

ЗАТВЕРДЖЕНО  
Наказ Міністерства охорони  
здоров'я України  
21.06.2016 № 613

## Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Вірусний гепатит В у дорослих (вибрані положення)

### ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ, ЩО ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ У ПРОТОКОЛІ

APRI	Неінвазивний тест діагностики стану печінки
FIB-4	Неінвазивний тест діагностики стану печінки
HBeAg	Антиген <b>e</b> вірусу гепатиту В
HBsAg	Поверхневий антиген вірусу гепатиту В
HBV	Вірус гепатиту В
HBeAg	Ядерний антиген вірусу гепатиту В
Ig	Імуноглобуліни. Розрізняють імуноглобуліни різних класів: А (IgA), G (IgG), М (IgM)
METAVIR	Шкала оцінки даних біопсії печінки
АЛТ	Аланінамінотрансфераза
анти-	Антитіла до відповідного антигену / збудника (наприклад, анти-HBe – антитіла до HBeAg)
АСТ	Аспаратамінотрансфераза
ВГВ	Вірусний гепатит В
ВГС	Вірусний гепатит С
ВІЛ	Вірус імунодефіциту людини
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ГЦК	Гепатоцелюлярна карцинома
ДНК	Дезоксирибонуклеїнова кислота
ЗОЗ	Заклад охорони здоров'я
ІФН	Інтерферон
КМП	Клінічний маршрут пацієнта
ЛПМД	Локальний протокол медичної допомоги
МКХ-10	Міжнародна класифікація хвороб 10-го перегляду
МО	Міжнародна одиниця
МОЗ	Міністерство охорони здоров'я України
НА	Нуклеоз(т)идні аналоги
НАМН	Національна академія медичних наук України
Пег-ІФН	Пегільований інтерферон
УКПМД	Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги
ХГВ	Хронічний гепатит В
ЦПМСД	Центр первинної медико-санітарної допомоги
ШКФ	Швидкість клубочкової фільтрації

### IV. Опис етапів медичної допомоги

#### 4.1. Профілактика вірусного гепатиту В

**Первинна профілактика** спрямована на попередження інфікування особи, а в разі інфікування на своєчасну діагностику і початок лікування, що є запорукою одужання. Первинна профілактика інфікування полягає в обізнаності населення щодо проблеми ВГВ та дотримання певної поведінки. Така поведінка передбачає утримання від контактів з рідинами організму іншої людини (кров, міжтканинна рідина, сперма): треба практикувати безпечний (захисний) секс (застосовувати бар'єрні контрацептиви – презервативи), користуватися засобами разового (шприци, голки, крапельні системи, гінекологічні оглядові дзеркала тощо) та індивідуального (зубні щітки, леза для гоління, контактні лінзи) призначення; користуватися засобами індивідуального захисту (рукавички, окуляри, фартухи тощо), користуватися стерильним інструментом багаторазового призначення (манікюрний, стоматологічний, хірургічний, лабораторний інструмент, інструмент для пірсингу і татуажу тощо); працівникам, які мають контакт з рідинами та тканинами організму, не допускати забруднення навколишнього середовища останніми та користуватися засобами індивідуального захисту.

Особам, які мали (або не виключають) контакт з рідинами організму іншої людини, звертатися до сімейного лікаря з приводу своєчасної діагностики хвороби, оскільки чим раніше буде встановлений діагноз, тим скоріше можна буде прийняти рішення стосовно лікування.

Для запобігання передачі ВГВ від матері до дитини найбільш важливою стратегією є надання першої дози вакцини проти гепатиту В якомога швидше після народження, переважно впродовж 24-х годин з подальшими, щонайменше двома, своєчасними наступними дозами. HBsAg позитивним вагітним із вірусним навантаженням  $2 \times 10^5$  МО/мл та більше показане призначення тенофовіру дизопроксилу, телбівудину або ламівудину у третьому триместрі вагітності.

**Вторинна профілактика** спрямована на попередження поширення вірусу в навколишнє середовище інфікованою особою та зменшення тяжкості перебігу хвороби шляхом модифікації способу життя.

Суть вторинної профілактики: інфікована особа має усвідомлювати суть своєї хвороби (етіологія, шлях передачі вірусу, наслід-

ки хвороби для організму) і, як сумлінний член суспільства, поводитися безпечно по відношенню до інших людей, пам'ятаючи про те, що саме вона може інфікувати іншого.

Інфіковані особи не повинні брати участі у програмах донорства (крові, органів, сперми тощо). Всі особи, які мають контакт з біологічними рідинами, повинні бути обстежені та щеплені проти ВГВ.

Щеплення дорослих осіб, що належать до груп епідеміологічного та клінічного ризиків, регламентоване чинним Календарем профілактичних щеплень в Україні.

Інфіковані HBV породілі мають забезпечити можливість обстеження своєї новонародженої дитини в строк, зазначений лікарем, а також своєчасне щеплення проти ВГВ.

Немає ризику передачі HBV від інфікованої матері до її новонародженої дитини при грудному вигодовуванні, якщо дитині проведено щеплення проти ВГВ.

Зміна способу життя (зменшення або відмова від вживання алкоголю, нормалізація маси тіла, відмова від куріння) сприяє покращенню стану здоров'я пацієнта.

#### 4.2. Групи ризику ВГВ

У групу ризику входять особи, які піддаються впливу факторів, що підвищують ризик інфікування HBV. Враховуючи це виділяють наступні групи ризику:

0. Реципієнти крові / тканин.
1. Пацієнти на гемодіалізі.
2. Медичні працівники, діяльність яких передбачає проведення процедур, що становлять ризик інфікування (хірурги, травматологи, акушери-гінекологи, лаборанти, маніпуляційні медсестри та ін.), а також працівники служб надзвичайних ситуацій в разі поранення гострими інструментами або попадання на слизові оболонки крові, що інфікована ВГВ.
3. Пацієнти з підвищеним рівнем активності АЛТ нез'ясованої етіології.
4. Особи, які споживали / споживають ін'єкційні наркотики.
5. Особи, які є ВІЛ-позитивними.
6. Особи, які перебували в закладах позбавлення волі впродовж останніх 6 міс.; в'язні.
7. Особи, які отримали медичну чи стоматологічну допомогу в країнах, де ВГВ є поширеним, а інфекційний контроль є низьким.
8. Особи, у яких є татування або пірсинг.
9. Особи, які мали статевого партнера / побутові контакти з особою, яка інфікована ВГВ.
10. Чоловіки, які мають сексуальні стосунки з чоловіками.
11. Працівники комерційного сексу.
12. Транссексуали.

Ці пацієнти інформуються лікарем про їхню належність до групи високого ризику інфікування HBV. Їм має бути запропоноване проведення відповідного обстеження і, при необхідності, щеплення.

#### 4.3. Етіологія і патогенез вірусного гепатиту В

Виділяють наступні антигени вірусу: HBsAg, HBeAg і HBeAg. При цьому виділяють 9 генотипів вірусу (від А до І).

Механізми передачі вірусу включають: черезшкірний і слизово-контактний (контакт з інфікованою кров'ю, слиною, менстру-

альними і вагінальними виділеннями, спермою та іншими рідинами організму). Ризик розвитку ХГВ при інфікуванні в дорослому віці менше ніж 5 %.

Після інфікування в організмі розвивається патологічний стан, в якому виділяють наступні фази: імунотолерантна, імуноактивна, імунного контролю, уникнення імунної відповіді, реактивації (див. табл. 1).

#### 4.4. Діагностика та визначення стадії ВГВ

Приводом для проведення діагностичного пошуку можуть бути: фактори ризику розвитку ВГВ, клінічна картина, що вписується в клінічну картину ВГВ, позитивний HBsAg. У разі виявлення HBsAg всім пацієнтам проводиться комплекс первинної діагностики (див. Додаток 2).

Метою діагностики є: а) підтвердження факту інфікування HBV; б) визначення ступеня ураження печінки; прийняття зваженого рішення щодо стратегії та тактики ведення пацієнта.

Пацієнт інформується лікарем, який проводить оцінку даних тестів, що діагностичні методи дають хибнопозитивні і хибнонегативні результати. При цьому пацієнту роз'яснюється, що це означає для нього. Супутня патологія (стани) можуть впливати на показники діагностичних тестів: зловживання алкоголем може призводити до підвищення АСТ; малярія або ВІЛ можуть бути причиною тромбоцитопенії; вживання наркотиків або лікарських фітопрепаратів можуть бути причиною підвищених значень АРІ; гострий гепатит або загострення хронічного, застійна серцева недостатність або недавно спожита їжа та інші чинники можуть стати причиною завищених показників щільності печінки.

Враховуючи низьке прогностичне позитивне значення тесту АРІ, як і інших неінвазивних методів діагностики фіброзу/цирозу печінки (наприклад, FIB-4, FibroTest, FibroScan), багато випадків цирозу можуть бути пропущені при використанні лише неінвазивних методів діагностики. Тому важливо, щоб неінвазивні методи діагностики використовувалися разом з клінічними критеріями та іншими методами діагностики (наприклад, АЛТ, рівень вірусного навантаження) для виявлення тих, хто потребує лікування.

Діагностика ВГВ починається з лабораторної діагностики (див. пункт 4.4.4).

У ЗОЗ, що надають вторинну медичну допомогу, пацієнти направляються лікарями первинної медичної допомоги з результатами проведеної первинної діагностики (див. Додаток 2). Лікарі спеціалісти (інфекціоністи, гастроентерологи) проводять подальше обстеження пацієнта з урахуванням даних вже проведених видів обстеження.

##### 1). Скарги

При гострому гепатиті скарги можуть з'являтися через декілька місяців після інфікування HBV. Пацієнт може скаржитися на втомленість, головний біль, знижений апетит, нудоту, блювання, абдомінальний біль, біль в правому підребер'ї, субфебрильну температуру, жовтуху, темний колір сечі, випорожнення світлого кольору, артралгію, висипку. У інших пацієнтів симптоми можуть бути відсутніми.

Більшість пацієнтів з ХГВ асимптоматичні. Може відмічатися неспецифічна симптоматика: втомленість, легкий біль в правому підребер'ї. У пацієнтів з тяжким перебігом або у пацієнтів з цирозом

Таблиця 1. Фази хронічного гепатиту В

Фаза	Серологічний статус HBeAg	Характеристика	Показання до лікування
<b>1. Імунотолерантна</b>	HBeAg-позитивний	Етап, який спостерігається у багатьох HBeAg-позитивних дітей і молодих дорослих, особливо серед тих, хто інфікований в перинатальному віці або в період раннього дитинства. Мінімальна тяжкість хвороби, підтверджена гістологічно. Вона, як правило, зберігається в молодому віці і може тривати 10–30 років після перинатального інфікування. Як правило, виявляється сироватковий HBeAg, рівні ДНК HBV високі (зазвичай >200 000 МО/мл) і АЛТ може бути стійко нормальною або мінімально підвищеною. Існує мінімальне запалення печінки, немає або повільне прогресування фіброзу і низька спонтанна втрата HBeAg	Лікування, як правило, не показано, але моніторинг потрібен
<b>2. Імуноактивна (HBeAg-позитивний хронічний гепатит)</b>	HBeAg-позитивний; може розвиватися анти-HBe	Підвищені або періодично підвищені рівні АЛТ. Високий рівень реплікації вірусу або рівень, що коливається (ДНК HBV >2 000 МО/мл). Гістологічно визначається некрозапальна активність. Сероконверсія щодо HBeAg (поява анти-HBe) можлива з нормалізацією АЛТ, яка призводить до фази «імуного контролю». Можуть бути симптоми гепатиту, але є більш тяжкий гістологічно підтверджений гепатит і фіброз. Ця фаза може тривати від декількох тижнів до декількох років. Показники сероконверсії вище у тих, у кого підвищений рівень сироваткової амінотрансферази і у інфікованих генотипами D, A, F і B	Лікування може бути показано
<b>3. Неактивний ХГВ або фаза «імуного контролю»</b>	HBeAg-негативний, анти-HBe позитивний	Стійкий нормальний рівень АЛТ. Низький або такий, що не визначається тест-системами, рівень ДНК HBV (ДНК HBV <2 000 МО/мл). Ризик цирозу і ГЦК знижений. Слідє за успішною сероконверсією (від HBeAg-позитивного стану до появи анти-HBe). Після того, як HBeAg зникає, прояви хвороби можуть зменшитися з мінімальним прогресуванням фіброзу і поверненням сироваткових рівнів АЛТ до нормальних з низькими або такими, що не визначаються тест-системами рівнями ДНК HBV (<2 000 МО/мл). Сероконверсія HBeAg в молодому віці до настання серйозної хвороби печінки дає хороший прогноз – зменшення ризику цирозу і раку печінки. Проте у деяких осіб може з'явитися активна вірусна реплікація	Лікування взагалі не показано, але необхідний моніторинг щодо реактивації і ГЦК
<b>4. «Уникнення імунної відповіді» (HBeAg-негативний ХГВ)</b>	HBeAg-негативний з або без HbsAg-позитивності	Аномальний рівень АЛТ (постійно або періодично). Реплікація вірусу гепатиту В від помірної до високої (ДНК HBV >20 000 МО/мл). Старші люди, особливо з ризиком прогресування хвороби (фіброз/цироз). Зустрічається приблизно у 5–15 % HBeAg-негативних, анти-HBe-позитивних осіб в неактивному стані носія. HBeAg не визначається (і виявляється анти-HBe). Це представляє собою більш пізню фазу хвороби, як правило, у літніх людей, і має різний перебіг з аномальними або перемінними рівнями АЛТ і ДНК HBV, некрозапальними змінами і більш швидким прогресуванням цирозу (річний показник 8–20 %)	Лікування може бути показано
<b>5. «Реактивація» або «загострення хронічного гепатиту»</b>	HBeAg-позитивний або негативний	Може виникнути спонтанно або бути наслідком імуносупресії від хіміо- або імуносупресивної терапії, ВІЛ інфекції або трансплантації, розвитку противірусної резистентності або відміни противірусної терапії. Аномальні рівні АЛТ. Від помірних до високих рівні реплікації вірусу гепатиту В. Може виникати сероверсія до HBeAg-позитивного, якщо попередньо HBeAg був негативним. Високий ризик декомпенсації при наявності цирозу. Прихована інфекція вірусу гепатиту В може також бути реактивована в результаті тривалої хіміо- або імуносупресивної терапії. Особи з прихованою інфекцією можуть також представляти важливе джерело нових інфекцій при переливанні крові в ВГВ-ендемичних країнах з низьким і середнім доходом на душу населення, де HbsAg використовується в якості єдиного маркера інфекції в популяції донорів. Особи, у яких зникає HbsAg і, які є негативними щодо ДНК HBV, але анти-HBe позитивні, можуть реактивуватися, якщо будуть отримувати потужні імунодепресанти.	Лікування показано

можуть відмічатися жовтуха, зірчасті гемангіоми, долонна еритема, спленомегалія, гінекомастія, печінковий запах з рота. У пацієнтів з цирозом можуть зустрічатися асцит, периферійні набряки, енцефалопатія, шлунково-кишкові кровотечі. Окрім цього можуть зустрічатися позапечінкові прояви: вузликівий періартеріїт, нефропатія (в тому числі мембранозний гломерулонефрит, мембранознопроліферативний гломерулонефрит, криоглобулінемія (тип II).

## 2). Анамнез

При зборі анамнезу з'ясується, чи належить пацієнт до групи ризику за ВГВ, а також чи має обтяжений сімейний анамнез щодо тяжких уражень печінки різної етіології.

## 3). Фізикальне обстеження

При фізикальному обстеженні увага акцентується насамперед на клінічних симптомах цирозу печінки з метою його виключення: іктеричності склер та наявності жовтухи, зірчастих ангіом, наяв-

ності долонної еритеми, гінекомастії, гепатомегалії та спленомегалії, болісності в проекції печінки, асциті, периферичних набряках та інших.

## 4). Лабораторна діагностика

Лабораторна діагностика ВГВ починається з визначення HbsAg. Всі пацієнти з позитивним результатом тесту на HbsAg обстежуються на наявність HBeAg, антилі (IgM, IgG або сумарні: анти-HBs, анти-HBe, анти-HBc); кількісно визначається ДНК HBV (в МО/л), оцінюється стан печінки (див. пункт 4.4.5). Пацієнти з позитивним HbsAg обстежуються на вірусний гепатит D (анти-HDV загальні), ВГС (анти-ВГС IgG), вірусний гепатит А (анти-ВГА IgG), ВІЛ (анти-ВІЛ загальні). Для лабораторної діагностики ВГВ використовують дані загального аналізу крові (включаючи тромбоцити), біохімічні показники крові (АЛТ, АСТ, лужна фосфатаза, загальний білірубін, гамма-глутамілтрансфераза, альбуміни; розраху-

нок протромбінового часу та міжнародного нормалізованого співвідношення).

Верхньою межею норми для АЛТ слід вважати верхню межу норми тієї лабораторії, в якій виконувалось тестування. Стейким нормальним (або підвищеним) рівнем АЛТ слід вважати результат на основі даних трьох визначень рівнів АЛТ нижче / вище верхньої межі норми, отримані в довільні інтервали впродовж 6–12 місяців або через попередньо визначені інтервали впродовж 12-місячного періоду. В тих випадках, коли неможливо провести тестування на рівень ДНК HBV (кількісний метод), а рівні АЛТ підвищені, виключаються наступні стани: порушення толерантності до глюкози, дисліпідемія, жировий гепатоз.

В залежності від даних лабораторної діагностики виділяють наступні стани:

1. Гострий ВГВ: позитивний HBsAg, загальні антитіла до HBsAg негативні; антитіла (IgM) до HBcAg позитивні, якісний аналіз на ДНК HBV позитивний, АЛТ може бути в нормі або підвищена.

2. Одуjuanня від ВГВ: негативний HBsAg, загальні антитіла до HBsAg позитивні, загальні антитіла до HBcAg позитивні, антитіла (IgM) до HBcAg не виявляються, якісний аналіз на ДНК HBV негативний; АЛТ в нормі.

3. ХГВ, HBeAg-позитивний: персистенція HBsAg впродовж >6 міс., загальні антитіла до HBsAg не виявляються, загальні антитіла до HBcAg позитивні, антитіла класу IgM до HBcAg у більшості хворих не виявляються (одночасна наявність антитіл класів IgG та IgM можлива лише при високій активності інфекційного процесу), HBeAg позитивний, загальні антитіла до HBeAg не виявляються; ДНК HBV >20 000 МО/мл, АЛТ постійно чи періодично підвищена, дані обстеження, які свідчать про наявність некрозапальної активності та / або вираженого фіброзу.

4. ХГВ, HBeAg-негативний: позитивний HBsAg впродовж >6 міс., HBeAg не виявляється, загальні антитіла до HBeAg позитивні, ДНК HBV 2 000 – 20 000 МО/мл, АЛТ постійно чи періодично підвищена, дані обстеження, які свідчать про наявність некрозапальної активності та / або вираженого фіброзу.

5. Неактивний носій: позитивний HBsAg впродовж >6 міс., загальні антитіла до HBsAg не виявляються, загальні антитіла до HBcAg позитивні, HBeAg не виявляється, загальні антитіла до HBeAg позитивні, ДНК HBV <2 000 МО/мл, АЛТ постійно нормальна або не перевищує двох верхніх норм, дані про некрозапальну активність та / або виражений фіброз відсутні.

В осіб з ХГВ позитивний результат HBeAg зазвичай вказує на наявність активної реплікації ВГВ і високої інфекційності.

У пацієнтів при відсутності HBsAg та наявності анти-HBc IgG (або сумарних антитіл) рекомендовано проводити додаткове обстеження.

### 5). Оцінка стану печінки

Оцінка стану печінки проводиться одним чи декількома неінвазивними методами: розрахунком індексу APRI (див. Додаток 3), лабораторними (у вигляді комплексів типу FibroTest, ультразвукової діагностики, АЛТ, АСТ, гамма-глутамілтрансфераза, альбуміни, глобуліни, загальний білірубін, протромбіновий час,  $\alpha$ -фетопротейн), одним з різновидів еластографічного обстеження печінки (транзиторна еластометрія, RT-еластографія). Вибір методу оцінки стану печінки ґрунтується на конкретній клінічній

ситуації, супутній патології, результатах попереднього обстеження, ресурсних можливостях ЗОЗ та з урахуванням вподобань пацієнта.

В сумнівних випадках (коли неможливо визначити клінічну тактику ведення пацієнта) консиліум приймає рішення про доцільність проведення біопсії. При цьому враховується позиція пацієнта; лікарі інформують пацієнта про діагностичні можливості біопсії та імовірні ризики діагностичного методу. Для оцінки біопсії використовується шкала METAVIR.

**Таблиця 2** Шкала оцінки біопсії печінки METAVIR

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

### б). Диференційний діагноз ВГВ

Диференційну діагностику ВГВ проводять з вірусними гепатитами А, С, Е; аутоімунним гепатитом, алкогольним гепатитом, ВІЛ-інфекцією, гемохроматозом, хворобою Вільсона, дефіцитом альфа-1 антитрипсину; медикаментозним гепатитом та ін. Впродовж 18 днів після щеплення проти гепатиту В у крові пацієнта може визначатися HBsAg.

### 4.5. Скринінг на ВГВ

Скринінгу на ВГВ – визначення HBsAg – підлягають пацієнти з груп ризику (див. пункт 4.2); донори крові, органів та тканин; вагітні жінки; особи, які потребують імуносупресивного лікування; пацієнти з підвищеною активністю АЛТ та АСТ невідомого походження, а також з ультразвуковими ознаками уражень печінки.

У разі виявлення HBsAg всім пацієнтам проводиться комплекс первинної діагностики (див. Додаток 2).

### 4.6. Лікування

#### 4.6.1. Лікування показано:

всім хворим на ХГВ та цироз печінки (за клініко-лабораторними та / або інструментальними ознаками), незалежно від рівнів АЛТ, наявності / відсутності HBeAg чи рівнів ДНК HBV; дорослим (старше 18 років) з ХГВ незалежно від HBeAg статусу, для яких наявні всі наступні умови: а) відсутні клінічні ознаки цирозу; б) мають вік до 30-ти років (включно); в) мають стійко підвищену активність АЛТ; г) рівень ДНК HBV >20 000 МО/мл; особам з позапечінковими проявами ВГВ, в тому числі гломерулонефритом або васкулітом.

#### Лікування розглядається для:

1) осіб з ДНК HBV >2000 МО/мл та стійко підвищеною активністю АЛТ та помірно чи надмірно вираженим запально-некротичним процесом та/чи фіброзом F2 – F3 (METAVIR) за результатами біопсії чи неінвазивних методів діагностики. При цьому, якщо ДНК HBV >2000 МО/л і має місце помірно чи надмірно виражений запально-некротичний процес, навіть при нормальних рівнях АЛТ, лікування показано;

2) HBeAg-позитивних пацієнтів у фазі імунної толерантності старше 30-ти років з ГЦК в сімейному анамнезі;

3) пацієнтів з активним за результатами біопсії ХГВ (незалежно від HBeAg статусу) зі стійко нормальною активністю АЛТ та ДНК HBV >20 000 МО/мл.

#### 4.6.2 Лікування не рекомендується для наступних груп

1) особам без клініко-лабораторних та інструментальних ознак цирозу, незалежно від статусу HBeAg чи віку, для яких виконуються всі з наступних умов: а) стійкі нормальні рівні АЛТ; б) рівень ДНК HBV <2 000 МО/мл.

2) HBeAg-позитивним особам віком ≤30 років зі стійким нормальним рівнем АЛТ.

#### 4.6.3. Моніторинг для тих, кому лікування не рекомендоване

Постійний моніторинг рекомендований тим, кому лікування не рекомендується (див. пункт 4.6.2). Моніторинг проводиться з метою раннього виявлення тих, кому буде показано лікування. До них відносяться: особи без клініко-лабораторних та інструментальних ознак цирозу віком ≤30 років з рівнем ДНК HBV >20 000 МО/мл, але стійко нормальним рівнем АЛТ; HBeAg-негативні особи без клініко-лабораторних та інструментальних ознак цирозу віком ≤30 років з рівнем ДНК HBV 2 000 – 20 000 МО/мл, або які мають періодично підвищені рівні АЛТ; особи без клініко-лабораторних та інструментальних ознак цирозу віком ≤30 років з постійно нормальними рівнями АЛТ, незалежно від статусу HBeAg, за умови, що тестування на ДНК HBV недоступне.

#### 4.6.4. Лікування гострого ВГВ

Немає потреби в проведенні протівірусного лікування при неускладненому клінічному перебігу гострого ВГВ, оскільки у >95 % імункомпетентних дорослих вірус спонтанно зникає. Проте, якщо є загроза хронізації (затяжна, понад 60 днів, персистенція HBeAg) протівірусна терапія проводиться лише НА. Одуjuanня супроводжується кліренсом HBsAg та сероконверсією (пооява анти-HBs), як правило, впродовж 3-х місяців. Лікування НА також розглядається для пацієнтів з фульмінантним або тяжким перебігом гострого ВГВ. При фульмінантному ВГВ може розглядатися лікування тенофовіру дизопроксилем. Тривалість лікування визначається лікуючим лікарем в залежності від клінічної ситуації і складає щонайменше 3 місяці після досягнення сероконверсії (зникнення HBsAg і поява анти-HBs); або щонайменше 12 місяців після досягнення сероконверсії (зникнення HBeAg і поява анти-HBe) при збереженні HBsAg.

#### 4.6.5. Лікування хронічного ВГВ

Метою протівірусного лікування є зменшення некрозапальних змін у печінці та ступеня її фіброзу, які призводять до прогресування хвороби, цирозу печінки, декомпенсованого цирозу і печінкової недостатності, ГЦК та смерті.

Для лікування ВГВ використовуються НА та пегіловані інтерферони (Пег-ІФН).

Аналоги нуклеозидів (НА) – препарати першої лінії – є сильними інгібіторами реплікації ДНК HBV; лікування цими препаратами є довготривалим і може тривати пожиттєво. До переваг НА відносяться: зручність введення (один раз на день перорально), низький рівень побічних реакцій, добра переносимість і мінімальна потреба у моніторингу токсичності; деякі з цих препаратів можуть застосовуватися особами із супутньою патологією (наприклад, ВІЛ, туберкульоз) або вагітними.

Позитивні сторони застосування Пег-ІФН: обмежена тривалість лікування (курс), відсутність резистентності і, можливо, більш висо-

ка швидкість втрати HBsAg. Недоліки використання Пег-ІФН: помірний протівірусний ефект, потребує парентерального введення, незручні у використанні, гірше переносяться і вимагають ретельного моніторингу; не можуть застосовуватися у вагітних жінок та пацієнтів з декомпенсованою функцією печінки.

Спочатку слід розглянути можливість лікування Пег-ІФН. Найбільшої ефективності від лікування Пег-ІФН слід очікувати у хворих з високою активністю АЛТ (більше 2–5×ВМН) та / або високою гістологічною активністю, відсутністю значного фіброзу або цирозу печінки, низьким вірусним навантаженням, низьким рівнем HBsAg (до 20 000 МО/мл) та переважно генотипами А та В ВГВ.

Також лікування Пег-ІФН слід розглядати (якщо інтерферони не протипоказані) в таких випадках:

- а) лікування НА протипоказане або неефективне;
- б) доступні методи визначення вірусного навантаження ДНК HBV і його генотипування;
- в) доступний інтерферон;
- г) супутнє інфікування вірусом гепатиту D.

Перед початком лікування оцінюється тяжкість хвороби печінки; рівень вірусної реплікації; наявність супутніх хвороб; пацієнт інформується щодо зменшення передачі ВГВ іншим, щодо впливу способу життя на перебіг хвороби і успіх лікування; оцінюються фактори ризику дисфункції нирок і початкова функція нирок; пацієнт консультується лікуючим лікарем щодо показань до лікування, в тому числі щодо можливої користі і побічних ефектів, готовності до довготривалого лікування і необхідності візитів до лікаря для подальшого моніторингу під час і поза лікуванням; про важливість повного дотримання лікування, щоб воно було ефективним і був менший ризик медикаментозної резистентності і фінансових наслідків.

У кожного пацієнта до початку протівірусного лікування розглядається визначення вихідної функції нирок і оцінка вихідного ризику дисфункції нирок.

Вимірювання вихідної функції нирок включає: рівень креатиніну в сироватці крові і визначення розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) відповідно до додатка 4.

Фактори високого ризику дисфункції нирок включають: декомпенсований цироз печінки, кліренс креатиніну <50 мл/хв, похилий вік, індекс маси тіла (ІМТ) <18,5 кг/м<sup>2</sup> (або маса тіла <50 кг), погано контрольована гіпертензія, протеїнурія, неконтрольований діабет, активний гломерулонефрит, трансплантація солідних органів, супутнє застосування нефротоксичних ліків або збільшення дози інгібітора протеази для лікування ВІЛ.

При призначенні НА дорослим пацієнтам (старше 18-ти років) препаратом першої лінії є НА з високим бар'єром резистентності (тенфовіру дизопроксилем). НА з низьким бар'єром резистентності (ламівудин, телбівудин) можуть призвести до лікарської резистентності і не рекомендуються до застосування.

У осіб з підтвердженою або підозрюваною протівірусною резистентністю (тобто історія попередньої експозиції або первинної відсутності відповіді) до ламівудину або телбівудину призначається лікування тенофовіру дизопроксилем.

#### Лікування Пег-ІФН

Мета лікування Пег-ІФН полягає в досягненні стійкої вірусологічної відповіді (досягнення рівня ДНК HBV <2000 МО/мл впродовж

12-ти місяців після лікування). Бажаним результатом лікування є стійка HBeAg-сероконверсія в поєднанні з нормалізацією активності АЛТ і рівень ДНК HBV < 2000 МО/мл. Оптимальним результатом лікування вважається стан, при якому ДНК HBV в сироватці крові не визначається впродовж подальшого періоду спостереження (методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу).

Лікування Пег-ІФН не призначається пацієнтам з позапечінковими проявами ВГВ, аутоімунними захворюваннями, пацієнтам з трансплантованою ниркою, вагітним жінкам та пацієнтам з декомпенсацією печінкової функції.

Пацієнткам, для яких розглядається лікування Пег-ІФН, проводиться тест на вагітність ( $\beta$ -хоріонічний гонадотропін людини); при негативному результаті тесту можливе лікування Пег-ІФН. При цьому пацієнтці наголошують на необхідності дотримуватися контрацепції під час всього курсу лікування. У разі настання вагітності впродовж курсу лікування Пег-ІФН схема лікування переглядається.

Курс лікування Пег-ІФН складає 48 тижнів незалежно від HBeAg-статусу пацієнта.

Впродовж першого місяця лікування пацієнт щотижня оцінюється на предмет наявності побічних реакцій; щотижня перевіряється техніка виконання ін'єкцій Пег-ІФН.

Після закінчення курсу лікування пацієнт оглядається лікуючим лікарем (інфекціоністом, гастроентерологом) кожні 6 місяців. У разі, коли HBeAg не визначається, пацієнт оглядається лікуючим лікарем (інфекціоністом, гастроентерологом) кожні 12 місяців. Якщо у пацієнта при двох послідовних оглядах визначається анти-HBs, такий пацієнт не потребує подальшого нагляду і знімається з подальшого нагляду.

При лікуванні пацієнта Пег-ІФН проводяться наступні обстеження:

#### **HBeAg-позитивні:**

ЗАК, білірубін, альбумін, АЛТ, сечовина, креатинін, ТТГ – до початку лікування, на 2, 4, 12, 24, 36 та 48 тижнях з метою виявлення побічних реакцій. HBeAg та анти-HBs визначається на 24-му та 48-му тижнях від початку лікування та на 24-му та 48-му тижнях після закінчення лікування. Також HBeAg визначається на початку лікування.

На 12-му тижні лікування проводиться обстеження на HBeAg (за можливості кількісне визначення) та ДНК HBV. У разі, якщо ДНК HBV  $\geq 20\,000$  МО/мл та / або не зменшився HBeAg, порівняно з вихідним рівнем, вирішується питання про припинення лікування Пег-ІФН.

Також HBeAg та ДНК HBV визначається на 24-му тижні від початку лікування. Якщо на 24-му тижні HBeAg > 20 000 МО/мл та / чи не досягнуто зниження ДНК HBV більше ніж на  $2 \log_{10}$  МО/мл, то вирішується питання про припинення лікування Пег-ІФН.

#### **HBeAg-негативні:**

Перед початком лікування проводяться обстеження: ЗАК, білірубін, альбумін, АЛТ, сечовина, креатинін, згортальна функція крові, ДНК HBV (кількісно), співвідношення білок / креатинін.

ЗАК, АЛТ – щомісячно впродовж року; ТТГ – кожні 3 місяці впродовж року. ДНК HBV (кількісно) визначається на 12-му, 24-му та 48-му тижнях від початку лікування та на 24-му та 48-му тижнях після закінчення лікування. У разі, якщо ДНК HBV не визначається, то визначається HBeAg (кожні 12 місяців). В тому випадку, коли не визначається HBeAg, пацієнт обстежується на анти-HBs. Якщо на 12-му тижні не досягнуто зниження HBeAg та / чи не досягнуто зниження ДНК HBV більше ніж на  $2 \log_{10}$  МО/мл, то вирішується питання про припинення лікування Пег-ІФН.

Також HBeAg та ДНК HBV визначається на 24-му тижні від початку лікування.

#### **Неефективність лікування**

Первинна неефективність протівірусної терапії HA визначається як відсутність зниження рівня ДНК HBV на  $\geq 1 \log_{10}$  МО/мл впродовж 3-х місяців після початку лікування. Вторинна неефективність протівірусного лікування визначається при збільшенні рівнів ДНК HBV в  $\geq 1 \log_{10}$  МО/мл від попереднього визначення у осіб з початковим протівірусним ефектом лікування (зниження в сироватці ДНК HBV  $\geq 1 \log_{10}$  МО/мл).

Підвищення рівня АЛТ при неефективності лікування HA, як правило, відбувається пізно і є відносно поганим прогностичним маркером розвитку резистентності.

#### **Припинення лікування**

Всі особи з цирозом потребують довічного лікування HA і не повинні припиняти протівірусну терапію через ризик реактивації, яка може призвести до серйозних уражень печінки.

Припинення лікування HA може розглядатися виключно у осіб без клінічних проявів цирозу, які можуть бути довгий час під ретельним спостереженням з приводу реактивації, і, якщо є докази втрати HBeAg і сероконверсії до анти-HBe (у осіб, які спочатку були HBeAg-позитивні) і після завершення, принаймні, одного додаткового року лікування, і в зв'язку зі стійко нормальним рівнем АЛТ і стійкими рівнями ДНК HBV, що не визначаються тест-системами (де тестування доступно).

Там, де тестування ДНК HBV недоступно: припинення лікування HA може розглядатися у людей, які мають докази стійкої втрати HBeAg і після завершення принаймні одного року лікування, незалежно від статусу HBeAg.

#### **Повторне лікування**

Рецидив може виникнути після завершення лікування HA. Повторне лікування призначається, якщо є послідовні ознаки реактивації (HBeAg або HBeAg стає позитивним, АЛТ підвищується або починає знову визначатися ДНК HBV).