

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԱՌՈՂՋԱՊԱՀՈՒԹՅԱՆ ՆԱԽԱՐԱՐ
ՀՐԱՄԱՆ

« 26 » փետրվար 2018 թ № 499 - Ա

**ՔՐՈՆԻԿ Բ ՀԵՊԱՏԻՏՈՎ ՊԱՅԻԵՆՏՆԵՐԻ ՎԱՐՄԱՆ
ՈՒՂԵՑՈՒՅՑԸ ՀԱՍՏԱՏԵԼՈՒ ՄԱՍԻՆ**

Հիմք ընդունելով «Բնակչության բժշկական օգնության և սպասարկման մասին» Հայաստանի Հանրապետության օրենքի 19.3 հոդվածի 1-ին մասի 10-րդ կետը, Հայաստանի Հանրապետության կառավարության 2002 թվականի օգոստոսի 15-ի N 1300-Ն որոշման 12-րդ կետի «դ» ենթակետը,

ՀՐԱՄԱՅՈՒՄ ԵՄ՝

1. Հաստատել «Քրոնիկ Բ հեպատիտով պացիենտների վարման ուղեցույցը»-ը՝ համաձայն Հավելվածի:

2. Հայաստանի Հանրապետության առողջապահության նախարարի խորհրդական Արմեն Փարսադանյանին՝ սույն հրամանը հաստատումից հետո սեղմ ժամկետում ապահովել ուղեցույցի մուտքագրումը միասնական էլեկտրոնային առողջապահության համակարգ:

3. Հայաստանի Հանրապետության առողջապահության նախարարության աշխատակազմի Հասարակայնության հետ կապերի բաժնի պետ Լ. Բաբախանյանին՝

Ապահովել սույն հրամանի տեղադրումը Հայաստանի Հանրապետության առողջապահության նախարարության պաշտոնական կայքում:

4. Հայաստանի Հանրապետության բժշկական կազմակերպությունների տնօրեններին՝ սույն հրամանով հաստատված ուղեցույցը ընդունել ի գիտություն:

5. Սույն հրամանի կատարման հսկողությունը հանձնարարել Հայաստանի Հանրապետության առողջապահության նախարարի տեղակալ Ս. Խաչատրյանին:

Լ. ԱԼԹՈՒՅՑԱՆ

ՔՐՈՆԻԿ Բ ՀԵՊԱՏԻՏՈՎ ՊԱՑԻԵՆՏԵՐԻ ՎԱՐՄԱՆ ՈՒՂԵՑՈՒՅՑ

Ամփոփում

Նպատակ

Ուղեցույցը տրամադրում է քրոնիկ "B" հեպատիտի արդի միջազգային գիտաբժշկական տեղեկատվության վրա հիմնված բուժական և կազմակերպչական գործառույթների համալիր: Փաստաթղթի նպատակն է բարելավել քրոնիկ "B" հեպատիտով պացիենտների բուժման արդյունքները:

Մեթոդաբանություն

Սույն ուղեցույցը մշակվել է Հայաստանի յարդաբանների հայկական ասոցիացիայի անդամների կողմից: Փաստաթղթի հիմքն են հանդիսացել Լյարդի հիվանդությունների ուսումնասիրման եվրոպական ասոցիացիայի (European Association for the Study of the Liver, EASL) 2009թ. սկզբին հրատարակված ուղեցույցը: Տեղեկատվության որակը գնահատելիս և ցուցումների ուժը որոշելիս սկզբնաղբյուր հանդիսացող փաստաթղթում հիմք է ընդունվել Յուցումների ուսումնասիրման, ստեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգը (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation – GRADE): Տեղայնացման/ադապտացիայի աշխատանքները կատարվել են ADAPTE մեթոդաբանության հիման վրա: Պատասխանատու համակարգողը և աշխատանքային խմբի անդամները հայտարարագրել են իրենց շահերի բախման վերաբերյալ տեղեկատվությունը: Ուղեցույցի բոլոր դրույթները քննարկվել և հավանության են արժանացել Հայաստանի յարդաբանների ասոցիացիայի կողմից:

Ուղեցույցը նախատեսված է յարդաբանների, վարակաբանների, մանրէաբանների, գաստրոէնտերոլոգների, ինչպես նաև առողջապահության կազմակերպիչների համար: Փաստաթուղթը ենթակա է պարբերական թարմացումների և/կամ խմբագրման յուրաքանչյուր տարին մեկ կամ ավելի հաճախակի՝ կախված տվյալ ոլորտում նոր գիտագործնական տեղեկատվության ի հայտ գալուց:

Արդյունքներ

Հիմնվելով վերոնշյալ ապացուցողական մեթոդաբանության վրա Ուղեցույցում լուսաբանվել են քրոնիկ “B” հեպատիտի սահմանումը, համաճարակաբանության, ռիսկի գործոնների, ախտորոշման, կլինիկական պատկերի, մոնիթորինգի, բուժական միջամտությունների և ելքերի հիմնահարցերը: Առաջարկվել են ներդրման տրաբերակները և առողջիտի ցուցանիշները:

Հետևողություններ

Միջազգային փորձագետների մեծաքանակ խումբ եկել է համաձայնության քրոնիկ “B” հեպատիտով պացիենտների վարման կարևոր սկզբունքների վերաբերյալ: Չնայած այն փաստին, որ շատ խորհուրդներ ունեն թույլ ապացուցողական ուժ, այնուամենայնիվ, այս մեթոդաբանությամբ մշակված տեղեկատվությունը՝ դա քրոնիկ “B” հեպատիտով հատուկ խմբերի, ինչպես նաև բարձր մահացության ռիսկով յարդի ծանր ախտահարմամբ պացիենտների բուժման արդյունքների բարելավման հիմքն է:

Բանալի բառեր

Ապացուցողական բժշկություն, Ցուցումների ուսումնասիրման, սկեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգ, ուղեցույցեր, ախտորոշում, համաճարակասանություն քրոնիկ “B” հեպատիտ, վիրուսաբանական պարասիան, ցիռոզարդարդային դոսուրում:

Շահերի բախման հայտարարագիր և ֆինանսավորման աղբյուրներ

Պատասխանատու համակարգողի և աշխատանքային խմբի անդամների հայտարարագրերը կցվում են: Սույն փաստաթղթի մշակման աշխատանքները ֆինանսավորվել են <<ԱՆ կողմից: Ֆինանսավորող կառույցը չի ունեցել և ոչ մի ազդեցություն սույն ուղեցույցի մշակման որևէ փուլի վրա:

Ուղեցույցը չի կարող փոխարինել բժշկի որոշումները ընդունելու հմտություններին անհատ պացիենտի վարման դեպքում և տվյալ կլինիկական իրավիճակի պայմաններում: Խորհուրդների մեծամասնությունը կիրառելի է ինչպես առաջնային բուժօգնության օղակ դիմած անձանց, այնպես էլ ինֆեկցիոն կլինիկական հիվանդանոցներում և ոչ ԻԹԲ-ում հոսպիտալացված պացիենտների համար:

Բովանդակություն

Նախաբան

Տեղակատվության որոնման և գնահատման մեթոդաբանություն

Սահմանումներ

Համաճարակաբանություն

Քրոնիկ “B” հեպատիտ բնական ընթացքը

Կլինիկական հանձնարարականներ

1.Բուժման նպատակը

Բուժման արդյունավետ չափանիշներ

2..Իմունային տոլերանտության փուլում պացիենտներ

3.Ակտիվ քրոնիկ “B” հեպատիտով պացիենտներ

3.1.Բուժման ժամանակակից սխեմաների արդյունավետությունը

3.2.Բուժման պատասխանի պրեդիկտորները

3.3.ԻֆՆ ՊԵԳ-իֆՆ հիման վրա բուժումը

3.4.Նուկլեոզիդների / նուկլեոտիդների համանմաններով բուժում

4. Թերապևտիկ ռազմավարություններ ինչպես բուժել
- 4.1.ՆԱ երկարատև բուժում
- 4.2.Բուժման անհաջողություն
- 4.3.ՆԱ սահմանափակ ժամկետով բուժում
5. Լյարդի ծանր ախտահարմամբ պացիենտների բուժում
- 6.Հեպատիտ “B” կրկնության կանխումը լյարդի փոխառատվաստումից հետո
- 7.Հատուկ խմբերի պացիենտների բուժում
- 7.1.ՄԻԱՎ-համավարակով (կոինֆեկցիայով) պացիանտներ
- 7.2.HDV- համավարակով պացիենտներ
- 7.3.HCV- համավարակով պացիենտներ
- 7.4.Սուր հեպատիտ
- 7.5.Երեխաների թերապիա
- 7.6.Բուժշխատողներ
- 7.7.Հղիություն
- 7.8. Քիմիա կամ իմունոսուպրեսիվ թերապիայի նշանակումից առաջ անցկացվող պրեվենտիվ (նախազգուշական թերապիան)
- 7.9.Երիկամի ռեցիպիենտներ և հեմոդիալիզի պացիենտների բուժում
- 8.Արտայարդային դրսևորումներ
- 9.Չլորձված պրոբլեմներ և հետագա խնդիրներ
- ՈՒղեցույցի ներդրման հնարավորություններ և առողջիւնի ցուցանիշներ
Գրականության ցանկ
Ապացուցողական հիմքի և խորհրդատվության աստիճանները (ադատապտաված CRADe համակարգից):

Հապավումներ

HBV հեպատիտ “B” վիրուս

ՔՀԲ’ քրոնիկ հեպատիտ B

ՀՑԿ’ հեպատոցելյույար կարցինոմա

ՄԻԱՎ՝ մարդու իմունային անբավարառության վիրուս
ՊԲՎՓ՝ պատահական բաշխմամբ վերահսկվող փորձարկումներ
ՊԷԳ-ԻՆՖ՝ պեգիլացված ինտերֆերոն
ՆԱ՝ նուկլեոզիդային/ նուկլեոտիդային անալոգներ (համանմաններ)

Նախաբան

Ե հեպատիտի վիրուսով առաջացած վարակի բնական ընթացքի և նրա բուժման հնարավորությունների վերաբերյալ մեր գիտելիքները մշտապես համալրվում են:

2008թ. նախապատրաստած յարդի հիվանդությունների ուսումնասիրման Եվրոպական ասոցիացիայի (EASL) 2009թ. կինհիկական ուղեցույցերի հրապարակումից հետո հայտնվել են նոր տվյալներ [1]: Սույն հրապարակման նպատակն է ներկայացնել նորացված հանձնարարականներ քրոնիկ ՀԲՎ-վարակով պացիենտների բուժման մոտեցումների օպտիմալացման ուղղությամբ:

Կանխարգելման և պատվաստման հարցերը սույն հանձնարարականներում չեն քննարկվում Բացի այդ, չնայած ձեռք բերված առաջընթացի, որոշ խնդիրներ դեռևս լուծված չեն, այդ իսկ պատճառով բժիշկները, պացիենտները և առողջապահական մարմինների աշխատակիցները պետք է հիմնվեն միայն վերջին տվյալների վրա:

2017թ. Լյարդի հիվանդությունների ուսումնասիրման Եվրոպական ասոցիացիայի կողմից (European Association for the study of the Liver-EASL) հրապարակվել է (EASL Journal of hepatology) Հեպատիտ Բ-ի վիրուսով վարակի վարման կինհիկական ուղեցույց (EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection):

Այս ուղեցույցի տեղայնացման աշխատանքները ընթացքի մեջ են և կավարտվեն մինչև տարեվերջ:

Խնդրի այժմյան վիճակը

Համաճարակաբանությունը և տնտեսական կորուստները

Տարած կամ ընթացիկ HBV վարակի շճաբանական ցուցանիշները որոշվում են երկրագնդի ողջ բնակչության շուրջ 1/3-ի մոտ, ընդ որում 350-400 մլն. մարդ համարվում են HBV մակերեսային անտիգենի (HBsAg) կրողներ: Քրոնիկական HBV վարակի դրսևորումների սպեկտրն ու նրա բնական ընթացքի տարբերակները միանգամայն բազմատեսակ են. անսիմպտոմ կրելիությունից մինչև պրոգրեսիվող քրոնիկ Բ հեպատիտ (ՔՀԲ), ինչը կարող է բերել յարդի ցիռոզի և հեպատոցելյոզար կարցինոմայի (ՀՑԿ) [2-4]:

Տարեկան HBV-ի հետ կապված յարդի տերմինալ ախտահարումից կամ ՀՑԿ-ից 0.5-1 մլն. մարդ է մահանում, յարդի փոխատվաստման 5-10% կատարվում է HBV վարակի ելքերի հետ կապված [5-8]: Կոնստիտուցիոնալ գործոնները, վիրուսային ազդակի հատկությունները, հեպատիտ C-ի (HCV), հեպատիտ D-ի կամ Մարդու իմունոդեֆիցիտի (ՄԻԱՎ) վիրուսներով կոինֆեկցվածությունը, ինչպես նաև այլ ուղեկցող գործոններ, ինչպիսիք են ալկոհոլի չարաշահումն ու ճարպակալումը կարող են ազդել ինչպես հիվանդության բնական ընթացքի, այնպես էլ հակավիրուսային բուժման արդյունավետության վրա [2-8]: Տարբերում են ՔՀԲ-ի երկու տարբերակ կապված հեպատիտ B-ի վիրուսի և անտիգենի հետ. HBeAg – դրական և HBeAg – բացասական: Վերջին 10-ամյակի ընթացքում նկատվում է HBeAg բացասական պացիենտների թվի աճ, որն առաջացել է HBV-վարակված պրոպույացիայի ծերացման և HBV-ի սպեցիֆիկ գենոտիպերի գերակշռման արդյունքում: Դա բերել է հիվանդության տվյալ ծևի գերակայմանը աշխարհի տարբեր ռեգիոններում այդ թվում և Եվրոպայում [4, 9, 10]: Իիվանդության պրոգրեսիվումը և մահվան ելքերը ՔՀԲ-ի ժամանակ կապված է վիրուսի պահպանվող ռեալիկացիայի հետ ինչը կարող է բերել ցիռոզի և ՀՑԿ-ի: Երկարաժամկետ հետազոտություններով ապացուցված է, որ ցիռոզի զարգացման կումուլյատիվ հաճախականությունը ՔՀԲ ախտորոշումը հաստատելուց հետո 5 տարվա ընթացքում կազմում է 8-20%: Կոմպենսացված ցիռոզով պացիենտների 5-ամյա կումուլյատիվ հաճախականությունը յարդային անբավարարության բուժման բացակայության պայմաններում հասնում է 20% [2-4, 11-13]: Բուժում չստացած դեկոմպենսացված ցիռոզով պացիենտներիի մոտ

պրոգնոզը անբավարար է. 5 տարվա ապրելիությունը կազմում է 14-35% [2-4, 12]: Ամբողջ աշխարհում վերջին ժամանակներս աճել է ՀՅԿ-ով հիվանդացությունը, հիմնականում պերսիստվող HBV և/կամ HCV վարակի հաշվին: Այսօր ՀՅԿ-ն իր տարածվածությամբ գրաղեցնում է 5րդ տեղը և բոլոր ուռուցքային հիվանդությունների ողջ կառուցում կազմում է 5 %: ՔՀԲ-ով պացիենտների մոտ ՀՅԿ-ով հիվանդացությունը բարձր է և կազում է 2-5 % ձևավորված ցիոզով պացիենտների խմբում [13]: Սակայն հիվանդացության ցուցանիշները, ըստ Երևանի տատանվում են՝ կախված տարածաշրջանից և յարդի ախտահարման փուլից, ինչպես նաև շրջակա միջավայրի կանցեռոգենների ազդեցությունից, ինչպիսին է աֆլատոքսինը: Ներկայումս բնակչության միգրացիայի հետ կապված դիտվում է HBV վարակի տարածվածության և հիվանդացության ցուցանիշների փոփոխություններ, ինչպես Եվրոպական Երկրներում, այնպես էլ ամբողջ աշխարհում: Հիվանդության առաջացրած վնասների կանխման համար անհրաժեշտ է ներգրավել առողջապահության համակարգի զգալի ռեսուրսներ աշխարհի բոլոր Երկրներում:

Տեղեկատվության որոնման և գնահատման մեթոդաբանություն

Սույն ուղեցույցը մշակվել է Հայաստանի յարդաբանների հայկական ասոցիացիայի անդամների կողմից: Փաստաթղթի հիմքն է հանդիսացել Լյարդի հիվանդնությունների ուսումնասիրման Եվրոպական ասոցիացիայի (European Association for the Study of the Liver, EASL) 2009թ. սկզբին հրատարակված ուղեցույցը: Գրականական աղբյուրները ընտրվել են բանալի բառերի օգնությամբ իրականացված համակարգային որոնման հիման վրա, որոնման ժամանակահատվածը՝ 2008-2017 թթ: Փաստաթղթերի նկատմամբ կիրառվել են հետևյալ տեսակավորման ցուցանիշները՝ ուղեցույցերի ապացուցողականության բնույթ (համակարգված ամփոփ տեսություն և ցանկացած խորհրդի վերաբերյալ հստակ հղումների առկայություն), ազգային կամ համաշխարհային ամփոփումների կարգավիճակ, անգլերեն լեզու: Տեղեկատվության որակը գնահատելիս և

ցուցումների ուժը որոշելիս հիմք է ընդունվել Ցուցումների ուսումնասիրման, ստեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգը (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation-GRADE): Մանրամասները տես Աղյուսակ 1-ում:

Տեղայնացման/ադապտացիայի աշխատանքները կատարվել են ADAPTE մեթոդաբանության հիման վրա: Բոլոր դասակարգում ունեցող խորհուրդները տեքստում նշագրված են: Փաստաթուղթը ենթակա է պարբերական թարմացումների և/կամ խմբագրման յուրաքանչյուր տարին մեկ կամ ավելի հաճախակի՝ կախված տվյալ ոլորտում նոր գիտագործնական տեղեկատվության ի հայտ գալուց: ՈՒղեցույցի դրույթների վերաբերյալ ապահովվել է աշխատանքային խմբի բոլոր անդամների կոնսենսուս:

Հայտնի է, որ Լյարդի հիվանդությունների ուսումնասիրման Եվրոպական ասոցիացիայի կողմից (European Association for the study of the Liver-EASL) 2017թ. հրապարակվել է (EASL Journal of hepatology) Հեպատիտ B-ի վիրուսով վարակի վարման կլինիկական ուղեցույց (EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection):

Այս ուղեցույցի տեղայնացման աշխատանքները ընթացքի մեջ են և կավարտվեն մինչև տարեվերջ:

Քրոնիկ հեպատիտ B-ի բնական ընթացքը

ՔՀԲ-ի ժամանակ ախտաբանական պրոցեսի բնույթը ժամանակի ընթացքում անընդմեջ փոփոխվում է: Նրա բնական ընթացքը պայմանականորեն կարելի է բաժանել 5 փուլի, որոնք ոչ միշտ են զարգանում հաջորդաբար.

1. Իմուն-տոլերանտության փուլ՝ բնութագրվում է շիճուկում HBeAg-ի հայտնաբերմամբ, վիրուսի ռեալիկացիայի բարձր մակարդակով (ինչի ցուցանիշն է համարվում HBV ԴՆԹ-ի բարձր մակարդակը շիճուկում), ամինոտրանսֆերազների նորմալ կամ փոքր ինչ բարձրացած ակտիվությամբ կամ յարդի նեկրոբորոքման բացակայությամբ կամ

- Էլ նրա թույլ արտահայտված փոփոխությամբ, ֆիբրոզի բացակայությամբ կամ դանդաղ պրոգրեսիայով [2, 3, 6, 8]: Այս փուլում HBeAg-ի սպոնտան էլիմինացիան չափազանց ցածր է: Այս փուլը հաճախ հանդիպում և առավել երկար է ընթանում, պերինատալ շրջանում վարակվածների և կյանքի առաջին տարիներին վարակված անձանց մոտ: Արտահայտված վիրեմիան, որը բնորոշ է այդ պացիենտներին պայմանավորում է նրանց բարձր կոնտագիոզությունը:
2. Իմուն ռեակտիվության փուլը բնորոշվում է շիճուկում HBeAg-ի հայտնաբերմամբ, վիրուսի ռեպլիկացիայի ավելի ցածր աստիճանով (ինչի ցուցանիշը համարվում է HBV ԴՆԹ-ի ցածր պարունակությունը շիճուկում), ամինոտրանսֆերազների բարձրացած կամ պարբերաբար բարձրացող ակտիվությամբ, յարդում նեկրոբորբոքման չափավոր կամ խիստ արտահայտվածությամբ, ինչպես նաև համեմատած նախորդ փուլի հետ ֆիբրոզի ավելի արագ պրոգրեսիայով [2-4, 6-8]: Այս փուլը կարող է վրա հասնել իմուն տողերանտության փուլից մի քանի տարի հետո, այն ամենից հաճախ առաջանում է այն անձանց մոտ, որոնք վարակվել են չափահաս տարիքում, HBV վարակի նկատմամբ սպեցիֆիկ իմունիտետի զուգահեռ զարգացմամբ: Այս փուլի տևողությունը կարող է լինել իմ քանի շաբաթից մինչև մի քանի տարի: HBeAg-ի սպոնտան վերացման հաճախականությունը աճում է: Այս փուլն ավարտվում է HBeAg-ի սերոկոնվերսիայով, և նրա նկատմամբ հակամարմինների՝ antiHBe առաջացմամբ:
 3. Սեռոկոնվերսիան HBeAg-ից դեպի հակաHBe կարող է բերել 'ոչ ակտիվ' HBV կրության փուլի՝ զարգացմանը: Այն բնութագվորում է HBV ԴՆԹ-ի ցածր պարունակությամբ կամ չորոշվող աստիճանով շիճուկում և տրանսամինազների նորմալ ակտիվությամբ: Անհրաժեշտ է 1 տարուց ոչ պակաս հսկողություն տրանսամինազների ակտիվության (ԱԼՏ) և HBV ԴՆԹ-ի մակարդակի յուրաքանչյուր 3-4 ամիսը մեկ որոշմամբ ոչ ակտիվ կրելիության հաստատման համար: ԱԼՏ-ի ատկիվությունը պետք է մնա նորմայի սահմաններում (<40ME/մլ) [14], իսկ HBV ԴՆԹ-ի մակարդակը պետք է լինի 2000ME/մլ-ից բարձր (որպես կանոն 20000ME/մլ-ից պակաս), ԱԼՏ-ի կայուն նորմալ ակտիվության պայմաններում [14-17]:

HBV ԴՆՁ-ի $<2000\text{ME}/\text{մլ-ից}$ և ԱԼՏ-ի բարձր ակտիվության դեպքում անհրաժեշտ է յարդի բիոպսիա, նրա ֆունկցիայի խանգարման պատճառները պարզելու համար: Վարակը վերահսկելու իմունային համակարգի ունակության շնորհիվ, այս փուլը բնորոշվում է երկարատև բարենպաստ պրոգնոզով: Նման պացիենտների մեծամասնության մոտ ցիտոզի և ՀՑԿ-ի ռիսկը շատ ցածր է [18-20]: HBeAg-ի էլիմինացիան և անտի HBS սերոկոնվերսիան կարող է լինել 1-3% դեպքերում տարեկան, ընդ որում նախորդած մի քանի տարիների ընթացքում HBV ԴՆՁ-ն շիճուկում չի որոշվում [15]: Սակայն հնարավոր է նաև ՔՀԲ-ի զարգացում ավելի հաճախ HBeAg բացասական: Հետևաբար, HBV կրողների նկատմամբ պետք է լինի ամբողջ կյանքի ընթացքում հսկողություն. Յուրաքանչյուր 6 ամիսը մեկ ԱԼՏ-ի ակտիվության որոշմամբ կյանքի առաջին տարուց սկսած HBV ԴՆՁ-ի մակարդակի պարբերաբար որոշմամբ [14]: Առավել ակտիվ հսկողություն է պահանջվում, եթե HBV ԴՆՁ-ի ելքային մակարդակը շիճուկում $2000\text{ME}/\text{մլ-ից}$ բարձր է: Նման պացիենտների մոտ նպատակահարմար է յարդի ֆիբրոզի արտահայտվածության ոչ ինվազիվ գնահատումը և անգամ յարդի բիոպսիա [14]: Ոչ ակտիվ կրելիության դեպքում HBeAg-ի մակարդակը $<1000\text{ME}/\text{մլ-ից}$, բայց այդ մակարդակը երբեմն կարող է հայտնաբերվել նաև ՔՀԲ-ի ժամանակ[22]:

4. HBeAg-բացասական ՔՀԲ կարող է զարգանալ HBeAg-ից հակաHBc սերոկոնվերսիայից հետո իմունոակտիվ փուլի ժամանակ, կամ էլ ոչ ակտիվությունից մի քանի տարի կամ տասնամյակներ անց: Այդ վիճակն իրենից ներկայացնում է ուշ իմունոակտիվ փուլ քրոնիկ HBV վարակի բնական ընթացքի ժամանակ: Այն բնութագրվում է վիրուսի պարբերաբար ռեակտիվացիայով, HBV ԴՆՁ-ի ամինոտրանսֆերազների փոփոխվող մակարդակով, ինչպես նաև ակտիվ հեպատիտով [4, 23-25]: Տվյալ պացիենտները պատկանում են HBeAg նեգատիվներին (պացիենտներին): Դա կապված է նույնամուտիդների փոխարինման հետ գենոմի նախակորիզային (նախամիջուկային) precore հատվածում և կամ հիմնական միջուկային (core) HBV պրոմոտորում, ինչը բացառում է կամ բերում է HBeAg-ի մինիմում էքսպրեսիայի: Երկարատև սպոնտան ռեմիսիաները HBeAg

նեգատիվ ԽՀԲ-ի ժամանակ դիտվում է հազվադեպ [4, 23]: Սակայն որոշ դեպքերում դժվար է դիֆերենցել իրական ոչ ակտիվ HBV կրողներին ակտիվ HBeAg-նեգատիվ ԽՀԲ-ով պացիենտներից սպոնտան ռեմիսիայի փուլում: Պացիենտների առաջին խմբում (Ելքը բարենպաստ է և բարդությունների ռիսկը շատ ցածր է, այն դեպքում, երբ երկրորդներն ունենում են յարդի ակտիվ հիվանդություն՝ արտահայտված յարդի ֆիբրոզի և ցիոռզի պրոգրեսիվելու բարձր ռիսկով, իետագա բարդությունների զարգացմամբ, ինչպիսիք են դեկոմպենսացված ցիոռզն ու ՀՅԿ: Բոլոր պացիենտների նկատմամբ անց է կացվում մանրազնին հսկողություն՝ առնվազն 1 տարվա ընթացքում, որն իր մեջ ընդգրկում է, ինչպես արդեն ասվել է, ոչ ակտիվ կրության ժամանակ ԱԼՏ-ի և HBV-ի ԴՆԹ-ի որոշում յրաքանչյուր 3-4 ամիսը 1 անգամ, ինչը սովորաբար թույլ է տալիս հայտնաբերելու պոոցեսի ակտիվության փոփոխությունները HBeAg- նեգատիվ ՔՀԲ-ով պացիենտների մոտ [23]:

5. HBsAg նեգատիվ փուլում, որն առաջանում է HBsAg էլիմինացիայից հետո, կարող է պահպանվել HBV-ի ռեպլիկացիայի ցածր աստիճան, ինչը հնարավոր է դարձնում յարդի բիոպտատում HBV-ԴՆԹ-ի հայտնաբերում [26]: Սովորաբար շիճուկում HBV-ԴՆԹ չի հայտնաբերվում, հայտնաբերվում է հակաHBc, և հնարավոր է, հակաHBs: HBsAg-ի էլիմինացիան մինչև յարդի ցիոռզի զարգացումից (պրոգնոզը) լավացնում է կանխատեսումը: Նման դեպքում ցիոռզի, դեկոմպենսացիայի և ՀՅԿ-ի ռիսկը փոքրանում է: Հատեսա HBV վարակի (HBV-ԴՆԹ-ի հայտնաբերում յարդի բիոպտատում շիճուկում HBV-ԴՆԹ-ի ցածր) [<200ME/մլ պարոնակության պայմաններում] կլինիկական նշանակությունը պարզված չէ [26]:

Այդ պացիենտների մոտ իմունոսուպրեսիան կարող է բերել HBV-ի ռեակտիվացիայի [27,28]: HBsAg-ի սպոնտան կամ բուժումից հետո, անհետացումից առաջ յարդի ցիոռզի զարգացման դեպքում պահպանվում է ՀՅԿ-ի բարձր ռիսկը [29-31], ուստի անհրաժեշտ է տևական (երկարատև) հսկողություն ՀՅԿ-ի վաղաժամ հայտնաբերման համար (C2), չնայած տնտեսական արդյունավետությունը նման մոտեցման պարզ չէ:

Կլինիկական հանձնարարականներ

Հյարդում պաթոլոգիական (ախտաբանական) պրոցեսի ծանրության գնահավումը մինչ բուժում սկսելը:

Առաջին փուլում պետք է որոշել պատճառահետևանքային կապը քրոնիկ ԻԲՎ վարակի և յարդի ախտահարման միջև, տալ յարդում պաթոլոգիական (ախտաբանական) պրոցեսի ծանրության գնահատականը: Բացի այդ, քրոնիկ ԻԲՎ վարակով պացիենտների բոլոր առաջին աստիճանի ազգակցության ազգականներին և սեռական զուգընկերներին անհարժեշտ է խորհուրդ տալ որոշելու ԻԲՎ վարակի HBsAg, անտի-HBc, անտի-HBs շիճուկային մարկերները և այդ մարկերների բացակայության դեպքում՝ պատվաստում (A1):

ՔՀԲ-ով ոչ բոլոր պացիենտների մոտ է, որ մշտապես բարձր է ամենուրանսֆերազների ակտիվությունը: Իմունային տուերանտության փուլում պացիենտների և ակտիվ կրելիությամբ անձնաց մոտ միշտ որոշվում է ԱԼՏ նորմալ մակարդակ այդ ցուցանիշի նորմալացման շրջանները (ժամանակամիջոցները) կարող են նկատվել նաև HBeAg- նեգատիվ ՔՀԲ-ով պացիենտների մի մասի մոտ, ուստի (հետևապես) շատ կարևոր է երկարատև թժշկական հսկողությունը:

1. **Հյարդի ախտահարման ծանրության գնահատականը պետք է ներառի բիոքիմիական ցուցանիշների, այդ թվում ասպարտ և ալանին ամինոտրանսֆերազների.** (ԱՍՏ, ԱԼՏ):
գամմագյուտամիլտրանսպեպտիդազների (ԳԳՏ), հիմնային ֆոսֆատազի հսկողությանը, բիլիռուբինի, պլազմայի ալբումինի և գլոբուլինների մակարդակը, արյան ընդհանուր անալիզը, պրոթրոմբինային ժամանակը և յարդի ՈՒՁՀ (A1):
Սովորաբար ԱԼՏ-ի ակտիվությունն ավելի բարձր է, քան ԱՍՏ-ինը: Սակայն հիվանդության պրոգրեսիվման (խորացման) և յարդի ցիռոզի զարգացման դեպքում կարող է նկատվել հակառակ հարաբերակցությունը: Ցիռոզի բնորոշ հատկանիշներն են՝ պլազմայի ալբումինի մակարդակի պրոգրեսիվող իջեցում և/կամ գամմագլոբուլինների մակարդակի բարձրացում և պրոթրոմբինային

ժամանակի երկարաձգում, ինչը հաճախ ուղեկցվում է թրոմբոցիտների քանակի իջեցմամբ:

2.HBV ԴՆԹ-ի հայտանբերումը և նրա կոնցենտրացիայի որոշումը չափազանց կարևոր են ախտորոշման, բուժումը սկսելու մասին հարցի լուծման և պացիենտների հետագա հսկողության համար (Ա1): Անվերապահորեն պահանջվում է իրական (ռեալ) ժամանակի ռեժիմում պոլիմերազային շղթայական ռեակցիայի (ՊՇՌ) հիման վրա HBV ԴՆԹ-ի մակարդակը որոշելու քանակական մեթոդների օգտագործում, ինչը պայմանավորված է դրանց բարձր զգայունությամբ, առանձնահատկությամբ, ճշգրտությամբ և լայն դինամիկ դիապազոնով [38-41] (Ա1): Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպությունը (ԱՀԿ) սահմանել է միաջազագային ստանդարտ HBV ԴՆԹ-ի կոնցենտրացիայի (խտության) նկարագրումը միասնականացնելու համար [42]: Շիճուկում HBV ԴՆԹ-ի կոնցենտրացիան անհարժեշտ է արտահայտել ՄՄ/մլ-ով, որպեսզի ապահովվի արդյունքների համեմատման հնարավորություն: Հակավիրուսային բուժման արդյունավետությունը գնահատելու համար անհարժեշտ է միևնույն պացիենտի մոտ օգտագործել հետազոտման միևնույն մեթոդը: Սույն ուղեցույցում HBV ԴՆԹ-ի միավորների իմաստները ցույց են տրված ՄՄ/մլ-ով, պատճեն/մլ-ում արտահայտված միավորների վերածելու համար ՄՄ/մլ միավորը պատճեն / մլ բաժանվել են 5-ի վրա:

3.Անհարժեշտ է նաև իրականացնել լյարդի քրոնիկական հիվանդությունների հնարավոր այլ պատճառների, ներառյալ HDV, HCV կոնֆեկցիաի և /կամ ՄԻԱՎ-ի հայտնաբերում (Ա1): Քրոնիական HBV-վարակով հիավանդների մոտ պահանջվում է նաև որոշել հեպատիտ A վիրուսի նկատմամբ հակամարմիններ (անտի-HAV), իսկ դրանց բացակայության դեպում անհրաժեշտ է կատարել պատվաստում HAV-ի դեմ: Անհարժեշտ է նաև տեսադաշտում ունենալ ուղեկցող այնպիսի հիվանդությունների առկայությունը, ինչպիսիք են լյարդի ալկոհոլային, առտոհմունային և մետաբոլիկ ախտահարումները, որոնք ուղեկցվում են ստեատոզով կամ ստեատոհեպատիտով (Ա1):

4.Նեկրոբորքման և ֆիբրոզի աստիճանը որոշելու համար յարդի բիոպսիայի կատարումը հաճախ խորհուրդ է տրվում պացիենտներին, քանի որ յարդի մորֆոլոգիական (ձևաբանական) փոփոխությունների մասին տեղեկությունները կարող են օգտակար լինել բուժումը սկսելու վերաբերյալ որոշում ընդունելիս (Ա1):

Լյարդի բիոպսիայի ցուցումները որոշվում են բուժման ցուցումների հետ մեկտեղ: Բիոպսիան նաև կարող է օգնել ի հայտ բերելու յարդի ախտահարման հնարավոր այլ պատճառներ, այնպիսիք, ինչպիսիք են ստեատոզը կամ ստեատոհեպատիտը: Չնայած այն բանին, որ յարդի բիոպսիան ինվազիվ պրոցեդուրա (միջամտությում) է, ծանր բարդությունների ռիսկը բավականին ցածր է (1:4000-10000): Չափազանց կարևոր է որպեսզի պունկցիայով (մարմնախոռոչի ծակումով) բիոպսիայով ստացվող նմուշի (օրինակի) չափսը բավականաչափ մեծ լինի՝ յարդի ախտահարման աստիճանի և ֆիբրոզի արտահայտվածության մասին ճիշտ (ճշգրիտ) կարծիք ունենալու համար [43] (Ա1):

Բիոպսիա սովորոբար չի պահանջվում յարդի կլինիկական նշաններով, ցիռոզով, ինչպես նաև այն բուժվող պացիենտների մոտ, որոնց բուժումը ցուցված է անկախ պրոցեսի ակտիվության աստիճանից և ֆիբրոզի փուլից (Ա1): Մեծանում է հետաքրքրությունը ոչ ինվազիվ մեթոդների օգտագործման նկատմամբ, որոնք թույլ են տալիս գնահատել յարդային ֆիբրոզի արտահայտվածությունը: Այդ մեթոդները, որոնք հիմնված են սերոլոգիական պարամետրերը որոշելու կամ անուղակի էլաստոգրաֆիա իրականացնելու վրա, կարող են օգտագործվել միասին կամ որպես լրացում բիոպսիային [44-51]: Տրանզիտոր էլաստոգրաֆիան, լինելով ոչ ինվազիվ մեթոդ, լայնորեն կիրառվում եվրոպայում: Այդ մեթոդը յարդի ցիռոզի ախտորոշման ժամանակ ապահովում է բարձր ճշգրտություն, չնայած նրա արդյունքների մեկանաբանումը կարող է դժվարանալ ԱԼՏ բարձր ակտիվությամբ ուղեկցվող արտահայտված բորբոքման ժամանակ, ինչպես նաև կապված յարդի պնդության գնահատման օպտիմալ

հետազոտություններում [52, 53]:

Բուժման նպատակը

Հեպատիտ B-ի բուժման նպատակն է՝ բարձրացնել կյանքի որակն ու տևողությունը (երկարատարությունը), ցիռոզի զարգացումը, ցիռոզի դենկոմպեսացիան, յարդի տերմինալ ախտահարումը ՀՅԿ և մահը կանխելու միջոցով։ Այդ նպատակաը կարող է իրականանալ HBV-ի ռեալիկացիայի կայուն ճնշման դեպքում։ Վիրուսի ռեալիկացիայի զուգահեռ ճնշումը ՔՀԵB-ի հյուսվածաբանական ակտիվության նվազեցումը իջեցնում է յարդի ցեռոզի և ՀՅԿ ռիսկը հատկապես դեռևս յարդի ցիռոզ չունեցող պացիենտների մոտ [54] (B1)։ Սակայն HBV-ի լիակատար էռադիկցիայի հասնել հնարավոր չէ՝ կապված հեպատոցիտների միջուկներում վիրուսի կովալենտ փակված (մեկուսացված) օղակաձև ԴՆԹ (ccc DNA)-ի առկայության հետ, ինչը կարող է բացատրել HBV ռեկատիվացումը [26,55,56]։ Բացի այդ HBV ԴՆԹ ներդրվում է (ներդասավորվում է) տիրոջ գենոմի մեջ և կարող է նպաստել օնկոգենին և ՀՅԿ-ի զարգացմանը [57,59]։

Բուժման արդյունվելության չափանիշները

Բուժումը պետք է ապահովի վարակի ճնշման այնպիսի աստիճան, որը տանում է դեպի բիոքիմիական ցուցանիշների նորմալացում (կանոնավորում) հյուսվածաբանական պատկերի լավացում և բարդությունների կանխում։ Իդեալում բուժումը պետք է հանգեցնի HBsAg-ի անհետացման, որը ներկայումս հասանելի հակավիրուսային միջոցների կիրառման դեպքում ձեռք է բերվում ոչ հաճախ։

Առավել ռեալ վերջնակետ կարող է լինել կայուն վիրուսաբանական ռեմիսիայի կամ էլ պահպանողական բուժման ֆոնի վրա պահպանվող ռեմիսիայի հասնելը։

1. HBsAg դրական և HBsAg բացասական պացիենտների համար բուժման իդելական արդյունք կլինի HBsAg-ի կայուն էլիմնացիան (վերացումը),

որը կարող է ուղեկցվել կամ անգամ չուղեկցվել հակաHBs-ի նկատմամբ սերոկոնվերսիայով: Այս արդյունքին հասնելը, կապված է ՔՀԲ ատիվության լիակատար, ու անդառնալի ռեմիսիայի երկարատև կանխագուշակման (պրոգնոզի) հետ (A1):

2. HBsAg-նեգատիվ պացիենտների մոտ (սկզբնապես HBsAg-ն բացասական կամ HBsAg-դրական՝ հաջորդող կայուն, HBe սերոկոնվերսիայով պացիենտների մոտ) դեղերի ընդհատումից հետո պահպանված կայուն վիրուսաբանական և բիոքիմիական պատասխանների ձեռք բերումը, պետք է համարել բուժման բավարար արդյունք, քանի որ վիրուսաբանական և բիոքիմիական պատասխաններն ուղեկցվում են կանխագուշակման (նախագուշակության) բարելավմամբ (A1):

3. Երկարատև բուժման ֆոնի վրա պահպանվող վիրուսաբանական ռեմիսիան (HBV ԴՆԹ-ի բացակայություն բարձրագայուն PCR) HBeAg դրական պացիենտների մոտ, որնց մոտ HBe սերոկանվերսիա ձեռք չի բերվել և HBeAg-նեգատիվ պացիենտների մոտ՝ բուժման հաջորդ առավել ցանկալի արդյունքն է (A1):

Բուժման պատասխանի չափանիշները

Բուժման պատասխանների թվում կարելի է առանձնացնել բիոքիմիականը, վիրուսաբանականը, հյուսվածաբանականը և սերոլոգիականը (ճաբանականը): Բուժման պատասխանի այդ տարրերակները, անհրաժեշտ է բուժման ընթացքում և բուժումից հետո գնահատել մի քանի անգամ: Վիրուսաբանական պատասխանի որոշումը կախված է գնահատման ժամանակից (բուժման ընթացքում կամ բուժումից հետո) և բուժման տեսակից: ՔՀԲ-ի բուժման մեջ կարող է օգտագործվել դեղերի 2 խումբ՝ ալֆա-ինտերֆերոնի ստանդարտ կամ պեգիլացված (ԻՖՆ կամ ՊԷԳ-ԻՖՆ)-ի դեղամիջոցները և նուկլեոզիդային/նուկլեոտիդային նմանօրինակները (անալոգները): Վերջիններիս նշանակման համար սույն փաստաթղթում օգտագործովում է ՆԱ միասնական հապավումը:

Բիոքիմիական պատասխանը որոշվում է որպես ԱԼՏ ակտիվություն մինչև նորմալ մակարդակի իջեցումը: Այդ ցուցանիշը գնահատվում է մի քանի անգամ բուժման ընթացքում, վերջում և բուժումն ավարտելուց հետո: Կապված այն իրողության հետ, որ ԱԼՏ-ի ակտիվությունը հաճախ տատանվում է, կայուն բիոքիմիկան պատասխանի հաստատման համար պահանջվում է հսկողություն բուժումն ավարտելուց հետո 1 տարուց ոչ պակաս կտրվածքով՝ յուրաքանչյուր 3 ամիսը մեկ ԱԼՏ-ի ակտիվության որոշմամբ: Անհրաժեշտ է հաշվի առնել, որ բուժումն ավարտելուց հետո կայուն բիոքիմիկան պատասխանի հաճախակիությունը երբեմն դժվար է գնահատել, քանի որ պացիենտների մի մասի մոտ բուժումն ավարտելուց հետո առաջին տարվա ընթացքում մինչև կայուն ռեմիսիայի սկզբը լինում է **ԱԼՏ-ի ակտիվության կարճատև (3 ամսից ոչ ավել տևողությամբ) բարձրացում:** Նման դեպքերում պահանջվում է հսկողությունը շարունակել ԱԼՏ-ի ակտիվության բարձրացումից հետո ոչ պակաս, քան 2 տարի, որպեսզի հաստատվի անցկացված բուժումից հետո կայուն բիոքիմիկան ռեմիսիայի վրա հասնելը (C2):

HBsAg վերաբերյալ սերոլոգիական (շճաբանական) պատասխանը գնահատվում է միայն HBsAg պոզիտիվ ՔՀԲ-ով պացիենտների մոտ որոշվում է որպես HBsAg-ի անհետացում և անտի-HBs-հայտնվելով սերոկոնվերսիա:

HBsAg-ի վերաբերյալ սերոլոգիական (շճաբանական) պատասխանը գնահատվում է ՔՀԲ-ով բոլոր պացիենտների մոտ և որոշվում է որպես HBsAg անհետացում ու անտի-HBs հայտնվելով սերոկոնվերսիա:

Վիրուսաբանական պատասխան ԻՖՆ/ՊԵԳ-ԻՖՆ բուժման նկատմամբ:

- այդ դեղամիջոցների նկատմամբ պատասխանի առաջնակի բացակայությունը չի հաստատված:

- Վիրուսաբանական պատասխան է համարվում HBV ԴՆԹ <2000ME/մլ կոնցենտրացիան: Այս ցուցանիշը սովորաբար գնահատվում է 6 ամիս անց և բուժման վերջում, ինչպես նաև 6 և 12 ամիս անց բուժումն ավարտելուց հետո;
- բուժման ավարտից հետո կայուն վիրուսաբանական պատասխան է համարվում HBV ԴՆԹ<2000ME/մլ. մակարդակը 12 ամսից ոչ պակաս բուժման դադարեցումից հետո:

Վիրուսաբանական պատասխաններ նույնագիրների/նույնագումարի նմանօրինակների նկատմամբ

- պատասխանի առաջնակի բացակայությունը որոշվում է որպես HBV ԴՆԹ<1log₁₀ME/մլ. կոնցենտրացիայի իջեցում բուժման 3 ամսին սկզբնականի համեմատ: անց՝ բուժումը սկսելուց հետո:
- վիրուսաբանական պատասխանը որոշվում է որպես HBVԴՆԹ -ի բացակայություն՝ ըստ բարձրազգայուն ՊՇՇ տվյալների: Այդ պատասխանը սովորաբար գնահատվում է յուրաքանչյուր 3-6 ամիսը մեկ բուժման ընթացքում, չնայած ժամկետը կարող է փոփոխվել՝ կախված լարդի ախտահարման արտահայտվածությունից և ՆԱ տիպից,
- մասնակի վիրուսաբանական պատասխանը որոշում է որպես HBV ԴՆԹ >1log₁₀ME/մլ. մակարդակի իջեցում, սակայն բժշկի նշանակումները կատարած պացիենտների մոտ, արյան մեջ HBV ԴՆԹ 6 ամիս հետ որոշվելու դեպքում:
- վիրուսաբանական ռեցիդիվ է համարվում բուժման ֆոնի վրա ձեռք բերված HBV ԴՆԹ նվազագույն մակարդակի համեմատությամբ ԴՆԹ HBV>1log₁₀ME/մլ. մակարդակի հաստատված բարձրացումը; այն կարող է նախորդել բիոքիմիական ռեցիդիվին, որն արտահայտվում է ԱԼՏ ակտիվության բարձրացումը: ՆԱ օգտագործման դեպքում վիրուսաբանական ռեցիդիվի հիմնական պատճառը լինում է ցածր հակվածությունը բուժման նկատմամբ, ինչպես նաև դեղամիջոցների ազդեցության նկատմամբ HBV կայուն տերբերակների առաջացումը (ռեգիստենտություն) (A1):
- **ՆԱ նկատմամբ HBV ռեգիստենտությունը բնութագրվում է HBV մուտանտային շտամների սելեկցիայով հետադարձ տրանսկրիպտագում ամինաթթուների**

փոփոխություններով, որոնք ապահովում են ստացվող ՆԱ հանդեպ վիրուսի զգայության նվազումը: Ուղիստենտության մուտացիաների առկայությունը սկզբնական պատասխանի բացակայության կամ ՆԱ բուժման ֆոնի վրա վիրուսաբանական ռեցիդիվի գարգացման պատճառ կարող են լինել (A1):

- Ներկայումս ՆԱ վերացումը (դադարեցումը) հանրընդունված պրակտիկա չի համարվում: Սակայն ՆԱ-ը որոշ պացիենտների մոտ կարող են դադարեցված լինել: ՆԱ բուժման դեպքում կարելի է օգտագործել ԻՖՆ բուժման համար ընդունված կայուն վիրուսաբանական պատասխանի չափանիշները.

HBV ԴՆԹ-ի մակարդակը $<200\text{ME}/\text{մլ}$. ոչ պակաս քան 12 ամիս՝ բուժումն ավարտելուց հետո:

Հյուսվածաբանական պատասխանը որոշվում է որպես բորբոքային նեկրոտիկ պրոցեսի ակտիվության իջեցում (2 բալ HAI սանդղակով կամ ishak-ի համակարգով) կամ ելակետային տվյալների համեմատությամբ առանց ֆիբրոզի արտահայտվածության ուժեղացման:

Լիարժեք պատասխանը որոշվում է որպես կայուն վիրուսաբանական պատասխան բուժումն ավարտելուց հետո HBsAg անհետացման հետ համակցված: Բուժման ցուցմուներ

HBeAg-դրական և HBeAg-բացասական ՔՀԲ բուժման ցուցումները չեն տարբերվում: Բուժումը սկսելու վերաբերյալ որոշում ընդունելու համար գլխավորապես օգտագործվում են երեք չափանիշ:

- HBV ԴՆԹ մակարդակը շիճուկում,
- ԱԼՏ ակտիվությունը,
- յարդի ախտահարման ծանրությունը:

Բուժումն անհրաժեշտ է սկսել ԴՆԹ $\text{HBV}>2000\text{ME}/\text{մլ}$., ԱԼՏ-ի նորմայի վերին սահմանը գերազանցող ակտիվությամբ, եթե դիտվում է ցանկացած ստանդարտացված սանդղակի օգտագործմամբ բիոպսիայի արդյունքներով (կամ այլ ոչ ինվազիվ մեթոդներով, եթե դրանց ախտորոշիչ նշանակությունը հաստատված է HBV վարակի ժամանակ) գնահատվող չափավոր կամ ուժեղ արտահայտված

բորբոքային-նեկրոտիկ պրոցես և/կամ գոներթե չափավոր ֆիբրոզ (A1): Նշված վիրուսաբանական և հյուսվածքաբանական չափանիշների դեպքում բուժումը պետք է սկսված լինի անգամ ԱԼՏ-ի նորմալ ակտիվության պարագայում (A1): Բուժումը սկսելու վերաբերյալ որոշում ընդունելիս անհրաժեշտ է հաշվի առնել նաև պացիենտի տարիքը, առողջական վիճակը, ՀՅԿ-ի կամ յարդի ցիռոզի ընտանեկան անամնեզն և ՀԲՎ-վարակի արտայարդային արտահայտությունները Լյարդի բիոպսիայի և հակավիրուսային բուժման անհրաժեշտությունը պետք է դիտարկվի առանձին պացիենտների հետևյալ ենթախմբերի համար:

1) Իմունային գոլերանգության վիզուալ պացիենտներ

Լյարդի անհապաղ բիոպսիա և հակավիրուսային բուժում չի պահանջվում մինչև 30 տարեկան ԱԼՏ կայուն (հաստատուն) նորմալ ակտիվությամբ և ԴՆԹ ՀԲՎ բարձր մակարդակով առանց յարդի ախտահարման հատկանիշների և ՀՅԿ ընտանեկան անամնեզի կամ յարդի ցիռոզի HBsAg պոզիտիվ պացիենտների մոտ: **Հսկողությունն ու հետազոտումը պարտադիր են յուրաքանչյուր 3-6 ամիսը մեկ** (B1): Հենց 30 տարեկանից բարձր կամ ՀՅԿ ընտանեկան անամնեզով կամ յարդի ցիռոզով պացիենտների մոտ է, որ նպատակահարմար է յարդի բիոպսիան և մինչևկան հակավիրուսային դեղամիջոցներով բուժումը:

2) Ցածր ակտիվության ԱԼՏ-ով (ԱԼՏ մակարդակը յուրաքանչյուր 3 ամիսը մեկ որոշելով՝ ծայրահեղ դեպքում 1 տարվա ընթացքում) և ԴՆԹ ՀԲՎ>2000, բայց <20000МЕ/մլ. Լյարդի անհապաղ բիոպսիա և հակավիրուսային բուժում չի պահանջվում հաստատուն նորմալ ակտիվությամբ HBsAg- բացասական պացիենտների մոտ (B1): Նման դեպքում պարտադիր է ոչ պակաս, քան 3 տարվա ընթացքում հսկողությունը ԱԼՏ ակտիվության ամեն 3 ամիսը մեկ և ԴՆԹ ՀԲՎ մակարդակի յուրաքանչյուր 6-12 ամիսը մեկ որոշմամբ (C1): 3 տարուց հետո հսկողությունը պետք է իրականացվի ամբողջ կյանքի ընթացքում, ինչպես ՀԲՎ ոչ ակտիվ կրությամբ բոլոր անձանց մոտ: Կարող է օգտավետ (օգտակար) լինել «Փիբրոսկան» սարքի

օգնությամբ ֆիբոզի արտահայտվածության ոչ ինվազիվ գնահատանքը
(C2):

3)Ակդիվ ՔՀԲ –ով պացիենտներ

Բուժումը կարելի է սկսել նույնիսկ առանց յարդի բիոպսիայի HBeAg դրական և HBeAg- բացասական այն պացիենտների մոտ, որոնց մոտ ԱԼՏ-ն > 2 ՆՎՍ և HBV ԴՆԹ > 20.000 МЕ/մլ (B1): Այդ պացիենտների մոտ բիոպսիան կարող է լրացուցիչ օգտակար ինֆորմացիա տալ բայց սովորաբար չի ազդում բուժումը սկսելու վերաբերյալ որոշման ընդունման վրա: Առանց բիոպտիսայի բուժում սկսելու դեպքում պարտադիր պահանջվում է ոչ ինվազիվ հետազոտություն ֆիբրոզի աստիճանի գնահատման և, որ ամենակարևորն է յարդի ցիռոզի հաստատման կամ բացառման համար (B1):

4)Լյարդի կոմպենսացված ցիռոզով պացիենտներին ցուցված է բուժում արյան շիճուկում HBV ԴՆԹ-ի առկայության դեպքում, նույնիսկ ԱՍԻ նորմալ ակտիվության դեպքում (B1):

5)Լյարդի դեկոմպենսացված ցիռոզով պացիենտների մոտ շիճուկում HBV ԴՆԹ-ի առկայության դեպքում անհրաժեշտ է անհապաղ բուժում սկսել ՆԱ-ով : Վիրուսի ռեպլիկացիայի ընկճման դեպքում նկատվում է նշանակալից կլինիկական լավացում [60-62]: Սակայն հակավիրուսային բուժումը կարող է ոչ բավարար միջոց լինել ծանր յարդային անբավարարառությամբ մի շարք պացիենտների համար, որոնք պետք է դիտվեն որպես յարդի փոխառվաստման թեկնածուներ (A1):

•

Աղյուսակ 2.

HBeAg դրական քրոնիկ հեպատիտով պացիենտների բուժման հիմնական հետազոտությունների արդյունքները Պեգիլացված լինտերֆերոնով (ՊԷԳ-ԻՖՆ) 12 ամիս (48 կամ 52 շաբաթ) տևողությամբ բուժումն ավարտվելուց 6 ամիս անց Նուկլեոզիդ/Նուկլեոտիդների նմանօրինակներով բուժումից 12 ամիս անց:

	ՊԷԳ-ԻՖՆ		Նուկլեոզիդների անալոգներ			Նուկլեոիդների անալոգներ	
	ՊԷԳ-ԻՖՆ 2a	ՊԷԳ-ԻՖՆ 2b	Լամիվուդին	Տելբիվուդին	Էստեկավիր	Աղեֆովիր	Տենտֆովիր
դեղաչափ ^a	180մկգ	100մգ	100մգ	600մգ	0,5մգ	10մգ	245մգ
հղում	[63]	[64]	[63.65-68]	[68]	[67]	[69-70]	[70]
անտի-HBe սերոկոնվերսիա %	32	29	16-18	22	21	12-18	21
HBV ԴՆԹ-ի մակարդակը <60- 80ME/մլ %	14	7	36-44	60	67	13-21	76
ԱԼՏ-ի ակտիվության նորմալացում ^b %	41	32	41-72	77	68	48-54	68
HBsAg-ի անհետացում %	3	7	0-1	0,5	2	0	3

ա. ՊԷԳ-ԻՖՆ ներարկել են շաբաթը 1 անգամ ենթամաշկային, իսկ նուկլեոզիդային նմանօրինակները (անալոգները) նշանակվել են ներքին ընդունման ձևով ամեն օր օրական 1 անգամ:

Եթե Տարբեր հետազոտություններում օգտագործվել են ԱԼՏ նորմաների ոչ միանման չափանիշը (ԱԼՏ ակտիվության իջեցում 1,25 ՆՎՍ-ի նորմայի վերին սահման) Էստեկավիրի հետազոտություններում և մինչ 1,3 ՆՎՍ-ի տելբիվուդինի հետազոտություններում:

Աղյուսակ 3.

HBeAg բացասական Բ քրոնիկ հեպատիտով պացիենտների բուժման հիմնական հետազոտությունների արդյունքները Պեգիլացված ինտերֆերոնով (ՊԷԳ-ԻՖՆ) 12 ամիս (48 շաբաթ) տևողությամբ բուժումն ավարտելուց 6 ամիս անց Նուկլեոզիդ/Նուկլեոտիդային անալոգներով բուժումից 12 ամիս անց

	ՊԷԳ-ԻՖՆ	Նուկլեոզիդների անալոգներ			Նուկլեոիդների անալոգներ	
	ՊԷԳ-ԻՖՆ 2a	Լամիվուդին	Տելբիվուդին	Էստեկավիր	Աղեֆովիր	Տենտֆովիր
դեղաչափ ^a	180մկգ	100մգ	600մգ	0,5մգ	10մգ	245մգ

Հղում	[91]	[68,90,92]	[68]	[92]	[70,93]	[70]
HBV ԴՆԹ-ի մակարդակը <60-80ME/մլ %	19	72-73	88	90	51-63	93
ԱԼՏ ^b -ի ակտիվության մորմալացում %	59	71-79	74	78	72-77	76
HBsAg-ի անհետացու %	4	0	0	0	0	0

- a. ՊԷԳ-ի ԻՖՆ ներարկել են ենթամաշկային շաբաթը 1 անգամ, իսկ նույլեռզիդային/նույլեռտիդային նմանօրինակնները նշանակվել են ներքին ընդունման ձևով ամեն օր օրական 1 անգամ:
- b. Տարբեր հետազոտություններում օգտագործվել են մն. ԱԼՏ նորմայի ոչ միանման չափանիշը (ԱԼՏ ակտիվության իջեցում 1,25 ՆՎՍ-ի [նորմայի վերին սահման]) էնտեկավիրի հետազոտություններում և մինչ 1,3 ՆՎՍ-ի տելրիվուդնի հետազոտություններում:

Բուժման ժամանակակից սխեմաների արդյունավետությունը

Ներկայումս ՔՀԵ-ի բուժման համար կարող են օգտագործվել ԻՖՆ, ՊԷԳ ԻՖՆ և վեց ՆԱ: Կիրառվում են նույլեռզիդային (լամիվուտին, տելրիվուտին, էմտրիցիտաբին, էնտեկավիր) և նույլեռտիդային անալոգներ [համանմաններ] (ադեֆովիր և տենոֆովիր): Եվրոպայի երկրների մեծ մասում, ՊԷԳ ԻՖՆ-2b և էմտրիցիտաբինը գրանցված չեն քրոնիկական ՀԲՎ-վարակի բուժման համար: Լամիվուտինը, ադեֆովիրը, էնտեկավիրը, տելրիվուտինը և էմտրիցիտաբինը գրանցված են Եվրոպայում ՔՀԵ-ի բուժման համար, իսկ տենոֆովիրի և էմտրիցիտաբինի համակցությունը մեկ դեղահաբում գրանցված է ՄԻԱՎ-վարակի բուժման համար: Այդ դեղամիջոցների արդյունավետությունը գնահատվել է ռանդոմիզացված վերահսկվող հետազոտություններում 1 տարվա ընթացքում (տելրիվուտինն ուսումնասիրվել է 2 տարվա ընթացքում):

Ներկայումս այդ ՊԲՎՓ-րի հեռավոր արդյունքները, ինչպես և մի քանի կոհորտային հետազոտությունների արդյունքները հայտնի են բուժվող պացիենտների որոշակի ենթախմբերում: 2 և 3 այլուակերում ցույց է տրված դեղամիջոցների վերաբերյալ պատասխանի հաճախականությունը տարբեր հետազոտություններում: Այդ աշխատանքներում ՀԲՎ ԴՆԹ-ն որոշելու համար

օգտագործել են տարբեր մեթոդներ: բացի այդ, չեն կատարել դեղամիջոցների ուղակի համեմատում:

1) HBeAg – դրական բուժվող պացիենտներ

ՊԵԳ ԻՆՖ-ով 12-ամսյա բուժումից հետո 6 ամիս անց և ՆԱ բուժումից 12 ամիս անց պատասխանի հաճախականությունը ցույց է տրված աղյուսակ 2-ում [63-70]: հակա-HBe-ի ի հայտ գալով սերոկոնվերսիայի հաճախականությունը կազմել է մոտ 30% ՊԵԳ ԻՖՆ-ի բուժման և 20% ՆԱ բուժման դեպքում: ՊԵԳ ԻՖՆ-2a 6-ամսյա բուժումը և/կամ երաշխավորվածից քիչ չափաքանակներով նրա օգտագործումը պակաս արդյունավետ է, քան երաշխավորված 12-ամսյա բուժումը (71): HBe-սերոկոնվերսիայի հաճախակիությունը ավելանում է ՊԵԳ ԻՖՆ-ի բուժումից հետո առաջին 6 ամիսներին [63,72]:

Այդ ցուցանիշը բարձրանում նաև ՆԱ բուժումը շարունակելու [73-78], սակայն ոչ ռեզիստենտության դեպքում [79]: ՆԱ դադարից հետո HBe-սերոկոնվերսիան ավելի պակաս տեսվական է, քան ՊԵԳ ԻՖՆ-ի արգելումից հետո [79-82] (B1): Առավել ակտիվ դեղամիջոցների, այսինքն՝ Էնտեկավիրի և տենտֆովիրի օգտագործման դեպքում սերոկոնվերսիայի տևողությունը պահանջում է հետագա ուսումնասիրություն: Վիրուսաբանական ռեմիսիոյի հաճախականությունը կարող է պահպանվել ավելի քան 90% մակարդակի վրա 3 և ավելի տարվա ընթացքում Էնտեկավիր և տենտֆովիր ընդունելու դեպքում՝ դեղամիջոցներն ընդունելու երաշխավորված ռեժիմի պահպանման պարագայում [78,83-85]:

HBsAg անհետացման հաճախականությունը ՊԵԳ ԻՆՖ բուժման դեպքում 12 ամիս անց կազմել է 3-7%, լամիվուդինով բուժման դեպքում՝ 1%, ադեֆովիրի՝ 0%, Էնտեկավիրի՝ 2%, տելբուտինով՝ 0,5% և տենտֆովիրով՝ 3% [63-67]: ՊԵԳ ԻՖՆ բուժումն ավարտելուց հետո HBsAg անհետացման հաճախակիությունը կայուն վիրուսաբանական պատասխանով պացիենտների մոտ ավելացնում է բուժումից հետո [72,86-88] և ՆԱ բուժումը շարունակելու դեպքում [77, 78, 84, 85, 89]:

2) HBeAg- նեգատիվ բացասական բուժվող պացիենտներ

ՊԵԳ ԻՖՆ-ի 12-ամսյա բուժումից հետո և ՆԱ բուժումից 12 ամիս անց պատասխանի հաճախակիությունը ցույց է տրված աղյուսակ 3-ում [68, 70, 90-93]: Կայուն վիրուսաբանական պատասխանի հաճախակիությունը կազմել է մոտ 20% ՊԵԳ ԻՖՆ-ի 12-ամսյա բուժումից հետո 6 ամիս անց և 5%-ից պակաս ՆԱ 12-ամսյա բուժումը դադարեցնելուց (ընդհատելուց) հետո [90-92, 94, 95]: Վիրուսաբանական ռեմիսիայի հաճախակիությունը կարող է պահպանվել ավելի քան 95% դեպքում 3-5 և ավելի տարի էնտիկավիր ու տենոֆովիր ընդունելու և դեղամիջոցների ընդունման երաշխավորված ռեժիմը (պայմանակարգը) պահպանելու դեպքում [84, 96]: 12-ամսյա բուժումից հետո HBeAg չքացման հաճախակիությունը ՊԵԳ ԻՖՆ-2ա (բուժումն ավարտելուց 6 ամիս հետո) բուժվող պացիենտների մոտ կազմել է 3% և 0%՝ լամիվուտին, արեֆովիր, էնտեկավիր, տելրիվուտին կամ տենոֆովիր ստացած բուժվող պացիենտների մոտ [68, 70, 90-93]: HBsAg-ի անհետացման հաճախակիությունը 3 տարի անց ավելանում է մինչև 9 % և մինչև 12%՝ ՊԵԳ ԻՖՆ-2ա-ով բուժումը դադարեցնելուց հետո [97, 98]: ՆԱ օգտագործելու դեպքում, ընդհակառակն, HBsAg-ի անհետացումը HBsAg բացասական ՔՀԲ-ով պացիենտների մոտ նշված է բացառապես առաջին 4-5 տարում [77, 84, 99, 100]:

Բուժման պատասխանի պրեդիկտորները

Ներկայումս որպես բուժման պատասխանի պրեդիկտորներ կարող են օգտագործվել ելակետային և բուժման ֆոնի վրա որոշվող չափանիշների հավաքածուն: Պատասխանի պրեդիկտորները կախված են դեղամիջոցների կիրառվող խմբից: Այդ գործոնների հաշվառումը օգտակար է հակավիրուսային թերապիայի սկզբի և շարունակության վերաբերյալ որոշումների համար:

ԻՖՆ ՊԵԳ-ԻՖՆ հիման վրա բուժումը

Մինչև բուժման սկզբի ցուցանիշները HBeAg-դրական ՔՀԲ-ի դեպքում HBe-սերոկոնվերսիայի պրեդիկտորներն են հանդիսանում ցածր վիրուսային բեռնվածություն (HBV ԴՆԹ-ի մակարդակը $<210^8$ МЕ/մլ.), ԱԼՏ-ի բարձր մակարդակը ($>2-5$ ՆՎԱ), HBV-ի գենոտիպը և հեպատիտի բարձր ակտիվությունն ըստ յարդիքության տվյալների (A2 ոչ պակաս) [63, 64, 101, 102]:

Ցույց էր տրվել, որ HBV A և B գենոտիպերով առաջացրած վարակի դեպքում HBe-սերոկոնվերսիայի և HBeAg անհետացման հաճախակիությունը եղել է ավելի բարձր, քան D և C գենոտիպերով HBV վարակի դեպքում՝ ՊԵԳ ԻՆՖ բուժումից հետո [63, 64, 103, 104]: HBeAg նեգատիվ ՔՀԲ դեպքում վիրուսաբանական պատասխանի նշանակալի ելակետային պրեդիկտորներ չեն հայտնաբերված:

Ցուցանիշներ բուժման ժամանակ

HBeAg-դրական ՔՀԲ-ով պացիենտների մոտ HBV ԴՆԹ մակարդակի՝ մինչև 20000 МЕ/մլ է HBe-սերոկոնվերսիայի 50% հավանականությամբ [105], իսկ HBV մակարդակի իջեցումից հետո ԱԼՏ-ի ակտիվության իմունոլոգիորեն միջնորդավորված մեծացումը կապված է ավելի հաճախակի HBe-սերոկոնվերսիայի հետ [106] (B2): Վերջերս ցույց է տրվել, որ HBeAg կոնցենտրացիայի՝ մինչև 1500 МЕ/մլ.-ից ցածր մակարդակի իջեցումը 12 շաբաթ հետո HBe-սերոկոնվերսիայի լավ կանխագուշակիչ (պրոգնոստիկ) գործոն է [107, 108] (C2), այնինչ (մինչդեռ) HBeAg 20000 МЕ/մլ մակարդակը 12 շաբաթ հետո, HBeAg մակարդակի իջեցման բացակայության դեպքում, հետագա սերոկոնվերսիայի հավանականությունը շատ քիչ է [107-109] (C2):

HBeAg մակարդակով 24 շաբաթ անց նույնպես կարելի է ենթադրել HBe-սերոկոնվերսիայի հավանականությունը [105] (B2): HBeAg-նեգատիվ ՔՀԲ-ի դեպքում HBV ԴՆԹ կոնցենտրացիայի՝ մինչև 20000МЕ/մլ.-ից ցածր մակարդակի իջեցումը 12 շաբաթ անց ուղեկցվում է բուժումն ավարտելուց հետո կայուն պատասխանի 50%-ց հավանականությամբ [110]:

HBsAg իջեցման բացակայության և HBV ԴՆԹ մակարդակի $<2 \log_{10}$ МЕ/մլ., փոքրացման զուգակցությունը թույլ է տալիս ենթադրել HBV D գենոտիպի հարուցած HBsAg-նեղատիվ ՔՀԲ-ով եվրոպացիների մոտ բուժման պատասխանի բացակայությունը [111, 112] (B2): Վերջերս հրապարակված մի քանի հաշվետվություններում ցույց է տրված, որ HBsAg մակարդակի իջեցումը բուժումն ավարտելուց և HBsAg անհետացումից հետո կայուն վիրուսաբանական պատասխանի կանխագուշակման գործոն է հանդիսանում [113, 115]: Սակայն որպեսզի ճշտվի բուժման ընտրության համար HBsAg մակարդակը որոշելու համար օգտագործման օպտիմալ ընթացակարգը, անհրաժեշտ են լրացուցիչ հետազոտություններ:

Նույնականացների /նույնականացների համանմաններով (զուգանմաններով) բուժում

Ցուցանիշներ մինչև բուժման սկսելը

HBsAg-պոզիտիվ ՔՀԲ-ի դեպքում հակա-HBs հայտնվելով սերոկոնվերսիայի նախահմացական (նախագուշակության) գործոններ են համարվում վարակային ցածր բեռնվածությունը (HBV ԴՆԹ $<2 \cdot 10^8$ МЕ/մլ.), ԱԼՏ-ի բարձր ակտիվությունը և հեպատիտի բարձր ակտիվությունն ըստ յարդի բիոպսիայի տվյալների [69, 70, 77, 116] (A1): Ցանկացած ՆԱ կիրառության դեպքում HBV գենոտիպը չի ազդում վիրուսաբանական պատասխանի վրա [117] (A1):

Ցուցանիշներ բուժման ժամանակ

Վիրուսաբանական պատասխանը (HBV ԴՆԹ-ի անորոշելի մակարդակ) լամիվուդինով կամ տելեֆիվուդինով բուժելու դեպքում 24 շաբաթ և աղեֆովիրով բուժելու դեպքում 48 շաբաթ հետո ուղեկցվում է ռեզիստենտության պակաս (քիչ) հաճախակիությամբ, այսինքն երկար կայուն վիրուսաբանական պատասխանի մեծ հավանականությամբ՝ HBeAg-պոզիտիվ և HBeAg-նեգատիվ բուժվող պացիենտների մոտ և HBe-սերոկոնվերսիայի ավելի բարձր հաճախականությամբ HBeAg-պոզիտիվ պացիենտների մոտ [77, 100, 118, 119] (B1): HBeAg- պոզիտիվ պացիենտների մոտ ՆԱ բուժման ժամանակ HBeAg մակարդակի իջեցումը թույլ է տալիս առանձնացնելու HBeAg-ի հետագա վերացման բարձր հավանականությամբ անձանց ենթախումբը [120-122] (C2):

Ժերապևտիկ ռազմավարություններ

Ներկայումս գոյություն ունի HBeAg-դրական և HBeAg-բացասական ՔՀԲ բուժման երկու տարբեր ստրատեգիաներ (ռազմավարություններ):

ՊԵԳ ԻՖՆ կամ ՆԱ կուրսային կիրառում կամ ՆԱ երկարատև բուժում: ՊԵԳ ԻՖՆ գլխավոր տեսական առավելությունը վիրուսի ռեզիստենտության բացակայությունն է և դեղամիջոցի պոտենցիալ ունակությունն է՝ ապահովելու HBV-վարակի իմուն միջնորդավորված պատասխանը կայուն վիրուսաբանական պատասխանի հավանական զարգացմամբ, ինչը պահպանվել է բուժումն ավարտելուց հետո, ինչպես նաև HBeAg վերացումը HBV ԴՆԹ անորոշելի մակարդակով բուժվող պացիենտների մոտ: ՊԵԳ ԻՖՆ հիմնական անկատարություններն թերություններ են հաճախակի կողմնակի երևոյթները և ենթամաշկային ներարկման անհրաժեշտությունը: ՊԵԳ ԻՖՆ դեղամիջոցները հակացուցված են HBV-վարակով դեկոմպենսացված ցիտոլոզի, առևտումմուն

հիվանդությամբ, ինչպես նաև անվերահսկելի ծանր դեպքեսիայով և պսիխոզներով (հոգեկան խանգարումներով) պացիենտներին և կանանց (A1):

Էնտեկավիրն ու տենտֆովիրն ունեն հզոր հակավիրուսային հատկություն և բնութագրում են ռեզիստենտության զարգացման բարձր գենետիկական բարիերով [67, 70, 78, 85, 92, 123] (նկ. 1), այսպիսով դրանք կարող են վստահաբար օգտագործվել որպես մոնոթերապիայի առաջին գիծ [1] (A1):

Մնացած երեք ՆԱ-ը կարելի է կիրառել ՔՀԲ-ի բուժման համար միայն այն դեպքում, եթե ավելի հզոր ՆԱ դեղամիջոցները հասանելի չեն, կամ էլ առավել բարձր գենետիկական բարիերով դեղամիջոցների վատ տանելիության դեպքում (A1):

Լամիվուդինը պատկանում է ոչ թանկ դեղամիջոցների շարքին, սակայն երկարատև մոնաթերապիան շատ հաճախ ուղեկցվում է ռեզիստենտության զարգացմամբ [124-127]: Աղեֆովիրը պակաս արդյունավետ ու ավելի թանկ է տենտֆովիրից, հաճախակի ռեզիստենտության զարգացմամբ [70, 85, 100]: Տելբվուդինը HBV ռեպլիկացիայի հզոր ինհիբիտոր է, սակայն նրա նկատմամբ HBV ԴՆԹ որոշելի մակարդակով պացիենտների մոտ 6 ամիս բուժումից հետո արագորեն զարգանում է ռեզիստենտություն: [68, 77]: Տելբիվուդինի նկատմամբ ռեզիստենցության հաճախակիությունը համեմատաբար մեծ չէ վիրեմիայի ցածր ելակետային մակարդակով պացիենտների մոտ ($<2 \times 10^8$ ME/մլ. HBeAg-դրական և $<2 \times 10^8$ ME/մլ. HBeAg-բացասական) որոնց մոտ 6 ամսյա բուժումից հետո HBV ԴՆԹ չի որոշվում [77, 128]:

Այլուսակ 4. (Պեգիլիացված) ինտերֆերոնի - α[ՊԷԳ ԻՖՆ] և նուկլեոզիդների/նուկլեոտիդների նմանօրինակների հիմնական առավելություններն ու թերությունները

	ՊԷԳ ԻՖՆ	Նուկլեոզիդների/ նուկլեոտիդների նմանօրինակներ
Առավելություն	Կուրսային բուժում	Արտահայտված հակավիրուսային էֆեկտ (արդյունք)

	Ոեզիստենտության բացակայում	Հավ տանելիություն
	HBe- և HBs- սերոկոնվերսիայի բարձր հաճախականությունը 12-ամսյա բուժման դեպքում	Ներքին ընդունման ձևով
Շերություններ	Չափավոր հակավիրուսային էֆեկտ	Անորոշ կերպով երկարատև բուժում
	Վատ տանելիություն	Ոեզիստենտության ռիսկ
	Անցանկալի երևոյթների ռիսկ	Երկարատև բուժման անվտանգության մասին տվյալների բացակայություն
	Ենթամաշկային ներարկումների անհրաժեշտություն	

Այլուսակ 5. Տվյալներ հեպատիտ B-վարակի առավել հաճախակի տարբերակների համար նույլեոզիդային/նույլեոտիդայի նմանօրինակների նկատմամբ խաչածն ռեզիստենտության մասին

HBV տարբերակ

Զգայունության մակարդակը

	Լամիվուդին	Տելբիվադին	Էնտեկավիր	Ադեֆովիր	Տենտֆովիր
Վայրի տեսակի HBV	Չ	Չ	Չ	Չ	Չ
M204 V	Կ	Չ	ՄՉ	ՄՉ	Չ
M2041	Կ	Կ	ՄՉ	ՄՉ	Չ
L180M+M204V	Կ	Կ	ՄՉ	ՄՉ	Չ
A181T/V	ՄՉ	Չ	Չ	Կ	Չ
N236T	Չ	Չ	Չ	Կ	ՄՉ
L180M+M204V/1 1169T V173L M250V	Կ	Կ	Կ	Չ	Չ
L180M+M204V/1	Կ	Կ	Կ	Չ	Չ

Զախ սյունյակում բերվում են ամինաթթվային փոխադրողները մնացած սյունյակներում՝ դեղամիջոցի փոխարինման դեպքում նրա նկատմամբ վիրուսի զգայունության աստիճանը 2-բարձր զգայունություն, Մ-միջանկյալ (իջեցված զգայունություն), Կ-կայունություն [139]:

ՊԵԳ ԻՖՆ կամ ՆԱ կուրսային բուժում: Այդ ռազմավարությունը ստրատեգիան ուղղված է բուժումն ավարտելուց հետո կայուն վիրուսաբանական պատասխանի հասնելուն (A1):

ՊԵԳ ԻՖՆ կուրսային բուժում: **ՊԵԳ** ԻՖՆ ըստ հնարավորին օգտագործվում է ՔՀԵԲ-ի բուժման դեպքում ստանդարտ ԻՖՆ-ի փոխարեն, հիմնականում կապված կիրառման նպատակահարմարության հետ (շաբաթը 1 անգամ ներարկում):

Նշանակվում է 48 շաբաթյա բուժման կուրս **ՊԵԳ** ԻՖՆ ՀԵԲeAg-դրական պացիենտների մոտ, որն ապահովում է սերոկոնվերսիայի առավելագույն հավանականություն անտի-ՀԵԲe ի հայտ գալով: Այդ ռազմավարությունը կարող է կիրառվել նաև ՀԵԲeAg-բացասական պացիենտների մոտ, քանի որ այն գործնականորեն հակավիրուսային բուժումն ավարտելուց հետո կայուն հնարավոր վիրուսաբանական պատասխան ստանալու միակ տարրերակն է: **Պացիենտին պետք է տրամադրվի լիարժեք տեղեկատվություն ՆԱ համեմատ ՊԵԳ ԻՖՆ-ի առավելությունների, անցանկալի երևոյթների և թերությունների մասին (աղյուսակ 4), որպեսզի նա կարողանա մասնակցել բուժման մեթոդի վերաբերյալ որոշման ընդունմանը (A1):** Հետազոտություններում մատնանշվում են, որ **ՊԵԳ** ԻՖՆ-ի և լամիվուտինի զուգակցումը ապահովում է բուժման ֆոնի վրա ավելի բարձր պատասխան, սակայն չի մեծացնում կայուն վիրուսաբանական կամ սերոլոգիական (շճաբանական) պատասխանի հասնելու հավանականությունը [63, 64, 91]:

ՊԵԳ ԻՖՆ-ի՝ տելբիվուտինի հետ զուգակցումը (կոմբինացիան) բնութագրվում է արտահայտված հակավիրուսային ազդեցությամբ, սակայն այդ դեղամիջոցների համատեղ կիրառումը արգելված է ծանր պոլինեյրոպաթիայի բարձր ռիսկի

պատճառով [129]: **Այսպիսով, ներկայումս Լամիվուդինի կամ տելրիվուդինի հետ ՊԵԳ ԻՖՆ-ի համակցումը չի երաշխավորվում (A1):** Այլ ՆԱ-ի հետ ՊԵԳ ԻՖՆ-ի կոմբինացիաների (համակցումների) արդյունավետության և անվտանգույթան վերաբերյալ տեղեկությունները սահմանափակ են, այդ պատճառով էլ այդպիսի կոմբինացիաները չեն երաշխավորվում:

Ժամանակի տեսակետից ՆԱ սահմանափակ բուժումը հնարավոր է HBeAg-պոզիտիվ պացիենտների մոտ, որոնց մոտ բուժման ֆոնի վրա տեղի է ունենում HBe սերոկոնվերսիա: Սակայն մինչև բուժումը սկսելը հնարավոր չէ ենթադրել, թե որքան կտուի բուժման կորսը, քանի որ (բուժման) կորսի տևողությունը կախված է HBe-ի սերոկոնվերսիայի ժամանակից և նրանից հետո բուժումը շարունակելուց: ՆԱ-ը հատկապես ակտիվ հանելուց հետո HBe սերոկոնվերսիան կարող է պահպանվել ոչ երկարատև ժամանակ, այդ պատճառով էլ այդ պացիենտների նշանակալից (մեծ) մասին բուժումը դադարեցնելուց հետո պահանջվում է վիրեմիայի գնահատմամբ ակտիվ հսկողություն, քննում: **Կորսային բուժման համար կարելի է փորձել օգտագործել միայն կայունության զարգացման բարձր շեմով առավել ակտիվ ՆԱ-ը, որպեսզի արագ կերպով (իսկույն) նվազեցվի վիրեմիան և հնարավոր խուսափել HBV ռեզիստենտության հետ կապված վիրուսաբանական ռեցիդիվներից (A1):** ՆԱ բուժման ընթացքում HBe- սերոկոնվերսիայի առաջացումից հետո բուժումը պետք է շարունակվի 12 ամսից ոչ պակաս ժամկետով [130]: Բուժումն ավարտելուց հետո երկարատև էֆեկտ (կայուն HBe-սերոկոնվերսիա) կարելի է սպասել այդպիսի պացիենտների 40-80%-ի մոտ [79, 80, 130-134] (B1):

ՆԱ երկարատև բուժում: Այս (ռազմավարությունը) անհրաժեշտ է, եթե բուժումն ընդհատելուց հետո բուժվող պացիենտի մոտ կայուն վիրուսաբանական պատասխան չի լինում (չի նկատվում) և պահանջվում է շարունակել բուժումը.

- HBeAg դրական պացիենտների մոտ առանց HBe- սերոկոնվերսիայի և HBeAg-բացասական պացիենտների մոտ:

Այսպիսի ստրատեգիա (ռազմավարություն) երաշխավորվում է յարդի ցիոնով պացիենտների մոտ, անկախ ՀԵԵԱց կարգավիճակից կամ բուժման ժամանակ ՀԵ-սերոկոնվերսիայի ձևավորումից (C1):

Որպես առաջին գծի մոնոթերապիա պետք է օգտագործել ռեզիստենտության օպտիմալ պրոֆիլով առավել հզոր դեղամիջոցներ, այսինքն՝ տենոֆովիր կամ էնտեկավիր (A1): Յանկացած դեղամիջոց ընդունելու դեպքում անհրաժեշտ է պահպանել ՀԵՎ ԴՆԹ ռեալ (իրական) ժամանակում ՊՇՌ մեթոդով հաստատված բացասական մակարդակը (B1): Էնտեկավիրի և տենոֆովիրի արդյունավետությունը, անվտանգությունը և տանելիությունը դրանց երկարատև ընդունման դեպքում չի ուսումնասիրված: 3 և ավելի տարվա ընթացքում տենոֆովիրով և էնտեկավիրով մոնոթերապիայի դեպքում հաջողվում է պացիենտների մեծամասնության մոտ պահպանել վիրուսաբանական ռեմիսիան [78, 84, 85] (A1):

Առաջմ չկան տվյալներ նախկինում ՆԱ չբուժված (բուժում չստացած) պացիենտների մոտ տենոֆովիրով կամ էնտեկավիրով մոնոթերապիայի համեմատությամբ ՆԱ կոմբինացված բուժման (համակցության) առավելության մասին [135] (C1):

Բուժման անհաջողությունը

Անհրաժեշտ է միմյանցից տարբեր առաջնային պատասխանի բացակայությունը, մասնակի վիրուսաբանական պատասխանն ու վիրուսաբանական ռեցիդիվը [41, 136]:

1. Առաջնային պատասխանի բացակայությունը

Էնտեկավիրով, տենոֆովիրով, տելբիվուդինով կամ լամիվուդինով բուժման դեպքում առաջնային պատասխանի բացակայությունը դիտվում է հազվադեպ: Յանկացած ՆԱ նկատմամբ առաջնային պատասխանի բացակայության դեպքում կարևոր է գնահատել դեղամիջոցն ընդունելու ճշտությունը: **Եթե բուժվող**

պացիենտը առաջնային պատասխանի բացակայության հետ խստորեն կատարել է բուժական նշանակումներ, անհարշեժտ է կատարել ՀԲՎ շտամների տեսակավորում (տիպավորում)¹ հնարավոր մուտացիաների հայտնաբերման համար: Դա կօգնի ավելի շուտ փոխելու բուժման ռազմավարությունը և օգտագործելու ՀԲՎ ռեզիստենտային շտամմների համեմատությամբ ավելի ակտիվ դեղամիջոցներ (B1):

Աղեֆովիրով բուժելու դեպքում հաճախ առաջնային պատասխանը բացակայում է (մոտ 10-20% պացիենտների մոտ)¹ կապված այդ դեղամիջոցի հակավիրուսային անբավարար ազդեցության հետ: Նախկինում ՆԱ չբուժված պացիենտների մոտ աղեֆովիրի հանդեպ առաջնային պատասխանի բացակայության դեպքում խորհուրդ է տրվում շուտափույթ (արագ) կերպով այն փոխարինել տենոֆովիրով կամ էնտեկավիրով (B1):

2. Մասնակի վիրուսաբանական պատասխան

Մասնակի վիրուսաբանական պատասխանը կարող է նկատվել ցանկացած ՆԱ-ով բուժելու դեպքում:

Նման դեպքերում միշտ էլ կարևոր է բուժվող պացիենտի՝ բուժման նկատմամբ հակվածությունը:

Մասնակի վիրուսաբանական պատասխանի դեպքում լամիվուդին կամ տելբիվուդին (գենետիկական ցածր (բարիերով) դեղամիջոցներ) ստացող պացիենտների մոտ 24-շաբաթյա բուժումից հետո կամ աղեֆովիր (չափավոր հակավիրուսային ակտիվությամբ դեղամիջոց, որի նկատմաք ռեզիստենտությունն առաջանում է համեմատաբար ուշ) ստացող պացիենտների մոտ 48-շաբաթյա բուժումից հետո խորհուրդ է տրվում այդ դեղամիջոցները փոխարինել առավել ակտիվներով (տենոֆովիր կամ էնտեկավիր) նախընտրելի է առանց խաչաձև ռեզիստենտության (A1):

Մասնակի վիրուսաբանական պատասխանով պացիենտների մոտ օպտիմալ բուժման առիթով էնտեկավիրի կամ տենոֆովիրի հանդեպ (ռեզիստենտության զարգացման գենետիկական բարձր բարիերով ակտիվ դեղամիջոցներ) ներկայումս

միասնական տեսակետ չկա: Մասնակի վիրուսաբանական պատասխանով նման պացիենտների մոտ 48-րդ շաբաթում պետք է հաշվի առնել ՀԲՎ ԴՆԹ-ի մակարդակը և ժամանակի ընթացքում նրա փոփոխությունները: **ՀԲՎ ԴՆԹ մակարդակը շիճուկում իջնելու դեպքում կարելի է շարունակել այդ նույն դեղամիջոցով (Էնտեկավիր կամ տենոֆովիր), հաշվի առնելով ժամանակի ընթացքում վիրուսաբանական հաճախականության մեծացումը և այդ դեղամիջոցներով երկարատև մոնոթերապիայի դեպքում ռեզիստենտության շատ ցածր ռիսկը [137] (B1):**

Որոշ փորձագետներ առաջարկում են ռեզիստենտությունը կանխելու համար ավելացնել մեկ ուրիշ դեղամիջոց, հատկապես հազվադեպ դեպքերում, երբ ՀԲՎ ԴՆԹ-ի չի նվազում չնայած բուժման ռեժիմի պահպանմանը:

Վիրուսաբանական ռեցիդիվ

Վիրուսաբանական ռեցիդիվը բուժման ռեժիմը պահպանող պացիենտների մոտ կապված է դեղամիջոցի նկատմամբ ՀԲՎ ռեզիստենտության զարգացման հետ: Դեղամիջոցնը ընդունելու (ստանալու) ռեժիմը պահպանող, հաստատված վիրուսաբանական ռեցիդիվով պացիենտների մոտ գենոտիպային ռեզիստենտությունը կարելի է գնահատել թեպետ և դա պարտադիր չէ նախկինում ՆԱ-ով չբուժված, լամիվուտինով կամ տելբիվուտինով մոնոթերապիա ստացած պացիենտների մոտ (B1): Տարբեր ՆԱ-ով բուժման դեպքում ռեզիստենտության հաճախականությունը մինչև 5 տարի ժամկետով ներկայացված է նկ. 1-ում: Նախկինում ՆԱ չբուժված պացիենտների բուժման դեպքում ռեզիստենտության հաճախ(ական)ությունը 5 տարի հետո կազմում է համապատասխանաբար 1,5%-ից ցածր Էնտեկավիրի և 0% տենոֆովիրի համար [78, 123]: Հետևաբար նախկինում ՆԱ բուժում չստացած, Էնտեկավիր կամ տենոֆովիր ստացող պացիենտների մոտ վիրուսաբանական ռեցիդիվը սովորաբար կապված է լինում բուժման ռեժիմը չպահպանելու հետ:

Ոեզիստենտության ռիսկն ավելի մեծ է HBV ԴՆՇ սկզբնականապես բարձր մակարդակի, բուժման ընթացքում HBV ԴՆՇ մակարդակի աննշան իջեցման և ՆԱ նախորդ(ող) բուժման ոչ բավականաչափ արդյունավետության դեպքում: Ոեզիստենտությունը անհրաժեշտ է հայտնաբերել HBV ԴՆՇ մակարդակը որոշելու միջոցով որքան հնարավոր է շուտ մինչ բիոքիմիական ռեցիդիվը (ԱԼՏ ակտիվության մեծացումից), իսկ վիրուսի թոհջքածն որակափոխումների (մուտացիաների) վերաբերյալ տեղեկատվությունը իդեալում պետք է օգտագործվի բուժման ռազմավարությունը փոփոխելու համար: Անշուշտ, կլինիկական և վիրուսաբանական հետազոտություններում ցուցադրվել է վիրուսային ծանրաբեռնվածությունը մեծանալու դեպքում բուժման վաղաժամ փոփոխման օգտավետությունը [99, 138] (131): Ոեզիստենտության հայտնաբերելու դեպքում համապատասխան բուժումը պետք է սկսվի առավել արդյունավետ հակավիրուսային դեղամիջոցներով, որը նախորդի հետ խաչածն ռեզիստենտություն չունի, որպեսզի հնարավոր լինի խուսափել բազմաթիվ դեղորայքային ռեզիստենտության զարգացումից (Ա1): Անհրաժեշտ է խուսափել ցածր շեմով ռեզիստենտությամբ և բարձր կամ միջակ ռիսկով ռեզիստենտությամբ դեղամիջոցների (լամիվուդին, ադեֆովիր, տելբուվին) հաջորդական կիրառությունից, քանի որ դա բարձրացնում է վիրուսի պոլիռեզիստենտային շտամների առաջացման ռիսկը (Ը1): Այլուսակ 5-ում ներկայացված է տեղեկատվություն առավել տարածված շտամների խաչածն ռեզիստենտության մասին [139]:

Փորձագետների մեծամասնության կարծիքով լամիվուդինի հանդեպ ռեզիստենտության զարգացման դեպքում այն տենտֆովիրով փոխարինումը նույնապես արդյունավետ է, ինչպես լամիվուդին տենտֆովիրի ավելացումը [140]: Ադեֆովիրի հանդեպ ռեզիստենտության զարգացման դեպքում հնարավոր է էնտեկավիրով կամ տենտֆովիրով նրա փոխարինում՝ էմտրիցիտարինի հետ զուգակցմամբ (1 հարի կազմում) [141, 142]:

Տենտֆովիրով միաբուժումը բավարար չէ HBV ԴՆՇ բարձր մակարդակով պացիենտների մոտ, քանի որ ադեֆովիրի նկատմամբ ռեզիստենտության ի հայտ

գալու դեպքում վիրուսաբանական ռեցիդիվի հետևանքով [140]: Տելրիվուրինի նկատմամբ ռեզիստենտության դեպքում նախընտրելի է նրա փոխարինումը տենոֆովիրով կամ տելրիվուրինին տենոֆովիրի ավելացումը [136]: Ներկա պահին քիչ տվյալներ են ստացված Էնտեկովիրի նկատմամբ ռեզիստենտությամբ պացիենտների բուժման մասին: Նման դեպքում խորհուրդ է տրվում տենոֆովիրով նրա փոխարինում կամ Էնտեկավիրին տենոֆովիրի ավելացում [136]: Մինչև հիմա տենոֆովիրի նկատմամբ ռեզիստենտություն չի նկարագրված: Այդպիսի ռեզիստենտության հայտնաբերման դեպքում նպատակահարմար է մասնագիտացված լաբորատորիաներում վիրուսի գենո և ֆենոտիպավորում՝ խաչաձև ռեզիստենտության պրոֆիլը գնահատելու համար: Տենոֆովիրի նկատմամբ հաստատված ռեզիստենտության դեպքում երաշխավորվում է նուկլեոզիդների այլ նմանօրինակների հետ համակցումը չնայած հնարավոր է նաև Էնտեկավիրով փոխարինումը, եթե բուժվող պացիենտի մոտ լամիվուրինի նկատմամբ ռեզիստենտություն չի եղել: Շատ դեղամիջոցների նկատմամբ ռեզիստենտության դեպքում նպատակահարմար են վիրուսի գենոտիպավորումը և նուկլեոզիդների ու նուկլեոտիդների (նախընտրելի է տենոֆովիրը) համակցության (կոմբինացիայի) կիրառումը:

Ռեզիստենտություն լամիվուրինի նկատմամբ

Տենոֆովիրով փոխարինում, աղեֆովիրի ավելացում, եթե տենոֆովիրն անմատչելի է (B1):

Ռեզիստենտություն աղեֆովիրի նկատմամբ

Եթե բուժվող պացիենտը մինչև աղեֆովիրը ՆԱ չի ստացել, պետք է փոխարինել Էնտեկավիրով կամ տենոֆովիրով (B1): Էնտեկավիրը նախընտրելի է բարձր վիրեմիայով պացիենտների համար (C2): Եթե բուժվող պացիենտի մոտ նախկինում նշվել է լամիվուրինի նկատմամբ ռեզիստենտություն, այն պետք է փոխարինել տենոֆովիրով և ավելացնել նուկլեոզիդների նմանօրինակներ (C1):

Ռեզիստենտություն տելրիվուրինի նկատմամբ

Տեսնֆովիրով փոխարինում կամ տեսնֆովիրի ավելացում (աղեֆովիրի ավելացում), եթե տեսնֆովիրն անհասանելի է (C1):

ՈԵՂԻՍՎԵՆՎՈՎԹՅՈՒՆ ԷՆՎԵԼԱՎԻՐԻ ՆԿԱՄՄԱՄԲ

Տեսնֆովիրով փոխարինում կամ տեսնֆովիրի ավելացում (աղեֆովիրի ավելացում, եթե տեսնֆովիրը հասանելի չէ) (C1):

ՈԵՂԻՍՎԵՆՎՈՎԹՅՈՒՆ ՎԵՆՆՓՈՎԻՐԻ ՆԿԱՄՄԱՄԲ

Մինչև այժմ տեսնֆովիրի նկատմամբ ռեզիստենտովթյուն չի նկարագրված, իետևապես նման պացիենտների բուժման փորձ չկա, սակայն այդ դեպքում նպատակահարմար է համարվում ավելացնել էնտեկավիր, տելրիվուդին, լամիվուդին կամ էմտրիցիտաբին, եթե տեսնֆովիրի նկատմամբ ռեզիստենտովթյունը հաստատված է (C2): Հնարավոր է ավելի արդյունավետ լինի էնտեկավիրով փոխարինումը, եթե բուժվող պացիենտը նախկինում լամիվուդինով բուժում չի ստացել, մինչդեռ էնտեկավիրի ավելացումը առավել նաղընտրելի է այն պացիենտների համար, որոնք նախկինում լամիվուդինի նկատմամբ ռեզիստենտովթյուն են ունեցել (C2):

Ինչպես իրականացնել բուժման մոնիտորինգը և որոշել այն դադարեցնելու պահը

ՊԵԳ ԻՖԸ ԲՈՒԺՄԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿԱՅԻՆ ՍԱԻՄԱՆԱՎԻԱԿՈՒՄԸ

ՊԵԳ ԻՖԸ բուժման ժամանակ արյան ընդհանուր անալիզը և ԱՀՏ ակտիվության որոշումը անհրաժեշտ է կատարել յուրաքանչյուր ամիս (ամիսը մեկ անգամ), իսկ թիրեռոտրոպ հորմոնինը՝ յուրաքանչյուր 3 ամիսը մեկ անգամ: Բոլոր պացիենտների մոտ անհրաժեշտ է գնահատել անվտանգությունը 12-ամսյա բուժման ժամանակամիջոցում:

HBsAg-պոզիտիվ պացիենտների մոտ շիճուկում HBsAg և անտի-HBc մակարդակը անհրաժեշտ է որոշել բուժումն սկսելուց հետո 6 և 12 ամիս անց և այն ավատրելուց հետո 6 և 12 ամիս անց: **Բուժման ցանկալի արդյունքը՝ կայուն HBsAg-սերոկոնվերսիան է ԱԼՏ ակտիվության նորմալացման և շիճուկում HBV ԴՆԹ-ի 2000 ՄԵ/մլ.-ից ցածր մակարդակի հետ զուգակցմամբ (A1):** Բուժման օպտիմալ արդյունքը՝ ռեալ ժամանակում ՊՇՌ մեթոդով շիճուկում HBV ԴՆԹ-ի չորոշվող մակարդակը հետագա հսկողության շրջանում, քանի որ այդ պայմաններում HBsAg անհետացման հավանականությունը բարձր է (B1):

HBsAg-սերոկոնվերսիայով HBsAg-պոզիտիվ պացիենտների **ՊԷԳ ԻՖՆ** բուժման ֆոնի վրա պահանջվում է երկարատև հսկողություն՝ կապված HBsAg հնարավոր կրկնական հայտնվելու կամ զարգանալու մինչև HBsAg-նեգատիվ ՔՀԲ [81, 82] (A1): HBsAg մակարդակի գնահատումը պետք է անցկացնել HBsAg-սերոկոնվերսիայից հետո 12-ամսյա ընդմիջումով, եթե HBV չի որոշվում:

HBsAg-սերոկոնվերսիաներ, եթե HBV ԴՆԹ չի որոշվում, քանի որ HBsAg անհետացման հաճախակիությունը ժամանակի ընթացքում մեծանում է [87]: HBsAg անհետացումից հետո անհրաժեշտ է որոշել անտի-HBs-ն: HBV ԴՆԹ կամ HBsAg մակարդակի արագ իջեցման դեպքում ՊԷԳ ԻՖՆ 3 կամ 6 ամիս բուժումից հետո բուժման վերաբերյալ պատասխանի հավանականությունը բարձր է: Ընդհակառակն, եթե HBsAg-պոզիտիվ պացիենտների մոտ ՊԷԳ ԻՖՆ բուժման ֆոնի վրա չի հաջողվում հասնել HBsAg<20000МЕ/մլ. կամ որևէ կերպ 3 ամիս հետո նվազեցնել HBsAg մակարդակը, HBsAg-սերոկոնվերսիայի հավանականությունը քիչ է [107-109]: Հետևաբար, նման դեպքերում անհրաժեշտ է լուծել ՊԷԳ ԻՖՆ բուժման մասին հարցը (C2):

HBsAg-նեգատիվ պացիենտների մոտ շիճուկում HBV ԴՆԹ-ի մակարդակը պետք է որոշել 6 և 12 ամիս բուժումից հետո և այն ավարտելուց հետո 6 և 12 ամիս անց: HBV ԴՆԹ<2000МЕ/մլ. մակարդակով կայուն վիրուսաբանական պատասխանը սովորաբար ուղեկցվում է յարդի (ախտահարման) ռեմիսիայով: ՊՇՌ մեթոդով ռեալ ժամանակաընթացքում HBV ԴՆԹ-ի մակարդակը անորոշելի է – դա ապագայում

HBsAg անհետացման առավելագույն հավանականությամբ բուժման իդեալական արդյունք է: **HBsAg մակարդակի գնահատանք անհրաժեշտ** է կատարել յուրաքանչյուր 12 ամիսը 1 անգամ, եթե HBV ԴՆԹ-ն չի որոշվում (B1): HBsAg անհետացման դեպքում անհրաժեշտ է թեստ անցկացնել անտի-HBs-ի վերաբերյալ: Կայուն պատասխանով HBeAg-նեգատիվ պացիենտների համար **ՊԵԳ ԻՖՆ 12 ամիս բուժումից** հետո պահանջվում է երկարատև հսկողություն՝ կապված վարակի ռեակտիվացիայի հնարավորության հետ, որը ժամանակի ընթացքում պակասում է [143] (A1): Եթե HBeAg-նեգատիվ պացիենտների, հատկապես D գենոտիպով, մոտ **ՊԵԳ ԻՖՆ բուժման** ֆոնի վրա 3 ամիս հետո շիճուկում HBsAg մակարդակի իջեցման և HBV ԴՆԹ \log_{10} ME/մլ.-ի չի հասցվում, պատասխանի հավանականությունը շատ ցածր է: **Նման դեպքում անհրաժեշտ է լուծել ՊԵԳ ԻՖՆ-ն ընդհատելու մասին հարցը** [111, 112] (B2):

ՆԱ սահմանափակ ժամկետով բուժումը

HBeAg դրական պացիենտների մոտ

Սահմանափակ ժամկետով ՆԱ բուժման նպատակը HBV ԴՆԹ <2000 ME/մլ. մակարդակով և ԱԼՏ նորմալ ակտիվությամբ կամ անգամ HBsAg անհետացմամբ բուժումն ավարտելուց հետո կայուն HBe-սերոկոնվերսիան է (A1): HBeAg-ն և անտի-HBe-ն անհրաժեշտ է որոշել յուրաքանչյուր 6 ամիսը մեկ: HBV ԴՆԹ մակարդակը գնահատելու համար անհրաժեշտ է բուժելու ընթացքում օգտագործել **ՊՇՈ բարձրագույն մեթոդ** յուրաքանչյուր 3-6 ամիսը մեկ: Ըստ **ՊՇՈ տվյալների** ռեալ ժամանակային ռեժիմում HBV ԴՆԹ կոնցենտրացիայի՝ մինչև անորոշելի մակարդակի իջեցումը և հաջորդող HBe-սերոկոնվերսիան ուղեկցվում է բիոքիմիական և հյուսվածաբանական պատասխաններով:

Հետազոտությունները ցույց են տվել, որ **ՆԱ բուժումը** կարելի է ընդհատել HBe-սերոկոնվերսիայից հետո 12 ամիս անց (B1): Մի շաբթ արդարի պացիենտների մոտ, որոնք ընդհատել են **ՆԱ բուժումը** HBe-սերոկոնվերսիայից հետո, կարող է պահանջվել բուժման վերսկսում՝ կապված անկայուն սերոլոգիական և /կամ

վիրուսաբանական պատասխանի հետ [79, 80, 131-134]: Հետևապես, ՆԱ բուժումը կարող է շարունակվել մինչև HBsAg անհետացումը՝ նրան կից հակամարմինների հայտնվելը կամ առանց դրանց, հատկապես յարդի արտահայտված ֆիբրոզով կամ ցիոզով պացիենտների մոտ (C1): HBsAg-ն անհրաժեշտ է որոշել յուրաքանչյուր 12 ամիսը մեկ՝ HBe-սերոկոնվերսիայից հետո: Սակայն ՆԱ բուժումից հետո կամ բուժման ընթացքում HBsAg անհետացումը դիտվում է ոչ հաճախ (տե՛ս աղյուսակ 2):

ՆԱ երկարատև բուժումը (թերապիան)

Իդեալում ցանկալի է ռեալ ժամանակի (ՊՇՌ) մեթոդով որոշելիս հասնել HBV ԴՆԹ անորոշելի (այսինքն՝ 10-15 ME/մլ.-ից ցածր) մակարդակին, որպեսզի չառաջանա ռեզիստենտություն: HBV ԴՆԹ մակարդակի վերահսկողությունն անհրաժաշտ է բուժման անհաջողությունը ժամանակին ի հայտ բերելու համար (A1): HBV ԴՆԹ-ի մակարդակը պետք է որոշել 3 ամիս անց, որպեսզի հաստատվի վիրուսաբանական պատասխանը, իսկ այնուհետ՝ յուրաքանչյուր 3-6 ամիսը: Էնտեկավիրով կամ տենոֆովիրով, այսինքն՝ ռեզիստենտության բարձր շեմ ունեցող դեղամիջոցներով բուժման դեպքում HBV ԴՆԹ-ի մակարդակի չափումը կարելի է կատարել ուշ-ուշ (ոչ հաճախ), եթե բուժվող պացիենտը խստորեն կատարում է բժշկական նշանակումները և հաստատված է արյունավետությունը բուժումից (C1): **ՆԱ հեռանում են երիկամներով, այդ պատճառով էլ կրեատինինի 50մլ./րոպ.-ից պակաս կլիրենսով բուժվող պացիենտների մոտ պահանջվում է դրանց չափաքանակի ճշտում (կանոնավորում) (A1):** Բացի այդ, պետք է գնահատել երիկամային անբավարության ռիսկը բոլոր պացիենտների մոտ մինչև բուժումը սկսելը: Երիկամների ախտահարման բարձր ռիսկի գործոնների շարքին են դասվում մեկ կամ ավելի հետևյալ գործոններից. Լյարդի դեկոմպենսացված ցիոզ, 60մլ./րոպ.-ից ցածր կրեատինինի կլիրենս, վատ վերահսկելի զարկերակային հիպերթենզիա, պրոտենուրիա, անվերահսկելի շաքարային դիաբետ, ակտիվ գլոմերուլունեֆրիտ, նեֆրոտոքսիկ դեղամինջոցներով ուղեկցող թերապիա, հիմնական օրգանի

փոխապատվաստում: Երիկամների ֆունկցիայի նվազագույն իջեցումը նկարագրվում է բոլոր ՆԱ-ով բուժման դեպքում, բացառությամբ, հնարավոր է տելրիվութինի, որը, ըստ երևոյթին, առաջացնում է կրեատինինի կլիրենսի մեծացումը [144] (C1): Նեֆրոտոքսիկությունը բարձր է նույնականացների նմանօրինակների, հատկապես աղեֆովիրի մոտ [145] (B1): Հետևաբար խորհուրդ է տրվում կրեատինինի (և կրեատինինի կլիրենսի) շիճուկի ֆուֆատների մակարդակները որոշելու միջոցով հայտնաբերել երիկամիների կողմից անցանկալի էֆեկտները՝ աղեֆովիրով և տենոֆովիրով բուժման դեպքում ՔՀՅ բոլոր պացիենտների, կրեատինինի (և կրեատինինի կլիրենսի) մակարդակը նույնականացներով անալոգներով բուժման ժամանակ՝ երիկամային բարդությունների բարձր ռիսկով ՔՀՅ պացիենտների մոտ (C1): Այդպիսի հետազոտություն պետք է արվի երիկամային բարդությունների ցածր ռիսկով պացիենտների մոտ բուժման առաջին տարում – յուրաքանչյուր 3 ամիսը, այնուհետև յուրաքանչյուր 6 ամիսը մեկ (վատացման բացակայության դեպքում):

Երիկամային բարդությունների բարձր ռիսկով պացիենտների մոտ այն պետք է կատարվի առաջին 3 ամիսներին՝ ամեն ամիս, իսկ այնուհետև՝ յուրաքանչյուր 3 ամիսը մենչև բուժման առաջին տարվա վերջը, հետազույթ՝ յուրաքանչյուր 6 ամիսը (վատանալու բացակայության դեպքում) (C2): Երիկամների առավել հաճախ գնահատում պահանջվում է կրեատինի կլիրենսի 60մլ/մին-ից պակասի կամշիճուկի ֆուֆատների մակարդակի 2մլ/դլ-ի դեպքում (C1):

Լյարդային անբավարարությունը նկատելի ազդեցություն չի ունենում արյան մեջ դեղամիջոցների կոնցենտրացիայի վրա՝ սակայն այդ հարցը բավականաչափ չի ուսումնասիրված: ՄԻԱՎ-վարակված բուժվող պացիենտների մոտ նկարագրված է ուսկրային հյուսվածքի (միներալների) խտության իջեցում՝ տենոֆովիրով բուժման ֆոնի վրա: Ներկայումս կատարվում է ոսկրերի դենսիտոմետրիայի հետազոտություն տենոֆովիր ստացող ՔՀՅ պացիենտների մոտ: Շարունակվում է ուսումնասիրվել երկարատև օգտագործման դեպքում էնտեկավիրի կանցերոգենությունը ՔՀՅ պացիենտների մոտ: Տելրիվութինով բուժման պարագայում ՔՀՅ պացիենտների մոտ

Նկարագրված են միոպաթիայի հազվադեպ դեպքեր: Տեսնֆովիր և Էնտեկավիր ներառող մի քանի ՆԱ-երի կոմբինացիայի (համակցության) երկարատև կիրառության օգտագործման անվտանգությունը դեռևս ուսումնասիրված չէ:

Լյարդի ծանր ախտահարմամբ պացիենտների բուժումը

Լյարդի ցիոզով պացիենտների բուժումը **ՊԵԳ ԻՖՆ-Ն կարող** է լարդի ծանր ցիոզով պացիենտների մոտ բարձրացնել մանրէական (բակտերիալ) վարակի և լարդային անբավարարության ռիսկը [146]: **Մինչդեռ** լարդի կոմպենսացված ցիոզի դեպքում **ՊԵԳ ԻՖՆ-Ն կարող** է նշանակվել այնպես, ինչպես **ՔՀԲ** [147] (A1)-ի դեպքում: ՆԱ-ից նախընտրելի (գերադասելի) են տեսնֆովիրն ու Էնտեկավիրը մոնոթերապիայի տեսքով՝ կապված դրանց հակավիրուսային արտահայտված ակտիվության և ռեզիստենտության նվազագույն ռիսկի հետ [148, 149] (A1): **Նման պացիենտների մոտ լամիվուդինի օգտագործումը խորհուրդ չի տրվում:** Կարևոր է HBV ԴՆԹ-ի մակարդակի մոնիթորինգը բուժման առաջին տարում և հետագայում մինչև HBV ԴՆԹ անորոշելի մակարդակը նվազագույնը 3 ամիսը մեկ, քանի որ HBV ռեակտիվության դեպքում պահանջվում է բուժման հրատապ շտկում : Այսպիսով, լարդի ցիոզի դեպքում անհրաժեշտ է երկարատև բուժում՝ մանրազննին դիտարկմամբ հիվանդության սրացումն ու ռեզիստենտությունը ժամանակի հայտ բերելու համար:

Կլինիկական հետազոտություններում ցույց է տրված, որ HBV ԴՆԹ-ի ռեպլիկացիայի նույնական երկարատև ճնշումը հանգեցում է լարդի ախտահարվածության կայունացման և լարդային անբավարարության կանխման [54, 99]. (A1): **Նկարագրված են ֆիբրոզի և անգամ լարդի ցիոզի հետզարգացման դեպքեր՝** վարակի ռեպլիկացիայի տևական ճնշման պարագայում: Բայց և այնպես, անգամ ՆԱ վիրուսաբանական ռեմիսիայի բուժման ֆոնի վրա ձեռքբերումների դեպքում պարտադիր է համարվում ՀՅԿ

նկատմամբ մշտական սկրինինգը, քանի որ այդ ուռուցքի զարգացման ռիսկը պահպանվում է [151, 152]. (B1):

Լյարդի ցիռողի ժամանակ ՆԱ բուժումը պետք է կատարվի անորոշակիորեն երկարատև: Ծայրահեղ դեպքում 12+ամսյա բուժումից հետո կարող է դադարացվել HBeAg-պոզիտիվ պացիենտների մոտ, եթե ձեռք է բերվել հաստատված HBe-սերոկոնվերսիա կամ իդեալում (լավագույն դեպքում) տեղ է գտնվել HBe-սերոկոնվերսիայի հետ միասին HBsAg-ի անհետացումը, իսկ HBeAg նեգատիվ պացիենտների մոտ՝ եթե հաստատված են HBsAg և HBs-սերոկոնվերսիայի անհայտացումը (B1):

Լյարդի դեկոմպենսացված ցիռողով պացիենտների բուժումը

Լյարդի դեկոմպենսացված ցիռողով բուժվող պացիենտների բուժումը պետք է կատարվի մասնագիտացված բաժանմունքներում, քանի որ այդպիսի պացիենտները կարիք ունեն համալիր հակավիրուսային բուժման և յարող փոխպատվաստման թեկնածուներ կարող են լինել: Հակավիրուսային թերապիան (բուժումը) կատարվում է անկախ HBV ԴՆՇ մակարդակից, որպեսզի կանխվի վարակի ռեակտիվացիան:

Այդ կարգի պացիենտների մոտ (**ՊԵԳ**) ԻՖՆ կիրառումը հակացուցված է: Խորհուրդ է տրվում օգտագործել Էնտեկավիր կամ տենոֆովիր (A1): Լյարդի դեկոմպենսացված ցիռողով պացիենտների մոտ Էնտեկավիրի թույլատրելի դոզան կազմում է 1 մգ (յարող կոմպենսացված ցիռողով բուժվող պացիենտների մոտ կիրառվող 0.5մգ-ի փոխարեն), օրը 1 անգամ: Վերջերս անցկացված հետազոտություններում ցույց է տրված, որ երկու դեղամիջոցներն էլ ոչ միայն էֆեկտիվ (արդյունավետ) են, այլ նաև անվտանգ են այդ հիվանդությունների համար առնվազն բուժման առաջին տերիներին [60-62]: **Լյարդի դեկոմպենսացված ծանր ցիռողով բուժվող պացիենտների որոշ ՆԱ-վ, հատկապես Էնտեկավիրով, բուժելիս, նկարագրվել են լակտատացիդոզի դեպքեր (ինդեքս MELD>20) [153]: Դրա հետ կապված պահանջվում է դիտարկում լակտատացիդոզի կլինիկական և լաբորատոր հատկանիշները հայտնաբերելու համար (A1): Բոլոր ՆԱ-երի**

չափաքանակը (դոզան) պետք է իշեցվի կրեատինինի կլիրենսով պացիենտներն մոտ ոչ պակաս քան 50մլ./րոպ. (A):

Լյարդի դեկոմպենսացված ցիռոզի դեպքում ՆԱ բուժման ֆոնի վրա կլինիկական լավացումը կարող է վրա հասնել 3-6 ամիս հետո: Նման դեպքերում յարդի փոխպատվաստումից կարելի է խուսափել: Այդ պացիենտիերին խորհուրդ է տրվում ցմահ բուժում անցնել: **ՀՅԿ-ի ռիսկը բարձր է մնաում անգամ ՆԱ արդյունավետ բուժման դեպքում, ուստի ՀՅԿ-ն ժամանակին հայտնաբերելու համար դիտարկումը պարտադիր է** [152] (A1): Լյարդի ծանր իիվանդությամբ և Չայլդ-Դյուլի Կամ MELD-ի բարձր ինդեքսներով որոշ պացիենտների մոտ նկատվում է յարդային անբավարարության անընդհատ խորացում, նրանց ցուցված է յարդի փոխպատվաստում [154]: Այդպիսի դեպքերում HBV ԴՆԹ-ի ռեպլիկացիայի ճնշմամբ ՆԱ բուժումը նվազեցնում է HBV- վարակի ռեցիդիվի ռիսկը փոխպատվաստում (տրանսպլանտ) [155]:

Հեպատիտ B-ի կրկնության կանխումը յարդի փոխպատվաստումից հետո

Լյարդի փոխպատվաստ-ում HBV-վարակի կրկնությունը նախկինում մեծ հիմնախնդիր էր ներկայացնում: **Բարձր շեմով հզոր ՆԱ-երով բոլոր HBsAg-պոզիտիվ պացիենտների մոտ մինչև յարդի փոխպատվաստումը HBV-գուգորդված տերմինալ յարդային անբավարարության կամ ՀՅԿ դեպքում բուժում խորհուրդ է տրվում HBV ԴՆԹ-ի առավել ցածր մակարդակի հասնելու համար** [155-158] (A1): Լամիվուդինը և/կամ ադեֆովիրը B հեպատիտի դեմ իմունոգլոբուլինի հետ համակցված նվազեցնում են փոխպատվաստ-ում վարակի ռիսկը մինչև 10%-ից պակաս մակարդակ [155, 157, 158]: Ներկայումս ուսումնասիրվում է HBIG կարճատև կուրսեր (բուժման գործողությունների շարք) և քիչ դոզաներ և պրոֆիլակտիկայի այլ տարբերակներ, ներառյալ էմտրիցիտաբինով տենոֆովիրը կամ էնտեկավիրով մոնոթերապիան: Վերջերս ցույց է տրվել որ էնտեկավիրն առանց HBIG անվտանգ ու արդյունավետ է HBV-վարակի կրկնությունը

կանխելու համար [159]: Հրապարակվել են նախնական տվյալներ ՀԲԾ-ի հետ համակցված (զուգակցված) էմտրիցիտութինի և տենոֆովիրի արդյունավետության ու անվտանգության մասին [160]: Լյարդի փոխառվաստման ծրագրավորման ժամանակ միշտ պետք է հաշվի առնել դեղամիջոցների նեֆրոտոքսիկությունը և մանրազննին գնահատել յարդի ֆունկցիան, քանի որ այդ պացիենտները որպես կանոն ստանում են կալցինարնի ինհիբիտորներ (C1):

Հատուկ խմբերի պացիենտների բուժումը

ՄԻԱՎ-կոհինֆեկցիայով պացիենտներ

ՄԻԱՎ-վարակով ՔՀԵ պացիենտների մոտ մինչև բարձրարդյունավետ հակառետրովիրուսային բուժումը բարձրանում է յարդի ցիռոզի և ՀՅԿ ռիսկը [161-167]: ՄԻԱՎ-վարակի բուժումը կարող է հանգեցնել հեպատիտի սրացման կապված իմունային պատասխանի վերականգնման հետ, սակայն ՀԲՎ-կոհինֆեկցիայով և ՄԻԱՎ-ով պացիենտների մոտ յարդի ցիռոզի ռիսկը էմտրիցիտարբինի կամ լամիվուտինի հետ համակցված տենոֆովիրով երկարատև բուժման դեպքում բոլորովին էլ մեծ չէ [168]: Այդ կարգի պացիենտների մոտ քրոնիկ հեպատիտ B-ով բուժման ցուցումներն այնպիսի են, ինչպես ՄԻԱՎ-վարակով պացիենտների մոտ: Դրանք հիմնված են ՀԲՎ ԴՆԹ-ի մակարդակի, ԱԼՏ-ի ակտիվության և յարդի հյուսվածաբանական փոփոխությունների արտահայտվածության վրա [169]: ՄԻԱՎ-վարակի բուժման վերաբերյալ վերջերս հրապարակված հանձնարարականներին համապատասխան ՄԻԱՎ – ՀԲՎ-կոհինֆեկցիայով պացիենտների մեծ մասը պետք է երկու վարակների բուժում ստանա միաժամանակ [170]: **Խորհուրդ է տրվում նշանակել տենոֆովիր էմտրիցիտարբինի կամ լամիվուտինի հետ համակցված՝ երրորդ դեղամիջոցի զուգակցմամբ, ինչն ակտիվ է ՄԻԱՎ-ի նկատմամբ [170, 171] (A1): Երկու վարակների դեմ վաղ բուժման հիմնավորումը պարզեցրել է բուժման ընտրությունը. տենոֆովիրը էմտրիցիտարբինի կամ լամիվուտինի հետ**

համակցությամբ՝ անկախ իմունոլոգիական, Վիրուսաբանական և հյուսվածաբանական բնութագրերից [172] (B1):

CD4>500 մկլ քանակությամբ բջիջներով ոչ մեծ մաս կազմող պացիենտների մոտ HBV-վարակի բուժումը կարող է կատարվել մինչև ՄԻԱՎ-վարակի բուժման սկիզբը. Նման դեպքերում նախընտրելի են ՄԻԱՎ-ի նկատմամբ ակտիվություն չունեցող ՊԷԳ ԻՖՆ, աղեֆովիրը և տելրիվուդինը [170]: Սակայն եթե ռեզիստենտության ցածր շեմով այդ ՆԱ-երի օգտագործումը 12 ամսվա ընթացքում չի հասնում HBV ԴՆԹ -ի անորոշելի մակարդակի, հարկ է լուծել ՄԻԱՎ-վարակի բուժմանը սկսելու հարցը: Համիվուդինը, էնտեկավիրը և տենոֆովիրը ակտիվ ՄԻԱՎ-ի ու HBV դեմ և, ՄԻԱՎ-ի ռեզիստենտության դիսկի հետ կապված հակացուցված են որպես ՄԻԱՎ-վարակով պացիենտների մոտ HBV բուժման համար միակ դեղամիջոցներ:

Այսպիսով, բոլոր HBsAg-դրական պացիենտների մոտ պետք է անցկացվի ՄԻԱՎ-ի վերաբերյալ սկրինինգ մինչ այդ դեղամիջոցները HBV-վարակի բուժման համար նշանակելը (A1):

HDV կոինֆեկցիայով (համավարակով) բուժվող պացիենտներ

HBV և HDV-ի կոինֆեկցիայի դեպքում հաճախ զարգանում են հեպատիտի ծանր և ֆուլմինանտ ձևերը, քան HBV միավարակի դեպքում [173]: Սուր հեպատիտից հետո HBV և HDV հարուցած քրոնիկական վարակը հանդիպում է ոչ հաճախ, բայց դեղնուկ քրոնիկական առաջանում է HD պացիենտների 70-90%-ի մոտ [173,174]: Ակտիվ HDV վարակը հաստատվում է HDV, ՈՒԹ HDV անտիգենի առկայությամբ իմանուհաստոքիմիական մեթոդով կամ HDV-ի նկատմամբ IgM հակամարմինների հայտնաբերմամբ (անտի-HDV) [174]: Սակայն ակտիվ HDV-վարակի ախտորոշումը կարող է դժվարություններ ստեղծել, քանի որ HDV ՈՒԹ-ն որոշելու համար թեստերը ստանդարտացված չեն, իսկ HDV և անտիգենի հայտնաբերման համար անտի-HDV-ն պակաս մատչելի է [174,175]: HDV երկարատև ռեպլիկացիան հանգեցնում է յարդի ցիռողի և <84% զարգացման տարեկան համապատասխանաբար 4 և 2,8% հաճախականությամբ: Դա մահացու ելքի առավել կարևոր նախիմացության գործոն է, ինչը վկայում է հակավիրուսային բուժման անհրաժեշտության մասին [173,176,177]:

(ՊԵԳ) ԻՖՆ-Ն ՄԻԱԿ ԱՐԴՅՈՒՆԱՎԵՍ ԴԵՂԱՄԻՉՈԳՆ Է ՀԴՎ-ՎԱՐԱԿԻ ԲՈՒԺՄԱՆ ՀԱՄԱՐ [178-183] (A1): **(ՊԵԳ) ԻՖՆ ԲՈՒԺՄԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆԱՎԵՏՈՒԹՅՈՒՆԸ ԿԱՐԵԼԻ Է ԳՆԱՀԱՏԵԼ 3-6 ԱՄԻՍ ԻԵՍՈՆ ՀԴՎ ՌՆՁ ՄԱԿԱՐԴԱԿՈՎ** (C2): Կարող է պահանջվի շարունակել բուժումը ավելի քան մեկ տարի, քանի որ ստացվել են տվյալները երկարատև բուժման արդյունավետության մասին [183,184] (C2), սակայն դրա օպտիմալ տևողությունը չի որոշված [173,174]: Մոտավորապես 25-40% բուժում ստացած պացիենտների մոտ բուժումն ավարտվելուց հետո նկատվել է ՀԴՎ ՌՆՁ անորոշելի մակարդակով կայուն վիրուսաբանական պատասխան՝ հյուսվածաբանական պատկերի բարելավմամբ, իսկ որոշ պացիենտների մոտ անգամ նկատվել է ՀԲսԱց-ի անհետացում [173,174,182]: Միաժամանակ հայտնի չէ, թե որքան երկար ժամանակ պետք է չորոշի ՀԴՎ ՌՆՁ բուժումն ավարտելուց հետո, որպեսզի համարվի հավաստի կայուն վիրուսաբանական պատասխան: ՆԱ չեն ազդում ՀԴՎ ռեպլիկացիայի և այդ վարակի հետ կապված հիվանդությունների վրա [173,174]: Սակայն ՆԱ կարող են օգտագործվել ՀԲՎ ԴՆՁ կամ փոփոխական մակարդակով 2000ME/մլ շիճուկում ակտիվ ռեպլիկացիայով պացիենտների մոտ [174,185,186]:

ՀՎ կոինֆեկցիայով բուժվող պացիենտներ

ՀԲՎ-վարակով պացիենտների ՀՎ վարակումն արագացնում է յարդի հիվանդության աստիճանաբար խորացումը և բարձրացնում ՀՑԿ-ի ռիսկը [187-189]: Միևնույն հեպատոնիտում կարող է տեղի ունենալ ՀԲՎ և ՀՎ ռեպլիկացիա առանց որևէ փոփոխազդեցության [190]: Նման մի շարք պացիենտների մոտ ՀԲՎ ԴՆՁ-ի մակարդակը շիճուկում կարող է կերպափոխվել, ինչը վկայում է հակավիրուսային բուժումից առաջ վիրուսային բեռնվածության երկարատև գնահատանքի անհրաժեշտության մասին, որպեսզի ճշգրտվի յուրաքանչյուր վարակի ախտածին դերը [185]: Ընդ որում ՀԲՎ ԴՆՁ մակարդակը հաճախ ցածր է կամ անգամ անորոշելի, իսկ ՀՎ պացիենտների մեծ մասի մոտ գլխավոր դեր է կատարում քրոնիկ հեպատիտի ակտիվության խնդրում, թեաւետ այդ ցուցանիշները կարող են

տարբերվել՝ կախված բնածին և /կամ/ ձեռքբերովի իմունային պատասխանի հետ կապված անուղղակի մեխանիզմներից [190]:

Սովորաբար խորհուրդ է տրվում անցկացնել HCV վարակի բուժում [191] (B1): Ուղեկցող ՀԲՎ-վարակը և HCV-վարակի բուժման ընթացքում նկատելի ազդեցություն չի գործում կայուն վիրուսաբանական պատասխանի հաճախականության վրա [187,192-194]: Գոյություն ունի ՀԲՎ -ի ակտիվացման ռիսկ HCV վարակի բուժման ժամանակ կամ HCVանհետացումից հետո [191]: Հետևապես, պահանջվում է ՀԲՎ ԴՆԹ մակարդակի մոնիթորինգ: ՀԲՎ ռեակտիվացիայի դեպքում անհրաժեշտ է ՆԱ բուժում (B1):

Սուր հեպատիտ ՀԲՎ-վարակով չափահասների ավելի քան 95-99% -ի մոտ առողջացումը /ապաքինումը/ և սերոկոնվերսիան սկսվում է անտի-HBs-ի հայտնվելով՝ առանց հակավիրուսային թերապիայի [195], (A1):

Հեպատիտի ֆուլմինանտ կամ ծանր ծնի պացիենտներին կարող է ցուցված լինել յարդի փոխատվաստում (A1): Այդպիսի պացիենտների մոտ կարող են արյունավետ լինել ՆԱ: Այդպիսի ստրատեգիայի ճշգրտումը հաստատող տվյալները ներկայացված են մի քանի հրապարակումներում, ընդ որում հիմնականում նկարգրված է լամիվուդինի կիրառման փորձը [196]: ՔՀԲ-ի դեպքում խորհուրդ է տրվում նշանակել էնտեկավիր կամ տենտֆովիր (C1):

Բուժման օպտիմալ տևականությունը սահմանված չէ, սակայն նպատակահարմար է հակավիրուսային բուժումը շարունակել ոչ պակաս քան 3 ամիս HBs սերոկոնվերսիայի կամ 12 ամիս ոչ պակաս HBe- սերոկոնվերսիայից հետո՝ առանց HBsAg անհետացման (C2):

Երբեմն բարդ է տարբերել սուր հեպատիտ Բ-ն ՔՀԲ-ի դեպքում վարակի ռեակտիվացումից և դրա համար կարող է պահանջվել յարդի բիոպսիա: Սակայն երկու դեպքում էլ ցուցված է ՆԱ թերապիան [196-198], (B1):

Երեխաների թերապիան

Երեխաների մեծ մասի մոտ ՔՀԵ-ն ընթանում է անախտանիշ կերպով, իսկ բուժման վերաբերյալ որոշում պետք է ընդունել մանրազնին հետազոտությունից հետո [199]: Ընդհանուր առմամբ նախընտրելի է պահպանողական մոտեցումը (A1): Երեխաների մոտ գնահատվել են միայն ստանդարտ ԻՖՆ-ի, լամիվուտինի և ադեֆովիրի անվտանգությունն ու արդյունավետությունը, ընդ որում ըստ ուսումնասիրված ցուցանիշների դեղամիջոցները երեխաների և մեծահասակների մոտ չեն տարբերվել [199-202]: Ներկայումս անցկացվում են երեխաների մոտ այլ ՆԱ հետազոտություն՝ նպատակ ունենալով մշակելու այդ կարգի պացիենտների բուժումը /թերապիան/:

Բուժաշխատողները

Բուժաշխատողները հատուկ ուշադրության կարիք ունեն, քանի որ բժշկական պրոցեդուրաների իրականացման ժամանակ վարակի փոխանցման ռիսկի նվազեցման համար կարող է պահանջվել հակավիրուսային թերապիա հատուկ: Բուժաշխատողների մոտ HBsAg-ի հայտնաբերման դեպքում /կիրառվող տակտիկան տարբեր երկրներում /միանման /միատեսակ/ չէ: Բազմաթիվ /շատ/ երկրներում բուժաշխատողներին, ներառյալ վիրաբուժներին, մանկաբարձներին և ատամնաբույժներին, HBsAg և HBV ԴՆՇ 2000ՄԵ/մլ Մակարդակի դեպքում նշանակում են ռեզիստենտության բարձր շեմով հզոր հակավիրուսային պրեպարատներ /այսինքն՝ էնտեկավիր կամ տենտովիր/՝ HBV ԴՆՇ անորոշելի մակարդակն ապահովելու /իդեալացում/ կամ էլ այն մինչև 2000ՄԵ /մլ.-ից պակաս նվազեցնելու համար, միայն դրանից հետո են նրանց թուլատրում բուժական գործողություններ կատարելու, որոնց պարագայում բարձր է պացիենտների /բուժվող պացիենտների/ վարակվելու ռիսկը (B1):

Պրակտիկ (գործնական) վիրաբույժների մոտ անհրաժեշտ է վերահսկել պրեպարատների ընդունման ճշտությունը և բուժման արդյունավետությունը: Նման ստրատեգիայի /հազմավարության/ երկարատև, անվտանգությունը,

արդյունավետությունը, բարդություններն ու տնտեսական ծախսերը չեն ուսումնասիրված [203]:

Հղիություն

Մանկածին տարիքի կանանց հետ մինչև HBV – վարակի բուժման սկսելը անհրաժեշտ է քննարկել ընտանիքի պլանավորման հարցը: Կինը պետք է ստանա տեղեկատվություն դեղերի /պրեպարատներ/ անվտանգության մասին հղիության ժամանակ դրանք ստանալու դեպքում (A1):

(ՊԵԳ) ԻՖՆ-ն հղիության դեպքում հակացուցված է (A1): Լամիվուտինը, ադեֆովիրը և էնտեկավիրը ազդեցությամբ դասվում են FDA C կարգին /կատեգորիային/, իսկ տելբուվուտինը և տենոֆովիրը՝ B կարգին [204]:

Այդ դասակարգումը հիմնված է մինչև կլինիկական հետազոտությունների արդյունքում ստացված տերատոգենության մասին տվյալների վրա: Հղիության ժամանակ էնտեկավիրի անվտանգությունը չի ուսումնասիրված: **Հղիների մոտ հակառետրովիրուսային պրեպարատների /դեղամիջոցների/ կիրառման գրանցամատյանում (Antiretroviral Pregnancy Registry) առկա է լայն տեղեկատվություն տենոֆովիրի և /կամ/ լամիվուտինի, կամ Էլ Էմտրիցիտաբինի անվտանգության վերաբերյալ, որոնք կիրառվել են ՄԻԱՎ դրական հղիների մոտ [205,206]: Այդ դեղամիջոցներից նախապատվությունը պետք է տալ տենոֆովիրին՝ կապված ռեզիստենտության լավագույն պրոֆիլի և ՄԻԱՎ-վարակված հղի կանանց մոտ անվտանգության վերաբերյալ տվյալների մեջ ծավալի առկայության հետ [205,206] (B1):**

Մանկածին տարիքի կանանց մոտ, առանց յարդի արտահայտված ֆիբրոզի, որոնք պլանավորում են հղիություն, մոտ ապագայում, հնարավոր է հետաձգել թերապիան մինչև երեխայի ծնվելը (C1): Լյարդի արտահայտված ֆիբրոզով կամ ցիռոզով որդեծնական տարիքի կանանց մոտ, որոնք համաձայն են հետաձգել ծրագրված հղիությունը, կարելի է անցկացնել կուրսային բուժում (ՊԵԳ) ԻՖՆ(C1): Հարկ է հիշել (ՊԵԳ) ԻՖՆբուժման ժամանակ կոնտրացեպցիայի

անհրաժեշտության մասին: (**ՊԵԳ**) ԻֆՆ բուժման անհնարինության կամ անարդյունավետության դեպքում պետք է սկսել ՆԱ բուժումը, ինչը խորհուրդ է տրվում շարունակել անգամ վրա հասած հղիության ժամանակ (C1): Այդպիսի կանանց մոտ տենոֆովիրը համարվում է առավել ռացիոնալ /իդատեսական/ ընտրություն (B1):

Հղիությունն անսպասելիորեն վրա հասնելու դեպքում HBV -վարակի բուժման ժամանակ բուժելու վերաբերյալ ցուցումները պետք է վերանայվեն (C1): Նման տակտիկա կիրառվում է այն կանանց հանդեպ, որոնց մոտ հղիության ժամանակ HBV -վարակը հայտնաբերվել է առաջին անգամ (C1):

Լյարդի արտահայտված ֆիբրոզով կամ ցիռոզով բուժվող պացիենտների մոտ բուժումը պետք է շարունակվի, բայց, հնարավոր է, այլ դեղամիջոց (C1) (ՊԵԳ**) ԻֆՆ-ն անհրաժեշտ է արգելել, իսկ ՆԱ բուժումը շարունակել, սակայն ըստ ՓԴԱ դասակարգման C կարգի դեղամիջոցները, հատկապես ադեֆովիրը և էնտեկավիրը հարկ է փոխարինել B կարգի դեղամիջոցներով (C1): B կարգի դողամիջոցներից նախընտրելի է տենոֆովիրը՝ կապված դրա մեծ հզորության, ռեզիստենտության բարձր շեմի, հղի կանանց մոտ անվտանգության մասին մատչելի տեղեկատվության առկայության հետ (C1):**

Պերինատալ HBV վարակի, որը ինչպես ենթադրում են, առաջանում է հիմնականում ծննդաբերության ժամանակ, պրոֆիլակտիկան ավանդական կերպով հիմնված է HBIG պասիվ և ակտիվ իմունիզացիայի զուգակցական և HBV-վակցինայի ներարկման վրա: Սակայն նման ստրատեգիան հիմնականում HBeAg-պոզիտիվ մայրերի մոտ բարձր վիրեմիայի (HBV ԴՆԹ մակարդակը շիճուկում ավելին 10^{6-7} МЕ-ից), դեպքում նորածինների մոտ մի մասի մոտ ոչ բավականաչափ է արդյունավետ: Այդպիսի նորածինների մոտ ուղղաձիգ –փախանցման 10% է անգամ HBIG օգտագործման և կանխարգելիչ պատվաստման /վակցինացիայի/ դեպքում [207-210]:

HBV ԴՆԹ այդպիսի բարձր կոնցենտրացիայով մայրերին անհրաժեշտ է տեղեկացնել առ այն, որ HBIG-ին ՆԱ հավելումը և վակցինացիան նվազեցման

համար կարող է բարձրացնել երեխայի վարակման պրոֆիլակտիկայի էֆեկտիվությունը (B1): **Լամիվուդինը և ինչպես վերջերս ցուցվեց, տելբիվուդինը հղիության III եռամսյակում արտահայտված վերեմիեյով HBsAg պոզիտիվ կանանց մոտ անվտանգ են և իջեցնում են HBV-ի ներարգանդային և պերինատալային վարակի ռիսկը, եթե կիրառվում են հավելումն HBIG պասիվ ու ակտիվ իմմունիզացիայի և HBV վակցինայի ներարկմանը [208, 209, 211-213] (B1): Հետևաբար, տելբիվուդինը, լամիվուդինը և տենովիրը (ակտիվ դեղամիջոց, որը դասված է FDA B կարգին, կարելի է օգտագործել վիրեմիայի բարձր մակարդակով (HBV ԴՆԹ-ի մակարդակը բուժաշիճուկում ավելի քան 10^{6-7} ME/մլ. HBsAg- պոզիտիվ կանանց մոտ հղիության վերջին եռամսյակում վարակի պերինատալային և ներարգանդային փոխանցման պրոֆիլակտիկայի համար (B1):**

Պերինատալային վարակման պրոֆիլակտիայի նպատակով տենոֆովիրի վերահսկելի կլինիկական հետազոտություններ չեն անցկացվել: Եթե ՆԱ նշանակված են միայն պերինատալային վարակման պրոֆիլակտիկայի համար, դրանք կարելի է փոփոխել ծնունդներից հետո 3 ամիսը մեկ (C1): Հակավիրուսային թերապիայի բացակայության կամ ցանկացած պատճառով ծնունդից հետո վաղաժամկետ կամ հղիության ժամանակ բուժման փոփոխման դեպքում անհրաժեշտ է մանրազնին բժշկական հսկողություն՝ կապված հեպատիտի սրացման բարձր ռիսկի հետ, հատկապես ծննդաբերություններից հետո [214, 215]: ՆԱ բուժման անվտանգությունը կրծքով կերակրելու շրջանում չի ուսումնասիրված: HBsAg-ն կարող է հայտնաբերվել կաթում, սակայն կրծքով կերակրելը HBsAg-պոզիտիվ կանանց բուժմանը հակացուցում չի ծառայում: Ուսումնասիրված է կաթի մեջ տենոֆովիրի կոնցենտրացիաները, սակայն դեղամիջոցի բիոմատչելիությունը ներքին ընդունման դեպքում բարձր չէ, այդ պատճառով էլ կրծքի կաթով սնվող երեխաները կարող են ստանալ տենոֆովիրի ոչ մեծ դոզա (չափաքանակ) [216]:

Քիմիա կամ իմունոսուպրեսիվ թերապիայի նշանակումից առաջ անցկացվող՝ պրեվենտիվ (նախազգուշական թերապիան)

HBsAg պոզիտիվ բուժվող պացիենտների մոտ, որոնք ստանում են քիմիակամ իմունոսուպրեսիվ բուժում (թերապիա), ներառյալ կենսաբանական դեղամիջոցները, հատկապես ռիտուկսիմաբով մոնո, թերապիայի կամ գյուկուրուտիկոդների հետ համակցված կերպով դրա օգտագործման դեպքում վարակի ռեակտիվացիայի ռիսկը բարձր է [220]: Դրա հետ կապված՝ մինչև քիմիա կամ իմմունոսուպրեսիվ թերապիան անհրաժեշտ է սկրինինգ HBsAg և անտի HBC-ի նկատմամբ (A1):

Համառորեն պահանջվում է վակցինացիա ընդդեմ HBV-վարակի սերոնեգատիվ պացիենտների մոտ [A1]: Իմունադեֆիցիտային վիճակով պացիենտների մոտ անտի-HBC-ի երևան գալու համար կարող է պահանջվել ավելի բարձր չափաբանակներով վակցինայի ներարկում:

HBsAg-պոզիտիվ բուժվող պացիենտների մոտ, որոնց ծրագրվում է քիմիա կամ իմունոսուպրեսիվ թերապիա, պետք է որոշվի HBV ԴՆԹ-ի մակարդակը: Դրանց ցուցված է այդպիսի բուժման դեպքում ՆԱ պրեվենտիվ (նախազգուշական) նշանակում (անկախ HBV ԴՆԹ մակարդակից) և 12 ամսվա ընթացքում դրա ավարտումից հետո (A1): Նախազգուշական պրեվենտիվ բուժման օպտիմալ տարբերակ չի մշակված:

Շատ հաճախ կիրառվել է լամիվուտին, որը կարող է արդյունավետ լինել ցածր մակարդակով (<2000 ME/մլ.) HBV ԴՆԹ’կարճատ և կուրսի անցկացման դեպքում [221,222]: Լամիվուտինով այդպիսի պրոֆիլակտիկան փոքրացնում է HBV-ի ռեակտիվացիայի ռիսկը և դրա հետ կապված բարդացումներն ու մահաբեր ելքը (B1): Սակայն HBV ԴՆԹ բարձր մակարդակով անձանց, որոնց ծրագրվում է իմունոսուպրեսիվ բուժման երկարատև և կրկնական բուժում, երաշխավորվում է բարձր հակավիրուսային ակտիվությամբ և ռեզիստենտության բարձր շեմով ՆԱ-ը, այսինքն էնտեկավիր կամ տենոֆովիր (C1):

Անտի-HBc-ով HBsAg նեգատիվ պացիենտների մոտ անհրաժեշտ է որոշել HBV ԴՆԹ-ի մակարդակը: Շիճուկում HBV ԴՆԹ հայտնաբերվելու դեպքում խորհուրդ է տրվում (հանձնարարվում է) բուժումը կատարել, ինչպես HBsAg-պոզիտիվ պացիենտների մոտ (C1):

Անտի-HBc-ով HBV ԴՆԹ-ի անորոշելի մակարդակով HBsAg-նեգատիվ բուժվող պացիենտների համար (անկախ անտի-HBs-ի կարգավիճակից), որոնք ստանում են քիմիա և (կամ իմունոսապրահիլ բուժում, պետք է անցկացվի հսկողություն (հետազոտում՝ ULS և HBV ԴՆԹ մակարդակի որոշմամբ: Այդպիսի պացիենտը պետք է ստանա ՆԱ մինչև HBV ռեակտիվացիայի հաստատումը ULS-ի բարձրացումից առաջ (C1): Հետազոտության երաշխավորվող հաճախականությունը կարող է տատանվել 1-ից մինչև 3 ամիս՝ կախված իմունոսուպրեսիվ թերապիայի և ուղեկցող հիվանդությունների տեսակից:

Որոշ փորձագետներ խորհուրդ են տալիս լամիվուտինի պրոֆիլակտիկ նշանակում հեմատոլոգիական չարորակ ուռուցքների բուժման համար ռիտուկսիմաք և (կամ) դեղերի կոմբինացիա ստացած, անտի-HBc-ով HBsAg-նեգատիվ բոլոր պացիենտներին, եթե նրանց մոտ չեն որոշվում անտի-HBs և (կամ) հնարավոր չեն ապահովվել HBV ԴՆԹ մակարդակի կանոնավոր որոշելը [220, 223-225] (C2):

ՆԱ-ի պրոֆիլակտիկ նշանակումը երաշխավորվում է նաև անտի-HBc-ով պացիենտներին՝ ուկրածուծի կամ ցողունային բջիջների փոխառատվաստման դեպքում [225, 226] (C2): Նման պրոֆիլակտիկայի օպտիմալ շարունակությունը հայտնի չէ: Ահտի-HBc- պոզիտիվ դոնորներից յարդի HBsAg նեգատիվային ռեցիպիենտների մոտ լամիվուտինով պրոֆիլակտիկան պետք է անցկացվի անորոշակիորեն երկարատև [-227] (B 31):

Երիկամի ռեցիպիենտները (որդեգրիչները) և հեմոդիալիզով բուժվող պացիենտներ

HBV վարակը հաճախ հանդիպում է տերմինալ երիկամային անբավարարությամբ պացիենտների, ներառյալ փոխառատվաստված երիկամով

անձանց մոտ: Երիկամների հիվանդությունների դեպքում անհրաժեշտ է սկրինինգ HBV վարակի նկատմամբ: Չնայած վակցինայի կիրառման քիչ արդյունավետությանը, այդ կարգի բուժվող պացիենտների մոտ, սերոնեգատիվ պացիենտներին պահանջվում է վակցինացիա HBV-ի դեմ: (ՊԵԳ) Իֆև և ՆԱ կարելի է օգտագործել երիկամային անբավարությամբ պացիենտների մոտ ՔՀԵ-ի բուժման համար: **Երիկամային անբավարության ժամանակ անհրաժեշտ է բոլոր դեղամիջոցների, հատկապես ՆԱ-երի չափաքանակների (դոզաների) շտկում (Ա1): Ցանկացած այլ դեղամիջոցներ հարկ է կիրառել զգուշությամբ (Բ1):**

Տեսնովովիրի կիրառման վերաբերյալ հրահանգներին համապատասխան հեմոդիալիզ չստացող, 10 մլ./րոպ-ից քիչ կրեատինի կլիրենսով պացիենտների մոտ այդ դեղամիջոցի երաշխավորված դոզա գոյություն ունի: Հակավիրուսային բուժման ժամանակ անհրաժեշտ է վերահսկել երիկամների ֆունկցիան:

Բուժման ժամանակ երիկամների ֆունկցիայի անսպասելի վատացման դեպքում կարող է պահանջվել սխեմայի փոփոխում կամ չափաքանակի (դոզայի) ուղղում: Անհրաժեշտ է նաև ձգտել իրականացնելու օպտիմալ վերահսկողության զարկերակային հիպերթենզիայի և ուղեկցող շաքարախտի նկատմամբ:

Երիկամի փոխպատվաստում տարած պացիենտների մոտ հարկ է խուսափել (ՊԵԳ) Իֆև-ի կիրառումից՝ կապված փոխպատվաստի առկվելու (գջելու) ռիսկի հետ: Յուրաքանչյուր HBsAg- պոզիտիվ պացիենտի մոտ, որը երիկամի պատվաստում է տարել և ստացել է իմունոսուպրեսիվ թերապիա, պետք է ստանալ ՆԱ HBV-ի վարակի ռեակտիվացիայի պրոֆիլակտիկայի նպատակով:

Հակավիրուսային պրոֆիլակտիկայի կամ բուժման անհրաժեշտությունը կանոնավոր կերպով և բավականին հաճախակի գնահատվի երիկամի փոխպատվաստում տարած բոլոր HBV-պոզիտիվ պացիենտների մոտ:

Արտայարդային դրսեւորումներ

Վերջին շրջանում նկատելի է HBV-վարակի արտայարդային այնպիսի դրսնորումներ, ինչպես նաև մաշկի ախտահարման, հանգուցային պոլիարտերիտի, գլոմերիլոնեֆրիտի, հաճախականության նվազումը: Արտայարդային դրսնորումներով և HBV ակտիվ ռեպիլիացիայով HBsAg-պոզիտիվ պացիենտների մոտ կարող է լինել արդյունավետ հակավիրուսային բուժում: (ՊԷԳ) ԻֆՆ կարող է բերել HBV վարակի իմունոլոգիորեն միջնորդավորված արտայարդային դրսնորումներ: Հակավիրուսային բուժման վերահսկելի հետազոտությունների թվաքանակը սահմանափակված է, սակայն նկարագրված են դեպքեր, որոնց դեպքում այն արդյունավետ է: **Ամենից հաճախ կիրառվել է լամիվուտինը:** Ենթադրվում է, որ պացիենտների այդ խմբում էնտեկավիրը և տենոֆովիրը առավել արդյունավետ են լինելու: Օգտակար կարող են լինել պլազմաֆերեզը և գյուկոկորտիկուլոներ բուժման սկզբնական փուլում՝ առանձին դեպքերում և որպես լրացում ՆԱ-ին (C2):

Չլուծված պրոբլեմները և հետագա խնդիրները

1. Ստանալ նոր տվյալներ հիվանդության բնական ընթացքի ու պրոգնոստիկ գործոնների վերաբերյալ և մշակել բուժման ցուցումներ, հատկապես HBsAg-պոզիտիվ պացիենտների մոտ:
2. Իմունային տոլերանտության փուլում և HBsAg-նեգատիվ պացիենտների՝
3. Շիճուկում HBV ԴՆԹ-ի 20.000 МЕ/մլ.-ից ցածր մակարդակով:
4. Գնահատել ոչ ինվազիվ մարկերների (շիճուկային և բիոֆիզիկական) դերը լարդի ախտահարման ծանրության արտահայտվածությունը որոշելու դեպքում և բուժվող պացիենտների կողմից ստացված (չստացված) բուժման նկատմամբ հետագա դիտարկումների համար:
5. Ճշտել շիճուկում HBsAg մակարդակի դերը բնական բուժման գնահատման մեջ, բուժման վերաբերյալ պատասխանի տեսությունում և բուժմանը անհատական մոտեցման մշակման գործում:

6. Գնահատել օրգանիզմի և վարակի գենետիկական մարկերները, որոնք թույլ են տալիս որոշելու պրոգնոզը և օպտիմալացնել թերապիան:
7. Գնահատել վաղաժամ ախտորոշման և վաղաժամ բուժման նշանակությունը:
8. Գնահատել առաջին գծի ժամանակակից ՆԱ-ով երկարատև բուժման դեպքում անվտանգությունն ու ռեզիստենտության ռիսկը:
9. Հայտնաբերել ՆԱ փոփոխելու և որոշելու հնարավորություն ընձեռող մարկերները:
10. Գնահատել (ՊԷԳ) ԻՖՆ-ն հզոր ՆԱ-երի հետ էնտեկավիր և տենոֆովիր համակցելու անվտանգությունն ու արդյունավետությունը՝ HBc և HBs սերոկոնվերսիայի հաճախականությունը մեծացնելու համար:
11. Մշակել և գնահատել նոր դեղամիջոցները և թեարապևտիկ մոտեցումները, հատկապես HBsAg և HBsAg-ի հետագա սերոկոնվերսիայով անհետացմանը նպատակառությամբ իմմունամոդուլացնող թերապիային:
12. Գնահատել յարդի ցիոռզի կանխման, նրա բարդություններ և <384-ի վրա բուժման երկարատև ազդեցությունը:
13. Մշակել պրոֆիլակիկայի ստրատեգիան (ռազմավարությունը) և առանձնացնել յարդի փոխառությունը տարած, HBV-վարակով բուժվող պացիենտների ենթախմբեր, որոնց մոտ պրոֆիլակտիկան արդյունավետ է առանց HBig-ի:
14. Մշակել HDV և HBV կոնյնֆեկցիայի արդյունավետ և օպտիմալ բուժումը:

Ուղեցույցի ներդրման հնարավորություններ և առողիտի ցուցանիշներ

Քրոնիկ Բ հեպատիտով հիվանդների վարման արդի պահանջները հնարավոր է ապահովել Հայաստանի բուժհաստատություններում ներդնելով հետևյալ գործառույթները՝

- Գործելակարգեր, ընթացակարգեր, որոշումների ընդունման աջակցման համակարգեր (Decision Support System),
- Շարունակական ինքերակրիվ կրթական միջոցառումներ
- Առողիտ գործանացված ցուցանիշների կիրառմամբ

- Ֆինանսական մեխանիզմներ

Գործելակարգերը պետք է ընդգրկեն տվյալ բուժհաստատության պայմաններում քրոնիկ Բ հեպատիտով պացիենտների համալիր վարման որևէ բաղադրիչի մանրամասն նկարագրություն: Գործելակարգում նշված բոլոր քայլերը և նրանց հերթականությունը կրում են պարտադիր բնույթ և ենթակա չեն կամայական մեկնաբանությունների: Ցանկացած շեղում հանդիսանում է հիմնավորումների և ընդլայնված ձևաչափով քննարկումների հիմք: Հեպատիտ Բ-ի ախտորոշումը, մեկնարկային ինտենսիվ թերապիան կամ արդեն իսկ փաստված Հեպատիտ Բ-ի հակավիրուսային թերապիան հանդիսանում են նմանատիպ գործելակարգերի օրինակները:

Առողջապահության պետք է արտացոլեն տվյալ ախտաբանության կիխիկական և կազմակերպչական վարման հիմնաքարային օղակները, որոնք էականորեն ազդում են բուժման ելքերի վրա: Նրանք բաժանում են ամբողջ գործընթացը առանձին ավելի դյուրին ընկալվող և վերահսկվող փուլերի: Փուլերի վերահսկումը կրում է ինչպես որակական, այնպես էլ ժամանակային բնույթ: Այս գործընթացին ներկայացվող պարտադիր պահանջներից են ցուցանիշների չափելի բնույթը և տեղեկատվության համակարգային շարունակական հավաքագրումը: Ստորև ներկայացվում են առողջապահության համակարգային շարունակական հավաքագրումը:

-Այն պացիենտների քանակը որոնց մոտ կատարվել է յարդի բիոպսիա բուժումը սկսելուց առաջ (A1):

-HBeAg պոզիտիվ և HBeAg նեգատիվ այն պացիենտների քանակը որոնց մոտ HBsAg-ի կայուն էլիմնացիան ողեկցվել է անտի-HBs-ի նկատմամբ սերոկոնվերսիայով (A1):

- HBeAg պոզիտիվ այն պացիենտների քանակը որոնց մոտ HBe սերոկոնվերսիա տեղի չի ունեցել սակայն Երկարատև բուժման ֆոնի վրա պահպանվել է վիրուսաբանական ռեմիսիա (A1):

-Իմունային տողերանտության փուլում գտնվող այն պացիենտների քանակը, որոնց նկատմամբ իրականացվել է պարտադիր հակողություն ու հետազոտում յուրաքանչյուր 3-6 ամիսը մեկ անգամ (A1):

-ՆԱ սահմանափակ ժամկետով բուժում ստացող HBe պոզիտիվ այն պացիենտների թիվը, որոնց մոտ 12 ամիս անց նկատվել է HBeAg-ի սերոկոնվերսիա և դադարեցվել է բուժումը(B1):

- ՆԱ բուժում ստացող այն պացիենտների քանակը որոնց մոտ 12 ամիս անց նկատվել է HBe սերոկոնվերսիա:

-ՆԱ բուժում ստացող HBV ցիռոզով HBeAg պոզիտիվ այն պացիենտների քանակը, որոնց մոտ 12 ամիս անց նկատվել է HBeAg-ի սերոկոնվերսիա և HBsAg-ը անհետացել է:

- ՆԱ բուժում ստացող լյարդի դեկոմպենսացված ցիռոզով այն հիվանդների քանակը որոնց մոտ 3-6 ամիս հետո նկատվել է կլինիկական լավացում:

-HBsAg-պոզիտիվ այն պացիենտների թիվը որոնց մոտ անցկացվել է ՄԻԱՎ-ի վերաբերյալ սկրինինգ մինչ HBV վարակի բուժումը սկսելը (A1):

Սույն ուղեցույցի Հայաստանում ներդրման հնարավոր խոչընդոտները կարելի է բաժանել ներքին (սուրյեկտիվ) և արտաքին (օբյեկտիվ) պատճառների խմբերի:
Պահանջվող մասնագիտական վարքի փոփոխությունները, որոնք

անխուսափելիորեն բխում են նոր կարգերից, հնարավոր է հանդիպեն կայուն դիամերության, որի հիմքում ընկած են այնպիսի ներքին խորընդոտներ ինչպիսիք են՝ անհատ բժիշկների գիտելիքների և հմտությունների թերությունները համակցված մասնագիտական կարծրատիպերի հետ։ Ուղեցույցի Հայատանում ներդրման արտաքին խոչընդոտներից կարելի է նշել։

- բուհական և հետքուհական բժշկական կրթության և շարունակական մասնագիտական զարգացման ծրագրերում «կիխիկական համաճարակաբանություն» և «ապացուցողական բժշկություն» ուսումնական առարկաների բացակայությունը
- գործող բժիշկների և առողջապահական ոլորտի տարբեր մակարդակների ուղարկարների տեղեկատվական գրագիտության ցածր մակարդակը,
- բոլոր ներգրավված շահառուների ոչ արդյունավետ կոմունիկացիան և համագործակցությունը
- որակավորված կադրային ներուժի պակասը
- ֆինանսական բեռը

Այնուամենյանիվ, աշխատանքային խմբի համոզմամբ բոլոր վերոնշյալ խոչընդոտները հախթահարելի են համակարգված քաղաքականության, շարունակական կրթական ծրագրերի, թիրախային միջմասնագիտական մոտեցումների և սեպսիսով պացիենտենրի շահերի գերակայության որդեգրման պայմաններում։

—

Գրականության ցանկ

- [1] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guide-lines: management of chronic hepatitis B. J Hepatol 2009;50:227–242.

- [2] Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003;23:47–58.
- [3] McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Semin Liver Dis* 2004;24:17–21.
- [4] Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV. Hepatitis Be antigen negative chronic hepatitis B – natural history and treatment. *Semin Liver Dis* 2006;26:130– 141.
- [5] Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection – natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004;350:1118–1129.
- [6] Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007;45:1056–1075.
- [7] Liaw YF. Prevention and surveillance of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005;25:40–47.
- [8] Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507–539.
- [9] Zarski JP, Marcellin P, Leroy V, Trepo C, Samuel D, Ganne-Carrie N, et al. Characteristics of patients with chronic hepatitis B in France: predominant frequency of HBe antigen negative cases. *J Hepatol* 2006;45:343–346.
- [10] Funk ML, Rosenberg DM, Lok ASF. World-wide epidemiology of HBeAg-negative chronic hepatitis B and associated precore and core promoter variants. *J Viral Hepat* 2002;9:52–61.

- [11] Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008;48:335–352.
- [12] Fattovich G, Olivari N, Pasino M, D'Onofrio M, Martone E, Donato F. Long-term outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients: mortality after 25 years. *Gut* 2008;57:84–90.
- [13] Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127:S35–S50.
- [14] Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Liaw Y-F, Lok A. Follow-up and indications for liver biopsy in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: a systematic review. *J Hepatol* 2012, in press.
- [15] Martinot-Peignoux M, Boyer N, Colombat M, Akremi R, Pham B-N, Ollivier S, et al. Serum hepatitis B virus DNA levels and liver histology in inactive HBsAg carriers. *J Hepatol* 2002;36:543–548.
- [16] Manesis E, Papatheodoridis GV, Sevastianos V, Cholongitas E, Papaioannou C, Hadziyannis SJ. Significance of hepatitis B viremia levels determined by a quantitative polymerase chain reaction assay in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2261–2267.
- [17] Papatheodoridis GV, Manesis EK, Manolakopoulos S, Elefsiniotis IS, Goulis J, Giannousis J, et al. Is there a meaningful serum HBV DNA cut-off level for therapeutic decisions in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection? *Hepatology* 2008;48:1451–1459.

- [18]de Franchis R, Meucci G, Vecchi M, Tatarella M, Colombo M, Del Ninno E, et al. The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. Ann Intern Med 1993;118:191–194.
- [19]Tai DI, Lin SM, Sheen IS, Chu CM, Lin DY, Liaw YF. Long-term outcome of hepatitis B e antigen-negative hepatitis B surface antigen carriers in relation to changes of alanine aminotransferase levels over time. Hepatology 2009;49:1859–1867.
- [20] Chen Y-C, Huang S-F, Chu C-M, Liaw Y-F. Serial HBV DNA levels in patients with persistently normal transaminase over 10 years following spontaneous HBeAg seroconversion. J Viral Hepat 2012;19:138–146.
- [21]Papatheodoridis GV, Chrysanthos N, Hadziyannis E, Cholongitas E, Manesis EK. Longitudinal changes in serum HBV DNA levels and predictors of progression during the natural course of HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. J Viral Hepat 2008;15:434–441.
- [22] Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Moriconi F, Ciccorossi P, Coco B, et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. Gastroenterology 2010;139:483–490.
- [23] Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. Hepatology 2001;34:617–624.
- [24] Brunetto MR, Giarin M, Oliveri F, Saracco G, Barbera C, Parella T, et al. ‘e’ Antigen defective hepatitis B virus and course of chronic infection. J Hepatol 1991;13:S82–S86.

- [25] Brunetto MR, Oliveri F, Coco B, Leandro G, Colombatto P, Gorin JM, et al. Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon treated and untreated patients: a long-term cohort study. *J Hepatol* 2002;36:263–270.
- [26] Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, Buendia MA, Chen DS, Colombo M, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2008;49:652–65
- [27] Knoll A, Pietrzyk M, Loss M, Goetz WA, Jilg W. Solid-organ transplantation in HBsAg-negative patients with antibodies to HBV core antigen: low risk of HBV reactivation. *Transplantation* 2005;79:1631–1633.
- [28] Marcellin P, Giostra E, Martinotpeignoux M, Loriot MA, Jaegle ML, Wolf P, et al. Redevelopment of hepatitis-B surface-antigen after renal-transplantation. *Gastroenterology* 1991;100:1432–1434.
- [29] Huo TI, Wu JC, Lee PC, Chau GY, Lui WY, Tsay SH, et al. Sero-clearance of hepatitis B surface antigen in chronic carriers does not necessarily imply a good prognosis. *Hepatology* 1998;28:231–236.
- [30] Chen YC, Sheen IS, Chu CM, Liaw YF. Prognosis following spontaneous HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients with or without concurrent infection. *Gastroenterology* 2002;123:1084–1089.
- [31] Simonetti J, Bulkow L, McMahon BJ, Homan C, Snowball M, Negus S, et al. Clearance of hepatitis B surface antigen and risk of hepatocellular carcinoma in a cohort chronically infected with hepatitis B virus. *Hepatology* 2010;51:1531–1537.
- [32] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008;336:1049–1051.

- [33] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008;336:995–998.
- [34] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924–926.
- [35] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, et al. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ* 2008;336:1170–1173.
- [36] Jaeschke R, Guyatt GH, Dellinger P, Schunemann H, LevyMM, Kunz R, et al. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. *BMJ* 2008;337:a744. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.a744>.
- [37] Schunemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* 2008;336:1106–1110.
- [38] Stelzl E, Muller Z, Marth E, Kessler HH. Rapid quantification of hepatitis B virus DNA by automated sample preparation and real-time PCR. *J Clin Microbiol* 2004;42:2445–2449.
- [39] Thibault V, Pichoud C, Mullen C, Rhoads J, Smith JB, Bitbol A, et al. Characterization of a new sensitive PCR assay for quantification of viral DNA isolated from patients with hepatitis B virus infections. *J Clin Microbiol* 2007;45:3948–3953.
- [40] Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Laperche S, Pawlotsky JM. Performance of the Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan real-time PCR assay for hepatitis B virus DNA quantification. *J Clin Microbiol* 2008;46:1716–1723.

- [41] Pawlotsky JM, Dusheiko G, Hatzakis A, Lau D, Lau G, Liang TJ, et al. Virologic monitoring of hepatitis B virus therapy in clinical trials and practice: recommendations for a standardized approach. *Gastroenterology* 2008;134:405–415.
- [42] Saldanha J, Gerlich W, Lelie N, Dawson P, Heermann K, Heath A. An international collaborative study to establish a World Health Organization international standard for hepatitis B virus DNA nucleic acid amplification techniques. *Vox Sanguinis* 2001;80:63–71.
- [43] Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:1449–1457.
- [44] Myers RP, Tainturier MH, Ratziu V, Piton A, Thibault V, Imbert-Bismut F, et al. Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003;39:222–230.
- [45] Pynard T, Morra R, Halfon P, Castera L, Ratziu V, Imbert-Bismut F, et al. Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease. *BMC Gastroenterol* 2007;7:40.
- [46] Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, De LV, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2009;29:242–247.
- [47] Castera L. Transient elastography and other non-invasive tests to assess hepatic fibrosis in patients with viral hepatitis. *J Viral Hepat* 2009;16:300–314.
- [48] Castera L, Bernard PH, Le BB, Foucher J, Trimoulet P, Merrouche W, et al. Transient elastography and biomarkers for liver fibrosis assessment and follow-up of inactive hepatitis B carriers. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:455–465.

- [49] Fraquelli M, Branchi F. The role of transient elastography in patients with hepatitis B viral disease. *Dig Liver Dis* 2011;43:S25–S31.
- [50] Cardoso AC, Carvalho-Filho RJ, Marcellin P. Transient elastography in chronic viral hepatitis: a critical appraisal. *Gut* 2011;60:759–764.
- [51] Cardoso AC, Carvalho-Filho RJ, Stern C, Dipumpo A, Giuly N, Ripault MP, et al. Direct comparison of diagnostic performance of transient elastography in patients with chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. *Liver Int* 2012;32:612–621.
- [52] Arena U, Vizzutti F, Corti G, Ambu S, Stasi C, Bresci S, et al. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology* 2008;47:380–384.
- [53] Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson BR, Burroughs AK. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol* 2011;54:650–659.
- [54] Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004;351:1521–1531.
- [55] Brechot C, Hadchouel M, Scotto J, Fonck M, Potet F, Vyas GN, et al. State of hepatitis B virus DNA in hepatocytes of patients with hepatitis B sur-face antigen-positive and -negative liver diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981;78:3906–3910.
- [56] Brechot C, Thiers V, Kremsdorff D, Nalpas B, Pol S, Paterlini-Brechot P. Persistent hepatitis B virus infection in subjects without hepatitis B surface antigen: clinically significant or purely “occult”? *Hepatology* 2001;34:194– 203.

- [57] Brechot C. Pathogenesis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: old and new paradigms. *Gastroenterology* 2004;127:S56–S61.
- [58] Bonilla GR, Roberts LR. The role of hepatitis B virus integrations in the pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2005;42:760–777.
- [59] Pollicino T, Saitta C, Raimondo G. Hepatocellular carcinoma: the point of view of the hepatitis B virus. *Carcinogenesis* 2011;32:1122–1132.
- [60] Shim JH, Lee HC, Kim KM, Lim YS, Chung YH, Lee YS, et al. Efficacy of entecavir in treatment-naive patients with hepatitis B virus-related decom-pensated cirrhosis. *J Hepatol* 2010;52:176–182.
- [61] Liaw YF, Sheen IS, Lee CM, Akarca US, Papatheodoridis GV, Suet-Hing WF, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. *Hepatology* 2011;53:62–72.
- [62] Liaw YF, Raptopoulou-Gigi M, Cheinquer H, Sarin SK, Tanwandee T, Leung N, et al. Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with hepatic decompensation: a randomized, open-label study. *Hepatology* 2011;54:91–100.
- [63] Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2682–2695.
- [64] Janssen HL, van ZM, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005;365:123–129.

- [65] Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:61–68.
- [66] Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perrillo RP, Hann HW, Goodman Z, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999;341:1256–1263.
- [67] Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1001–1010.
- [68] Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2007;357:2576–2588.
- [69] Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Schiffman ML, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:808–816.
- [70] Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008;359:2442–2455.
- [71] Liaw YF, Jia JD, Chan HL, Han KH, Tanwandee T, Chuang WL, et al. Shorter durations and lower doses of peginterferon alfa-2a are associated with inferior hepatitis B e antigen seroconversion rates in hepatitis B virus genotypes B or C. *Hepatology* 2011;54:1591–1599.

- [72] Van Zonneveld M, Honkoop P, Hansen BE, Niesters HG, Murad SD, de Man RA, et al. Long-term follow-up of alpha-interferon treatment of patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2004;39:804–810.
- [73] Liaw Y-F, Leung NWY, Chang T-T, Guan R, Tai D-I, Ng K-Y, et al. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2000;119:172–180.
- [74] Lok AS, Lai CL, Leung N, Yao GB, Cui ZY, Schiff ER, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2003;125:1714–1722.
- [75] Leung NW, Lai CL, Chang TT, Guan R, Lee CM, Ni YH, et al. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy. *Hepatology* 2001;33:1527–1532.
- [76] Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Sievert W, Tong M, Arterburn S, et al. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008;48:750–758.
- [77] Liaw YF, Gane E, Leung N, Zeuzem S, Wang Y, Lai CL, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2009;136:486–495.
- [78] Chang TT, Lai CL, Kew YS, Lee SS, Coelho HS, Carrilho FJ, et al. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;51:422–430.
- [79] Reijnders JG, Perquin MJ, Zhang N, Hansen BE, Janssen HL. Nucleos(t)ide analogues only induce temporary hepatitis B e antigen seroconversion in-most patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2010;139:491–498.

- [80] van Nunen AB, Hansen BE, Suh DJ, Lohr HF, Chemello L, Fontaine H, et al. Durability of HBeAg seroconversion following antiviral therapy for chronic hepatitis B: relation to type of therapy and pre-treatment serum hepatitis B virus DNA and alanine aminotransferase. *Gut* 2003;52:420–424.
- [81] Buster EH, Flink HJ, Cakaloglu Y, Simon K, Trojan J, Tabak F, et al. Sustained HBeAg and HBsAg loss after long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with peginterferon alpha-2b. *Gastroenterology* 2008;135:459–467.
- [82] Wong VW, Wong GL, Yan KK, Chim AM, Chan HY, Tse CH, et al. Durability of peginterferon alfa-2b treatment at 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;51:1945–1953.
- [83] Yuen MF, Seto WK, Fung J, Wong DK, Yuen JC, Lai CL. Three years of continuous entecavir therapy in treatment-naive chronic hepatitis B patients: viral suppression, viral resistance, and clinical safety. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1264–1271.
- [84] Marcellin P, Buti M, Gane EJ, Krastev Z, Flisiak R, Germanidis G, et al. Five years of treatment with tenofovir DF (TDF) for chronic hepatitis B (CHB) infection is associated with sustained viral suppression and significant regression of histological fibrosis and cirrhosis. *Hepatology* 2011;54:1011A.
- [85] Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2011;140:132–143.
- [86] Buster EH, Flink HJ, Simsek H, Heathcote EJ, Sharmila S, Kitis GE, et al. Early HBeAg loss during peginterferon alpha-2b therapy predicts HBsAg loss: results of a long-term follow-up study in chronic hepatitis B patients. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2449–2457.
- [87] Moucari R, Korevaar A, Lada O, Martinot-Peignoux M, Boyer N, Mackiewicz V, et al. High rates of HBsAg seroconversion in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients responding to interferon: a long-term follow-up study. *J Hepatol* 2009;50:1084–1092.

- [88] Piratvisuth T, Lau G, Chao YC, Jin R, Chutaputti A, Zhang QB, et al. Sustained response to peginterferon alfa-2a (40 kD) with or without lamivudine in Asian patients with HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2008;2:102–110.
- [89] Gish RG, Chang TT, Lai CL, de MR, Gadano A, Poordad F, et al. Loss of HBsAg antigen during treatment with entecavir or lamivudine in nucleo-side-naive HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2010;17:16–22.
- [90] Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, Heathcote J, Buti M, Goldin RD, et al. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative/ hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999;29:889–896.
- [91] Marcellin P, Lau GK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004;351:1206–1217.
- [92] Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1011–1020.
- [93] Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:800–807.
- [94] Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2673–2681.

- [95] Shouval D, Lai CL, Chang TT, Cheinquer H, Martin P, Carosi G, et al. Relapse of hepatitis B in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients who discontinued successful entecavir treatment: the case for continuous antiviral therapy. *J Hepatol* 2009;50:289–295.
- [96] Shouval D, Lai C-L, Chang T-T, Gadano A, Wu S-S, Halota W, et al. Three years of entecavir (ETV) re-treatment of HBeAg(–) ETV patients who previously discontinued ETV treatment: results from study ETV-901. *Hepatology* 2008;48:722A.
- [97] Marcellin P, Bonino F, Lau GK, Farci P, Yurdaydin C, Piratvisuth T, et al. Sustained response of hepatitis B e antigen-negative patients 3 years after treatment with peginterferon alpha-2a. *Gastroenterology* 2009;136:2169– 2179.
- [98] Marcellin P, Piratvisuth T, Brunetto M, Bonino F, Lau GKK, Farci P, et al. Increasing rates of HBsAg clearance and seroconversion in patients with HBeAg-negative disease treated with peginterferon alfa-2a " lamivudine: results of 5-year post-treatment follow up. *J Hepatol* 2009;50:S336.
- [99] Papatheodoridis GV, Dimou E, Dimakopoulos K, Manolakopoulos S, Rapti I, Kitis G, et al. Outcome of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analog therapy starting with lamivudine. *Hepatology* 2005;42:121–129.
- [100] Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology* 2006;131:1743–1751.
- [101] Perrillo RP, Schiff ER, Davis GL, Bodenheimer HC, Lindsay K, Payne J, et al. A randomized, controlled trial of interferon alfa-2B alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis-B. *N Engl J Med* 1990;323:295–301.

- [102] Wong DKH, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. Effect of alpha-interferon in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. Ann Intern Med 1993;119:312–323.
- [103] Flink HJ, van ZM, Hansen BE, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL. Treatment with peg-interferon alpha-2b for HBeAg-positive chronic hepatitis B: HBsAg loss is associated with HBV genotype. Am J Gastroenterol 2006;101:297–303.
- [104] Buster EH, Hansen BE, Lau GK, Piratvisuth T, Zeuzem S, Steyerberg EW, et al. Factors that predict response of patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B to peginterferon-alfa. Gastroenterology 2009;137:2002–2009.
- [105] Fried MW, Piratvisuth T, Lau GK, Marcellin P, Chow WC, Cooksley G, et al. HBeAg and hepatitis B virus DNA as outcome predictors during therapy with peginterferon alfa-2a for HBeAg-positive chronic hepatitis B. Hepatology 2008;47:428–434.
- [106] Flink HJ, Sprengers D, Hansen BE, van ZM, de Man RA, Schalm SW, et al. Flares in chronic hepatitis B patients induced by the host or the virus? Relation to treatment response during peg-interferon {alpha}-2b therapy. Gut 2005;54:1604–1609.
- [107] Piratvisuth T, Marcellin P, Popescu M, Kapprell HP, Rothe V, Lu ZM. Hepatitis B surface antigen: association with sustained response to peginterferon alfa-2a in hepatitis B e antigen-positive patients. Hepatol Int 2011. PMID: 21701902 [Epub ahead of print].
- [108] Game E, Jia J, Han K, Tanwandee T, Chuang WL, Chuang WL, et al. Neptune study: on-treatment HBsAg level analysis confirms prediction of response observed in phase 3 study of peginterferon alfa-2a in HBeAg-positive patients. J Hepatol 2011;54:S31.

- [109] Sonneveld MJ, Rijckborst V, Boucher CA, Hansen BE, Janssen HL. Prediction of sustained response to peginterferon alfa-2b for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using on-treatment hepatitis B surface antigen decline. *Hepatology* 2010;52:1251–1257.
- [110] Bonino F, Marcellin P, Lau GK, Hadziyannis S, Jin R, Piratvisuth T, et al. Predicting response to peginterferon alpha-2a, lamivudine and the two combined for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Gut* 2007;56:699–705.
- [111] Rijckborst V, Hansen BE, Cakaloglu Y, Ferenci P, Tabak F, Akdogan M, et al. Early on-treatment prediction of response to peginterferon alfa-2a for HBeAg-negative chronic hepatitis B using HBsAg and HBV DNA levels. *Hepatology* 2010;52:454–461.
- [112] Rijckborst V, Hansen BE, Ferenci P, Brunetto MR, Tabak F, Cakaloglu Y, et al. Validation of a stopping rule at week 12 using HBsAg and HBV DNA for HBeAg-negative patients treated with peginterferon alfa-2a. *J Hepatol* 2012;56:1006–1011.
- [113] Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, Lau GK, Farci P, Yurdaydin C, et al. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:1141–1150.
- [114] Moucari R, Mackiewicz V, Lada O, Ripault MP, Castelnau C, Martinot-Peignoux M, et al. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients. *Hepatology* 2009;49:1151–1157.
- [115] Moucari R, Martinot-Peignoux M, Mackiewicz V, Boyer N, Ripault MP, Castelnau C, et al. Influence of genotype on hepatitis B surface antigen kinetics in hepatitis B e antigen-negative patients treated with pegylated interferon-alpha2a. *Antivir Ther* 2009;14:1183–1188.

- [116] Perrillo RP, Lai CL, Liaw YF, Dienstag JL, Schiff ER, Schalm SW, et al. Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002;36:186–194.
- [117] Wiegand J, Hasenclever D, Tillmann HL. Should treatment of hepatitis B de-pend on hepatitis B virus genotypes? A hypothesis generated from an explor-ative analysis of published evidence. *Antivir Ther* 2008;13:211–220.
- [118] Yuen MF, Sablon E, Hui CK, Yuan HJ, Decraemer H, Lai CL. Factors associat-ed with hepatitis B virus DNA breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy. *Hepatology* 2001;34:785–791.
- [119] Zeuzem S, Gane E, Liaw YF, Lim SG, DiBisceglie A, Buti M, et al. Baseline characteristics and early on-treatment response predict the outcomes of 2 years of telbivudine treatment of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;51:11–20.
- [120] Wursthorn K, Jung M, Riva A, Goodman ZD, Lopez P, Bao W, et al. Kinetics of hepatitis B surface antigen decline during 3 years of telbivudine treatment in hepatitis B e antigen-positive patients. *Hepatology* 2010;52:1611–1620.
- [121] Lee JM, Ahn SH, Kim HS, Park H, Chang HY, Kim DY, et al. Quantitative hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen titers in prediction of treatment response to entecavir. *Hepatology* 2011;53:1486–1493.
- [122] Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Krastev Z, Jacobson I, de Man RA, et al. HBsAg kinetics in patients with chronic hepatitis B (CHB) treated with te-nofovir disoproxil fumarate (TDF) for up to 4 years. *J Hepatol* 2011;54:S297.
- [123] Marcellin P, Heathcote EJ, Corsa A, Liu Y, Miller MD, Kittrinos KM. No de-tectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate (TDF) following up to 240 weeks of treatment in patients with HBeAg+ and HBeAg– chronic hepa-titis B virus infection. *Hepatology* 2011;54:480A.

- [124] Lok AS, Hussain M, Cursano C, Margotti M, Gramenzi A, Grazi GL, et al. Evolution of hepatitis B virus polymerase gene mutations in hepatitis B e antigen-negative patients receiving lamivudine therapy. *Hepatology* 2000;32:1145–1153.
- [125] Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, Papaioannou C. Efficacy of long-term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000;32:847–851.
- [126] Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, Papadimitropoulos V, Hadziyannis SJ. Course of virologic breakthroughs under long-term lamivudine in HBeAg-negative precore mutant HBV liver disease. *Hepatology* 2002;36:219–226.
- [127] Di Marco V, Marzano A, Lampertico P, Andreone P, Santantonio T, Almasio PL, et al. Clinical outcome of HBeAg-negative chronic hepatitis B in relation to virological response to lamivudine. *Hepatology* 2004;40:883–891.
- [128] Gane EJ, Wang Y, Liaw YF, Hou J, Thongsawat S, Wan M, et al. Efficacy and safety of prolonged 3-year telbivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2011;31:676–684.
- [129] Marcellin P, Avila C, Wursthorn K, Chuang WL, Lau GK, Peng CY, et al. Telbivudine (LDT) plus peg-interferon (PEGIFN) in HBeAg-positive chronic hepatitis B – very potent antiviral efficacy but risk of peripheral neuropathy (PN). *J Hepatol* 2010;52:S6–S7.
- [130] Lee HW, Lee HJ, Hwang JS, Sohn JH, Jang JY, Han KJ, et al. Lamivudine maintenance beyond one year after HBeAg seroconversion is a major factor for sustained virologic response in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;51:415–421.

- [131] Song B-C, Suh DJ, Lee HC, Chung Y-H, Lee YS. Hepatitis B e antigen seroconversion after lamivudine therapy is not durable in patients with chronic hepatitis B in Korea. *Hepatology* 2000;32:803–806.
- [132] Dienstag JL, Cianciara J, Karayalcin S, Kowdley KV, Willems B, Plisek S, et al. Durability of serologic response after lamivudine treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2003;37:748–755.
- [133] Yoon SK, Jang JW, Kim CW, Bae SH, Choi JY, Choi SW, et al. Long-term results of lamivudine monotherapy in Korean patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: response and relapse rates, and factors related to durability of HBeAg seroconversion. *Intervirology* 2005;48:341–349.
- [134] Wu IC, Schiffman ML, Tong MJ, Marcellin P, Mondou E, Lok D, Trihn HN, Carosi G, Akarca US, Gadano A, Habersetzer F, et al. Entecavir (ETV) monotherapy for 96 weeks is comparable to combination therapy with ETV plus tenofovir (TDF) in nucleos(t)ide naive patients with chronic hepatitis B: the BELOW study. *Hepatology* 2011;54:471A.
- [135] Lok AS, Trihn HN, Carosi G, Akarca US, Gadano A, Habersetzer F, et al. Entecavir (ETV) monotherapy for 96 weeks is comparable to combination therapy with ETV plus tenofovir (TDF) in nucleos(t)ide naive patients with chronic hepatitis B: the BELOW study. *Hepatology* 2011;54:471A.
- [136] Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, Bartholomeusz A, Ghany MG, Pawlotsky JM, et al. Antiviral drug-resistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. *Hepatology* 2007;46:254–265.
- [137] Zoutendijk R, Reijnders JG, Brown A, Zoulim F, Mutimer D, Deterding K, et al. Entecavir treatment for chronic hepatitis B: adaptation is not needed for the majority of naive patients with a partial virological response. *Hepatology* 2011;54:443–451.

- [138] Lampertico P, Vigano P, Manenti E, Iavarone M, Lunghi G, Colombo M. Adefovir rapidly suppresses hepatitis B in HBeAg-negative patients developing genotypic resistance to lamivudine. *Hepatology* 2005;42:1414–1419.
- [139] Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues. *Gastroenterology* 2009;137:1593–1608.
- [140] Van Bommel F, de Man RA, Wedemeyer H, Deterding K, Petersen J, Buggisch P, et al. Long-term efficacy of tenofovir monotherapy for hepatitis B virus-monoinfected patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues. *Hepatology* 2010;51:73–80.
- [141] Reijnders JG, Deterding K, Petersen J, Zoulim F, Santantonio T, Buti M, et al. Antiviral effect of entecavir in chronic hepatitis B: influence of prior exposure to nucleos(t)ide analogues. *J Hepatol* 2010;52:493–500.
- [142] Berg T, Marcellin P, Zoulim F, Moller B, Trinh H, Chan S, et al. Tenofovir is effective alone or with emtricitabine in adefovir-treated patients with chronic-hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 2010;139:1207–1217.
- [143] Manesis EK, Hadziyannis SJ. Interferon-alpha treatment and retreatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2001;121:101–109.
- [144] Gane EJ, Deary G, Piratvisuth T, Chan HL, Zeuzem S, Jia J, et al. Renal function is improved for chronic hepatitis B (CHB) patients treated with telbivudine. *Hepatology* 2011;54:1044A.
- [145] Ha NB, Ha NB, Garcia RT, Trinh HN, Vu AA, Nguyen HA, et al. Renal dysfunction in chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil. *Hepatology* 2009;50:727–734.

- [146] Perrillo R, Tamburro C, Regenstein F, Balart L, Bodenheimer H, Silva M, et al. Low-dose, titratable interferon alfa in decompensated liver disease caused by chronic infection with hepatitis B virus. *Gastroenterology* 1995;109:908–916.
- [147] Buster EH, Hansen BE, Buti M, Delwaide J, Niederau C, Michielsen PP, et al. Peginterferon alpha-2b is safe and effective in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with advanced fibrosis. *Hepatology* 2007;46:388–394.
- [148] Schiff E, Simsek H, Lee WM, Chao YC, Sette Jr H, Janssen HL, et al. Efficacy and safety of entecavir in patients with chronic hepatitis B and advanced hepatic fibrosis or cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2776–2783.
- [149] Buti M, Hadziyannis S, Mathurin P, Urbanek P, Sherman M, Strasser S, et al. Tenofovir disoproxil fumarate is highly active for treatment of chronic hepatitis B in subjects with cirrhosis. *J Hepatol* 2008;48:S33.
- [150] Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han KH, Lai CL, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;52:886–893.
- [151] Papatheodoridis GV, Lampertico P, Manolakopoulos S, Lok A. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t) ide therapy: a systematic review. *J Hepatol* 2010;53:348–356.
- [152] Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Touloudi G, Vourli G, Raptopoulou-Gigi M, Vafiadis-Zoumbouli I, et al. Virological suppression does not prevent the development of hepatocellular carcinoma in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with cirrhosis receiving oral antiviral(s) starting with lamivudine monotherapy: results of the nationwide HEPNET. Greece cohort study. *Gut* 2011;60:1109–1116.

- [153] Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, Wunder K, Mihm U, Zeuzem S, et al. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function. *Hepatology* 2009;50:2001–2006.
- [154] Fontana RJ, Hann HW, Perrillo RP, Vierling JM, Wright T, Rakela J, et al. Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy. *Gastroenterology* 2002;123:719–727.
- [155] Papatheodoridis GV, Cholongitas E, Archimandritis AJ, Burroughs AK. Current management of hepatitis B virus infection before and after liver transplantation. *Liver Int* 2009;29:1294–1305.
- [156] Grellier L, Mutimer D, Ahmed M, Brown D, Burroughs AK, Rolles K, et al. Lamivudine prophylaxis against reinfection in liver transplantation for hepatitis B cirrhosis. *Lancet* 1996;348:1212–1215.
- [157] Samuel D. Management of hepatitis B in liver transplantation patients. *Semin Liver Dis* 2004;24:55–62.
- [158] Schiff E, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, et al. Adefovir dipivoxil for wait-listed and post-liver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B: final long-term results. *Liver Transpl* 2007;13:349–360.
- [159] Fung J, Cheung C, Chan SC, Yuen MF, Chok KS, Sharr W, et al. Entecavir monotherapy is effective in suppressing hepatitis B virus after liver transplantation. *Gastroenterology* 2011;141:1212–1219.
- [160] Teperman L, Spivey J, Poordad F, Schiano T, Bzowej N, Pungpapong S, et al. Emtricitabine/tenofovir DF combination +/- HBIG post-orthotopic liver transplantation to prevent hepatitis B recurrence in patients with normal to moderate renal impairment: interim results. *J Hepatol* 2010;52: S12–S13.

- [161] Di Martino V, Thevenot T, Colin JF, Boyer N, Martinot M, Degos F, et al. Influence of HIV infection on the response to interferon therapy and the long-term outcome of chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2002;123:1812–1822.
- [162] Hoffmann CJ, Thio CL. Clinical implications of HIV and hepatitis B coinfection in Asia and Africa. *Lancet Infect Dis* 2007;7:402–409.
- [163] Puoti M, Torti C, Bruno R, Filice G, Carosi G. Natural history of chronic hepatitis B in co-infected patients. *J Hepatol* 2006;44:S65–S70.
- [164] Rockstroh JK. Influence of viral hepatitis on HIV infection. *J Hepatol* 2006;44:S25–S27.
- [165] Soriano V, Puoti M, Bonacini M, Brook G, Cargnel A, Rockstroh J, et al. Care of patients with chronic hepatitis B and HIV co-infection: recommendations from an HIV–HBV International Panel. *Aids* 2005;19:221–240.
- [166] Sulkowski MS. Viral hepatitis and HIV coinfection. *J Hepatol* 2008;48:353–367.
- [167] Colin JF, Cazals-Hatem D, Loriot MA, Martinot-Peignoux M, Pham BN, Auperin A, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. *Hepatology* 1999;29:1306–1310.
- [168] Tuma P, Medrano J, Resino S, Vispo E, Madejon A, Sanchez-Piedra C, et al. Incidence of liver cirrhosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis B or C in the era of highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2010;15:881–886.
- [169] Alberti A, Clumeck N, Collins S, Gerlich W, Lundgren J, Palu G, et al. Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol* 2005;42:615–624.
- [170] Rockstroh JK, Bhagani S, Benhamou Y, Bruno R, Mauss S, Peters L, et al. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and

treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV-infected adults. *HIV Med* 2008;9:82–88.

- [171] de Vries-Sluijs TE, Reijnders JG, Hansen BE, Zaaijer HL, Prins JM, Pas SD, et al. Long-term therapy with tenofovir is effective for patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis B virus. *Gastroenterology* 2010;139:1934–1941.
- [172] Piroth L, Pol S, Lacombe K, Mialhes P, Rami A, Rey D, et al. Management and treatment of chronic hepatitis B virus infection in HIV positive and negative patients: the EPIB 2008 study. *J Hepatol* 2010;53:1006–1012.
- [173] Yurdaydin C, Idilman R, Bozkaya H, Bozdayi AM. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. *J Viral Hepat* 2010;17:749–756.
- [174] Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet* 2011;378:73–85.
- [175] Mederacke I, Bremer B, Heidrich B, Kirschner J, Deterding K, Bock T, et al. Establishment of a novel quantitative hepatitis D virus (HDV) RNA as-say using the Cobas TaqMan platform to study HDV RNA kinetics. *J Clin Microbiol* 2010;48:2022–2029.
- [176] Romeo R, Del NE, Rumi M, Russo A, Sangiovanni A, De FR, et al. A 28-year study of the course of hepatitis Delta infection: a risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009;136:1629–1638.
- [177] Niro GA, Smedile A, Ippolito AM, Ciancio A, Fontana R, Olivero A, et al. Outcome of chronic delta hepatitis in Italy: a long-term cohort study. *J Hepatol* 2010;53:834–840.

- [178] Farci P. Treatment of chronic hepatitis D: new advances, old challenges. *Hepatology* 2006;44:536–539.
- [179] Farci P, Mandas A, Coiana A, Lai ME, Desmet V, Van EP, et al. Treatment of chronic hepatitis D with interferon alfa-2a. *N Engl J Med* 1994;330:88–94.
- [180] Niro GA, Ciancio A, Gaeta GB, Smedile A, Marrone A, Olivero A, et al. Pegylated interferon alpha-2b as monotherapy or in combination with ribavirin in chronic hepatitis delta. *Hepatology* 2006;44:713–720.
- [181] Yurdaydin C, Bozkaya H, Karaaslan H, Onder FO, Erkan OE, Yalcin K, et al. A pilot study of 2 years of interferon treatment in patients with chronic delta hepatitis. *J Viral Hepat* 2007;14:812–816.
- [182] Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos GN, Erhardt A, Cakaloglu Y, Degertekin H, et al. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med* 2011;364:322–331.
- [183] Castelnau C, Le GF, Ripault MP, Gordien E, Martinot-Peignoux M, Boyer N, et al. Efficacy of peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis delta: relevance of quantitative RT-PCR for follow-up. *Hepatology* 2006;44:728–735.
- [184] Farci P, Roskams T, Chessa L, Peddis G, Mazzoleni AP, Scioscia R, et al. Long-term benefit of interferon alpha therapy of chronic hepatitis D: regression of advanced hepatic fibrosis. *Gastroenterology* 2004;126:1740–1749.
Raimondo G, Brunetto MR, Pontisso P, Smedile A, Maina AM, Saitta C, et al. Longitudinal evaluation reveals a complex spectrum of virological profiles in hepatitis B virus/hepatitis C virus-coinfected patients. *Hepatology* 2006;43:100–107.
- [186] Schaper M, Rodriguez-Frias F, Jardi R, Tabernero D, Homs M, Ruiz G, et al. Quantitative longitudinal evaluations of hepatitis delta virus RNA and hepatitis B virus DNA shows a dynamic, complex replicative profile in chronic hepatitis B and D. *J Hepatol* 2010;52:658–664.

- [187] Chu CJ, Lee SD. Hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection: epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:512–520.
- [188] Jamma S, Hussain G, Lau DT. Current concepts of HBV/HCV coinfection: coexistence, but not necessarily in harmony. *Curr Hepat Rep* 2010;9:260– 269.
- [189] Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 1998;75:347–354.
- [190] Bellecave P, Gouttenoire J, Gajer M, Brass V, Koutsoudakis G, Blum HE, et al. Hepatitis B and C virus coinfection: a novel model system reveals the absence of direct viral interference. *Hepatology* 2009;50:46–55.
- [191] Potthoff A, Wedemeyer H, Boecker WO, Berg T, Zeuzem S, Arnold J, et al. The HEP-NET B/C co-infection trial: a prospective multicenter study to investigate the efficacy of pegylated interferon-alpha2b and ribavirin in patients with HBV/HCV co-infection. *J Hepatol* 2008;49:688–694.
- [192] Liu CJ, Chen PJ, Lai MY, Kao JH, Jeng YM, Chen DS. Ribavirin and interferon is effective for hepatitis C virus clearance in hepatitis B and C dually infected patients. *Hepatology* 2003;37:568–576.
- [193] Zhou J, Dore GJ, Zhang F, Lim PL, Chen YMA. Hepatitis B and C virus coinfection in the TREAT Asia HIV observational database. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:1510– 1518.
- [194] Saitta C, Pontisso P, Brunetto MR, Fargion S, Gaeta GB, Niro GA, et al. Virological profiles in hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfected patients under interferon plus ribavirin therapy. *Antivir Ther* 2006;11:931–934.

- [195] Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Sjogren MH, Roumeliotou-Karayannis A, Gerin JL, Purcell RH. Natural history of acute hepatitis B surface antigen-positive hepatitis in Greek adults. *Gastroenterology* 1987;92:1844–1850.
- [196] Tillmann HL, Hadem J, Leifeld L, Zachou K, Canbay A, Eisenbach C, et al. Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. *J Viral Hepat* 2006;13:256–263.
- [197] Lee WM, Squires RH, Nyberg SL, Doo E, Hoofnagle JH. Acute liver failure: summary of a workshop. *Hepatology* 2008;47:1401–1415.
- [198] Garg H, Sarin SK, Kumar M, Garg V, Sharma BC, Kumar A. Tenofovir improves the outcome in patients with spontaneous reactivation of hepatitis B presenting as acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2011;53:774–780.
- [199] Jonas MM, Block JM, Haber BA, Karpen SJ, London WT, Murray KF, et al. Treatment of children with chronic hepatitis B virus infection in the United States: patient selection and therapeutic options. *Hepatology* 2010;52:2192–2205.
- [200] Jonas MM, Kelly D, Pollack H, Mizerski J, Sorbel J, Frederick D, et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of adefovir dipivoxil in children and adolescents (age 2 to <18 years) with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008;47:1863–1871.
- [201] Jonas MM, Little NR, Gardner SD. Long-term lamivudine treatment of children with chronic hepatitis B: durability of therapeutic responses and safety. *J Viral Hepat* 2008;15:20–27.
- [202] Sokal EM, Kelly D, Wirth S, Mizerski J, Dhawan A, Frederick D. The pharmacokinetics and safety of adefovir dipivoxil in children and adolescents with chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Pharmacol* 2008;48:512–517.
- [203] Gunson RN, Shouval D, Roggendorf M, Zaaijer H, Nicholas H, Holzmann H, et al. Hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infections in health care workers

- (HCWs): guidelines for prevention of transmission of HBV and HCV from HCW to patients. *J Clin Virol* 2003;27:213–230.
- [204] Anonymous. FDA pregnancy class definitions. <http://en.wikipedia.org/wiki/Pregnancy_category/>; 2010 [accessed 08.10].
- [205] Anonymous. Antiretroviral Pregnancy Registry. <<http://www.apregistry.com/>>; 2010 [accessed 08.10].
- [206] Bzowej NH, Hepatitis B. Therapy in pregnancy. *Curr Hepat Rep* 2010;9:197– 204.
- [207] del CR, Grosheide PM, Mazel JA, Heijtink RA, Hop WC, Gerards LJ, et al. Ten-year neonatal hepatitis B vaccination program, The Netherlands, 1982–1992: protective efficacy and long-term immunogenicity. *Vaccine* 1997;15:1624–1630.
- [208] Xu WM, Cui YT, Wang L, Yang H, Liang ZQ, Li XM, et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Viral Hepat* 2009;16:94–103.
- [209] Han GR, Cao MK, Zhao W, Jiang HX, Wang CM, Bai SF, et al. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2011;55:1215–1221.
- [210] Han L, Zhang HW, Xie JX, Zhang Q, Wang HY, Cao GW. A meta-analysis of lamivudine for interruption of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *World J Gastroenterol* 2011;17:4321–4333.

- [211] van Zonneveld M, van Nunen AB, Niesters HG, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 2003;10:294–297.
- [212] Su GG, Pan KH, Zhao NF, Fang SH, Yang DH, Zhou Y. Efficacy and safety of lamivudine treatment for chronic hepatitis B in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2004;10:910–912.
- [213] Shi Z, Yang Y, Ma L, Li X, Schreiber A. Lamivudine in late pregnancy to interrupt in utero transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116:147–159.
- [214] Rawal BK, Parida S, Watkins RP, Ghosh P, Smith H. Symptomatic reactivation of hepatitis B in pregnancy. *Lancet* 1991;337:364.
- [215] ter Borg MJ, Leemans WF, de Man RA, Janssen HL. Exacerbation of chronic hepatitis B infection after delivery. *J Viral Hepat* 2008;15:37–41.
- [216] Benaboud S, Pruvost A, Coffie PA, Ekouevi DK, Urien S, Arrive E, et al. Concentrations of tenofovir and emtricitabine in breast milk of HIV-1-infected women in Abidjan, Cote d'Ivoire, in the ANRS 12109 TEmAA Study, Step 2. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:1315–1317.
- [217] Lok AS, Liang RH, Chiu EK, Wong KL, Chan TK, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991;100:182–188.
- [218] Mindikoglu AL, Regev A, Schiff ER. Hepatitis B virus reactivation after cytotoxic chemotherapy: the disease and its prevention. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1076–1081.

- [219] Esteve M, Saro C, Gonzalez-Huix F, Suarez F, Forne M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004;53:1363–1365.
- [220] Evans AM, Jovanovic BD, Su YC, Raisch DW, Ganger D, Belknap SM, et al. Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports. *Ann Oncol* 2011;22:1170–1180.
- [221] Hsu C, Hsiung CA, Su LJ, Hwang WS, Wang MC, Lin SF, et al. A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B re-activation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized trial. *Hepatology* 2008;47:844–853.
- [222] Loomba R, Rowley A, Wesley R, Liang TJ, Hoofnagle JH, Pucino F, et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med* 2008;148:519–528.
- [223] Lazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol* 2007;136:699–712.
- [224] Marzano A, Angelucci E, Andreone P, Brunetto M, Bruno R, Burra P, et al. Prophylaxis and treatment of hepatitis B in immunocompromised patients. *Dig Liver Dis* 2007;39:397–408.
- [225] Cornberg M, Protzer U, Petersen J, Wedemeyer H, Berg T, Jilg W, et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection – the German guideline. *Z Gastroenterol* 2011;49:871–930.
- [226] Vigano M, Vener C, Lampertico P, Annaloro C, Pichoud C, Zoulim F, et al. Risk of hepatitis B surface antigen seroreversion after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:125–131.

[227] Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Burroughs AK. Liver grafts from anti-hepatitis B core positive donors: a systematic review. *J Hepatol* 2010;52:272–279.

Աղյուսակ 1

Ցուցումների ուսումնասիրման, ստեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգ (GRADE) [32-37]

Ապացուցողականության որակը	Սահմանումը	Նշագրում
բարձր	Հաջորդող հետազոտությունները չեն փոխի մեր վստահությունը ունեցած արդյունքների և էֆեկտի գնահատման նկատմամբ	A
միջին	Հաջորդող հետազոտությունները, հավանաբար, կփոխեն մեր վստահությունը ունեցած արդյունքների վերաբերյալ, և, հնարավոր է, կբերեն էֆեկտի (արդյունավետության) վերագնահատման	B
ցածր և շատ ցածր	Շատ հավանական է, որ լրացուցիչ հետազոտությունները կարևոր ազդեցություն կունենան արդյունավետության գնահատման վրա և կփոխեն այդ գնահատականը: Արդյունավետության ցանկացած գնահատական միանշանակ չէ	C
Ապացույցների ուժը	Նկարագրություն	Նշագրում
ուժեղ	Հանձնարարականների ուժի վրա ազդող գործոնները ներառում են ապացույցների որակը, պացիենտության ելքի համար ենթադրվող նշանակությունը և արժեքը	1
թույլ	Գնահատման և նախընտրելի բուժման մեթոդների բազմազանությունը բերում է ոչ միանշանակ հանձնարարականների վստահության աստիճանը պահանջում են ցածր մեծ նյութական և ֆինանսական ծախսեր	2

Պատասխանատու համակարգող

- Սարգսյան Վ.Ա. բ.գ.թ., “Արմենիկում” Կլինիկական կետրոն, կլինիկական ծառայության դեկանար

Աշխատանքային խմբի անդամներ

- Սարգսյանց Ն.Կ. բ.գ.թ. - “Արմենիկում” Կլինիկական կետրոն, բժիշկ-վարակաբան
- Ղազինյան Հ.Լ. բ.գ.թ.- “Նորք” ինֆեկցիոն հիվանդանոց, Լյարդաբանության բաժանմունքի վարիչ, ՀՀ ԱՆ գլխավոր յարդաբան
- Ասոյան Ա.Վ. բ.գ.թ., ՀՀ ԱՆ գլխավոր վարակաբան, “Նորք” ինֆեկցիոն հիվանդանոցի տնօրեն, Երևանի Մ. Հերացու անվան Պետական Բժշկական Համալսարանի Վարակաբանության ամբիոնի վարիչ
- Մխիթարյան Ա.Լ. բ.գ.թ. Մ. Հերացու անվան Պետական Բժշկական Համալսարանի Վարակաբանության ամբիոնի դոցենտ
- Գեմիյան Մ.Բ. Երևանի Մխիթար Հերացու անվան Պետական Բժշկական Համալսարանի թերապիայի թիվ 4 ամբիոնի դասախոս, գաստրոենտերոլոգների հայկական ասոցիացիայի քարտուղար
- Ասոյան Վ.Ա. բ.գ.թ., «Նորք ինֆեկցիոն կլինիկական հիվանդանոց» Երևանի Մխիթար Հերացու անվան Պետական Բժշկական Համալսարանի Վարակաբանության ամբիոնի դոցենտ