Одобрен
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «23» октября 2025 года
Протокол №240

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ В У ВЗРОСЛЫХ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ.

1.1 Код(ы) МКБ-10:

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

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2018 год (пересмотр 2019 г./2025 год).

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

АЛТ	–	аланиновая аминотрансфераза
АН	–	аналоги нуклеозидов/нуклеотидов
АСТ	–	аспарагиновая аминотрансфераза
АФП	–	альфа-фетопротеин
ВГВ	–	вирусный гепатит В
ВГН	–	верхняя граница нормы
ВГС	–	вирусный гепатит С
ВГD	–	вирусный гепатит D
ВИЧ	–	вирус иммунодефицита человека
ВО	–	вирусологический ответ
ВРВ	–	варикозно расширенные вены
ГГТП	–	гамма-глутамилтранспептидаза
ГЦК	–	гепатоцеллюлярная карцинома
ДНК	–	дезоксирибонуклеиновая кислота
ИМТ	–	индекс массы тела
ИГА	–	индекс гистологической активности
ИСТ	–	иммуносупресивная терапия
ИФА	–	иммуноферментный анализ
ИХЛ	–	иммунохемолюминесцентный анализ
КТ	–	компьютерная томография
ЛЖВ	–	лица, живущие с ВИЧ

ЛУИН	–	лица, употребляющие инъекционные наркотики
МЕ	–	международная единица
МНО	–	международное нормализованное отношение
МРТ	–	магнитно-резонансная томография
МРХПГ	–	магнитно-резонансная холангиопанкреатиграфия
ОБП	–	органы брюшной полости
ОГВ	–	острый гепатит В
ППРД	–	противовирусные препараты прямого действия
ПБП	–	пункционная биопсия печени
ПВ	–	протромбиновое время
ПВТ	–	противовирусная терапия
ПЕГ-ИНФ	–	Пегинтерферон альфа-2а
ПЦР	–	полимеразная цепная реакция
РНК	–	рибонуклеиновая кислота
СКФ	–	скорость клубочковой фильтрации
ТП	–	трансплантация печени
ТТГ	–	тиреотропный гормон
УВО	–	устойчивый вирусологический ответ
УЗИ	–	ультразвуковое исследование
УЗДГ	–	ультразвуковая допплерография
ХБП	–	хроническая болезнь почек
ХГ	–	хронический гепатит
ХГВ	–	хронический гепатит В
ХГD	–	хронический гепатит D
ХГС	–	хронический гепатит С
ЦП	–	цирроз печени
ЩФ	–	щелочная фосфатаза
ЭГДС	–	эзофагогастродуоденоскопия
ЭКГ	–	электрокардиограмма
УД	–	уровень доказательности
AASLD	–	Американская ассоциация по изучению болезней печени
APASL	–	Азиатско-Тихоокеанская ассоциация по изучению печени
ANA	–	антинуклеарные антитела
AMA	–	антимитохондриальные антитела
APRI	–	индекс соотношения АСТ к числу тромбоцитов
anti-HAV	–	антитела к вирусу гепатита А
anti-HBs	–	антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В
anti-HBe	–	антитела к е-антигену вируса гепатита В
anti-HBc	–	антитела к ядерному антигену вируса гепатита В
anti-HCV	–	антитела к вирусу гепатита С
anti-HDV	–	антитела к вирусу гепатита D
anti-HEV	–	антитела к вирусу гепатита Е
anti-HIV	–	антитела к вирусу иммунодефицита человека

EASL	–	Европейская ассоциация по изучению печени
ETV	–	энтакавир
F	–	фиброз
HAV	–	вирус гепатита A
HBV	–	вирус гепатита B
HCV	–	вирус гепатита C
HDV	–	вирус гепатита D
HEV	–	вирус гепатита E
HBcAg	–	ядерный (сердцевинный) антиген гепатита B
HBeAg	–	экскретируемый антиген вируса гепатита B
HBsAg	–	поверхностный антиген вируса гепатита B
HbcrAg	–	антиген, связанный с core-белками вируса гепатита B
HIV	–	вирус иммунодефицита человека
IgG	–	иммуноглобулин G
IgM	–	иммуноглобулин M
LBx	–	биопсия печени
MELD	–	модель конечной стадии заболевания печени
NICE	–	Национальный институт здоровья и лучшей практики
TAF	–	тенофовир алафенамид фумарат
TDF	–	тенофовир дизопроксил фумарат
VCTE	–	Вибрационноө контролируемая транзиентная эластография

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

1.5 Категория пациентов: взрослые.

1.6 Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++ или +), результаты которых не

	могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов

1.7 Определение: Хронический вирусный гепатит В — это воспаление печени с некротическими и фибротическими изменениями различной степени тяжести, вследствие персистенции вируса гепатита В, подтверждающегося определением в сыворотке крови HBsAg ≥ 6 месяцев [1].

1.8 Классификация: [5, 9]

1. Классификация ХГВ по фазам инфекции:

- **HBeAg-позитивная хроническая инфекция** — высокая вирусная нагрузка (ДНК HBV > 2,0*10 ^{7}), нормальный уровень АЛТ, отсутствие фиброза.
- **HBeAg-позитивный хронический гепатит В** — повышенная вирусная нагрузка, повышенный уровень АЛТ, возможен фиброз.
- **HBeAg-негативная хроническая инфекция** — низкая вирусная нагрузка, нормальный уровень АЛТ, отсутствие фиброза.
- **HBeAg-негативный хронический гепатит В** — повышенная вирусная нагрузка, повышенный уровень АЛТ, возможен фиброз.
- **Оккультная инфекция HBV** — отсутствие HBsAg, наличие HBV-ДНК в печени и/или крови.

1. **Серопозитивная оккультная инфекция**
Присутствуют антитела: **anti-HBs, anti-HBe, anti-HBc**
Встречается у **≈80% пациентов** с оккультной инфекцией.
2. **Серонегативная оккультная инфекция**
Отсутствуют все антитела (anti-HBs, anti-HBe, anti-HBc)
Встречается у **1–20% пациентов**.

2. По стадиям фиброза:

- без фиброза;
- слабовыраженный фиброз;
- умеренный фиброз;
- выраженный фиброз;
- цирроз печени.

3. По степени активности воспаления:

- минимальная;
- пограничная;
- слабовыраженная;
- умеренная;
- выраженная;
- массивная.

4. Позитивность HDV

- с HDV;
- без HDV.

1.9 Прогрессирование ХВГ и развитие ГЦК [5,6,8]**.**

ХВГ может прогрессировать до цирроза печени и его осложнений; приводить к развитию ГЦК на любой стадии заболевания. Риск развития ГЦК повышается при наличии одного или нескольких отягощающих факторов (УД – А):

- HbsAg (количественный) >1000 МЕ/мл;
- ДНК HBV >2000 МЕ/мл;
- повышение АЛТ/АСТ;
- сахарный диабет 2 типа;
- мужской пол;
- пожилой возраст (старше 60 лет);
- азиатская раса (для мужчин старше 40 лет и женщин старше 50 лет);
- злоупотребление алкоголем;
- метаболический синдром;
- активное курение;
- семейный анамнез ГЦК;
- сочетание с HDV, HCV, HIV;
- генотипы HBV (C, D);
- афлатоксин B-1 (увеличивает риск ГЦК).

Шкала mPAGE-B (Modified, Platelets, Age, Gender–Hepatocellular Carcinoma) - это прогностическая модель, разработанная для оценки риска развития ГЦК у пациентов с ХГВ, особенно получающих противовирусную терапию на основе аналогов нуклеозидов/нуклеотидов (АН).
Онлайн калькулятор https://mdac.cuhk.edu.hk/calculators/mpage-b/ [5]

Ассоциированные заболевания.

В качестве заболеваний, вероятно ассоциированных с ВГВ-инфекцией, в литературе описаны [5, 9, 10] (УД – А):

- узелковый полиартериит;
- гломерулонефрит (мембранозный, мембранопролиферативный, IgA нефропатия);
- криоглобулинемия;
- апластическая анемия;
- В- клеточная лимфома;
- папулезный акродерматит;
- синдром Шегрена;
- кожный васкулит;
- полиартралгии;
- миалгии;

- миокардит;
- фиброзирующий альвеолит.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ:

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

Жалобы:

ХГВ часто протекает бессимптомно, возможен астенический синдром (УД – А).

При сборе анамнеза акцентировать внимание на факторах риска заражения HBV [3-7] (УД – А):

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

Физикальное обследование [1,2,7]**:**

При физикальном обслдовании изменения могут не определяться. В продвинутой стадии вирусного гепатит В возможна желтуха, гепатомегалия, телеангиоэктазии, пальмарная эритема, спленомегалия (УД – А).

Основные лабораторные исследования [3-7, 9, 11-13] (УД – А):

- **Rapid test HBV (экспресс-тест из капиллярной крови)** – для выявления HBsAg с целью первичной диагностики HBV-инфекции.
- **Общий анализ крови (ОАК)** – для оценки общего состояния пациента; выявления анемии, тромбоцитопении, лейкоцитоза или других цитопений, что

может указывать на тяжесть заболевания или наличие осложнений (например, гиперспленизм, цирроз, инфекции и др.).

- **Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, общий билирубин, прямой билирубин, креатинин)** – для оценки степени цитолиза, билирубинового обмена и функции почек при выборе тактики ведения и терапии.
- **Определение альфа-фетопротеина (АФП) в крови** – для скрининга и раннего выявления гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) у пациентов с хроническим гепатитом В.
- **Определение anti-HDV** – для выявления ко-инфекции или суперинфекции вирусом гепатита D у всех пациентов с HBsAg-позитивным статусом.

Дополнительные лабораторные обследования (УД А-В) [3-7, 9, 11-13]:

- **Биохимический анализ крови (ГГТП, ЩФ, альбумин, холестерин, мочевина, глюкоза, протеинограмма, липидограмма)** – для оценки функции печени, почек, углеводного и жирового обмена, а также белкового состава крови.
- **Коагулограмма** – для оценки свертывающей способности крови и возможных нарушений коагуляции, особенно при подозрении на цирроз или перед инвазивными вмешательствами.
- **25-гидроксиэргокальциферол, ионизированный кальций, фосфор** – для оценки обмена витамина D и минерального баланса, особенно при длительном течении заболевания и циррозе.
- **ANA, AMA M2, IgG в крови** – для исключения или подтверждения аутоиммунных заболеваний печени (например, аутоиммунного гепатита, первичного билиарного холангита и др.).
- **Железо, ферритин, фолиевая кислота, витамин В12** – для оценки состояния обмена железа и витаминов, а также выявления возможных причин анемии.
- **Тиреотропный гормон (ТТГ)** – для **оценки** функции щитовидной железы, особенно при планировании противовирусной терапии.
- **Определение группы крови и резус-фактора** – для обеспечения безопасности трансфузий и других инвазивных процедур.
- **Общий анализ мочи (ОАМ)** – для оценки функции почек и возможных экстрапеченочных проявлений.
- **Фактор Виллебранда** – для оценки риска кровотечений при нарушении свертывания крови, особенно при циррозе.

Маркерная (серологическая, ИХЛ) диагностика (УД – А):

- HBsAg (качественный и количественный тест), anti-HBs, anti-HBc, HBeAg, anti-HBe, HBcrAg – для уточнения стадии HBV-инфекции, активности вируса и оценки инфицированности.
- anti-HCV, anti-HIV – для выявления ко-инфекции вирусами гепатита С и ВИЧ https://diseases.medelement.com/disease/вич-инфекция-у-взрослых-кп-рк-2023/17597.

- anti-HAV – для определения показаний к вакцинации против вируса гепатита А.
- anti-HEV – для диагностики суперинфекции вирусом гепатита Е.

Молекулярная диагностика (УД – А):
- HBV ДНК (качественно, количественно) – для подтверждения репликации вируса, оценки вирусной нагрузки и мониторинга эффективности терапии.
- HDV РНК (у anti-HDV-позитивных пациентов) – для подтверждения активной HDV-инфекции и оценки степени вирусной активности.

Таблица 1. Степень биохимической активности гепатита [18].

Степень активности	**АЛТ (АСТ)**
Минимальная	<ВГН
Пограничная	1-2 ВГН
Слабовыраженная	2-5 ВГН
Умеренная	5-15 ВГН
Выраженная	> 15 ВГН
Массивная	> 10000Ед/л

Биомаркеры фиброза печени:
APRI (AST / Platelets Ratio Index) включает два параметра: АСТ и количество тромбоцитов.
- Формула расчета: APRI = (АСТ/ВГН) х 100)/Количество тромбоцитов (10^9/л).
- Электронный калькулятор: www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/apri
- Интервал 0,3-0,5 исключают значимый фиброз и цирроз, более 1,5 - указывают на клинически значимый фиброз.

FIB-4 (Fibrosis 4 Score) включает показатели: возраст, АСТ, АЛТ, тромбоциты.
- Формула расчета: FIB-4 = возраст (лет) х АСТ / (тромбоциты (109/л) х √ (АЛТ)).
- Электронный калькулятор: https://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4.
- Интерпретация результатов: < 1.30 = F0-F1; >2.67 = F3-F4
- При сочетании с HCV и / или с HIV: < 1.45 = F0-F1; > 3.25 = F3-F4.

Основные инструментальные обследования:
- **УЗИ** позволяет оценить структуру, признаки фиброза, цирроза печени и его осложнений; наличие объемных образований (ГЦК и др.) (УД – А).
- **УЗДГ** сосудов печени и селезенки для исключения нарушения кровотока и тромбозов [1] (УД – А).
- **VCTE (вибрационно-контролируемая транзиентная эластография)** VCTE для определения эластических свойств печени на основании отраженных вибрационных импульсов и их последующего компьютерного анализа.
- Интерпретация результатов VCTE представлена в таблице 2 (УД – А).

Таблица 2. Интерпретация результатов VCTE [14]

Стадия фиброза по METAVIR	**Результаты VCTE**	
	АЛТ/АСТ в пределах нормы	**АЛТ/АСТ > 5 ВГН**
F0 – F1	2,0-5,5 кПА	2,5-6,0 кПА
F2	5,6-8,5 кПА	6,1-9,0 кПА
F3	8,6-10,9 кПА	9,1-12,0 кПА
F4	> 11,0 (11-14) кПА	> 12,0 кПА

Возможны погрешности интерпретации результатов эластометрии при случаях (УД-А) [11, 6]:

- ожирения (ИМТ>35 кг/м2);
- выраженного стеатоза печени;
- высокой биохимической активности (АЛТ/АСТ выше верхнего лимита нормы в 3 и более раз).

Дополнительные инструментальные методы [5, 9]

- КТ и/или МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием для исключения осложнений в виде фиброза, цирроза печени, портальной гипертензии и ГЦК [1, 7-9] (УД – А).
- Эндоскопические исследования (ЭГДС, ректороманоскопия, илеоколоноскопия) при необходимости оценки состояния слизистой пищевода, желудка и кишечника, а также при подозрении на портальную гипертензию: при показателях жесткости печени более 20 кПа (эластография) и одновременном снижении количества тромбоцитов менее 150 000/мкл (альтернатива фактор Виллебранда) [16, 17] (УД – А).
- Пункционная биопсия печени для морфологической оценки степени повреждения печени. Результаты оцениваются полуколичественных шкал степени некро-воспалительных изменений и стадии фиброза ткани печени (таблицы 3 и 4).
- УЗИ плевральных полостей (УД – В) – для выявления плеврального выпота, особенно при подозрении на асцит, инфекционные или онкологические осложнения.
- ЭКГ (УД – В) – для оценки состояния сердечно-сосудистой системы, особенно перед началом противовирусной терапии или у пациентов с сопутствующей кардиальной патологией.
- Рентгенография органов грудной клетки (УД – В) – для исключения туберкулеза, пневмонии и других легочных заболеваний, а также при обследовании перед началом терапии.
- Рентгеновская двуэнергетическая денситометрия поясничного отдела

позвоночника и шейки бедра (УД – В) – для оценки минеральной плотности костной ткани и выявления остеопороза у пациентов, получающих длительную противовирусную терапию (особенно аналоги нуклеозидов/нуклеотидов – АН).

Таблица 3. Морфологическая диагностика степени некровоспалительной активности гепатита [38]

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

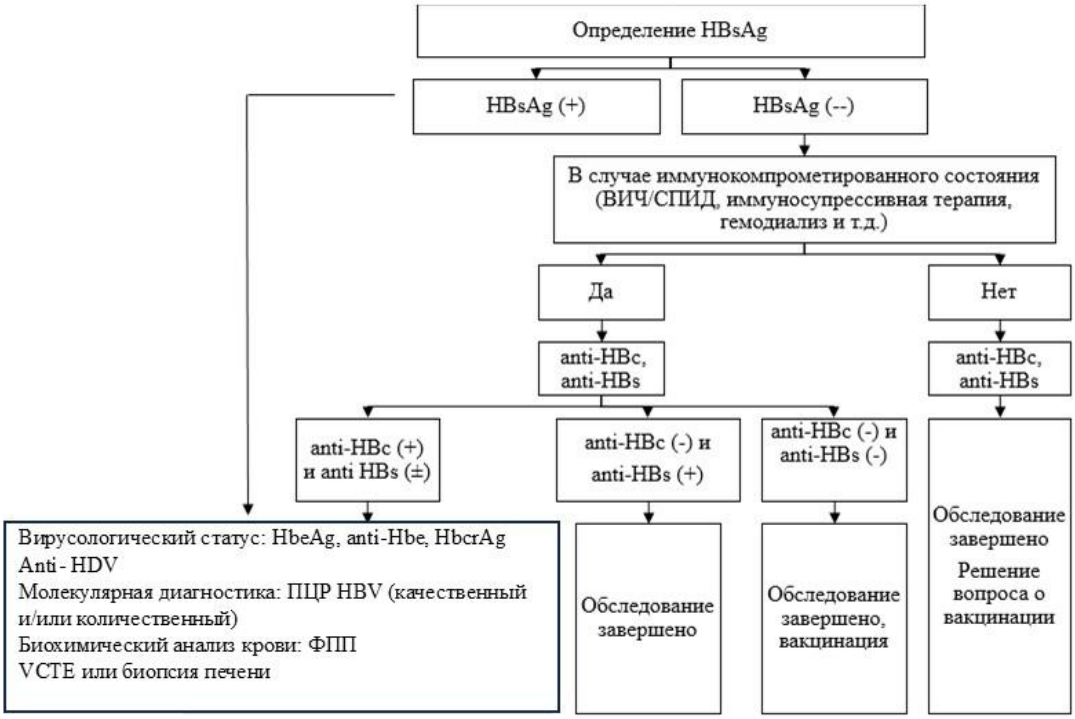
Таблица 4. Морфологическая диагностика стадии заболевания печени (выраженности фиброза) [38]

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

Показания для консультации специалистов (УД – В):

- Инфекционист: при подозрении на острые вирусные гепатиты, коинфекции ВИЧ;
- Онколог, хирург: при опухолях печени;
- Трансплантолог: при показании к ТП;
- Ревматолог, нефролог при внепеченочных проявлениях ХВГВ.

2.1 Диагностический алгоритм.
Схема 1. Алгоритм диагностики ХГВ



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

Таблица 5. Дифференциальный диагноз ХГВ

Диагноз	**Обоснование для дифференциальной диагностики**	**Обследование**	**Критерии диагноза**
ОВГ	Клинико-лабораторные симптомы гепатита	anti-HAV IgM; HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBe, anti-HBc /IgM, anti-HBc /IgG, anti-HDV IgM, anti-HDV total, anti-HEV IgM, anti-HCV; ПЦР: HCV РНК, HBV ДНК, РНК HDV, ДНК HEV в крови и стуле	Эпиданамнез, длительность заболевания < 6 месяцев, (+) маркеры ВГ, (+) ПЦР

ХВС	Клинико-лабораторные симптомы гепатита	anti-HCV, ПЦР: HCV РНК	HCV РНК > 6 месяцев
МАСБП	Клинико-лабораторные симптомы гепатита	Объем талии, АСТ, АЛТ, ГГТП, ЩФ, глюкоза, инсулин, липидограмма, УЗИ ОБП, мониторинг АД, ЭКГ	Метаболический синдром, стеатоз по УЗИ, (--) маркеры ВГ
Алкогольная болезень печени	Клинико-лабораторные симптомы гепатита	АСТ, АЛТ, ГГТП, ЩФ, УЗИ ОБП, анамнез, опросники CAGE, AUDIT	Злоупотребление алкоголем в анамнезе, другие проявления алкоголизма, повышение активности ГГТП, АСТ, соотношения АСТ/АЛТ >1, макроцитоз, В12-фолиево-дефицитная анемия, гистологическая картина
АИГ	Клинико-лабораторные симптомы гепатита	АСТ, АЛТ, ГГТП, ЩФ, УЗИ ОБП, биопсия печени, анамнез, аутоантитела (AMA-M2, ANA, anti-LKM-1, anti-SLA), биопсия печени	Аутоантитела (++), цитолиз при нормальной активности ЩФ, ГГТП, характерная гистологическая картина
Лекарственное повреждение печени	Клинико-лабораторные симптомы гепатита	Связь с приемом гепатотоксичных препаратов, RUCAM и другие валидизированные шкалы, генетические исследования, биопсия печени	Применение гепатотоксичных препаратов в анамнезе, генетическая предрасположенность, характерная гистологическая картина
Гемохроматоз	Клинико-	Железо, ферритин	Повышение

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

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

Цели лечения [3-7, 9, 19, 20]**:**

- максимально и устойчиво подавить репликацию HBV;
- замедление / прекращение прогрессирования заболевания печени;
- профилактика ЦП и его осложнений;
- профилактика ГЦК;
- улучшение качества и продолжительности жизни.

Компоненты лечения:

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

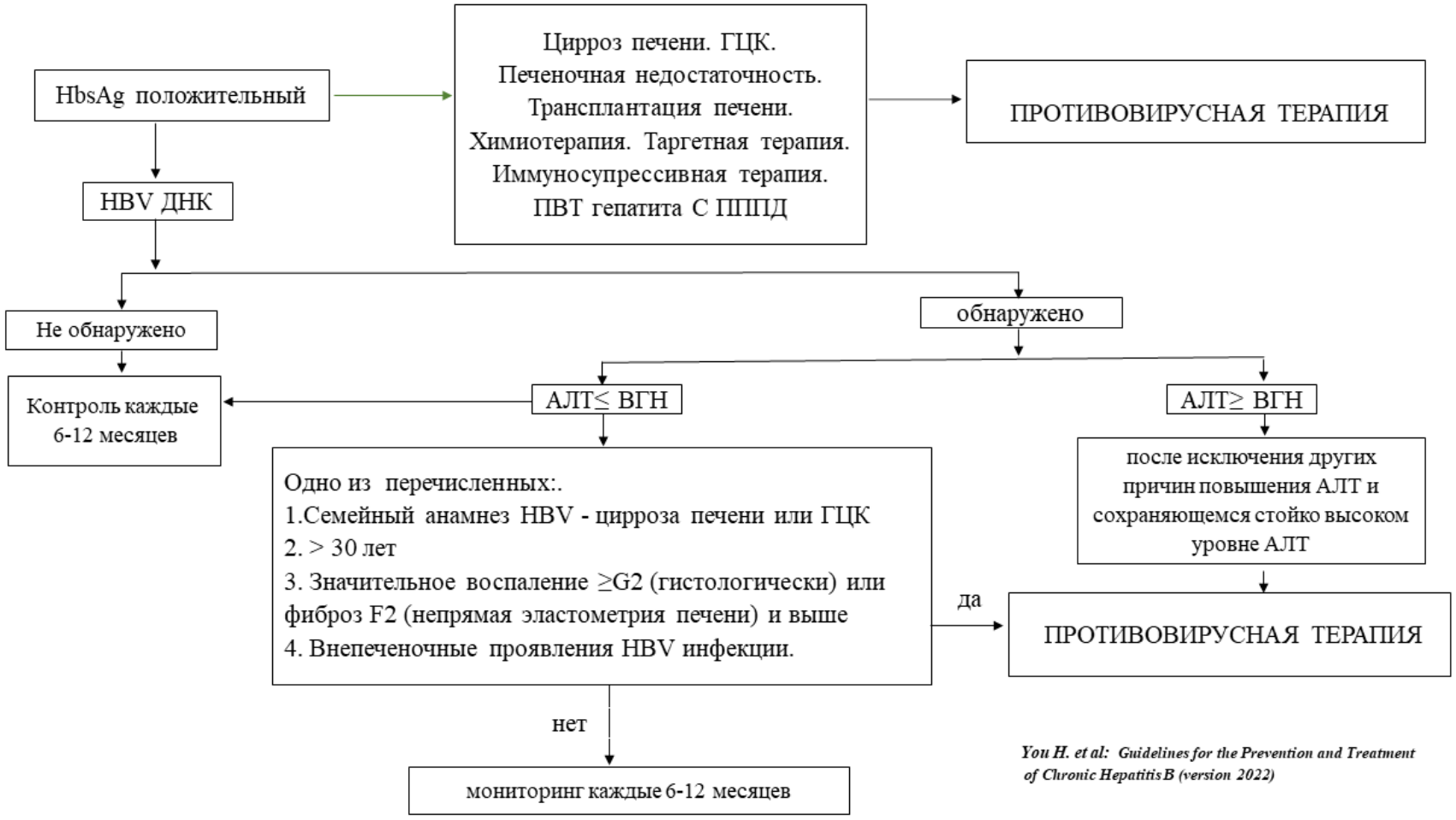
3.1 Немедикаментозное лечение [3-7,21,35,37]:

- соблюдение принципов рационального питания (УД – А);
- охранительный режим при наличии гепатита: избегать избыточной инсоляции, перегрева тела; в продвинутых стадиях заболевания и при портальной гипертензии – ограничение физических нагрузок, облегчение режима работы (УД – В);
- барьерная контрацепция при половых контактах с не вакцинированными партнерами (УД – А);
- минимизация факторов риска прогрессирования: исключение алкоголя, табака, наркотических веществ (включая марихуану), гепатотоксичных лекарственных средств, включая биологически активные добавки,

нормализация веса тела и т.д. (УД – А).

Основу лечения ХГВ составляет противовирусная терапия (ПВТ)

3.2 Медикаментозное лечение:
Противовирусная терапия HBV [9]



Стратегии ПВТ.

Для ПВТ ХГВ используются две стратегии [3-7,9,18,20] (УД – А):

- фиксированный курс терапии Пег-ИФН (48 недель), направлен на достижение стойкого вирусологического ответа после завершения лечения);
- длительное лечение АН (стратегия поддержания ремиссии);
- перед проведением ПВТ пациенту предоставляется полная информация об особенностях ПЕГ-ИФН и АН для совместного принятия решения о выборе метода лечения. Характеристика, основные преимущества и недостатки стратегий ПВТ в зависимости от противовирусных агентов приведены в таблице 6.

Таблица 6. Основные стратегии ПВТ ХГВ [5,9]

Препарат	**Пегинтерферон альфа-2а**	**АН**
Путь введения	Подкожно	Внутрь
Длительность	48 недель	Неопределенная / Завершение до достижения стоп-точек у отдельных категорий пациентов
Переносимость	Может быть - неудовлетворительная	Хорошая
Безопасность при длительном применении	Возможны побочные явления (психические, неврологические, эндокринные нарушения)	Крайне редкие побочные явления (в отношении функции почек, состояния костей для некоторых АН)
Противопоказания	Декомпенсированные заболевания печени	Практически нет (в случаях ХБП – подбор дозы в зависимости от СКФ)
Стратегия	Индукция длительного иммунного контроля посредством фиксированного курса лечения	Остановка гепатита и прогрессирования заболевания путем ингибирования репликации вируса
Уровень вирусной супрессии	Умеренный (различные виды ответа)	Универсально высокий
Эффект на потерю HBeAg	Умеренный, в зависимости от исходных характеристик	Низкий в первые годы, увеличивается во время длительной терапии
Эффект на потерю HBsAg	Различный, в зависимости от исходных характеристик (в целом, выше по сравнению с АН)	Низкий: медленно возрастает по мере лечения у HBeAg-позитивных пациентов, обычно очень низкий у HBeAg-негативных пациентов
Риск рецидива	Низкий при наличии УВО	Средний, если проводится

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

Таблица 7. Список лекарственных средств, одобренных для лечения ХГВ, и режим дозирования [5,9]

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

*Согласно правилам применения незарегистрированных ЛС.

Таблица 8. Выбор режима терапии ХГВ

Категории пациентов	Предпочтительные препараты
Пациенты молодого и среднего возраста без ЦП, женщины, желающие вылечиться перед беременностью	Пегинтерферон альфа-2а
Декомпенсированный ЦП	АН
Трансплантация печени	АН
Патология почек (СКФ <60 мл / мин / 1,73 м^2; альбуминурия > 30 мг / 24 ч или умеренная протеинурия; снижение фосфатов <2,5 мг / дл; пациенты на гемодиализе)	TAF, ETV
Патология костной ткани (длительное использование стероидов или других лекарственных препаратов, снижающих плотность костной ткани; переломы костей в анамнезе; остеопороз)	TAF, ETV
Беременность, женщины детородного возраста, планирующие беременность в ближайшее время	TDF
Паст-инфекция / оккультный гепатит до и вовремя	АН

проведения иммуносупрессивной терапии, химиотерапии	
ВГD	Пег-ИНФ
ВИЧ-коинфекция	АН

Таблица 9. Мониторинг во время ПВТ

Исследование	Пегинтерферон альфа-2а	**АН (аналог нуклеоз(т)ида)**
ОАК	1 раз в 1-2 недели в первый месяц, далее каждые 4 недели	1 раз в 24 недели у пациентов без ЦП, каждые12 недель у пациентов с ЦП
АЛТ, АСТ, билирубин, альбумин, МНО	1 раз в 4 недели	1 раз в 24 недели у пациентов без ЦП, каждые 12 недель у пациентов с ЦП
Креатинин/клиренс креатинина, мочевина	1 раз в 12 недель	У пациентов с высоким риском почечных осложнений* – каждые 4 недели в первые 3 месяца, далее каждые 12 недель до конца первого года лечения, далее - каждые 24-48 недель (при отсутствии ухудшения). При клиренсе креатинина менее 60 мл/мин или уровне фосфатов сыворотки менее 2 мг/дл целесообразна более частая оценка
Фосфаты	-	
ТТГ, глюкоза	1 раз в 12 недель	-
HBV DNA	На 12, 24 и 48 неделях ПВТ и через 24 и 48 недель после ее окончания	1 раз в 12 недель для подтверждения ВО и далее каждые 24-48 недели во время ПВТ и после ее прекращения (при фиксированном курсе)
Осмотр глазного дна	1 раз в 12 недель	-
HBeAg / anti-HBe (у исходно HBeAg-позитивных пациентов)	На 24 и 48 неделях ПВТ и через 24 и 48 недель после ее окончания	Каждые 24 недели во время ПВТ и после ее прекращения (при фиксированном курсе)
HBsAg / anti-HBs	1 раз в 48 недель 1) у HBeAg-позитивных пациентов: после сероконверсии HBeAg и получении	1 раз в 48 недель 1) у HBeAg-позитивных пациентов: после сероконверсии HBeAg и получении отрицательного результата HBV ДНК в результатете ПВТ;

	отрицательного результата HBV ДНК в результатете ПВТ; 2) у HBeAg-негативных пациентов: при достижении отрицательного HBV ДНК в результатете ПВТ	2) у HBeAg-негативных пациентов: при достижении отрицательного HBV ДНК в результатете ПВТ.
VCTE	1 раз в 24- 48 недель. Пациентам со стабильным состояние 96 недель	1 раз в 48- 96 недель
Другие (в зависимости от сопутствующих заболеваний и побочных явлений)	По показаниям	По показаниям

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

Виды ответа на ПВТ [3-7, 19-20]:

- биохимический ответ:

− нормализация АЛТ (<40 МЕ, с определением, по крайней мере, каждые 3 месяца в течение по крайней мере 1 года после лечения);

- гистологический ответ:

− снижение ИГА ≥ 2 пунктов (HAI, Ishak) без прогрессирования фиброза;

- серологический ответ:

− клиренс / сероконверсия HBsAg (потеря HBsAg / потеря HBsAg с формированием anti-HBs);

− клиренс / сероконверсия HBeAg у (потеря HBeAg / потеря HBeAg с формированием anti-HBe) у HBeAg-позитивных пациентов.

Таблица 10. Вирусологический ответ

Препараты	**Виды ВО**	**Определение**
Пегинтерферон альфа-2а	Вирусологический ответ	Концентрация HBV ДНК < 2000 МЕ/мл (оценивается на 6 месяце терапии)
	Отсутствие вирусологического	Концентрация HBV ДНК > 2000 МЕ/мл (оценивается на 6 месяце терапии)

	ответа	
	Устойчивый вирусологический ответ	Уровень HBV ДНК < 2000 МЕ/мл спустя 12 месяцев после прекращения лечения
	Полный ответ	Устойчивый вирусологический ответ после ПВТ в сочетании с клиренсом HBsAg
АН	Вирусологический ответ	Отсутствие (неопределяемый уровень) HBV ДНК по данным высокочувствительной ПЦР
	Первичное отсутствие ответа	Снижение концентрации HBV ДНК < 1 log10 МЕ/мл от первоначального через 3 месяца после начала терапии; основная причина – резистентность
	Частичный вирусологический ответ	Снижение уровня ДНК HBV > 1 log10 МЕ/мл при наличии определяемой HBV ДНК спустя по крайней мере 12 месяцев после начала терапии
	Вирусологический рецидив	Подтвержденное повышение уровня HBV ДНК > 1 log10 МЕ/мл по сравнению с наименьшим уровнем ДНК HBV, достигнутым на фоне лечения; основные причины – низкая приверженность к лечению и резистентность вируса
	Устойчивый вирусологический ответ	Сохранение уровня HBV ДНК < 2000 МЕ/мл спустя по крайней мере 12 месяцев после прекращения ПВТ
	Резистентность	Селекция мутантных штаммов HBV с заменами аминокислот в обратной транскриптазе, которые приводят к снижению чувствительности вируса к АН

Конечные точки ПВТ [3-7, 19, 20] (УД – А):

- Клиренс HBsAg (с формированием и без формирования anti-HBs) у HBeAg-позитивных и HBeAg-негативных пациентов;
- Сероконверсия HBeAg;
- Устойчивый вирусологический ответ:

− HBV DNA < 2000 МЕ/мл у HBeAg-негативных, а также исходно HBeAg-позитивных пациентов с устойчивой сероконверсией в случае терапии Пег-ИФН;

− сохраняющийся отрицательный результат HBV-ДНК при использовании чувствительной ПЦР у HBeAg-позитивных пациентов, не достигших

сероконверсии, а также у HBeAg-негативных пациентов во время длительной терапии АН.

Таблица 11. Тактика при неудаче ПВТ

Препараты	**Период**	**Показатели неэффективности**		**Тактика**
		HBeAg-позитивные пациенты	**HBeAg-негативные пациенты**	
Пегинтерферон альфа-2а	12 (24) неделя ПВТ	HBsAg > 20 000 МЕ/мл или не снижается и HBV ДНК не снижается или снижается менее чем на 2 log10 МЕ/мл	HBsAg не снижается и HBV ДНК не снижается или снижается менее чем на 2 log10 МЕ/мл	Рассмотреть вопрос об отмене Пег-ИФН (особенно при генотипе D HBV) и назначении АН
	48 неделя (окончание) ПВТ и период последующего наблюдения	Определяется HBeAg или HBV ДНК > 2000 МЕ/мл	HBV ДНК > 2000 МЕ/мл	Рассмотреть вопрос о назначении АН
АН	12 неделя ПВТ	Первичное отсутствие ответа		-Оценить приверженность к терапии и правильность приема препарата -При отсутствии нарушений режима ПВТ желательно провести генотипирование штаммов HBV для выявления возможных мутаций -Назначить АН в соответствии

			с профилем резистентности
	24 неделя ПВТ	Частичный вирусологический ответ	-Оценить приверженность к терапии и правильность приема препарата -Назначить АН в соответствии с профилем резистентности
	Любой период ПВТ	Вирусологический рецидив	-Оценить приверженность к терапии и правильность приема препарата (нарушения режима терапии особенно вероятны у пациентов, впервые получающих АН -Назначить АН в соответствии с профилем резистентности -При резистентности ко многим препаратам целесообразны генотипирование вируса и применение комбинации аналогов нуклеозидов и нуклеотидов (предпочтительно тенофовира)

АН/ Пегинтерферон альфа-2а	Любой период после ПВТ (при ограниченном по времени курсе)	Рецидив	=Возобновить прием АН

Пациенты с хронической HDV-инфекцией [5, 24]:

- У всех пациентов с ХГВ проводится скрининг на HDV (дельта)-инфекцию (определение anti-HDV) (УД – А);
- При коинфекции HBV и HDV чаще развивается острый гепатит, склонный с саморазрешению, но с более частым развитием фульминантной формы (по сравнению с моноинфекцией HBV) (УД – А);
- При суперинфекции HDV чаще (до 90%) развивается хронический гепатит D, характеризующийся быстропрогрессирующим течением, высоким риском развития ЦП и ГЦК (4 и 2,8 % в год соответственно) (УД –А);
- Активная дельта-инфекция подтверждается наличием анти-HDV IgM и HDV РНК (УД – А);
- Все пациенты с хронической коинфекцией HBV/HDV (гепатит дельта) должны рассматриваться на предмет назначения лечения против HDV;
- Все пациенты с хронической коинфекцией HBV/HDV (гепатит дельта) и компенсированным заболеванием печени, должны рассматриваться на предмет лечения «Пегинтерферон альфа-2а».

Таблица 12. Препараты используемые при HDV

Тактика	**Дозировка**	**Длительность**	**Мониторинг:**
Пегинтерферон альфа-2а	180 мкг 1 раз в неделю	Не менее 48 недель	ОАК каждые 1-2 недели. АЛТ, АСТ, билирубин, МНО каждые 4 недели. Креатинин мочевина, ТТГ каждые 12 недель. HDV RNA каждые 12-24 недели. HbsAg, HBV DNA 12-24 недели. VCTE Каждые 24- 48 недель. Пациентам со стабильным состояние 96 недель.

Пациенты с коинфекцией HCV [3-7]:

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

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

- У всех пациентов с ХГВ должен проводиться скрининг ВИЧ (anti-HIV) (УД–А) https://diseases.medelement.com/disease/вич-инфекция-у-взрослых-кп-рк-2023/17597;
- У ВИЧ-инфицированных пациентов с ХГВ повышен риск ЦП и ГЦК (УД – А);
- Всем HIV-позитивным пациентам с ХГВ показана АРВТ независимо от количества CD4 клеток (УД – А);
- Пациентам с HIV-HBV коинфекцией показаны режимы АРВТ на основе АН (УД – А).

Острый гепатит В [3-7, 30]:

- Возможны затруднения дифференцирования ОГВ от реактивации ХГВ (УД – В);
- 95% взрослых не нуждаются в ПВТ, т.к. могут выздоравливать (УД – В);
- При тяжёлом фульминантном ОГВ показаны АН (УД – А);
- Оптимальная длительность терапии АН не установлена, однако целесообразно продолжать ПВТ не менее 3 месяцев после сероконверсии HBsAg (УД – В);
- Пег-ИФН при ОГВ противопоказан (УД – А).

Профилактическое лечение при проведении иммуносупрессивной и химиотерапии [3-7, 31, 33, 34]:

- Во время иммуносупрессивной терапии (ИСТ), применяемой в лечении аутоиммунных и онкологических заболеваний, а также при проведении трансплантации костного мозга или солидных органов, имеется риск реактивации хронической HBV-инфекции (УД – А)
- Всем пациентам перед планируемой иммуносупрессивной (ИСТ) и химиотерапией необходимо провести тестирование на маркеры ВГВ (УД – А)

- В случае отрицательного результата рекомендуется вакцинация против гепатита В (УД – В)
- В случае положительных результатов на HBsAg и/или анти-HBc должны быть определены anti-HBs, уровень HBV ДНК, ФПП и стандартные инструментальные исследования (УД – А)
- Во время ИСТ и химиотерапии все HBsAg-позитивные пациенты должны получать профилактическую терапию ETV, TDF, или TAF (УД – В)
- HBsAg-негативные anti-HBc-позитивные пациенты должны получать профилактическую терапию АН в случаях высокого риска реактивации ХГ (УД – А).

Схема 1. Тактика ведения пациентов с ВГВ-инфекцией, получающих ИСТ **[3-7, 31, 33, 34]:**

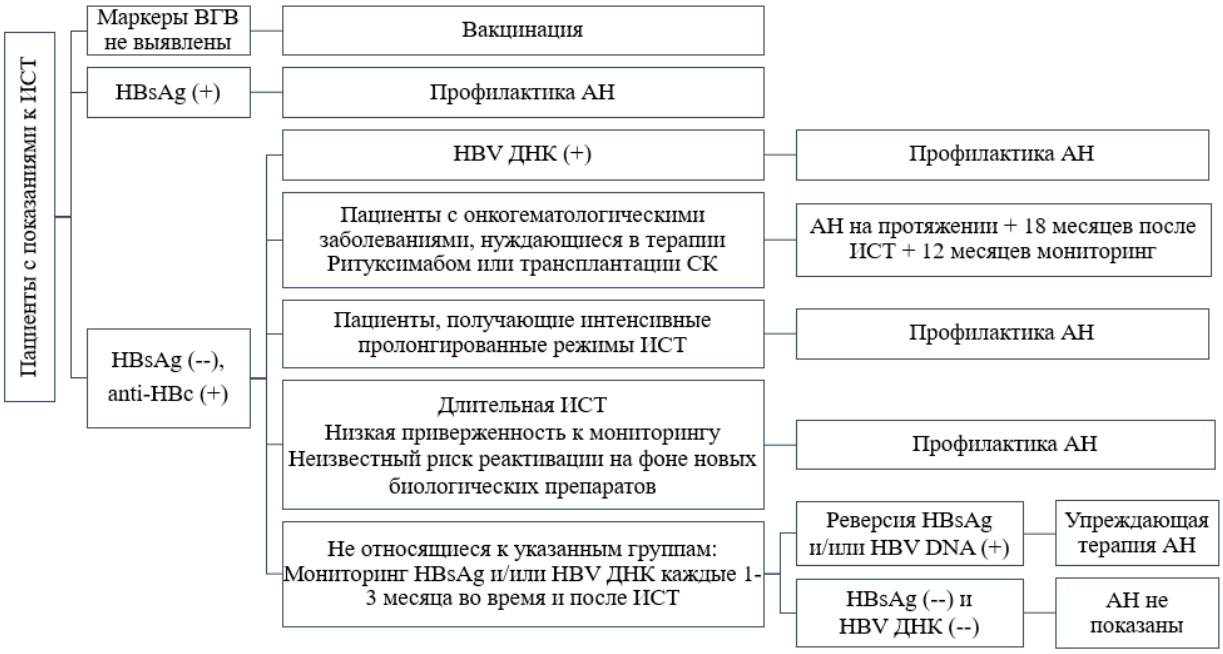


Таблица 13. Градация рисков реактивации у HBsAg (+) пациентов

Уровень риска	**Лекарственные средства (ЛС)**	**Тактика**
Высокий ≥ 10%	• Трансплантация стволовых клеток • Анти-моноклональные ЛС • ГКС от 20 мг в сутки и срок более 4 недель • Локорегиональная терапия при ГЦК • Анти-ТНФ (с высоким потенцирующим эффектом)	Назначение АН во время терапии + 12 мес. после отмены ЛС

Средний от 1% до 10%	• Системная химиотерапия • ГКС 10-20 мг в сутки • Анти-ТНФ (с меньшим потенцирующим эффектом) • Циклоспорин	Назначение АН во время терапии + 12 мес. после отмены ЛС
Низкий < 1%	• Тиопурины • Метотрексат • Короткий курс ГКС низкими дозами	Мониторинг каждые 3 месяца

Таблица 14. Градация рисков реактивации у HBsAg (–) aHBcore (+) ДНК(-) пациентов.

Уровень риска	**Лекарственные средства (ЛС)**	**Тактика**
Высокий ≥ 10%	• Трансплантация стволовых клеток • Анти-моноклональные ЛС	Назначение АН во время терапии + 12 мес. после отмены ЛС
Средний от 1% до 10%	• Системная химиотерапия • ГКС > 20 мг в сутки • Анти-ТНФ (с высоким потенцирующим эффектом)	Назначение АН во время терапии + 12 мес. после отмены ЛС / Мониторинг каждые 3 месяца
Низкий < 1%	• Тиопурины • Метотрексат • Умеренные и низкие дозы ГКС	Мониторинг каждые 3 месяца

Медицинские работники [5].

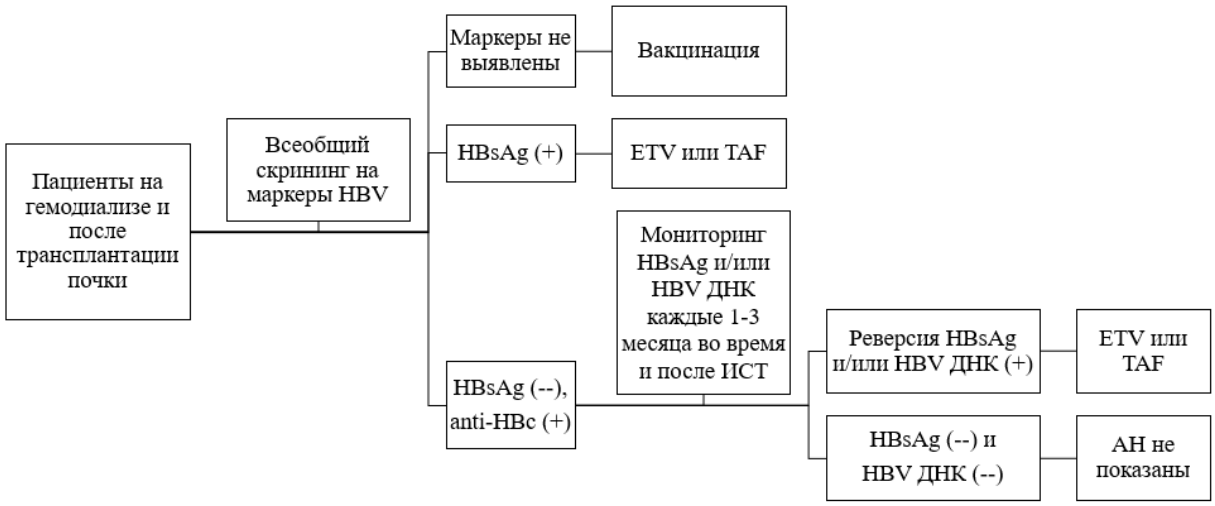
- В случае ХГВ у медицинских работников назначение ПВТ проводится по общим показаниям (УД – А).
- Сама по себе HBV-инфекция не является основанием для дисквалификации инфицированных медицинских работников (УД – А).
- Медицинским работникам с уровнем HBV ДНК >200 МЕ/мл, выполняющим инвазивные процедуры,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

Реципиенты почки и пациенты на гемодиализе [3-7]:

- Все реципиенты почки и пациенты на гемодиализе подлежат обязательному исследованию на маркеры ХГВ (УД – А).
- Серонегативным пациентам (с отрицательными результатами маркерной диагностики) требуется вакцинация против вирусного гепатита В (УД – А).

- Пациентам с хронической болезнью почек, имеющим ХГВ, терапия проводится с использованием АН (предпочтительно TAF или ETV), при этом необходима коррекция доз препаратов с учетом СКФ в соответствии с инструкцией по применению (УД – В).
- Всем HBsAg-позитивным пациентам, находящимся на гемодиализе, показана ПВТ на основе ETV или TAF (УД – В).
- Всем HBsAg-позитивным пациентам после трансплантации почки показана профилактическая ПВТ на основе ETV или TAF (УД – В).
- HBsAg-негативные anti-HBc-позитивные реципиенты почки и пациенты на гемодиализе наблюдаются на предмет реактивации ХГВ (УД – А).

Схема 2. Терапевтическая тактика у реципиентов почки и пациентов на гемодиализе с ВГВ-инфекцией [3-7]:



Планирование беременности и беременность [3-7, 35-37]:

Медицинская помощь женщинам, планирующим беременность, а также беременным с хронической ВГВ-инфекцией, основывается на следующих общих положениях (УД – А):

- Все женщины, обратившиеся в медицинские организации в связи с планированием беременности, а также при первом обращении для постановки на учет по беременности, в обязательном порядке подлежат обследованию на наличие HBsAg;
- Беременные женщины, имеющие положительный результат скрининга на HBsAg, должны быть направлены на консультацию к гастроэнтерологу или инфекционисту, практикующим лечение вирусных гепатитов;
- Оценка тяжести заболевания печени у беременных с хронической ВГВ-инфекцией соответствует таковой в общей популяции;
- Наличие хронической ВГВ-инфекции при компенсированном состоянии печени и отсутствии осложнений (гиперспленизм, варикозное расширение вен пищевода, желудка и другие признаки портальной гипертензии) не является

противопоказанием для наступления беременности, естественного родоразрешения и грудного вскармливания;

- Во время беременности следует проводить динамическое наблюдение за течением ВГВ-инфекции, включая регулярное (каждые 1-2 месяца) исследование общего анализа крови с подсчетом тромбоцитов и ФПП;
- Показания к ПВТ по поводу ХГВ у беременных, в целом, соответствуют таковым в общей популяции;
- Наличие ВГВ при беременности ассоциируется с риском вертикальной трансмиссии, особенно в случае HBeAg-позитивного статуса, вирусной нагрузки > 200 000 МЕ/мл или HBsAg >4 $\log_{10}$ МЕ/мл (риск до 10%, несмотря на активную и пассивную иммунизацию ребенка), поэтому в конце 2 триместра необходимо исследовать вирусную нагрузку (и / или уровень HBsAg) для определения показаний к ПВТ в целях противовирусной профилактики (профилактическая ПВТ) (УД – А);
- Единственным одобренным препаратом для терапии ХГВ и противовирусной профилактики при беременности является TDF, относящийся к категории В; Пег-ИФН противопоказан (категория Х), как и другие АН (категория С);
- До начала лечения следует обсудить вопросы планирования семьи, при этом женщина должна получить исчерпывающую информацию о безопасности и возможных рисках ПВТ во время беременности и кормления грудью;
- У женщин с ВГВ имеется риск реактивации гепатита в постнатальном периоде, особенно после отмены ранее назначенной ПВТ, в связи с чем таким женщинам целесообразно ежемесячное исследование функциональных проб печени как минимум на протяжении 6 месяцев после родов (УД – В);
- Ребёнку, рождённому женщиной с HBV-инфекцией, в первые 8 часов после родов должна быть проведена активная (вакцина) и пассивная (HBIg) иммунизация против вирусного гепатита В**,** в соответствии с инструкциями по применению зарегистрированных в РК препаратов (УД – А);
- Грудное вскармливание не противопоказано HBsAg-позитивным женщинам, не получающим ПВТ (УД – В). Согласно международным рекомендациям, грудное вскармливание также не противопоказано женщинам, находящимся на лечении или профилактическом курсе TDF.
- Женщины репродуктивного возраста с хронической HBV-инфекцией могут принадлежать к следующим группам (УД – А):
- Женщины, планирующие беременность;
- Беременные, не получающие ПВТ;
- Женщины с беременностью, наступившей во время ПВТ.

- Тактика у женщин с хронической ВГВ-инфекцией, планирующих беременность, заключается в следующем:

- При отсутствии показаний к противовирусной терапии пациентка подлежит динамическому наблюдению.

- В случае отсутствия активного заболевания печени и стадии менее F3 возможна отсрочка терапии до рождения ребенка.
- У женщин детородного возраста без тяжелого фиброза, планирующих беременность в ближайшее время, ПВТ целесообразно отложить до рождения ребенка.
- При наличии активного заболевания печени со стадией F3 и выше (тяжелом фиброзе и компенсированном ЦП) у женщин, которые согласны отложить запланированную беременность, возможно рассмотреть курсовое лечение Пег-ИФН, при этом следует помнить о необходимости эффективной контрацепции во время лечения. Другой опцией, особенно в случае планирования беременности в ближайшее время, показана терапия TDF, которую рекомендуется продолжать во время наступившей беременности и после нее.

- Тактика у беременных с хронической ВГВ-инфекцией, не получавших ПВТ, заключается в следующем:

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

- Тактика у женщин с беременностью, наступившей во время ПВТ по поводу ХГВ:

- В случаях, когда пациентка во время беременности продолжает принимать назначенные ранее противовирусные препараты, показания к терапии ВГВ-инфекции должны быть тщательно пересмотрены.
- В случае отсутствия тяжелого фиброза или цирроза и вирусной нагрузки HBV ДНК менее 200 000 МЕ/мл строгих показаний для продолжения противовирусной терапии нет и пациентка подлежит динамическому наблюдению.
- У беременных, принимающих TDF по поводу активного заболевания печени, тяжелого фиброза (F3) или ЦП, данная терапия должна быть продолжена во время беременности и по общим показаниям - после родов.
- В случае применения по поводу активного заболевания печени, тяжелого фиброза (F3) или ЦП ранее назначенных противовирусных препаратов, противопоказанных при беременности, пациентку следует проинформировать о

возможных рисках влияния данных препаратов на плод; в дальнейшем при сохранении беременности их следует заменить на TDF; по общим показаниям терапию продолжают после родов.

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

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

Внепеченочные проявления [5, 10]:

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

Таблица 15. Перечень основных лекарственных средств на амбулаторном уровне [5, 6, 9].

№	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Кратность применения	Длительность применения	УД
1	Тенофовир дизопроксил (TDF)	300мг внутрь	1 раз в сутки	Длительно	А
2	Энтекавир (ETV)	0.5мг, 1мг внутрь	1 раз в сутки	Длительно	А
3	Тенофовир алафенамид (TAF)	25 мг внутрь	1 раз в сутки	Длительно	А

4	Пегинтерферон альфа-2а	180 мкг / 0,5 мл Подкожно	1 раз в 7 дней	Не менее 48 недель	А

Таблица 16. Перечень дополнительных лекарственных средств на амбулаторном уровне

№	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Кратность применения	Длительность применения	УД
1	Урсодезоксихолевая кислота	250мг, 300 мг, 450 мг, 500 мг внутрь	1-3 раза в сутки	По показаниям	В

3.3 Хирургическое вмешательство: нет.

3.4 Дальнейшее ведение [3-7, 9].

Динамическое наблюдение за пациентами с хронической ВГВ-инфекцией и ХГВ представлено в Таблице 17.

Таблица 17. Динамическое наблюдение за пациентами с ХГВ [5, 9].

Минимальный перечень исследований	Стадия заболевания	
	F0-F3	F4/ЦП
Общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов	1 раз в 12 месяцев	1 раз в 6 месяцев
Функциональные пробы печени (АЛТ, АСТ, билирубин, креатинин, альбумин, МНО)	1 раз в 12 месяцев	1 раз в 3 месяца
АФП	1 раз в 12 месяцев	1 раз в 3 месяца
УЗИ органов брюшной полости	1 раз в 12 месяцев	1 раз в 6 месяцев
ПЦР: HBV ДНК	1 раз в 12 месяцев	1 раз в 12 месяцев
anti-HDV	Минимум 1 раз в течение заболевания	

VCTE	Ежегодно	-
ЭГДС	-	При отсутствии ВРВ пищевода, желудка при исходном исследовании – каждые 1-2 года (обязательно при показателях VCTE > 20 кПа и одновременном снижении количества тромбоцитов менее 150 000/мкл), альтернатива фактор Виллебранда, при наличии варикозно расширенных вен пищевода, желудка – 1 раз в 6-12 месяцев.
Другие исследования	-	Исследования, проводимые при ЦП по показаниям

Профилактические мероприятия [3-7, 35, 37]:

- обязательная вакцинация против гепатита В всем новорожденным и декретированным группам (УД – А);
- ранняя вакцинация новорожденных от HBsAg-позитивных матерей вакциной против гепатита В и иммуноглобулином человека против гепатита В (HBIG) в соответствии с инструкциями зарегистрированных в РК препаратов (УД – А);
- использование барьерных контрацептивов (презервативов) при контактах HBsAg-позитивных лиц с сексуальными партнерами, не имеющими HBV-инфекции, постинфекционного либо поствакцинального иммунитета (УД – А);
- вакцинация сексуальных партнеров и членов семьи при отсутствии у них HBV-инфекции, постинфекционного либо поствакцинального иммунитета; вакцинация против гепатита В является безопасной и эффективной, в том числе, во время беременности [3] (УД – В);
- использование индивидуальных средства гигиены (зубные щетки, бритвы и т.д.) (УД – В);
- вакцинация пациентов, находящихся на гемодиализе лиц других групп риска, против гепатита В с последующим контролем (УД – А).

4 ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

4.1 Показания для плановой госпитализации:

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

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

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

5 ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ

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

5.1 Немедикаментозное лечение: смотреть Амбулаторный уровень.

5.2 Медикаментозное лечение: смотреть Амбулаторный уровень.

Перечень основных лекарственных средств: смотреть Амбулаторный уровень (таблица 15).

Перечень дополнительных лекарственных средств: представлен в таблице 18.

Таблица 18. Перечень дополнительных лекарственных средств на стационарном уровне.

№	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Кратность применения	Длительность применения	УД
1	Урсодезоксихолевая кислота	250мг, 300 мг, 450 мг, 500 мг внутрь	1-3 раза в сутки	По показаниям	В
2	Вакцина против гепатита В, антиген очищенный	10 мкг 0,5 мл/доза и 20 мкг 1,0 мл/доза в/м	1,3,6 месяц	-	А
3	Иммуноглобулин против гепатита В	200 МЕ/0,4 мл в/м	Однократно	По показаниям	А

5.3 Хирургическое вмешательство.

Хирургическое лечение может потребоваться пациентам с ВГВ-ассоциированным ЦП, терминальным заболеванием печени, ГЦК, и включает эндоскопические и другие малоинвазивные манипуляции при осложнениях ЦП

и ГЦК, а также трансплантацию печени при наличии показаний согласно соответствующим протоколам диагностики и лечения.

5.4 Дальнейшее ведение: смотреть Амбулаторный уровень (таблица 18).

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

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

7 ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА.

7.1 Список разработчиков протокола:

1) Калиаскарова Кульпаш Сагындыковна – доктор медицинских наук, профессор ТОО «Национальный научный онкологический центр», главный внештатный гастроэнтеролог/гепатолог Министерства здравоохранения Республики Казахстан.
2) Есмембетов Кахарман Избасарович – кандидат медицинских наук, вице-президент ассоциации гепатологов Казахстана «GHTG», профессор ТОО «Национальный научный онкологический центр», заведующий отделения гастроэнтерологии клиники внутренних болезней, гастроэнтерологии и интервенционной эндоскопии, Marienhospital Aachen, г.Ахен, Германия.
3) Жанасбаева Маржан Сиязбековна – гастроэнтеролог/гепатолог ТОО «Национальный научный онкологический центр».
4) Биджиев Алан Салихович – гастроэнтеролог/гепатолог ТОО «Национальный научный онкологический центр».
5) Кыздарбеков Аскар Мырзахметович – руководитель гепатологического центра ГКП на ПХВ «Жамбылская областная инфекционная больница» Управление здравоохранения Жамбылской области.
6) Лозинская Ирина Анатольевна – руководитель гепатологического центра ГКП на ПХВ «Областная клиническая больница» Управление здравоохранения Карагандинской области.
7) Отунбаева Жамал Исаковна – кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней НАО Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова».
8) Атыгаева Сауле Кабиевна – кандидат медицинских наук, ГКП на ПХВ «Городской инфекционный центр» Управление общественного здравоохранения города Астаны, инфекционист, заместитель директора по лечебной работе.
9) Шамсивалиева Кунсулу Аманжоловна – магистр медицины, руководитель гепатологического центра Управление общественного здравоохранения города Астаны.

10) Курмангазин Мейрамбек Сагнаевич – руководитель гепатологического центра Управление здравоохранения Актюбинкой области, кандидат медицинских наук, доцент, руководитель кафедры инфекционных и болезней и детских инфекций НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова».
11) Касымова Татьяна Валерьевна – руководитель гепатологического центра Управление общественного здоровья Туркестанской области.
12) Сапаргалиева Назигуль Молдашевна – руководитель гепатологического центра, главный внештатный инфекционист Управление здравоохранения Восточно-Казахстанской области.
13) Рсалиева Жанар Махсутовна – кандидат медицинских наук, руководитель городского гепатологического центра Управление здравоохранения города Шымкент, заведующая отделением гастроэнтерологии, нефрологии и гематологии ГКП на ПХВ «Городская больница №2», главный внештатный гепатолог Управление здравоохранения города Шымкент.
14) Конысбекова Алия Анапьяровна – PhD, главный внештатный гепатолог Управление общественного здравоохранения города Астаны.
15) Сатликова Наталья Владимировна – врач гастроэнтеролог/гепатолог Корпоративного фонда «University Medical Center», ответственный секретарь ассоциации гепатологов Казахстана «GHTG», г. Астана.
16) Аубакирова Алма Серкпаевна – главный специалист ЦКСРОС ТОО «Национальный научный онкологический центр».
17) Худайбергенова Махира Сейдуалиевна – магистр медицины, врач клинический фармаколог ТОО «Центр гематологии».

7.2 Рецензенты:
1) Садирова Шахло Собировна – доктор медицинских наук, Директор CDA Foundation в Средней Азии, Ташкент, Узбекистан.
2) Кошерова Бахыт Нургалиевна – доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный взрослый инфекционист Министерства здравоохранения Республики Казахстан, Председатель Правления-Ректор НАО «Карагандинский медицинский университет».
3) Бектаева Роза Рахимовна – доктор медицинских наук, профессор НАО «Медицинский университет Астана», Президент Ассоциации гастроэнтерологов Казахстана.

7.3 Используемая литература:
1) Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H, editors. Hepatology: A Clinical Textbook. 2018.
2) Pyrsopoulos NT. Hepatitis B Clinical Presentation. Medscape. Updated Aug 01, 2018. Available from: https://emedicine.medscape.com/article/177632-clinical.
3) World Health Organization. Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection: executive summary. Infect Dis Immun. 2024 Jul;4(3):103–105. https://doi.org/10.1097/ID9.0000000000000128.

4) Feld JJ, Janssen HLA, Abbas Z, Elewaut A, Ferenci P, Isakov V, et al. World Gastroenterology Organisation global guideline: Hepatitis B. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50(9):691-703. Available from: https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000647.
5) EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2025;83(2):502-583. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2025.03.018.
6) Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560-1599. Available from: https://doi.org/10.1002/hep.29800.
7) Tang LSY, Covert E, Wilson E, Kottilil S. Chronic hepatitis B infection: a review. *JAMA*. 2018;319(17):1802-1813. Available from: https://doi.org/10.1001/jama.2018.3795.
8) Sangro B, European Association for the Study of the Liver, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2024;82(2):315-374. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.08.028.
9) You H, Wang F, Li T, Xu X, Sun Y, Nan Y, et al. Guidelines for the Prevention and Treatment of Chronic Hepatitis B (version 2022). *J Clin Transl Hepatol*. 2023;11(6):1101-1150. doi: 10.14218/JCTH.2023.00320.
10) Mazzaro C, Adinolfi LE, Pozzato G, Nevola R, Zanier A, Serraino D, et al. Extrahepatic Manifestations of Chronic HBV Infection and the Role of Antiviral Therapy. *J Clin Med.* 2022 Oct 23;11(21):6247. doi: 10.3390/jcm11216247.
11) European Association for the Study of the Liver; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Higado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol*. 2015 Jul;63(1):237–264. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.04.006.
12) WHO Guidelines on hepatitis B and C testing. Feb 2017: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254621/9789241549981-eng.pdf?sequence=1.
13) Amini A, Varsaneux O, Kelly H, Tang W, Chen W, et al. Diagnostic accuracy of tests to detect hepatitis B surface antigen: a systematic review of the literature and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2017 Nov 1;17(Suppl 1):698. Available from: https://doi.org/10.1186/s12879-017-2764-0.
14) Lim JK, Flamm SL, Singh S, Falck-Ytter Y. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Role of Elastography in the Evaluation of Liver Fibrosis. *Gastroenterology*. 2017 May;152(6):1536–1543. Available from: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.03.003.
15) Facciorusso A, Garcia Perdomo HA, Muscatiello N, Buccino RV, Wong VW, Singh S. Systematic review with meta-analysis: change in liver stiffness during anti-viral therapy in patients with hepatitis B. *Dig Liver Dis*. 2018 Aug;50(8):787–794. from: https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.03.004.
16) Ridola L, Del Cioppo S. Advancing hepatic recompensation: Baveno VII criteria and therapeutic innovations in liver cirrhosis management. *World J Gastroenterol*.

2024 Jun 21;30(23):2954–2958. Available from: https://doi.org/10.3748/wjg.v30.i23.2954.
17) Moctezuma Velázquez C, Abraldes JG. Non-invasive diagnosis of esophageal varices after Baveno VI. Turk J Gastroenterol. 2017 May;28(3):159–165. doi: 10.5152/tjg.2017.16744.
18) Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(1):18-35. doi:10.1038/ajg.2016.517.
19) Allweiss L, Dandri M. The role of cccDNA in HBV maintenance. *Viruses*. 2017 Jun;9(6):156. Available from: https://doi.org/10.3390/v9060156.
20) Xing T, Xu H, Cao L, Ye M. HBeAg seroconversion in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients receiving long-term nucleos(t)ide analog treatment: a systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2017 Jan 20;12(1):e0169444. Available from: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169444.
21) Kennedy OJ, Roderick P, Buchanan R, Fallowfield JA, et al. Coffee, including caffeinated and decaffeinated coffee, and the risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and dose-response meta-analysis. *BMJ Open*. 2017 May 9;7(5):e013739. Available from: https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013739 .
22) Yurdaydın C, Tabak F. Diagnosis, management and treatment of hepatitis delta virus infection: Turkey 2017 Clinical Practice Guidelines. *Turk J Gastroenterol*. 2017;28(Suppl 2):S84–S89. Available from: https://doi.org/10.5152/tjg.2017.17035.
23) Lutterkort GL, Wranke A, Hengst J, Yurdaydin C, et al. Viral dominance patterns in chronic hepatitis delta determine early response to interferon alpha therapy. *J Viral Hepat*. 2018 Nov;25(11):1384–1394.. Available from: https://doi.org/10.1111/jvh.12971.
24) ***EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus.*** *Brunetto, Maurizia Rossana et al. Journal of Hepatology, Volume 79, Issue 2, 433 – 460* DOI: 10.1016/j.jhep.2023.05.001.
25) Jiang XW, Ye JZ, Li YT, Li LJ. Hepatitis B reactivation in patients receiving direct-acting antiviral therapy or interferon-based therapy for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2018 Jul 28;24(28):3181–3191. Available from: https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i28.3181.
26) APASL Clinical Practice Guideline on the Management of Hepatitis B: A 2015 Update. *Hepatol Int*. 2015;9(4):549–563. Available from: https://doi.org/10.1007/s12072-015-9675-4.
27) Song A, Wang X, Lu J, Jin Y, Ma L, Hu Z, et al. Durability of hepatitis B surface antigen seroclearance and subsequent risk for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2021;28(4):601–612. https://doi.org/10.1111/jvh.13471.
28) Campbell C, Wang T, McNaughton AL, Barnes E, Matthews PC. Risk factors for the development of hepatocellular carcinoma (HCC) in chronic hepatitis B virus (HBV) infection: a systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2021;28(3):493–507. https://doi.org/10.1111/jvh.13452.
29) Siemieniuk RA, Foroutan F, Mirza R, Mah Ming J, et al. Antiretroviral therapy for pregnant women living with HIV or hepatitis B: a systematic review and meta-

analysis. *BMJ Open*. 2017 Sep 11;7(9):e019022. Available from: https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019022.
30) Wu J, Yin F, Zhou X. Efficacy of nucleoside analogues for hepatitis B virus-related liver failure: a network meta-analysis. *Acta Pharm*. 2018 Mar 1;68(1):19–30. Available from: https://doi.org/10.2478/acph-2018-0003.
31) Loomba R, Liang TJ. Hepatitis B reactivation associated with immune suppressive and biological modifier therapies: current concepts, management strategies, and future directions. *Gastroenterology*. 2017 May;152(6):1297–1309. Available from: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.01.021.
32) Kumar, M., Abbas, Z., Azami, M., Belopolskaya, M., Dokmeci, A. K., Ghazinyan, H., Jia, J., Jindal, A., Lee, H. C., Lei, W., Lim, S. G., Liu, C. J., Li, Q., al Mahtab, M., Muljono, D. H., Niriella, M. A., Omata, M., Payawal, D. A., Sarin, S. K., .Zhou, Y. H. (2022). Asian Pacific association for the study of liver (APASL) guidelines: hepatitis B virus in pregnancy. Hepatology International, 16(2), 211–253. https://doi.org/10.1007/s12072-021-10285-5.
33) Su YC, Lin PC, Yu HC, Wu CC. Antiviral prophylaxis during chemotherapy or immunosuppressive drug therapy to prevent HBV reactivation in patients with resolved HBV infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018 Sep;74(9):1111–1119. Available from: https://doi.org/10.1007/s00228-018-2475-4.
34) Wu YT, Li X, Liu ZL, Xu Z, Dai W, Zhang K, et al. Hepatitis B virus reactivation and antiviral prophylaxis during lung cancer chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017 Jun 22;12(6):e0179680. doi: 10.1371/journal.pone.0179680.
35) Eke AC, Eleje GU, Eke UA, Xia Y, Liu J. Hepatitis B immunoglobulin during pregnancy for prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Feb 11;(2):CD008545. doi: 10.1002/14651858.CD008545.pub2.
36) Hyun MH, Lee YS, Kim JH, Je JH, Yoo YJ, Yeon JE, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy and safety of tenofovir to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Jun;45(12):1493–1505. doi: 10.1111/apt.14068.
37) Whitford K, Liu B, Micallef J, Yin JK, Macartney K, Van Damme P, Kaldor JM. Long-term impact of infant immunization on hepatitis B prevalence: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ*. 2018 Jul 1;96(7):484–497. doi: 10.2471/BLT.17.205153.
38) Neuberger J, Patel J, Caldwell H, Davies S, Hebditch V, Hollywood C, Hubscher S, Karkhanis S, Lester W, Roslund N, West R, Wyatt JI, Heydtmann M. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice from the British Society of Gastroenterology, the Royal College of Radiologists and the Royal College of Pathology. *Gut*. 2020;69(8):1382-1403. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321299.