

- с высокой вирусной нагрузкой. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49:211–217. <https://doi.org/10.1111/apt.15064>.
- [502] Ши З, Ян И, Ван Х, Ма Л, Шрайбер А, Ли Х и др. Грудное вскармливание новорожденных матерями, являющимися носителями вируса гепатита В: метаанализ и систематический обзор. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011;165:837–846. <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2011.72>.
- [503] Pan YC, Jia ZF, Wang YQ, Yang N, Liu JX, Zhai X и др. Роль кесарева сечения и отказа от грудного вскармливания в профилактике передачи вируса гепатита В от матери ребенку у матерей с положительным статусом HBsAg и HBeAg: результаты проспективного когортного исследования и метаанализа. *J Viral Hepat* 2020;27:1032–1043. <https://doi.org/10.1111/jvh.13314>.
- [504] Levy MT, Terrault NA. Кесарево сечение или отказ от грудного вскармливания для профилактики ПМР — будьте осторожны, чтобы не послать неверное сообщение. *J Viral Hepat* 2021;28:575–576. <https://doi.org/10.1111/jvh.13455>.
- [505] Ян М., Цинь Цюй, Фан Цюй, Цзян Л., Не С. Кесарево сечение для предотвращения передачи вируса гепатита В от матери ребенку в Китае: метаанализ. *ВМС Беременность и роды* 2017;17:303. <https://doi.org/10.1186/s12884-017-1487-1>.
- [506] Чань ХЛ, Цай ДЖИ, Сун ЙП, Чжа МЛ, Цинь Г. Вагинальные роды и риск передачи вируса гепатита В от матери ребенку после иммунопрофилактики: систематический обзор и метаанализ. *Акушерство* 2019;74:116–125. <https://doi.org/10.1016/j.midw.2019.03.024>.
- [507] Pan CQ, Zou H Bin, Chen Y, Zhang X, Zhang H, Li J и др. Кесарево сечение снижает перинатальную передачу вирусной инфекции гепатита В от женщин с положительным поверхностным антигеном гепатита В к их младенцам. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1349–1355. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.04.026>.
- [508] Jang JW, Choi JY, Kim YS, Woo HY, Choi SK, Lee CH и др. Долгосрочное влияние противовирусной терапии на течение заболевания после декомпенсации у пациентов с циррозом, связанным с вирусом гепатита В. *Гепатология* 2015;61:1809–1820. <https://doi.org/10.1002/hep.27723>.
- [509] Peng CY, Chien RN, Liaw YF. Декомпенсированный цирроз печени, связанный с вирусом гепатита В: преимущества противовирусной терапии. *J Hepatol* 2012;57:442–450. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.02.033>.
- [510] Ван Цюй, Чжао Х, Дэн И, Чжэн Х, Сян Х, Нань И и др. Валидация критериев Baveno VII для рекомендации у пациентов с декомпенсированным циррозом, связанным с гепатитом В, получавших лечение энтекавиром. *J Hepatol* 2022;77:1564–1572. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.07.037>.
- [511] Хуэй В.В.-К, Вонг Г.Л.-Х, Вонг В.В.-С, Чан Н.Л.-У, Лай Дж.-Т, Цзе Ю.К. и др. Критерии рекомендации Baveno VII предсказывают выживаемость без трансплантации у пациентов с декомпенсированным циррозом, связанным с гепатитом В. *JHEP Rep* 2023;5:100814. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.100814>.
- [512] Баттистелла С., Занетто А., Гамбатто М., Джермани Г., Сензола М., Буцца П. и др. Роль противовирусной профилактики в предотвращении рецидива HBV и HDV в условиях трансплантации печени. *Вирусы* 2023;15:1037. <https://doi.org/10.3390/v15051037>.
- [513] Ван Н., Хэ С., Чжэн И., Ван Л. Эффективность и безопасность тенофовира дизопроксила фумарата по сравнению с энтекавиром при лечении острой хронической печеночной недостаточности с гепатитом В: систематический обзор и метаанализ. *BMC Gastro-enterol* 2023;23:388. <https://doi.org/10.1186/s12876-023-03024-7>.
- [514] Ли Дж., Ху Ч., Чань И., Чжан Р., Фу С., Чжоу М. и др. Краткосрочная и долгосрочная безопасность и эффективность тенофовира алафенамида, тенофовира дизопроксила фумарата и энтекавира при лечении острой хронической печеночной недостаточности, связанной с гепатитом В. *BMC Infect Dis* 2021;21:567. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06237-x>.
- [515] Пэн В., Гу Х., Ченг Д., Чен К., У Ч., Цзян Ч. и др. Тенофовир алафенамид по сравнению с энтекавиром для лечения острой печеночной недостаточности, связанной с вирусом гепатита В: исследование в реальных условиях. *Front Microbiol* 2023;14:1185492. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1185492>.
- [516] Jung TY, Jun DW, Lee KN, Lee HL, Lee OY, Yoon BC и др. Фатальный лактацидоз при декомпенсированном циррозе, связанном с вирусом гепатита В, леченном тенофовиром: отчет о случае. *Medicine (Балтимор)* 2017;96:e7133. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007133>.
- [517] Goel A, Rungta S, Verma P, Verma A, Verma AN, Rai P и др. Подавление вируса сопоставимо с ежедневными дозами энтекавира 0,5 мг и 1,0 мг при декомпенсированном циррозе печени, связанном с HBV, не получавшим лечения. *Antivir Ther* 2020;25:267–273. <https://doi.org/10.3851/IMP3375>.
- [518] Янсен Х.Л.А., Лим Й.С., Лампертико П., Хео Дж., Чен Й.И., Фурнье К. и др. Переход на тенофовир алафенамид у пациентов с вирусологически подавленным хроническим гепатитом В и почечной или печеночной недостаточностью: результаты последней 96-й недели открытого многоцентрового исследования фазы 2. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2024;9:718–733. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(24\)00096-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(24)00096-7).
- [519] Janssen HL, Brouwer JT, Nevens F, Sanchez-Tapias JM, Craxi A, Hadziyannis S. Фатальная печеночная декомпенсация, связанная с интерфероном
- alfa. Европейские согласованные действия по вирусному гепатиту (Eurohep). *BMJ* 1993;306:107–108. <https://doi.org/10.1136/bmj.306.6870.107>.
- [520] Lee HA, Lee YS, Jung YK, Kim JH, Yim HJ, Yeon JE и др. Клинический эффект противовирусной терапии у пациентов с декомпенсированным циррозом, связанным с вирусом гепатита В, и неопределяемой ДНК. *J Gastroenterol Hepatol* 2023;38:716–723. <https://doi.org/10.1111/jgh.16132>.
- [521] Хуан Г., Ли П. П., Лау В. И., Пан З. И., Чжао Л. Х., Ван З. Г. и др. Противовирусная терапия снижает рецидив гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с низким уровнем ДНК HBV: рандомизированное контролируемое исследование. *Ann Surg* 2018;268:943–954. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002727>.
- [522] Chen VL, Yeh ML, Le AK, Jun M, Saeed WK, Yang JD и др. Противовирусная терапия связана с улучшением выживаемости, но недостаточно используется у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, связанной с вирусом гепатита В: реальный опыт Востока и Запада. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48:44–54. <https://doi.org/10.1111/apt.14801>.
- [523] He L, Liu X, Zhao Y, Zhang S, Jiang Y, Wang X и др. Эффективность терапии аналогами нуклеотидов у пациентов с неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномой, связанной с HBV: систематический обзор и метаанализ. *Dis Markers* 2017;2017. <https://doi.org/10.1155/2017/7075935>.
- [524] Юань П., Чань П., Цянь И. Оценка противовирусной терапии, проводимой после лечебной терапии у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, связанной с вирусом гепатита В: обновленный метаанализ. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2016;2016:5234969. <https://doi.org/10.1155/2016/5234969>.
- [525] Xia BW, Zhang YC, Wang J, Ding FH, He XD. Эффективность противовирусной терапии аналогами нуклеотидов/нуклеозидов после радикального лечения пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, связанной с вирусом гепатита В: систематический обзор и метаанализ. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015;39:458–468. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2014.12.003>.
- [526] Хуан Г., Лау В.И., Ван З.Г., Пан З.И., Юань С.Х., Шен Ф. и др. Противовирусная терапия улучшает послеоперационную выживаемость у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой. *Ann Surg* 2015;261:56–66. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000858>.
- [527] Zhou Y, Zhang Z, Zhao Y, Wu L, Li B. Противовирусная терапия снижает рецидив гепатоцеллюлярной карциномы, связанной с вирусом гепатита В, после лечебной резекции: метаанализ. *World J Surg* 2014;38:2395–2402. <https://doi.org/10.1007/s00268-014-2586-z>.
- [528] Yin J, Li N, Han Y, Xue J, Deng Y, Shi J и др. Влияние противовирусного лечения аналогами нуклеотидов/нуклеозидов на послеоперационный прогноз гепатоцеллюлярной карциномы, связанной с вирусом гепатита В: двухэтапное продольное клиническое исследование. *J Clin Oncol* 2013;31:3647–3655. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.48.5896>.
- [529] Wong JSW, Wong GLH, Tsoi KKF, Wong VWS, Cheung SYS, Chong CN и др. Метаанализ: эффективность противовирусной терапии в профилактике рецидива после радикального лечения гепатоцеллюлярной карциномы, связанной с хроническим гепатитом В. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:1104–1112. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04634.x>.
- [530] Lu H, Zheng C, Xiong B, Xia X. TACE против TACE + энтекавир против TACE + тенофовир при лечении гепатоцеллюлярной карциномы, связанной с вирусом гепатита В. *BMC Cancer* 2023;23:235. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-10694-9>.
- [531] Linye H, Zijiang X, Xiaoyun Z, Zhihui L, Tianfu W, Chuan L. Тенофовир против энтекавира в прогнозе гепатоцеллюлярной карциномы, связанной с гепатитом В, после хирургической резекции: рандомизированное контролируемое исследование. *Int J Surg* 2023;109:3032–3041. <https://doi.org/10.1097/JS9.0000000000000554>.
- [532] Лю Х., Хань К. Л., Тянь Б. В., Дин З. Н., Ян Ю. Ф., Ма Ю. Л. и др. Тенофовир против энтекавира в прогнозе гепатоцеллюлярной карциномы, связанной с вирусом гепатита В: систематический обзор и метаанализ. *Expert Rev Gastro-enterol Hepatol* 2023;17:623–633. <https://doi.org/10.1080/17474124.2023.2212161>.
- [533] Yang J, Chen Y, Sun H, Zhang X, Wang J, Liang Z и др. Тенофовир против энтекавира по снижению риска рецидива гепатоцеллюлярной карциномы, связанной с HBV, после трансплантации печени. *Infect Agent Cancer* 2023;18:2. <https://doi.org/10.1186/s13027-022-00478-4>.
- [534] Чой Дж., Джо К., Лим Й.С. Тенофовир против энтекавира при рецидиве гепатоцеллюлярной карциномы, связанной с вирусом гепатита В, после хирургической резекции. *Гепатология* 2021;73:661–673. <https://doi.org/10.1002/hep.31289>.
- [535] Гири С., Агравал Д., Афзалпуркар С., Гопан А., Ангади С., Сундарам С. Тенофовир против энтекавира для третичной профилактики гепатоцеллюлярной карциномы при хроническом гепатите В после лечебной терапии: систематический обзор и метаанализ. *J Viral Hepat* 2023;30:108–115. <https://doi.org/10.1111/jvh.13766>.
- [536] Chung SW, Um HJ, Choi WM, Choi J, Lee D, Shim JH и др. Тенофовир ассоциируется с лучшим прогнозом, чем энтекавир для вируса гепатита В-

- связанная гепатоцеллюлярная карцинома. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2025;23:300–309.e9. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2024.07.013>.
- [537] Leumi S, Bigna JJ, Amougou MA, Ngoou A, Nyaga UF, Noubi JJ. Глобальное бремя инфекции гепатита В у людей, живущих с вирусом иммунодефицита человека: систематический обзор и метаанализ. *Clin Infect Dis* 2019. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1170>.
- [538] Deutsch-österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der ВИЧ-Инфекция. том. 128; 2003. <https://doi.org/10.1055/s-2003-39115>.
- [539] Европейское клиническое общество по СПИДу (EACS). Рекомендации по лечению 2016, 2016. <https://doi.org/10.1111/fcre.12240>; 2016.
- [540] Gallant J, Brunetta J, Crofoot G, Benson P, Mills A, Brinson C и др. Краткий отчет: эффективность и безопасность перехода на схему приема одной таблетки элвитегравира/кобицистата/эмтрицитабина/тенофовира алафенамида у взрослых с коинфекцией ВИЧ-1/гепатита В. *J Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2016;73:294–298. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000001069>.
- [541] Саровар А., Коффин Ч.С., Фунг С., Вонг А., Дусетт К., Труонг Д. и др. Краткий отчет: влияние замены антиретровирусной терапии с тенофовира дизопроксила фумарата на тенофовира алафенамид на аланинаминотрансферазу, липидные профили и функцию почек у лиц с коинфекцией ВИЧ/ВГВ в общенациональном канадском исследовании. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2022; 91: 368–372. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000003079>.
- [542] Хуан УС, Ченг СУ, Сан НУ, Ченг ШН, Лу ПЛ, Ли СН и др. Результаты 96-й недели переключения с антиретровирусной терапии на основе тенофовира дизопроксила фумарата на комбинированную терапию элвитегравиrom, кобицистатом, эмтрицитабиним и тенофовира алафенамидом у пациентов с коинфекцией ВИЧ/вируса гепатита В. *Микробиол. Спектр* 2023;11:e0512522. <https://doi.org/10.1128/spectrum.05125-22>.
- [543] Iannetta M, Crea AM, Di Lorenzo A, Campogiani L, Teti E, Malagnino V и др. Обострение печеночной недостаточности, связанное с гепатитом В, во время синдрома восстановления иммунитета после начала антиретровирусной терапии у пациента с ВИЧ, положительного по поверхностному антигену HBV: вирусологическая и гистологическая характеристика. Открытый форум *Infect Dis* 2022;9:ofac451. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac451>.
- [544] Ёсикава С., Ёсио С., Ёсида Й., Цуцуи Й., Каваи Я., Ямазо Т. и др. Влияние печеночной вспышки, вызванной восстановлением иммунитета, на потерю поверхностного антигена гепатита В у пациентов с коинфекцией вируса гепатита В/вируса иммунодефицита человека-1. *J Infect Dis* 2021;223:2080–2089. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa662>.
- [545] Стерлинг Р.К., Кинг В.К., Халили М., Чунг Р.Т., Сулковски М., Джайн М.К. и др. Проспективное исследование, оценивающее изменения в гистологии, клинических и вирусологических результатах у взрослых с коинфекцией ВГВ-ВИЧ в Северной Америке. *Гепатология* 2021;74:1174–1189. <https://doi.org/10.1002/hep.31823>.
- [546] Degasperis E, Anolli MP, Uceda Renteria SC, Sambarino D, Borghi M, Perbellini R и др. Монотерапия булевертидом в течение 48 недель у пациентов с компенсированным циррозом, связанным с HDV, и клинически значимой портальной гипертензией. *J Hepatol* 2022;77:1525–1531. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.07.016>.
- [547] Dietz-Fricke C, Degasperis E, Jachs M, Maasoumy B, Reiter FP, Geier A и др. Безопасность и эффективность несанкционированной монотерапии булевертидом у пациентов с HDV с декомпенсированным циррозом печени по Чайлд-В — серия реальных случаев. *Гепатология* 2024;80:664–673. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000847>.
- [548] Месарош М., Хиллерет М.Н., Дюмортье Ж., Д'Альтерш Л., Абергел А., Латурнери М. и др. Результаты применения булевертида у пациентов с хроническим гепатитом D, ожидающих трансплантации печени, полученные во французском многоцентровом ретроспективном исследовании. *Liver Int* 2025;45:e70033. <https://doi.org/10.1111/liv.70033>.
- [549] Dietz-Fricke C, Tacke F, Zöllner C, Demir M, Schmidt NH, Schramm C и др. Лечение гепатита D булевертидом — реальный опыт 114 пациентов. *JHEP Rep* 2023;5:100686. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.100686>.
- [550] Gaeta GB, Stornaiuolo G, Precone DF, Lobello S, Chiaramonte M, Stroffolini T и др. Эпидемиологическое и клиническое бремя хронической инфекции вируса гепатита В/вируса гепатита С. Многоцентровое итальянское исследование. *J Hepatol* 2003;39:1036–1041. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(03\)00470-7](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(03)00470-7).
- [551] Лю Ч. Дж., Лиу Дж. М., Чань Д. С., Чань П. Дж. Естественное течение и лечение двойной инфекции вируса гепатита В и вируса гепатита С. *J Formos Med Assoc* 2005;104:783–791.
- [552] Амин Дж., Лоу МГ., Барлетт М., Калдор Дж.М., Доре Г. Дж. Причины смерти после диагностики инфекции гепатита В или гепатита С: крупное исследование связей на уровне сообщества. *Lancet* 2006;368:938–945. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69374-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69374-4).
- [553] Донато Ф., Боффетта П., Пуоти М. Метаанализ эпидемиологических исследований комбинированного влияния инфекций вируса гепатита В и С на возникновение Гепатоцеллюлярная карцинома. *Int J Cancer* 1998;75:347–354. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0215\(19980130\)75:3<347::AID-IJC4>3.0.CO;2-354](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(19980130)75:3<347::AID-IJC4>3.0.CO;2-354).
- [554] Ши Дж., Чжу Л., Лю С., Се В. Ф. Метаанализ исследований случай-контроль комбинированного влияния инфекций вируса гепатита В и С на возникновение гепатоцеллюлярной карциномы в Китае. *Br J Cancer* 2005;92:607–612. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602333>.
- [555] Cho LY, Yang JJ, Ko KP, Park B, Shin A, Lim MK и др. Коинфекция вирусов гепатита В и С и риск гепатоцеллюлярной карциномы: систематический обзор и метаанализ. *Int J Cancer* 2011;128:176–184. <https://doi.org/10.1002/ijc.25321>.
- [556] Окава К., Хаяши Н., Юки Н., Масудава М., Като М., Ямамото К. и др. Долгосрочное наблюдение за репликативными уровнями вируса гепатита В и вируса гепатита С у пациентов с хроническим гепатитом, коинфицированных обоими вирусами. *J Med Virol* 1995;46:258–264. <https://doi.org/10.1002/jmv.1890460316>.
- [557] Скадрито Дж., Орландо М.Э., Полличино Т., Раффа Г., Рестучча Т., Каччиола И. и др. Вирусологические профили у пациентов с хроническим гепатитом С и явной или скрытой инфекцией HBV. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1518–1523. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.05707.x>.
- [558] Raimondo G, Brunetto MR, Pontisso P, Smedile A, Maina AM, Saitta C и др. Продольная оценка выявляет сложный спектр вирусологических профилей у пациентов с коинфекцией вируса гепатита В/вируса гепатита С. *Hepatol-ogy* 2006;43:100–107. <https://doi.org/10.1002/hep.20944>.
- [559] Wiegand SB, Jaroszewicz J, Potthoff A, Höner zu Siederdisen C, Maasoumy B, Detering K и др. Доминирование вируса гепатита С (HCV) связано с более низким количественным поверхностным антигеном гепатита В и более высокими уровнями сывороточного интерферона-с-индуцированного белка 10 у пациентов с коинфекцией HBV/HCV. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:710.e1–710.e9. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.03.003>.
- [560] Liu CJ, Chuang WL, Sheen IS, Wang HY, Chen CY, Tseng KC и др. Эффективность лечения ледипасвиром и софосбувиром инфекции HCV у пациентов с коинфекцией HBV. *Гастроэнтерология* 2018;154:989–997. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.11.011>.
- [561] Зареска-Михалюк Д., Бздец М., Ржимский П., Добровольская К., Флисиак Р. Коинфекция вируса гепатита В у пациентов, лечившихся от хронического гепатита С: клиническая характеристика, риск реактивации при длительном наблюдении и эффективность противовирусной терапии. *Pol Arch Intern Med* 2024;134:16638. <https://doi.org/10.20452/pamw.16638>.
- [562] Sagnelli E, Sagnelli C, Macera M, Pisaturo M, Coppola N. Обновление вариантов лечения коинфекции HBV/HCV. *Expert Opin Phar-macother* 2017;18:1691–1702. <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1398233>.
- [563] Европейская ассоциация по изучению печени. Рекомендации EASL по лечению гепатита С: последнее обновление серии. *J Hepatol* 2020;73:1170–1218. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.08.018>.
- [564] Поттофф А., Берг Т., Ведемейер Х. Поздний рецидив вируса гепатита В у пациентов с коинфекцией вируса гепатита В и вируса гепатита С после противовирусного лечения пегилированным интерфероном-α2b и рибавирином. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:1487–1490. <https://doi.org/10.3109/00365520903329585>.
- [565] Йе МЛ, Хуан ЦИ, Хуан КФ, Хси МХ, Лю ТВ, Линь ЙХ и др. Вирусная нагрузка гепатита В до начала лечения предсказывает долгосрочный ответ на гепатит В после терапии против гепатита С у пациентов с двойной инфекцией гепатита В/С. *J Infect Dis* 2019;219:1224–1233. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy648>.
- [566] Liu CJ, Chuang WL, Lee CM, Yu ML, Lu SN, Wu SS и др. Пегинтерферон альфа-2a плюс рибавирин для лечения двойной хронической инфекции вирусами гепатита В и С. *Гастроэнтерология* 2009;136:496–504.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.10.049>.
- [567] Chen G, Wang C, Chen J, Ji D, Wang Y, Wu Y и др. Реактивация гепатита В у пациентов с коинфекцией гепатита В и С, получавших противовирусные препараты: систематический обзор и метаанализ. *Гепатология* 2017;66:13–26. <https://doi.org/10.1002/hep.29109>.
- [568] Мюке М.М., Бакус Л.И., Мюке В.Т., Коппола Н., Преда СМ, Йех М.Л. и др. Реактивация вируса гепатита В во время противовирусной терапии прямого действия при гепатите С: систематический обзор и метаанализ. *Lancet Gastro-enterol Hepatol* 2018;3:172–180. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30002-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30002-5).
- [569] Серпер М., Форде КА, Каплан ДЕ. Редкие клинически значимые печеночные события и реактивация гепатита В чаще происходят после, а не во время противовирусной терапии прямого действия при хроническом гепатите С: данные национальной когорты США. *J Viral Hepat* 2018;25:187–197. <https://doi.org/10.1111/jvh.12784>.
- [570] Ярошевич Дж., Павловска М., Саймон К., Зареска-Михалюк Д., Лоренц Б., Клапачински Дж. и др. Низкий риск реактивации ВГВ в крупной европейской стране

- Когорта пациентов с коинфекцией ВГС/ВГВ, получавших лечение с помощью ПППД. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2020;18:1045–1054. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1782189>.
- [571] Tseng CW, Liu WC, Ko PH, Chen YC, Tseng KC, Chang TT. Прогностическая роль биомаркеров гепатита В в реактивации HBV после противовирусной терапии прямого действия у пациентов с коинфекцией HBV/HCV. *Вирусы* 2022;14:1812. <https://doi.org/10.3390/v14081812>.
- [572] Oh JH, Park DA, Ko MJ, Yoo JJ, Yim SY, Ahn JH и др. Противовирусные препараты прямого действия и риск реактивации гепатита В у пациентов с коинфекцией гепатита В и С: систематический обзор и метаанализ. *J Pers Med* 2022;12:1957. <https://doi.org/10.3390/jpm12121957>.
- [573] Йе М.Л., Хуан К.Ф., Хуан С.И., Холмс Дж.А., Се М.Х., Цай Ю.С. и др. Результаты лечения гепатита В после противовирусной терапии прямого действия у тайваньских пациентов с хронической коинфекцией ВГВ/ВГС. *J Hepatol* 2020;73:62–71. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.01.027>.
- [574] Ченг П.Н., Лю С.Дж., Чен С.И., Ценг К.С., Ло СС, Пэн С.И. и др. Энтекавир предотвращает реактивацию вируса гепатита В во время приема противовирусных препаратов прямого действия при двойной инфекции вируса гепатита С/вируса гепатита В: рандомизированное исследование. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20:2800–2808. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.11.032>.
- [575] Маджид НА, Алавад АС, Лиам КС, Такьяр В, Альтер Н, Фельд JJ и др. Низкий уровень реактивации гепатита В среди пациентов с хроническим гепатитом С во время противовирусной терапии прямого действия. *Dig Dis Sci* 2023;68:3193–3198. <https://doi.org/10.1007/s10620-023-07916-2>.
- [576] Хуфнагл Дж. Х. Реактивация гепатита В. *Гепатология* 2009;49:S156–S165. <https://doi.org/10.1002/hep.22945>.
- [577] Papatheodoridis GV, Lekakis V, Voulgaris T, Lampertico P, Berg T, Chan HLY и др. Реактивация вируса гепатита В, связанная с новыми классами иммунодепрессантов и иммуномодуляторов: систематический обзор, метаанализ и экспертное мнение. *J Hepatol* 2022;77:1670–1689. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.07.003>.
- [578] Mozesohn L, Chan KKW, Feld JJ, Hicks LK. Реактивация гепатита В у HBsAg-отрицательных/HBcAb-положительных пациентов, получающих ритуксимаб для лечения лимфомы: метаанализ. *J Viral Hepat* 2015;22:842–849. <https://doi.org/10.1111/jvh.12402>.
- [579] Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT, Perrillo RP и др. Руководство Института Американской гастроэнтерологической ассоциации по профилактике и лечению реактивации вируса гепатита В во время иммуносупрессивной лекарственной терапии. *Гастроэнтерология* 2015;148:215–219. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.10.039>.
- [580] Перрилло Р. П., Гиш Р., Фальк-Иттер Ю. Т. Технический обзор Института Американской гастроэнтерологической ассоциации по профилактике и лечению реактивации вируса гепатита В во время иммуносупрессивной лекарственной терапии. *Гастроэнтерология* 2015;148:221–244.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.10.038>.
- [581] Ali FS, Nguyen MH, Hernaez R, Huang DQ, Wilder J, Piscoya A и др. Руководство AGA по клинической практике по профилактике и лечению реактивации вируса гепатита В у лиц из группы риска. *Гастроэнтерология* 2025;168:267–284. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2024.11.008>.
- [582] Cho Y, Yu SJ, Cho EJ, Lee JH, Kim TM, Neo DS и др. Высокие титры анти-HBs предотвращают связанную с ритуксимабом вирусную реактивацию у пациента с разрешенным гепатитом В с неходжкинской лимфомой. *J Med Virol* 2016;88:1010–1017. <https://doi.org/10.1002/jmv.24423>.
- [583] Poola S, Kratzer M, Sewell K, Tillmann HL. Размер имеет значение! Титр анти-HBs и реактивация HBV во время анти-ФНО терапии. *Dig Dis Sci* 2023;68:4511–4520. <https://doi.org/10.1007/s10620-023-08141-7>.
- [584] Cholongitas E, Haidich AB, Apostolidou-Kiouti F, Chalevas P, Papatheodoridis GV. Реактивация вируса гепатита В у HBsAg-отрицательных, анти-HBs-положительных пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию: систематический обзор. *Ann Gastroenterol* 2018;31:480–490. <https://doi.org/10.20524/aog.2018.0266>.
- [585] Вонг GL-H, Вонг VW-S, Yuen BW-Y, Tse YK, Yip TC-F, Luk HW-S и др. Риск сероверсии поверхностного антигена гепатита В после лечения кортикостероидами у пациентов с предыдущим воздействием вируса гепатита В. *J Hepatol* 2020;72:57–66. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.08.023>.
- [586] Эль Джамали Х., Эслик Г.Д., Велтман М. Метаанализ: реактивация гепатита В у пациентов, получающих биологическую терапию. *Aliment Pharmacol Ther* 2022;56:1104–1118. <https://doi.org/10.1111/apt.17155>.
- [587] Mallet V, van Bömmel F, Doerig C, Pischke S, Hermine O, Locasciulli A и др. Лечение вирусного гепатита у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями и у пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток: рекомендации 5-й Европейской конференции по инфекциям при лейкемии (ECIL-5). *Lancet Infect Dis* 2016;16:606–617. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00118-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00118-3).
- [588] Лау Г., Ю М. Л., Вонг Г., Томпсон А., Газинян Х., Хоу Дж. Л. и др. Руководство APASL по клинической практике реактивации гепатита В, связанной с использованием
- Иммуносупрессивная терапия. *Hepatol Int* 2021;15:1031–1048. <https://doi.org/10.1007/s12072-021-10239-x>.
- [589] Barone M, Notarnicola A, Lopalco G, Viggiani MT, Sebastiani F, Covelli M и др. Безопасность долгосрочной биологической терапии у ревматологических пациентов с ранее разрешенной вирусной инфекцией гепатита В. *Гепатология* 2015;62:40–46. <https://doi.org/10.1002/hep.27716>.
- [590] Хун Х, Сяо У, Сюй Л, Лю Л, Мо Н, Мо Н. Риск реактивации гепатита В у пациентов с HBsAg-/HBcAb+ после терапии ревматоидного артрита биологическими препаратами или ингибиторами JAK. *Метаанализ Immun Inflamm Dis* 2023;11:e780. <https://doi.org/10.1002/iid3.780>.
- [591] Ding ZN, Meng GX, Xue JS, Yan LJ, Liu H, Yan YC и др. Реактивация вируса гепатита В у пациентов, проходящих ингибирование иммунных контрольных точек: систематический обзор с метаанализом. *J Cancer Res Clin Oncol* 2023;149:1993–2008. <https://doi.org/10.1007/s00432-022-04133-8>.
- [592] Gane E, Verdon DJ, Brooks AE, Gaggar A, Nguyen AH, Subramanian GM и др. Блокада анти-PD-1 ниволумабом с терапевтической вакцинацией и без нее при подавленном вирусом хроническом гепатите В: пилотное исследование. *Дж. Гепатол* 2019;71:900–907. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.06.028>.
- [593] Lei J, Yan T, Zhang L, Chen B, Cheng J, Gao X и др. Сравнение реактивации вируса гепатита В у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, получавших ингибиторы тирозинкиназы отдельно или вместе с ингибиторами запрограммированного белка смерти клеток-1. *Hepatol Int* 2023;17:281–290. <https://doi.org/10.1007/s12072-022-10450-4>.
- [594] Katelani S, Fragouli GE, Bakasis AD, Pouliakis A, Nikiphorou E, Atzeni F, et al. Реактивация HBV у пациентов с ревматоидным артритом, леченных анти-интерлейкином-6: систематический обзор и метаанализ. *Ревматология (Оксфорд)* 2023;62:S1252–S1259. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead243>.
- [595] Кусумото С., Аркаири Л., Хонг Х., Джин Дж., Ким В.С., Квон Й.Л. и др. Риск реактивации HBV у пациентов с В-клеточными лимфомами, получающих иммунохимиотерапию обинтузумабом или ритуксимабом. *Кровь* 2019;133:137–146. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-04-848044>.
- [596] Бути М., Мансано М.Л., Морильяс Р.М., Гарсия-Ретортильо М., Мартин Л., Прието М. и др. Рандомизированное проспективное исследование, оценивающее профилактическое применение тенофовира дизопроксила фумарата против реактивации вируса гепатита В у анти-HBs-положительных пациентов с режимами на основе ритуксимаба для лечения гематологических злокачественных новообразований: исследование Preblin. *PLoS One* 2017;12:e0184550. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184550>.
- [597] Kuo MH, Tseng CW, Lee CH, Tung CH, Tseng KC, Lai NS. Умеренный риск реактивации вируса гепатита В у носителей HBsAg-/HBcAb+, получающих ритуксимаб для лечения ревматоидного артрита. *Sci Rep* 2020;10:2456. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59406-4>.
- [598] Патаптеориди М., Тампаки М., Лок АС, Патаптеоридис Г.В. Риск реактивации HBV во время терапии ГЦК: систематический обзор. *Гепатология* 2022;75:1257–1274. <https://doi.org/10.1002/hep.32241>.
- [599] Чан Дж.В., Ким Ю.В., Ли С.В., Квон Дж.Х., Нам С.В., Бэ Ш. и др. Реактивация вируса гепатита В у HBsAg-отрицательных пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой. *PLoS ONE* 2015;10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122041>.
- [600] Peng JW, Lin GN, Xiao JJ, Jiang XM. Реактивация вируса гепатита В у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, проходящих транскатетерную артериальную химиоэмболизацию. *Asia Pac J Clin Oncol* 2012;8:356–361. <https://doi.org/10.1111/j.1743-7563.2012.01534.x>.
- [601] Lao XM, Luo G, Ye LT, Luo C, Shi M, Wang D и др. Влияние противовирусной терапии на реактивацию вируса гепатита В и функцию печени после резекции или химиоэмболизации при гепатоцеллюлярной карциноме. *Liver Int* 2013;33:595–604. <https://doi.org/10.1111/liv.12112>.
- [602] Хуан С., Ся И., Лей З., Цзоу Ц., Ли Дж., Ян Т. и др. Противовирусная терапия подавляет вирусную реактивацию и улучшает выживаемость после повторной гепатэктомии при рецидивирующей гепатоцеллюлярной карциноме, связанной с вирусом гепатита В. *J Am Coll Surg* 2017;224:283–293.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2016.11.009>.
- [603] Yoo SH, Jang JW, Kwon JH, Jung SM, Jang B, Choi JY. Превентивная противовирусная терапия энтекавиром может снизить острое ухудшение функции печени после транскартеральной химиоэмболизации. *Clin Mol Hepatol* 2016;22:458–465. <https://doi.org/10.3350/cmh.2016.0054>.
- [604] Лау ГЦК, Хе МЛ, Фонг ДЮТ, Бартоломеуш А, Ау ВУ, Ли АКВ и др. Превентивное применение ламивудина снижает обострение гепатита В после аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток. *Гепатология* 2002;36:702–709. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.35068>.
- [605] Ямаути Н., Маруяма Д., Чой И., Ацута Ю., Сакаи Р., Мияшита К. и др. Профилактическая противовирусная терапия для пациентов с положительным поверхностным антигеном вируса гепатита В и диффузной В-крупноклеточной лимфомой, получающих лечение ритуксимабом.

- содержащие химиотерапию. *Cancer Sci* 2021;112:1943–1954. <https://doi.org/10.1111/cas.14846>.
- [606] Dong HJ, Ni LN, Sheng GF, Song HL, Xu JZ, Ling Y. Риск реактивации вируса гепатита В (HBV) у пациентов с неходжкинской лимфомой, получающих химиотерапию ритуксимабом: метаанализ. *J Clin Virol* 2013;57:209–214. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2013.03.010>.
- [607] Ye W, Chan PK, Zhong S, Ho WM, Steinberg JL, Tam JS и др. Частота реактивации вируса гепатита В у онкологических больных, проходящих цитотоксическую химиотерапию: проспективное исследование 626 пациентов с выявлением факторов риска. *J Med Virol* 2000;62:299–307. [https://doi.org/10.1002/1096-9071\(200011\)62:3<299::aid-jmv1>3.0.co;2-0](https://doi.org/10.1002/1096-9071(200011)62:3<299::aid-jmv1>3.0.co;2-0).
- [608] Вонг GL-H, Юэнь BW-Y, Чан HL-Y, Цзе YK, Ин TC-F, Лам KL-Y и др. Влияние дозы и продолжительности приема кортикостероидов на риск обострения гепатита у пациентов с хроническим гепатитом В. *Liver Int* 2019;39:271–279. <https://doi.org/10.1111/liv.13953>.
- [609] Браун-Московичи И, Браун М, Саади Т, Марковиц Д, Нахир МА, Балбир-Гурман А. Безопасность лечения кортикостероидами у ревматологических пациентов с маркерами вирусной инфекции гепатита В: пилотное оценочное исследование. *J Clin Rheum-matol* 2016;22:364–368. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000434>.
- [610] Андроутасакос Т, Димитриадис К, Кутсомпина МЛ, Василиакис КД, Пулиакис А, Фрагулис ГЕ. Реактивация гепатита В у пациентов с ПсА: SLR и метаанализ ингибиторов IL-17, IL-23 и JAK. *Ревматология (Оксфорд)* 2024. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keae445>. keae445.
- [611] Лю С, Хе З, У В, Цзинь Х, Цуй И. Безопасность секукинумаба при лечении пациентов с аксиальным спондилоартритом и сопутствующей инфекцией вируса гепатита В или латентной туберкулезной инфекцией. *Clin Rheumatol* 2023;42:2369–2376. <https://doi.org/10.1007/s10067-023-06630-8>.
- [612] Чиу Х.И., Хуэй Р.К.-И, Хуан Ю.Х., Хуан Р.Ю., Чэнь К.Л., Цай Ю.К. и др. Профиль безопасности секукинумаба при лечении пациентов с псориазом и сопутствующим гепатитом В или С: многоцентровое проспективное когортное исследование. *Acta Derm Venereol* 2018;98:829–834. <https://doi.org/10.2340/00015555-2989>.
- [613] Lee PH, Huang YH, Hsu YW, Chen KC, Hsu KH, Lin H и др. Реактивация вируса гепатита В у пациентов с раком легких, получающих лечение ингибиторами тирозинкиназы. *J Clin Med* 2022;12:231. <https://doi.org/10.3390/jcm12010231>.
- [614] Вигано М., Венер С., Лампертико П., Аннаторо С., Пишу С., Эулим Ф. и др. Риск сероверсии поверхностного антигена гепатита В после аллогенной гемопоэтической трансплантации стволовых клеток. *Bone Marrow Transpl* 2011;46:125–131. <https://doi.org/10.1038/bmt.2010.70>.
- [615] Шварц С., Морель А., Матиньон М., Гримберт П., Рондо Е., Уали Н. и др. Реактивация вируса гепатита В у реципиентов почечного трансплантата, получавших лечение Белатацептом. *Kidney Int Rep* 2023;8:1531–1541. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2023.05.005>.
- [616] Чен Д.И., Чен Х.Х., Чанг С.Х., Чен Ю.М., Хуан П.Х., Се С.В. и др. Влияние снижения дозы b/tsDMARD на хронический гепатит В у пациентов с ревматоидным артритом: двухцентровой долгосрочный анализ безопасности. *J Clin Med* 2022;12:86. <https://doi.org/10.3390/jcm12010086>.
- [617] Chang CS, Tsai CY, Yan SL. Реактивация гепатита В у пациентов, получающих таргетную терапию. *Гематология* 2017;22:592–598. <https://doi.org/10.1080/10245332.2017.1321882>.
- [618] Хуан Х., Ли Х., Чжу Дж., Йе С., Чжан Х., Ван В. и др. Энтекавир против ламивудина для профилактики реактивации вируса гепатита В среди пациентов с нелеченой диффузной В-крупноклеточной лимфомой, получающих химиотерапию R-CHOP: рандомизированное клиническое исследование. *JAMA - J Am Med Assoc* 2014;312:2521–2530. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.15704>.
- [619] Чжан MY, Чжу GQ, Ши KQ, Чжэн JN, Ченг Z, Цзоу ZL и др. Систематический обзор с сетевым метаанализом: сравнительная эффективность аналогов пероральных нуклеоз(т)идов для профилактики реактивации вируса гепатита В, вызванной химиотерапией. *Oncotarget* 2016;7:30642–30658. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8907>.
- [620] Гросси Г., Вигано М., Факкетти Ф., Лабанка С., Логлио А., Додеро А. и др. Неэффективность долгосрочной профилактики ламивудином у пациентов с разрешенной инфекцией гепатита В, проходящих химиотерапию и аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток при гематологических злокачественных новообразованиях: два отчета о случаях. *Гематология* 2017;102:e423–e426. <https://doi.org/10.3324/haematol.2017.168609>.
- [621] Бути М., Мансано М.Л., Морилья Р.М., Гарсия-Ретортильо М., Мартин Л., Прието М. и др. Рандомизированное проспективное исследование, оценивающее профилактическое применение тенофовира дизопроксила фумарата против реактивации вируса гепатита В у анти-HBc-положительных пациентов с режимами на основе ритуксимаба для лечения гематологических злокачественных новообразований: исследование Preblin. *PLoS ONE* 2017;12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184550>.
- [622] Hsu CW, Chen SC, Wang PN, Wang HM, Chen YC, Yeh CT. Профилактика вирусного рецидива с помощью профилактического тенофовира при гепатите В
- носители, получающие химиотерапию: рандомизированное исследование фазы IV на Тайване. *Hepatol Int* 2024;18:449–460. <https://doi.org/10.1007/s12072-023-10635-5>.
- [623] Накая А., Фудзита С., Сатаке А., Наканиси Т., Адзума Ю., Цубокура Ю. и др. Отсроченная реактивация HBV при химиотерапии с ритуксимабом: как долго следует продолжать антивирусную профилактику или мониторинг HBV-ДНК? *Leuk Res* 2016;50:46–49. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2016.09.014>.
- [624] Ким Д.Ю., Ким Ю.Р., Су С., Юн Д.Х., Ян Д.Х., Пак Ю. и др. Проспективное исследование упреждающей терапии тенофовира дизопроксила фумаратом у HBsAg-положительных пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой, получающих ритуксимаб плюс циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизон. *Am J Gastroenterol* 2023;118:1373–1380. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002185>.
- [625] Сэмюэл Д., Мюллер Р., Александр Г., Фассати Л., Люо Б., Бенаму Дж.П. и др. Трансплантация печени у европейских пациентов с поверхностным антигеном гепатита В. *N Engl J Med* 1993;329:1842–1847. <https://doi.org/10.1056/NEJM199312163292503>.
- [626] Duvoux C, Belli LS, Fung J, Angelico M, Buti M, Coilly A и др. Заявление о позиции и рекомендации Европейской ассоциации трансплантации печени и кишечника (ELITA) 2020 г.: лечение инфекции, связанной с вирусом гепатита В, до и после трансплантации печени. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;54:583–605. <https://doi.org/10.1111/apt.16374>.
- [627] Лау Дж., Бейн В.Г., Дэвис С.Е., О'Грейди Дж.Г., Альберти А., Александр Г.Дж. и др. Высокий уровень экспрессии антигенов вируса гепатита В при фиброзирующем холестатическом гепатите. *Гастроэнтерология* 1992;102:956–962. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(92\)90182-x](https://doi.org/10.1016/0016-5085(92)90182-x).
- [628] Марцано А., Салицони М., Дебернарди-Венон В., Смедиле А., Франчелло А., Чинанчио А. и др. Профилактика рецидива вируса гепатита В после трансплантации печени у пациентов с циррозом, лечившихся ламивудином и пассивной иммунопрофилактикой. *J Hepatol* 2001;34:903–910. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(01\)00080-0](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(01)00080-0).
- [629] Cholongitas E, Papatheodoridis GV. Аналог(ы) нуклеоз(т)идов с высоким генетическим барьером для профилактики рецидива вируса гепатита В после трансплантации печени: систематический обзор. *Am J Transplant* 2013;13:353–362. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04315.x>.
- [630] Бурра П., Джермани Г., Адам Р., Карам В., Марцано А., Лампертико П. и др. Трансплантация печени при циррозе, связанном с вирусом гепатита В, в Европе: исследование ELTR по эволюции и результатам. *J Hepatol* 2013;58:287–296. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.10.016>.
- [631] Де Симоне П., Романьоли Р., Тандои Ф., Каррай П., Эрколани Г., Пери Э. и др. Раннее введение подкожного иммуноглобулина против гепатита В после трансплантации печени при инфекции вируса гепатита В: проспективное многоцентровое исследование. *Трансплантация* 2016;100:1507–1512. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001171>.
- [632] Zheng JN, Zou TT, Zou H, Zhu GQ, Ruan LY, Cheng Z и др. Сравнительная эффективность пероральных аналогов нуклеотидов для профилактики рецидива вируса гепатита В после трансплантации печени: сетевой метаанализ. *Expert Rev Anti-Infective Ther* 2016;14:979–987. <https://doi.org/10.1080/14787210.2016.1220831>.
- [633] Fernández I, Loínaz C, Hernández O, Abradelo M, Manrique A, Calvo J и др. Монотерапия тенофовиром/энтекавиром после отмены иммуноглобулина против гепатита В безопасна и эффективна для профилактики гепатита В у реципиентов трансплантата печени. *Transpl Infect Dis* 2015;17:695–701. <https://doi.org/10.1111/tid.12434>.
- [634] Чоудхари Н.С., Сараф Н., Сайгал С., Моханка Р., Растроги А., Годжа С. и др. Низкодозированный краткосрочный иммуноглобулин против гепатита В с противовирусными препаратами с высоким генетическим барьером: идеальная профилактика вирусного гепатита В после трансплантации? *Transpl Infect Dis* 2015;17:329–333. <https://doi.org/10.1111/tid.12369>.
- [635] Манини МА, Уайтхаус Дж, Брюс М, Пассерини М, Лим ТИ, Кэри И и др. Монотерапия энтекавиром или тенофовиром предотвращает рецидив вирусного гепатита В у реципиентов трансплантата печени: 5-летнее последующее исследование после отмены иммуноглобулина против гепатита В. *Dig Liver Dis* 2018;50:944–953. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.03.032>.
- [636] Вебер НК, Форман ЛМ, Троттер ДжФ. Прекращение приема HBIG с поддерживающей пероральной противовирусной терапией и вакцинацией против HBV у реципиентов трансплантата печени. *Dig Dis Sci* 2010;55:505–509. <https://doi.org/10.1007/s10620-009-0999-6>.
- [637] Вонг СН, Чу КДж, Вай КТ, Хауэлл Т, Мур К, Фонтана РДж и др. Низкий риск рецидива вируса гепатита В после отмены длительного иммуноглобулина против гепатита В у пациентов, получающих поддерживающую терапию аналогами нуклеоз(т)идов. *Трансплантация печени* 2007;13:374–381. <https://doi.org/10.1002/lt.21041>.
- [638] Fung J, Chan SC, Cheung C, Yuen MF, Chok KSH, Sharr W и др. Пероральные аналоги нуклеозидов/нуклеотидов без иммуноглобулина гепатита В после

- Трансплантация печени при гепатите В. *Am J Gastroenterol* 2013;108:942-948. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.111>.
- [639] Terrault N. Редакционная статья: профилактика у пациентов с трансплантацией печени, инфицированных вирусом гепатита В: конец эры HBIG? *Am J Gastroenterol* 2013;108:949-951. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.122>.
- [640] Ван П., Там Н., Ван Х., Чжэн Х., Чань П., У Л. и др. Необходим ли иммуноглобулин против гепатита В для профилактики рецидива гепатита В после трансплантации печени? Метаанализ. *PLoS ONE* 2014;9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104480>.
- [641] Ленс С., Гарсиа-Элиз М., Фернандес И., Кастельс Л., Боначчи М., Мас А. и др. Более короткое введение иммуноглобулина против гепатита В не связано с рецидивом вируса гепатита В при получении комбинированной профилактики после трансплантации печени. *Liver Int* 2018;38:1940-1950. <https://doi.org/10.1111/liv.13858>.
- [642] Касрянфард А., Уотт К.Д., Линдберг Л., Алексопулос С., Резаи Н. HBIG сохраняет свое значение в эпоху новых мощных аналогов нуклеозидов для профилактики рецидива гепатита В после трансплантации печени. *Int Rev Immunol* <https://doi.org/10.3109/08830185.2014.921160>. 2016;35:312-324.
- [643] Радхакришнан К., Чи А., Куан Д.Дж., Робертс Дж.П., Терро Н.А. Короткий курс послеоперационного иммуноглобулина против гепатита В плюс противовирусные препараты предотвращают повторное инфицирование реципиентов трансплантата печени. *Transplantation* 2017;101:2079-2082. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001786>.
- [644] Terperman LW, Poordad F, Bzowej N, Martin P, Pungpramong S, Schiano T и др. Рандомизированное исследование эмтрицитабина/тенофовира дизопроксила фумарата после отмены иммуноглобулина гепатита В после трансплантации печени. *Liver Transplant* 2013;19:594-601. <https://doi.org/10.1002/lt.23628>.
- [645] Fung J, Wong T, Chok K, Chan A, Cheung TT, Dai JW-C и др. Долгосрочные результаты монотерапии энтекавиром при хроническом гепатите В после трансплантации печени: результаты до 8 лет. *Гепатология* 2017;66:1036-1044. <https://doi.org/10.1002/hep.29191>.
- [646] Медеракке И., Филманн Н., Юрдайдзин С., Бремер Б., Пульс Ф., Захер Б.Дж. и др. Быстрое раннее снижение РНК HDV в периферической крови, но длительное сохранение внутрипеченочного антигена гепатита дельта после трансплантации печени. *Дж. Генитал* 2012;56:115-122. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.06.016>.
- [647] Мартини С., Тандои Ф., Романьоли Р., Риццетто М. Трансплантация печени у реципиентов, инфицированных вирусом гепатита В/гепатита D (дельта). *Transplantation* 2022;106:1935-1939. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000004138>.
- [648] Британское трансплантологическое общество. Руководство по гепатиту В и трансплантации солидных органов. Первое издание:1-86, 2018. https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2018/03/BTS_HepB_Guidelines_FINAL_09.03.18.pdf; 2018.
- [649] Агуаро Ф., Форнер А., Мансардо С., Вальдивьесо А., Бланес М., Барсена Р. и др. Инфекция вируса иммунодефицита человека не ухудшает прогноз трансплантации печени при гепатоцеллюлярной карциноме. *Гепатология* 2016;63:488-498. <https://doi.org/10.1002/hep.28321>.
- [650] Джейкоб Дж.С., Шейх А., Голи К., Рич Н.Э., Бенхамму Дж.Н., Ахмед А. и др. Улучшение выживаемости после трансплантации печени у пациентов с коинфекцией вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и ВИЧ/вируса гепатита С в эпоху ингибиторов переноса цепи интегразы и противовирусных препаратов прямого действия. *Clin Infect Dis* 2023;76:592-599. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac821>.
- [651] Фариа Л.С., Жигу М., Роке-Афонсо А.М., Себаг М., Рош Б., Фалло Г. и др. Гепатоцеллюлярная карцинома связана с повышенным риском рецидива вируса гепатита В после трансплантации печени. *Гастроэнтерология* 2008;134:1890-1899. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.02.064>. тест 2155.
- [652] Сааб С., Йеганех М., Нгуен К., Дуразо Ф., Хан С., Йерсиз Х. и др. Рецидив гепатоцеллюлярной карциномы и повторная инфекция гепатита В у пациентов с положительным поверхностным антигеном гепатита В после трансплантации печени. *Liver Transpl* 2009;15:1525-1534. <https://doi.org/10.1002/lt.21882>.
- [653] Ли Х., Лу Д., Чань Дж., Чжан Дж., Чжо Дж., Линь З. и др. Посттрансплантационная реактивация вируса гепатита В влияет на прогноз у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, связанной с гепатитом В: двухцентровое ретроспективное когортное исследование в Китае. *Int J Surg* 2024;110:2263-2274. <https://doi.org/10.1097/JS9.0000000000001141>.
- [654] Шеммер П., Бурра П., Ху Р.Х., Хюбер К.М., Лойнак К., Мачида К. и др. Современное лечение гепатоцеллюлярной карциномы, вызванной вирусом гепатита В, и роль поверхностного антигена гепатита В после трансплантации и резекции печени. *Liver Int* 2022;42:288-298. <https://doi.org/10.1111/liv.15124>.
- [655] Бурра П., Батистелла С., Турко Л., Морелли М.С., Фрассанито Г., Де Мария Н. и др. Трансплантация печени при заболевании печени, связанном с HBV: влияние профилактики HBV на рецидив ГЦК. *JHEP Rep* 2024;10:1278. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2024.101278>.
- [656] Скаген CL, Джоу ДжХ, Саид А. Риск возникновения гепатита de novo у реципиентов печени от трансплантатов с положительными антителами к ядру гепатита В — систематический анализ. *Clin Transplant* 2011;25. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2011.01409.x>.
- [657] Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Burroughs AK. Трансплантаты печени от доноров с положительным результатом на антитела к гепатиту В: систематический обзор. *J Hepatol* 2010;52:272-279. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.11.009>.
- [658] Хуприкар С., Данцигер-Исаков Л., Ан Дж., Науглер С., Блумберг Э., Эйвери Р.К. и др. Трансплантация цельных органов от доноров, положительных по вирусу гепатита В: согласованные рекомендации по лечению реципиентов. *Am J Transplant* 2015;15:1162-1172. <https://doi.org/10.1111/ajt.13187>.
- [659] Райт А. Дж., Фишман Дж. А., Чунг Р. Т. Ламивудин в сравнении с новыми противовирусными препаратами для профилактики гепатита В с положительными антителами к основному антигену печени: анализ эффективности затрат. *Am J Transplant* 2014;14:629-634. <https://doi.org/10.1111/ajt.12598>.
- [660] Чанг М.С., Олсен С.К., Пичардо Э.М., Стайлз Дж.Б., Розенталь-Коган Л., Бруейкер В.Д. и др. Профилактика гепатита В de novo у реципиентов печени с положительными основными антителами с помощью ламивудина и других нуклеоз(т)идов: 12-летний опыт. *Transplantation* 2013;95:960-965. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3182845f97>.
- [661] Chotiayaputa W, Pelletier SJ, Fontana RJ, Lok ASF. Долгосрочная эффективность монотерапии нуклеозидами в профилактике инфекции HBV у HBsAg-отрицательных реципиентов анти-HBc-положительной донорской печени. *Hepatology* 2010;4:707-715. <https://doi.org/10.1007/s12072-010-9188-0>.
- [662] Леонг Дж., Коти П., Изабель Фил М., Чанг К., Флорман С., Шиано Т. Устойчивость к ламивудину, приводящая к новому инфицированию гепатитом В у реципиентов аллотрансплантатов печени с положительными антителами к основному антигену вируса гепатита В. *Hepatology Res* 2014;44:1248-1252. <https://doi.org/10.1111/hepr.12249>.
- [663] Ямасики Н., Ёсидзава А., Уэда Ю., Кайдо Т., Окадзима Х., Марусава Х. и др. Использование иммуноглобулина против гепатита В с вакциной против гепатита В или без нее для профилактики гепатита В de novo у детей-реципиентов анти-HBc-положительной печени. *Pediatr Transplant* 2018;22. <https://doi.org/10.1111/petr.13227>.
- [664] Ян А., Го З., Рен К., У Л., Ма И., Ху А. и др. Активная иммунизация пациентов, перенесших трансплантацию печени при заболеваниях печени, связанных с вирусом гепатита В: перспективное исследование. *PLoS ONE* 2017;12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188190>.
- [665] Wang SH, Loh PY, Lin TL, Lin LM, Li WF, Lin YH и др. Активная иммунизация для профилактики заражения вирусом гепатита В de novo после трансплантации печени взрослого живого донора с положительным по антигену ядра вируса гепатита В в трансплантатом. *Liver Transplant* 2017;23:1266-1272. <https://doi.org/10.1002/lt.24814>.
- [666] Ёсидзава А., Ямасики Н., Уэда Ю., Кайдо Т., Окадзима Х., Марусава Х. и др. Долгосрочная эффективность вакцинации против гепатита В в качестве профилактики после трансплантации у реципиентов с положительным поверхностным антигеном гепатита В (HBsAg) и у реципиентов с отрицательным HBsAg, у которых трансплантаты были положительными по серцевинному антигену антител к гепатиту В. *Hepatology Res* 2016;46:541-551. <https://doi.org/10.1111/hepr.12586>.
- [667] Верна ЕС. Вакцинация для профилактики гепатита В de novo: есть ли пациенты, которым не нужна противовирусная профилактика? *Liver Transplant* 2017;23:1253-1254. <https://doi.org/10.1002/lt.24858>.
- [668] Махбуби Н., Табатабаи СВ., Блюм Х.Э., Алавиан С.М. Почечные трансплантаты от доноров с положительным результатом теста на гепатит В: количественный обзор литературы. *Transpl Infect Dis* 2012;14:445-451. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2012.00782.x>.
- [669] Маникам П., Кришнамурти Р., Канаан З., Гунасекаран П.К., Каппелл М.С. Прогностические последствия серопозитивности по гепатиту В у реципиента или донора при торакальной трансплантации: анализ 426 реципиентов с положительным поверхностным антигеном гепатита В. *Transpl Infect Dis* 2014;16:597-604. <https://doi.org/10.1111/tid.12256>.
- [670] Саттертуайт Р., Озгу И., Шидбан Х., Асвад С., Сунга В., Запанта Р. и др. Риски трансплантации почек от доноров с отрицательным поверхностным антигеном гепатита В и положительными антителами к ядру вируса гепатита В. *Transplantation* 1997;64:432-435. <https://doi.org/10.1097/00007890-199708150-00011>.
- [671] Франж П., Леруаз-Виль М., Невен Б., Маскар Л., Мошуд Д., Тузо Ф. и др. Безопасность трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от доноров с положительными антителами к основному антигену вируса гепатита В и низкой/неопределяемой вирусемией у детей, не инфицированных вирусом гепатита В. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014;33:545-550. <https://doi.org/10.1007/s10096-013-1982-x>.
- [672] Lu H, Lok AS, Warneke CL, Ahmed S, Torres HA, Martinez F и др. Пассивный перенос анти-HBc после внутривенного введения иммуноглобулина у пациентов с раком: ретроспективный обзор диаграммы. *Lancet Haematol* 2018;5:e474-e478. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(18\)30152-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(18)30152-2).
- [673] Ю С, Ю Дж, Чжан В, Чэн Л, Йе И, Гэн Л и др. Безопасное использование трансплантатов печени от доноров с положительным поверхностным антигеном гепатита В при трансплантации печени. *Дж. Генитал* 2014;61:809-815. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.003>.

- [674] Европейская ассоциация по изучению печени. Клинические рекомендации EASL по трансплантации печени. *J Hepatol* 2024;81:1040–1086. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.07.032>.
- [675] Чанчароэнтана В., Таунамчай Н., Понгпирул К., Киттискулнам П., Лилахаваникул А., Авихингсанон Й. и др. Результаты трансплантации почки у реципиентов с отрицательным поверхностным антигеном гепатита В (HBsAg), получающих трансплантат от доноров с положительным HBsAg: ретроспективное исследование с сопоставлением показателей предрасположенности. *Am J Transplant* 2014;14:2814–2820. <https://doi.org/10.1111/ajt.12921>.
- [676] Цзян Х., У Дж., Чжан Х., У Д., Хуан Х., Хе К. и др. Трансплантация почки от доноров с положительным поверхностным антигеном гепатита В реципиентам с положительным поверхностным антителом гепатита В: проспективное нерандомизированное контролируемое исследование из одного центра. *Am J Transplant* 2009;9:1853–1858. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02707.x>.
- [677] Lau GKK, Lie AKW, Kwong YL, Lee CK, Hou J, Lau YL и др. Исследование случай-контроль по использованию доноров с положительным результатом на HBsAg для аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток. *Blood* 2000;96:452–458. https://doi.org/10.1182/blood.v96.2.452.014k13_452_458.
- [678] Hui CK, Lie A, Au WY, Ma SY, Leung YH, Zhang HY и др. Эффективность профилактической терапии против HBV при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у доноров с положительным результатом на HBsAg. *Am J Transplant* 2005;5:1437–1445. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2005.00887.x>.
- [679] Magiorkinis E, Paraskevis D, Pavlopoulou ID, Kantzanou M, Haida C, Hatzakis A и др. Трансплантация почек от доноров с положительным поверхностным антигеном гепатита В (HBsAg) реципиентам с отрицательным HBsAg: случай посттрансплантационного фульминантного гепатита, связанного с сильно мутировавшим штаммом вируса гепатита В, и обзор современной литературы. *Transpl Infect Dis* 2013;15:393–399. <https://doi.org/10.1111/tid.12094>.
- [680] Джакконе Л., Фестучча М., Маренго А., Реста И., Сорасио Р., Питталуга Ф. и др. Реактивация вируса гепатита В и эффективность профилактики ламивудином у пациентов, перенесших аллогенную трансплантацию стволовых клеток. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:809–817. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2009.12.533>.
- [681] Вонг GL-H, Хуэй VW-K, Ип ТС-F, Лян LY, Чжан Х, Це YK и др. Универсальная вакцинация против вирусного гепатита В значительно снижает распространенность инфекции вирусного гепатита В и заболеваемость гепатоцеллюлярной карциномой. *Aliment Pharmacol Ther* 2022;56:869–877. <https://doi.org/10.1111/apt.17120>.
- [682] Shang MH, You SL, Chen CJ, Liu CJ, Lai MW, Wu TC и др. Долгосрочные эффекты иммунизации младенцев против гепатита В в профилактике рака печени. *Гастроэнтерология* 2016;151:472–480.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.05.048>.
- [683] Чэнь З., Цзян М., Лю Д., У Л., Чжан Л. Антенатальное введение иммуноглобулина против гепатита В и вакцины против гепатита В для предотвращения передачи вируса от матери ребенку у беременных женщин с положительным поверхностным антигеном вируса гепатита В: систематический обзор и метаанализ. *Медицина (Балтимор)* 2020;99:e19886. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019886>.
- [684] Fan W, Chen XF, Shen C, Guo ZR, Dong C. Реакция на вакцину против гепатита В при ожирении: метаанализ. *Вакцина* 2016;34:4835–4841. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.08.027>.
- [685] Ангелетопулу И., Давулу П., Константакис С., Томопулос К., Триантос С. Реакция на вакцинацию против гепатита В у пациентов с циррозом печени. *Преподобный Мед Виrol* 2017;27. <https://doi.org/10.1002/rmv.1942>.
- [686] Qiu J, Zhang S, Feng Y, Su X, Cai J, Chen S и др. Эффективность и безопасность вакцины против гепатита В: общий обзор метаанализов. *Expert Rev Vaccin* 2024;23:69–81. <https://doi.org/10.1080/14760584.2023.2289566>.
- [687] Верстратен Т., Флетчер МА, Суайя ДЖА., Джексон С., Холл-Мюррей К.К., Скотт ДА и др. Сахарный диабет как модификатор эффекта вакцины: обзор. *Expert Rev Vaccin* 2020; 19: 445–453. <https://doi.org/10.1080/14760584.2020.1760098>.
- [688] Цзян НУ, Ван SY, Дэн М, Ли YC, Лин ZX, Шао L и др. Иммуный ответ на вакцинацию против гепатита В среди людей с воспалительными заболеваниями кишечника: систематический обзор и метаанализ. *Вакцина* 2017;35:2633–2641. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.03.080>.
- [689] Тахир А., Шинкафи С.Х., Альшрари А.С., Юнуса А., Умар М.Т., Худу С.А. и др. Всесторонний обзор неэффективности вакцины против гепатита В и связанных с ней факторов риска. *Вакцины (Базель)* 2024;12:710. <https://doi.org/10.3390/vaccines12070710>.
- [690] Муше Дж., Сальво Ф., Раши Э., Получчи Э., Антонаццо И.С., Де Понти Ф. и др. Вакцинация против гепатита В и предполагаемый риск центральных демиелинизирующих заболеваний – систематический обзор и метаанализ. *Вакцина* 2018;36:1548–1555. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.02.036>.
- [691] Фогель Г. Главный суд Европы тревожит экспертов по вакцинам. *Наука* 2017;356:1320. <https://doi.org/10.1126/science.356.6345.1320>.
- [692] Шеффилд Дж. С., Хикман А., Тан Дж., Мосс К., Куро С. Х. А., Кроуфорд Н. М. и др. Эффективность программы ускоренной вакцинации против гепатита В во время беременности. *Obstet Gynecol* 2011;117:1130–1135. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182148efe>.
- [693] Весиари Т., Лэнгли Дж. М., Попович В., Диас-Митома Ф. PreHevbro: первая одобренная 3-антигенная вакцина против гепатита В. *Expert Rev Vaccin* 2023;22:1041–1054. <https://doi.org/10.1080/14760584.2023.2274482>.
- [694] Весиари Т., Финн А., ван Дамм П., Леру-Рулс И., Леру-Рулс Г., Сегалл Н. и др. Иммуногенность и безопасность вакцины против гепатита В с тремя антигенами по сравнению с вакциной против гепатита В с одним антигеном: рандомизированное клиническое исследование фазы 3. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2128652. <https://doi.org/10.1001/jama-networkopen.2021.28652>.
- [695] Весиари Т., Лэнгли Дж.М., Сигалл Н., Уорд Б.Дж., Купер С., Полики Г. и др. Иммуногенность и безопасность трехантигенной вакцины против гепатита В по сравнению с моноантигенной вакциной у взрослых (PROTECT): рандомизированное двойное слепое исследование фазы 3. *Lancet Infect Dis* 2021;21:1271–1281. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30780-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30780-5).
- [696] Весиари Т., Лэнгли Дж. М., Спаанс Дж. Н., Петров И., Попович В., Яссин-Раджумар Б. и др. Сохранение серопротективных уровней антител после вакцинации PreHevbro, 3-антигенной вакциной против гепатита В. *Вакцина* 2023;41:3584–3588. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.05.010>.
- [697] Алон Д., Стайн Г.Й., Хадас-Голан В., Тау Л., Брош Т., Тернер Д. Иммуногенность Sci-B-Vac (вакцины против гепатита В третьего поколения) у ВИЧ-инфицированных взрослых. *Isr Med Assoc J* 2017;19:143–146.
- [698] Etzion O, Novack V, Perl Y, Abel O, Schwartz D, Munteanu D и др. Sci-B-VacTM против вакцин Engerix-B для вируса гепатита В у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника: рандомизированное контролируемое исследование. *J Crohns Colitis* 2016;10:905–912. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw046>.
- [699] Weinstein T, Chagnac A, Boaz M, Ori Y, Herman M, Zevin D и др. Улучшенная иммуногенность новой рекомбинантной вакцины против гепатита В третьего поколения у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности. *Nephron Clin Pract* 2004;97:c67–c72. <https://doi.org/10.1159/000078403>.
- [700] Элханан Э., Боаз М., Шварц И., Шварц Д., Чернин Г., Соетендорп Х. и др. Рандомизированное контролируемое клиническое исследование для оценки иммуногенности вакцины PreS/S против гепатита В Sci-B-VacTM по сравнению с Engerix B® среди пациентов, не получивших вакцину, и пациентов, находящихся на диализе, не ответивших на нее. *Clin Exp Nephrol* 2018;22:151–158. <https://doi.org/10.1007/s10157-017-1416-7>.
- [701] Двухдозовая вакцина против гепатита В для взрослых (Heplisav-B). *JAMA* 2018;319:822–823. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.1097>.
- [702] Гальперин СА, Уорд Б., Купер С., Преди Г., Диас-Митома Ф., Дионн М. и др. Сравнение безопасности и иммуногенности двух доз исследуемого поверхностного антигена вируса гепатита В, вводимого совместно с иммуностимулирующим фосфоротиоатным олигодезоксирибонуклеотидом, и трех доз лицензированной вакцины против гепатита В у здоровых взрослых в возрасте 18–55 лет. *Вакцина* 2012;30:2556–2563. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.01.087>.
- [703] Heyward WL, Kyle M, Blumenau J, Davis M, Reisinger K, Kabongo ML и др. Иммуногенность и безопасность исследуемой вакцины против гепатита В с адьювантом агонистом Toll-подобного рецептора 9 (HBsAg-1018) по сравнению с лицензированной вакциной против гепатита В у здоровых взрослых в возрасте 40–70 лет. *Вакцина* 2013;31:5300–5305. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.05.068>.
- [704] Джексон С., Лентино Дж., Копп Дж., Мюррей Л., Эллисон В., Ри М. и др. Иммуногенность двухдозовой экспериментальной вакцины против гепатита В, HBsAg-1018, с использованием адьюванта агониста toll-подобного рецептора 9 по сравнению с лицензированной вакциной против гепатита В у взрослых. *Вакцина* 2018;36:668–674. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.12.038>.
- [705] Гирндт М., Плюер М., Делланна Ф., Михельсен А.К., Беж Дж., Туссен К. и др. Иммуногенность и безопасность бустерной дозы вакцины против гепатита В HerB-CpG (HEPLISAV-B®) по сравнению с HerB-Eng (Engerix-B®) и HerB-A504 (Fendrix®) у взрослых, получающих гемодиализ, которые ранее получили вакцину против гепатита В и не являются серопротективными: результаты рандомизированного многоцентрового исследования фазы 3. *Hum Vaccin Immunother* 2022;18: 2136912. <https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2136912>.
- [706] Авад АМ, НтосоА, Коннер Дж. Дж., Эрнандес Г. Т., Диллон К., Рич Л. и др. Открытое однокрупное исследование по оценке иммуногенности и безопасности вакцины против гепатита В HerB-CpG (HEPLISAV-B®) у взрослых, получающих гемодиализ. *Вакцина* 2021;39:3346–3352. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.05.003>.
- [707] Рейли-Эванс Б., Дудзик Б., Костлоу Д.Дж., Хартманн К., Халса А.М., Кассис К. и др. Наблюдательное исследование, оценивающее серопротективность вакцины HerB-alum и вакцины HerB-CpG у людей с ВИЧ. *Открытый форум Infect Dis* 2023;10:ofad267. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofad267>.
- [708] Маркс К.М., Канг М., Умбледжа Т., Авихингсанон А., Суганджавеса П., Кокс А.Л. и др. Иммуногенность и безопасность вакцины против вируса гепатита В (ВГВ) с адьювантом агонистом toll-подобного рецептора 9 у людей с вирусом иммунодефицита человека, не получивших вакцину против ВГВ. *Clin Infect Dis* 2023;77:414–418. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad201>.
- [709] Шниттман SR, Цепф R, Кокохоба J, Сирс D. Краткий отчет: Серопротекция Heplisav-B у людей с ВИЧ: опыт одного центра. *J Acquir*

- Синдром иммунодефицита 2021;86:445–449. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000002573>.
- [710] Преингер Л., Кахал Д.А., Сабо С. Ответ на вакцинацию против гепатита В и безопасность у людей, живущих с ВИЧ/СПИДом, получающих серию НерВ-СрГ. *AIDS* 2021;35:845–846. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002813>.
- [711] Хаимова Р., Фишетти Б., Коуп Р., Берковиц Л., Бакиши А. Серологический ответ на HepIisav-B® у лиц, не ответивших на предыдущую вакцинацию против гепатита В и живущих с ВИЧ. *Вакцина* 2021;39:6529–6534. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.09.050>.
- [712] Квон Дж.И., Дауд Н., Гоц Х., Ятако М.Л., Фаррай Ф.А. Эффективность двухдозовой вакцинации против гепатита В с новым иммуностимулирующим адъювантом (HepIisav-B) у пациентов с хроническим заболеванием печени: ретроспективное исследование. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2023;8:8. <https://doi.org/10.21037/tgh-22-12>.
- [713] Амджад В., Алукал Дж., Чжан Т., Махешвари А., Тулуват П. Двухдозовая вакцина против гепатита В (HepIisav-B) приводит к лучшей сероконверсии, чем трехдозовая вакцина (Engerix-B) при хронических заболеваниях печени. *Dig Dis Sci* 2020. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06437-6>.
- [714] Квон Дж.Ю., Дауд Н.Д., Хашаш Дж.Г., Пикко М.Ф., Фаррей Ф.А. Эффективность вакцинации против гепатита В с использованием нового иммуностимулирующего адъюванта (HepIisav-B) у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. *Inflamm Bowel Dis* 2023;29:254–259. <https://doi.org/10.1093/ibd/izac079>.
- [715] Кушнер Т., Хуан В., Янссен Р. Безопасность и иммуногенность НерВ-СрГ у женщин с документированной беременностью после вакцинации: ретроспективный обзор диаграмм. *Вакцина* 2022;40:2899–2903. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.04.027>.
- [716] Хайер Р., МакГвайр Д.К., Син Б., Джексон С., Янссен Р. Безопасность двухдозовой экспериментальной вакцины против гепатита В, HBsAg-1018, с использованием адъюванта агониста толл-подобного рецептора 9 у взрослых. *Вакцина* 2018;36:2604–2611. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.03.067>.
- [717] Вухвоорт К., Слезак Дж., Циан Л., Слейзак Дж., Рейнольдс К. и др. Связь между 2-дозовой и 3-дозовой вакциной против гепатита В и острым инфарктом миокарда. *JAMA* 2022;327:1260–1268. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.2540>.
- [718] Акерсон Б., Си Л.С., Слезак Дж., Цянь Л., Рейнольдс К., Хуан Р. и др. Постлицензионное исследование безопасности новых иммуноопосредованных заболеваний, опоясывающего лишая и анафилаксии у взрослых, получивших вакцину НерВ-СрГ, по сравнению с вакциной НерВ-алум. *Вакцина* 2023;41:4392–4401. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.06.004>.
- [719] Шилли С., Веллоцци С., Рейнольдс А., Харрис А., Хабер П., Уорд Дж. В. и др. Профилактика инфекции вируса гепатита В в Соединенных Штатах: рекомендации консультативного комитета по практике иммунизации. *MMWR Recomm Rep* 2018;67:1–31. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6701a1>.
- [720] Weng MK, Doshani M, Khan MA, Frey S, Ault K, Moore KL и др. Универсальная вакцинация против гепатита В у взрослых в возрасте 19–59 лет: обновленные рекомендации консультативного комитета по практике иммунизации — США, 2022 г. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:477–483. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7113a1>.
- [721] Робертс Х., Ли К.Н., Инь С., Хьюз Э., Тешале Э., Джэйлс Р. Распространенность инфекции HBV, вакциноиндуцированный иммунитет и восприимчивость среди групп риска: домохозяйства США, 2013–2018 гг. *Гепатология* 2021;74:2353–2365. <https://doi.org/10.1002/hep.31991>.
- [722] Lu PJ, Hung MC, Srivastava A, Grohskopf LA, Kobayashi M, Harris AM и др. Надзор за охватом вакцинацией взрослого населения — США, 2018. *MMWR Surveill Summ* 2021;70:1–26. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss7003a1>.
- [723] Lee C, Gong Y, Brok J, Vohall EH, Gluud C. Влияние иммунизации против гепатита В на новорожденных детей матерей с положительным результатом на поверхностный антиген гепатита В: систематический обзор и метаанализ. *BMJ* 2006;332:328–336. <https://doi.org/10.1136/bmj.38719.435833.7C>.
- [724] Ко С.К., Шилли С.Ф., Уокер Т., Весельский С.Л., Нельсон Н.П., Лазарофф Дж. и др. Реакция на вакцину против гепатита В среди младенцев, рожденных женщинами с положительным поверхностным антигеном гепатита В. *Вакцина* 2014;32:2127–2133. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.01.099>.
- [725] Yang YJ, Liu CC, Chen TJ, Lee MF, Chen SH, Shih HH и др. Роль иммуноглобулина гепатита В у младенцев, рожденных от матерей, отрицательных по антигену е гепатита В, в Тайване. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:584–588. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000073123.93220.a8>.
- [726] Мачайра М., Папаевангелу В., Вулуману Э.К., Тансарли Г.С., Фалагас М.Э. Вакцина против гепатита В отдаленно или иммуноглобулином против гепатита В у новорожденных от матерей HBsAg+/HBeAg-: систематический обзор и метаанализ. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:396–404. <https://doi.org/10.1093/jac/dku404>.
- [727] Шилли С.Ф., Мерфи Т.В. Серопротекция после вакцинации рекомбинантным гепатитом В среди новорожденных: обзор. *Вакцина* 2013;31:2506–2516. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.12.012>.
- [728] Пинон М., Джулиано Л., Никастро Е., Какаа О., Кошиа А., Карбонара С. и др. Своевременная вакцинация при рождении для профилактики вертикальной передачи гепатита В: опыт единого центра на пути к достижению целей ВОЗ по ликвидации в Италии. *Вакцины (Базель)* 2021;9:801. <https://doi.org/10.3390/vaccines9070801>.
- [729] Хуан Х., Сюй Ц., Лю Л., Чэнь Л., Чжу Х., Чэнь Дж. и др. Повышение защиты при раннем использовании иммунопрофилактики для предотвращения перинатальной передачи вируса гепатита В. *Clin Infect Dis* 2021;73:e3317–e3323. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa898>.
- [730] Джек Адл, Холл АДЖ, Мэн Н, Менди М, Уиттл ХК. Какой уровень антител к гепатиту В является защитным? *J Infect Dis* 1999;179:489–492. <https://doi.org/10.1086/314578>.
- [731] Андре Ф. Е. Резюме данных по безопасности и эффективности вакцины против гепатита В на основе дрожжей. *Am J Med* 1989;87:145–205. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(89\)90525-1](https://doi.org/10.1016/0002-9343(89)90525-1).
- [732] Ричи П., Алонсо О., Мартин М.Д., Гонсалес-Хомбрадо Л., Навио Т., Салидо М. и др. Оценка иммунного ответа на вакцину против гепатита В у пациентов, получающих биологическую терапию: результаты когортного исследования RIER. *Clin Rheumatol* 2020;39:2751–2756. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05042-2>.
- [733] Perrillo R, Garrido LF, Ma TW, Rahimi R, Lilly B. Вакцинация вакциной НерВ-СрГ у лиц, проходящих иммуносупрессивную лекарственную терапию. *Vac-cine* 2023;41:4457–4461. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.06.041>.
- [734] Kochhar GS, Mohan BP, Khan SR, Chandan S, Kassab LL, Ponnada S и др. Реакция на вакцину против гепатита В у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника: систематический обзор и метаанализ. *Inflamm Bowel Dis* 2021;27:1610–1619. <https://doi.org/10.1093/ibd/izaa353>.
- [735] Росман АС, Басу П., Гэлвин К., Либер КС. Эффективность высокой и ускоренной дозы вакцины против гепатита В у пациентов-алкоголиков: рандомизированное клиническое исследование. *Am J Med* 1997;103:217–222. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(97\)00132-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(97)00132-0).
- [736] Janssen RS, Mangoo-Karim R, Pergola PE, Girndt M, Namini H, Rahman S и др. Имуногенность и безопасность исследуемой вакцины против гепатита В с адъювантом агонистом толл-подобного рецептора 9 (HBsAg-1018) по сравнению с лицензированной вакциной против гепатита В у пациентов с хроническим заболеванием почек. *Vac-cine* 2013;31:5306–5313. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.05.067>.
- [737] Сам Р., Ранкин Л., Уласи И., Францен Л., Нитш Д., Хеннер Д. и др. Вакцинация пациентов, находящихся на диализе. *Почки Мед* 2024;6:100775. <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2023.100775>.
- [738] Гупта А., Файн С.М., Вейл Р.М., Макгоуэн Дж.П., Меррик С.Т., Радикс А.Е. и др. Профилактика и лечение инфекции вируса гепатита В у взрослых с ВИЧ. *Балтимор (Мэриленд): Университет Джонса Хопкинса; 2022*.
- [739] Лоне О., Розенберг А.Р., Рей Д., Пуже Н., Мишель М.Л., Рейнс Дж. и др. Долгосрочный иммунный ответ на схемы вакцинации против вируса гепатита В у взрослых с вирусом иммунодефицита человека 1 вторичный анализ рандомизированного клинического исследования. *JAMA Intern Med* 2016;176:603–610. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.0741>.
- [740] Лауней О., ван дер Влит Д., Розенберг А.Р., Мишель М.Л., Пирот Л., Рей Д. и др. Безопасность и иммуногенность 4 внутримышечных двойных доз и 4 внутривенных низких доз по сравнению со стандартной схемой вакцинации против гепатита В у взрослых с ВИЧ-1: рандомизированное контролируемое исследование. *JAMA* 2011;305:1432–1440. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.351>.
- [741] Петтит НН, ДеПестел ДД, Малани ПН, Ридделл Дж. Факторы, связанные с сероконверсией после стандартной дозы вакцины против гепатита В и высокой дозы ревакцинации среди ВИЧ-инфицированных пациентов. *HIV Clin Trials* 2010;11:332–339. <https://doi.org/10.1310/hct1105-332>.
- [742] Ni JD, Xiong YZ, Wang XJ, Xiu LC. Приводит ли повышенная доза вакцины против гепатита В к лучшему иммунному ответу у ВИЧ-инфицированных пациентов, чем стандартная доза вакцины: метаанализ? *Int J STD AIDS* 2013;24:117–122. <https://doi.org/10.1177/0956462412472309>.
- [743] Рей Д., Пирот Л., Вендлинг М.Дж., Миайлес П., Мишель М.Л., Дюфур С. и др. Безопасность и иммуногенность двойной дозы ревакцинации против гепатита В по сравнению со стандартной дозой у неотвечивших взрослых с ВИЧ-1 (ANRS HB04 B-BOOST): многоцентровое, открытое, рандомизированное контролируемое исследование. *Lancet Infect Dis* 2015;15:1283–1291. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00220-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00220-0).
- [744] Veiga APR, Casseb J, Duarte AJS. Гуморальный ответ на вакцинацию против гепатита В и его связь с субпопуляциями Т CD45RA+ (наивные) и CD45RO+ (память) у субъектов, инфицированных ВИЧ-1. *Вакцина* 2006;24:7124–7128. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.06.079>.
- [745] Розенталь Э.М., Холл Э.В., Розенберг Э.С., Харрис А., Нельсон Н.П., Шилли С. Оценка соотношения затрат и полезности предпочтительного введения вакцины HepIisav-B

- определенным группам населения. *Вакцина* 2020;38:8206–8215. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.10.067>.
- [746] Naykir Solaу A, Eser F. Высокая доза вакцины против гепатита В неэффективна у пациентов, принимающих иммуномодулирующие препараты: пилотное исследование. *Hum Vaccin Immunother* 2019;15:1177–1182. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1574151>.
- [747] Gisbert JP, Menchén L, García-Sánchez V, Marín I, Villagrasa JR, Chararro M. Сравнение эффективности двух протоколов вакцинации (стандартной и двойной дозировки) против вируса гепатита В у пациентов с воспалительным заболеванием кишечника. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:1379–1385. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05110.x>.
- [748] Gisbert JP, Villagrasa JR, Rodríguez-Nogueiras A, Chararro M. Эффективность вакцинации против гепатита В и ревакцинации и факторы, влияющие на ответ у пациентов с воспалительным заболеванием кишечника. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1460–1466. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.79>.
- [749] Альбилос А., Ларио М., Альварес-Мон М. Иммунная дисфункция, связанная с циррозом: отличительные черты и клиническая значимость. *J Hepatol* 2014;61:1385–1396. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.08.010>.
- [750] Родригес-Техес С., Покурул А., Ленс С., Мариньо Э., Олиас И., Сой Г. и др. Эффективность ускоренной схемы вакцинации против гепатита В с двойной дозой у пациентов с циррозом печени. *J Viral Hepat* 2021;28:1019–1024. <https://doi.org/10.1111/jvh.13509>.
- [751] Хиральдес-Гальеро А., Родригес-Сегель ЭДП, Валенсия-Мартин Р., Морильо-Гарсия А., Саламанка-Ривера С., Руис-Перес Р. и др. Три усиленные схемы ревакцинации против гепатита В с двойной дозой для пациентов с циррозом печени, не реагирующих на стандартную схему: открытое рандомизированное клиническое исследование. *Гут* 2023;73:166–174. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-328222>.
- [752] Центры по контролю и профилактике заболеваний. Иммунизация медицинского персонала, рекомендации консультативного комитета по практике иммунизации (ACIP), еженедельный отчет о заболеваемости и смертности. *Mmwr* 2011;60:1–46.
- [753] Джилл В., Шмидт М., Дейнхардт Ф. Сохранение специфических антител после вакцинации против гепатита В. *J Hepatol* 1988;6:201–207. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(88\)80032-1](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(88)80032-1).
- [754] McMahon BJ, Bruden DL, Petersen KM, Bulkow LR, Parkinson AJ, Nainan O и др. Уровни антител и защита после вакцинации против гепатита В: результаты 15-летнего наблюдения. *Ann Intern Med* 2005;142:333–341. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-142-5-200503010-00008>.
- [755] Хуан Л.М., Чанг Б.Л., Ли С.И., Ли П.И., Чи В.К., Чан М.Х. Долгосрочный ответ на вакцинацию против гепатита В и ответ на ревакцинацию у детей, рожденных от матерей с е-антигеном гепатита В. *Гепатология* 1999;29:954–959. <https://doi.org/10.1002/hep.510290349>.
- [756] Занетти АР, Мариано А, Романо Л, Д'Амелио Р, Чиронна М, Коппола Р.К. и др. Долгосрочная иммуногенность вакцинации против гепатита В и политика в отношении ревакцинации: итальянское многоцентровое исследование. *Lancet* 2005;366:1379–1384. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67568-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67568-X).
- [757] Менди М., Петерсон И., Хоссин С., Пето Т., Джобартех М.Л., Дженг-Барри А. и др. Наблюдательное исследование эффективности вакцины через 24 года после начала вакцинации против гепатита В в двух деревнях Гамбии: нет необходимости в ревакцинации. *PLoS One* 2013;8:e58029. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058029>.
- [758] Корнберг М., Протцгер У., Петерсен Дж., Ведемейер Х., Берг Т., Джилл В. и др. Профилактика, диагностика и терапия инфекции вируса гепатита В: немецкие рекомендации. *Z Gastroenterologie* 2011;49:871–930. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1273462>.
- [759] Брунсколе Хаммель И., Хубер Б., Венцель Дж. Дж., Джилл В. Маркеры защиты у детей и подростков в возрасте от шести до четырнадцати лет после первичной вакцинации против гепатита В в реальной жизни: пилотное исследование. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35:286–291. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000994>.
- [760] Брюс МГ, Бруден Д, Херлберт Д, Моррис Дж, Бресслер С, Томпсон Г и др. Защита и уровни антител через 35 лет после первичной серии вакцинации от гепатита В и ответ на ревакцинацию. *Гепатология* 2022;76:1180–1189. <https://doi.org/10.1002/hep.32474>.
- [761] Страмер С.Л., Венд У., Кандотти Д., Фостер Г.А., Холлингер Ф.Б., Додд Р.Ю. и др. Тестирование нуклеиновых кислот для выявления инфекции HBV у доноров крови. *N Engl J Med* 2011;364:236–247. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007644>.
- [762] Хуэли Д., Шенк Т., Джилл В., Нойманн-Хефелин Д. Сравнение девяти коммерчески доступных анализов для количественной оценки реакции антител на поверхностный антиген вируса гепатита В. *J Clin Microbiol* 2008;46:1298–1306. <https://doi.org/10.1128/JCM.02430-07>.
- [763] Хань К., Шао Х., Чжэн Х., У Ч., Чжу Дж., Чжэн Х. и др. Ревакцинация неответивших и слабоответивших после стандартной трехдозовой схемы вакцинации против гепатита В. *Hum Vaccin Immunother* 2012;8:1845–1849. <https://doi.org/10.4161/hv.21818>.
- [764] Клеменс Р., Сенгер Р., Круппенбахер Дж., Хебель В., Стэнбери В., Бок Х.Л. и др. Ревакцинация лиц с низким и нулевым ответом после стандартной трехдозовой вакцинации против гепатита В — результаты пострегистрационного наблюдения. *Вакцина* 1997;15:349–352. [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(96\)00205-8](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(96)00205-8).
- [765] Дэвид МС, Ха Ш, Пэйнтер С, Лау С. Систематический обзор и метаанализ вариантов лечения взрослых, которые плохо реагируют на вакцинацию против гепатита В. *Вакцина* 2015;33:6564–6569. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.09.051>.
- [766] Юэнь М.Ф., Лим С.Г., Плесняк Р., Цуджи К., Янссен НЛА, Пойога С. и др. Эффективность и безопасность бепировирсена при хроническом гепатите В. *N Engl J Med* 2022;387:1957–1968. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2210027>.
- [767] Хоу Дж., Чжан В., Се К., Хуа Р., Тан Х., Морано Амаду Л.Е. и др. Ксальнесиран с иммуномодулятором или без него при хроническом гепатите В. *N Engl J Med* 2024;391:2098–2109. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2405485>.
- [768] Душейко Г., Агарвал К., Майни М.К. Новые подходы к хроническому гепатиту В. *N Engl J Med* 2023; 388: 55–69. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2211764>.
- [769] Shin H, Hur MH, Song BG, Park SY, Kim GA, Choi G и др. Модель ИИ с использованием биомаркеров визуализации на основе КТ для прогнозирования гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с хроническим гепатитом В. *J Hepatol* 2024. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.12.029>. C0168-8278(24)02784-3.
- [770] Wong GL-H, Hui VW-K, Tan Q, Xu J, Lee HW, Yip TC-F и др. Новые модели машинного обучения превосходят показатели риска при прогнозировании гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с хроническим вирусным гепатитом. *JHEP Rep* 2022;4: 100441. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.100441>.
- [771] Hur MH, Yip TC-F, Kim SU, Lee HW, Lee HA, Lee HC и др. Модель машинного обучения для прогнозирования результатов, связанных с печенью, после функционального излучения хронического гепатита В. *J Hepatol* 2025;82:235–244. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.08.016>.
- [772] Ким НУ, Лампертико П., Нам ДЖИ, Ли ХК, Ким СУ, Синн Д.Х. и др. Модель искусственного интеллекта для прогнозирования риска гепатоцеллюлярной карциномы у корейских и европейских пациентов с хроническим гепатитом В. *J Hepatol* 2022;76:311–318. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.09.025>.
- [773] Hsiang JC, Wong GL-H, Tse YK, Wong VW-S, Yip TC-F, Chan HL-Y. Статины и риск гепатоцеллюлярной карциномы и смерти среди инфицированной печени В популяции, находящейся в больнице: анализ ориентировочной оценки склонности. *Дж. Гепатол* 2015;63:1190–1197. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.07.009>.
- [774] Lee CH, Mak LY, Tang EH-M, Lui DT-W, Mak JH-C, Li L и др. SGLT2i снижает риск развития ГЦК у пациентов с сопутствующим диабетом 2 типа и инфекцией гепатита В: когортное исследование на всей территории в Гонконге. *Гепатология* 2023;78:1569–1580. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000404>.
- [775] Чэнь Р., Чжоу С., Лю Дж., Ли Л., Су Л., Ли Й. и др. Ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы и риск гепатоцеллюлярной карциномы среди пациентов с инфекцией вируса гепатита В. *CMAJ* 2024;196:E931–E939. <https://doi.org/10.1503/cmaj.240003>.
- [776] Jang H, Lee YB, Moon H, Chung JW, Nam JY, Cho EJ и др. Использование аспирина и риск гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с хроническим гепатитом В с циррозом или без него. *Гепатология* 2022;76:492–501. <https://doi.org/10.1002/hep.32380>.
- [777] Саймон Т.Г., Дуберг А.С., Алеман С., Чунг Р.Т., Чан А.Т., Людвигссон Дж.Ф. Связь аспирина с гепатоцеллюлярной карциномой и смертностью, связанной с заболеваниями печени. *N Engl J Med* 2020;382:1018–1028. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912035>.
- [778] Ван Дж., Цю К., Чжоу С., Ган И., Цзян К., Ван Д. и др. Факторы риска гепатоцеллюлярной карциномы: обзор систематического обзора и метаанализа. *Ann Med* 2025;57:2455539. <https://doi.org/10.1080/07853890.2025.2455539>.

Получено 20 марта 2025 г.; принято 20 марта 2025 г.; Доступно онлайн xxx