

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԱՌՈՂՋԱՊԱՀՈՒԹՅԱՆ ՆԱԽԱՐԱՐ  
ՀՐԱՄԱՆ

17. փետրվար 2020թ.

No 629 - Ա

ՔՐՈՆԻԿ Բ ՀԵՊԱՏԻՏՈՎ ՊԱՑԻԵՆՏՆԵՐԻ ՎԱՐՄԱՆ ՈՒՂԵՑՈՒՅՑԸ  
ՀԱՍՏԱՏԵԼՈՒ ԵՎ ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԱՌՈՂՋԱՊԱՀՈՒԹՅԱՆ  
ՆԱԽԱՐԱՐԻ 2018 ԹՎԱԿԱՆԻ ՓԵՏՐՎԱՐԻ 26-Ի ԹԻՎ 499-Ա ՀՐԱՄԱՆԸ ՈՒԺԸ  
ԿՈՐՑՐԱԾ ՃԱՆԱԶԵԼՈՒ ՄԱՍԻՆ

Հիմք ընդունելով «Նորմատիվ իրավական ակտերի մասին» ՀՀ օրենքի 37-րդ հոդվածը, Հայաստանի Հանրապետության վարչապետի 2018 թվականի հունիսի 11-ի N 728-Լ որոշմամբ հաստատված Հայաստանի Հանրապետության առողջապահության նախարարության կանոնադրության 18-րդ կետի 20-րդ ենթակետը՝

ՀՐԱՄԱՅՈՒՄ ԵՄ

1. Հաստատել Քրոնիկ Բ հեպատիտով պացիենտների վարման ուղեցույցը՝ համաձայն Հավելվածի:
2. Ուժը կորցրած ճանաչել Հայաստանի Հանրապետության առողջապահության նախարարի 2018 թվականի փետրվարի 26-ի «Քրոնիկ Բ հեպատիտով պացիենտների վարման ուղեցույցը հաստատելու մասին» թիվ 499-Ա հրամանը:
3. Առողջապահության նախարարության հասարակայնության հետ կապերի բաժնի պետ Լիլիթ Բաբախանյանին՝ ապահովել սույն հրամանի տեղադրումը առողջապահության նախարարության պաշտոնական կայքում:
4. Սույն հրամանն ուժի մեջ է մտնում հրապարակմանը հաջորդող օրվանից:
5. Սույն հրամանի կատարման հսկողությունը հանձնարարել առողջապահության նախարարի տեղակալ Լենա Նանուշյանին:

ԱՐՍԵՆ ԹՈՐՈՍՅԱՆ

## **ՔՐՈՆԻԿ Ե ՀԵՊԱՏԻՏՈՎ ՊԱՑԻԵՆՏԵՆՐԻ ՎԱՐՄԱՆ ՈՒՂԵՑՈՒՅՑ**

### **Ամփոփում**

#### **Նպատակ**

Ուղեցույցը տրամադրում է Քրոնիկ Ե հեպատիտի արդի միջազգային գիտաբժշկական տեղեկատվության վրա հիմնված բուժական և կազմակերպչական գործառույթների համալիր:

Սույն հրապարակման նպատակն է թարմացնել առաջարկությունները՝ HBV վարակի օպտիմալ կառավարման համար: Չնայած մեր գիտելիքները HBV վարակի բնական ընթացքի և նրա բուժման հնարավորությունների վերաբերյալ մշտապես համալրվում են, անորոշության ոլորտները դեռ կան, ուստի կլինիցիստները, պացիենտները և առողջապահության մարմինները պետք է շարունակեն ընտրություն կատարել՝ հիմնվելով զարգացող ապացույցների վրա:

#### **Արդյունքներ**

Հիմնվելով վերոնշյալ ապացուցողական մեթոդաբանության վրա Ուղեցույցում լուսաբանվել են Քրոնիկ Ե հեպատիտի սահմանումը, համաճարակաբանության, ռիսկի գործոնների, ախտորոշման, կլինիկական պատկերի, մոնիթորինգի, բուժական միջամտությունների և ելքերի հիմնահարցերը: Առաջարկվել են ներդրման տարբերակները և աուդիտի ցուցանիշները:

#### **Հեղուկություններ**

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

## Շահերի բախման հայտարարագիր և ֆինանսավորման աղբյուրներ

Այս ուղեցույցը մշակվել է ԱՀԿ Եվրոպայի տարածաշրջանային գրասենյակի ֆինանսական աջակցությամբ: Ֆինանսավորող կառույցը չի ունեցել և ոչ մի ազդեցություն սույն ուղեցույցի մշակման որևէ փուլի վրա: Պատասխանատու համակարգողը և աշխատանքային խմբի անդամները հայտարարագրել են իրենց շահերի բախման վերաբերյալ տեղեկատվությունը: Ուղեցույցի բոլոր դրույթները քննարկվել և հավանության են արժանացել աշխատանքային խմբի անդամների կողմից:

### Հեպատիտ Բ վարակի դրոշմներ

<p>Հեպատիտ Բ-ի վիրուսի մակերեսային հակաձին (HBsAg) (HBsurface antigen)</p>	<p>ՀԲՎ արտաքին թաղանթի սպիտակուց, որը գոյանում է վիրուսի ռեպլիկացիայի առատությունից և հայտնաբերվում է արյան մեջ սուր և քրոնիկ ՀԲՎ-վարակի ժամանակ:</p>
<p>Հեպատիտ Բ-ի վիրուսի կորիզային հակաձին (HBcAg) (HBcore antigen)</p>	<p>ՀԲՎ կորիզային սպիտակուց: Կորիզային սպիտակուցը պատված է HBsAg և դրա համար չի հայտնաբերվում ազատ վիճակում արյան շիճուկի մեջ:</p>
<p>Հեպատիտ Բ-ի վիրուսի e-հակաձին (HBeAg) (HBe antigen)</p>	<p>Վիրուսային սպիտակուց, որը հայտնաբերվում է հեպատիտ Բ-ի վիրուսի բարձր ռեպլիկատիվ ակտիվության փուլում: HBeAg սովորաբար հանդիսանում է «վայրի տեսակի» վիրուսի ակտիվ ռեպլիկացիայի դրոշմ, սակայն զգալի դեր չի խաղում ռեպլիկացիայի գործընթացում:</p>
<p>Հակամարմիններ հեպատիտ Բ-ի մակերեսային հակաձնի նկատմամբ (հակա-HBs) (HBsurface antibody)</p>	<p>Հակամարմիններ HBsAg-ի նկատմամբ: Առաջանում են ի պատասխան հեպատիտ Բ-ի նկատմամբ պատվաստման և հեպատիտ Բ-ից առողջացման ընթացքում: Այս հակամարմինների առկայությունը վկայում է նախկինում տարած վարակի և իմունիտետի զարգացման մասին:</p>
<p>Հակամարմիններ հեպատիտ Բ-ի վիրուսի e-հակաձնի նկատմամբ (հակա-HBe) (HBe antibody)</p>	<p>Հակամարմիններ HBeAg-ի նկատմամբ: Հայտնաբերվում են հեպատիտ Բ վիրուսի ռեպլիկացիայի ցածր մակարդակի ժամանակ, ինչպես նաև հիվանդության HBeAg-բացասական տարբերակի ժամանակ (այսինքն՝ HBeAg-ի խանգարված սինթեզով ՀԲՎ-ի շտամով վարակվածության ժամանակ):</p>
<p>Հակամարմիններ հեպատիտ Բ-ի կորիզային (կապսիդային) սպիտակուցի նկատմամբ (հակա-HBc) (HBcore antibody)</p>	<p>Հակամարմիններ հեպատիտ Բ-ի կորիզային (կապսիդային) սպիտակուցի նկատմամբ: Հակա-HBc չեն հանդիսանում չեզոքացնող հակամարմիններ և հայտնաբերվում են ինչպես</p>

	սուր, այնպես էլ քրոնիկ վարակի ժամանակ:
Հակա-HBc IgM	Հակա-HBc ենթադաս: Հայտնաբերվում է սուր հեպատիտ B-ի ժամանակ, սակայն զգայուն մեթոդների օգնությամբ կարող է հայտնաբերվել քրոնիկ հեպատիտ B վարակի ժամանակ:
ՀԲՎ ԴՆԹ (HBV DNA)	ՀԲՎ-ի գենոմներ, որոնք կարելի է հայտնաբերել և հաշվել արյան շիճուկում:

### Հեպատիտ B վիրուսով վարակի բնական ընթացքը

Վարակի վիրեմիկ փուլ (Viraemic infection)	Հեպատիտ B-ի կամ B-ի վիրուսով առաջացած վարակն է, որի ժամանակ վիրուսը գտնվում է արյան մեջ (չափվում է ՀԲՎ-ի ԴՆԹ-ի կամ ՀՅՎ-ի ՌՆԹ-ի հայտնաբերման միջոցով): Վիրեմիան իրենից ենթադրում է ակտիվ, շարունակվող կամ ընթացող վարակի առկայություն:
Օկուլտային (գաղտնի) ՀԲՎ-վարակ (Occult HBV-infection)	Հեպատիտ B վիրուսով հարուցված վարակի տեսակ, երբ մակերեսային հակաձինը (HBsAg) չի հայտնաբերվում, սակայն հայտնաբերվում է վիրուսի ԴՆԹ-ն, թեպետ վիրեմիայի մակարդակը կարող է լինել ցածր՝ 200 ՄՄ/մլ-ից:
Քրոնիկ ՀԲՎ-վարակ (Chronic HBV-infection)	Հեպատիտ B վիրուսի մակերեսային հակաձնի հայտնաբերում 6 ամիսների ընթացքում: Քրոնիկ հեպատիտ B վարակի հաստատման ցուցանիշ է հանդիսանում մակերեսային հակաձնի հայտնաբերումը (HBsAg) վերցված արյան 2 նմուշից՝ 6 ամիս միջակայքով:
Քրոնիկ ՀՅՎ-վարակ (Chronic HCV infection)	Ռիբոնուկլեինաթթվի (այսուհետ՝ ՌՆԹ) կամ կորիզային հակաձնի (HCVcAg) դրական արդյունք՝ զուգորդված վիրուսային հեպատիտ B վարակի հակամարմինների շճաբանական հետազոտության դրական արդյունքով:

<p>Լյարդի ցիռոզ (Cirrhosis)</p>	<p>Լյարդի ախտահարման խորացված փուլ՝ բնորոշվող լյարդի տարածուն ֆիբրոզով, հյուսվածքի հանգուցավոր անդաճումների առաջացմամբ, արխիտեկտոնիկայի փոփոխությամբ և լյարդային արյունաշրջանառության խանգարումներով:</p>
<p>Լյարդի դեկոմպենսացված ցիռոզ (Decompensated cirrhosis)</p>	<p>Ցիռոզի կլինիկական բարդությունների արտահայտում ներառյալ՝ դեղնուկ, ասցիտ, սպոնտան բակտերիալ պերիտոնիտ, արյունահոսություն վարիկոզ լայնացած երակներից, լյարդային էնցեֆալոպաթիա, սեպսիս և երիկամային անբավարարություն</p>
<p>Հեպատոցելյուլար կարցինոմա (ՀՑԿ) (Hepatocellular carcinoma, HCC)</p>	<p>Լյարդի առաջնային քաղցկեղ, որը ախտահարում է լյարդի բջիջները և դիտարկվում է, որպես քրոնիկ հեպատիտ Բ-ի, Ց-ի բարդություն:</p>

**Հեպատիտ Բ-ի վիրուսով պայմանավորված քրոնիկ վարակի թեստավորման վերաբերյալ ամփոփ առաջարկներ**

Բնակչության խմբեր	Առաջարկություններ*
<p>Ընդհանուր բնակչության թեստավորում</p>	<p>1. Երբ HBsAg-ի շճաբանական տարածվածությունը ընդհանուր բնակչության շրջանում կազմում է <math>\geq 2\%</math> կամ <math>\geq 5\%</math>, բոլոր մեծահասակներին պլանային կարգով առաջարկվում է շճաբանական թեստավորում HBsAg-ի նկատմամբ՝ համակցելով կանխարգելման, օգնության և բուժման ծառայությունների հետ:</p>
<p>Հղիների ընթացիկ թեստավորում</p>	<p>2. Երբ HBsAg-ի շճաբանական տարածվածությունը ընդհանուր բնակչության շրջանում կազմում է <math>\geq 2\%</math> կամ <math>\geq 5\%</math>, նախաձննդյան բժշկական օգնության և սպասարկման կազմակերպություններում պլանային կարգով բոլոր հղի</p>

	<p>կանանց առաջարկվում է շճաբանական թեստավորում HbsAg-ի նկատմամբ՝ համակցելով կանխարգելման, օգնության և բուժման ծառայությունների հետ: Նախաձննդյան բժշկական օգնության և սպասարկման կազմակերպություններում առաջարկվում է թեստավորում՝ ՀԲՎ-ի նկատմամբ զույգերին և զուգընկերներին:</p> <p><i>Ուժեղ առաջարկ, ապացույցների ցածր որակ</i></p>
<p>Նպատակային թեստավորում բնակչության առավել ախտահարված խմբերի շրջանում</p>	<p>3. Ցանկացած պայմաններում առաջարկվում է շճաբանական թեստավորում HbsAg-ի նկատմամբ՝ համակցելով կանխարգելման, օգնության և բուժման ծառայությունների հետ, հետևյալ անձանց.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Մեծահասակներ և դեռահասներ ՀԲՎ-վարակով առավել ախտահարված բնակչության խմբից (այսինքն՝ որոնք մտնում են բնակչության՝ ՀԲՎ վարակվածության բարձր մակարդակ ունեցող խմբի մեջ կամ որոնց կենսաձևը ներկայում կամ անցյալում կապված է ՀԲՎ վարակման բարձր ռիսկի հետ),</li> <li>2) Քրոնիկ վիրուսային հեպատիտի կլինիկական կասկածով մեծահասակներ, դեռահասներ և երեխաներ (ախտանշանների և լաբորատոր դրոշմների առկայություն),</li> <li>3) ՀԲՎ վարակված անձանց սեռական զուգընկերներ, երեխաներ և ընտանիքի այլ անդամներ և նրանց հետ համատեղ ապրող անձինք,</li> <li>4) Բուժաշխատողներ՝ բոլոր դեպքերում առաջարկվում է շճաբանական թեստավորում HbsAg-ի նկատմամբ և պատվաստում հեպատիտ Բ-ի նկատմամբ նախկինում չպատվաստված բոլոր բուժաշխատողներին:</li> </ol>
<p>Արյան դոնորներ</p>	<p>4. Բոլոր դեպքերում արյան դոնորների սքրինինգը պետք է կրի պարտադիր բնույթ, համակցելով օգնության ցուցաբերման, խորհրդատվության և բուժման ծառայությունների հետ նրանց համար, որոնց մոտ ստացվել է թեստի դրական արդյունք:</p>

## **Բովանդակություն**

1. Հապավումներ
2. Տեղակատվության որոնման և գնահատման մեթոդաբանություն
3. Ընդհանուր տեղեկություններ
  - 3.1. Նախաբան
  - 3.2. Վիրուսաբանություն
  - 3.3. Համաճարակաբանությունը և բեռը
  - 3.4. Փոխանցման ուղիներ
  - 3.5. Քրոնիկ B հեպատիտի բնական ընթացքը
4. Լյարդի ախտաբանական պրոցեսի ծանրության գնահատումը
5. Բուժման նպատակը
6. Բուժման ցուցումումներ. Քրոնիկ B հեպատիտով անձանցից ովքեր պետք է բուժվեն
7. Թերապևտիկ ռազմավարություններ ինչպես բուժել և իրականացնել մշտադիտարկում
  - 7.1. Բուժման պատասխանի չափանիշները
  - 7.2. TDF և ETV տոքսիզենության մոնիտորինգ
8. Բուժման անհաջողություն
9. Մշտադիտարկում
10. Հատուկ խմբերի պացիենտների բուժում
  - 10.1. Համավարակներ
    - 10.1.1. ՄԻԱՎ-համավարակով պացիենտներ
    - 10.1.2. HDV- համավարակով պացիենտներ
    - 10.1.3. HCV- համավարակով պացիենտներ
  - 10.2. Արտալյարդային դրսևորումներ
  - 10.3. Սուր «Բ» հեպատիտ
  - 10.4. Երախաներ
  - 10.5. Հղիներ
  - 10.6. Հեմոդիալիզի պացիենտներ և երիկամի ռեցիպիենտներ
  - 10.7. Բուժաշխատողներ
  - 10.8. Քիմիա կամ իմունոսուպրեսիվ թերապիայի նշանակումից առաջ անցկացվող պրեվենտիվ թերապիան

## **Հապավումներ**

HBV – հեպատիտ «B»-ի վիրուս

HCV – հեպատիտ «C»-ի վիրուս

HDV – հեպատիտ «D»-ի վիրուս

HIV – մարդու իմունային անբավարության վիրուս

HBsAg – հեպատիտ «B»-ի վիրուսի մակերեսային հակաձին

HBeAg – հեպատիտ «B»-ի վիրուսի e հակաձին

HbCag – հեպատիտ «B»-ի վիրուսի միջուկային հակաձին

ccc DNA – կովալենտ փակված օղակաձև ԴՆԹ

CICr – կրեատինինի կլիրենս

eGFR – գլոմերուլյար ֆիլտրման հաշվարկային արագություն

AFP – ալֆա-ֆետոպրոտեին

TAF – տենոֆովիրի ալաֆենամիդ ֆունարատ

TDF – տենոֆովիրի դիզոպրոքսիլ ֆունարատ

TBV – տելբիվուդին

ETV – էնտեկավիր

FTC – էմտրիցիտաբին

F – ֆիրրոզ

FDA – սննդի և դեղերի վարչություն, ԱՄՆ

CDC – հիվանդությունների վերահսկման կենտրոն, ԱՄՆ

EASL – լյարդի հիվանդությունների ուսումնասիրման Եվրոպական ասոցիացիա

ULN – նորմայի վերին սահման

INR – միջազգային նորմալացված հարաբերություն

HBIG – իմունոգլոբուլին «Բ» հեպատիտի վիրուսի նկատմամբ

Real-Time PCR – իրական ժամանակում պոլիմերազային շղթայական ռեակցիա



**ԱՀԿ** – առողջապահության համաշխարհային կազմակերպություն

**ԱՆՏ** – ալանինամինոտրանսֆերազա

**ԱՍՏ** – ասպարտատամինոտրանսֆերազա

**ԳԳՏ** – գամմագլյուտամիլտրանսպեպտիդազա

**ՀՖ** – հիմնային ֆոսֆատազա

**ՔԲՀ** – քրոնիկ հեպատիտ «B»

**ՀՑԿ** – հեպատոցելյուլյար կարցինոմա

**ՄԻԱՎ** – մարդու իմունային անբավարարության վիրուս

**ՌՆԹ** – ռիբոնուկլեինաթթու

**ԴՆԹ** – դեզօքսիռիբոնուկլեինաթթու

**ՆԱ** – նուկլեոզիդային/ նուկլեոտիդային անալոզներ

**ԻՆՖ** – ինտերֆերոն

**ՊԷԳ-ԻՆՖ** – պեգիլացված ինտերֆերոն

**ՊՇՌ** – պոլիմերազային շղթայական ռեակցիա

**ՌԻԹ** – ոչ ինվազիվ թեստեր

**ՌԶՀ** – ուլտրաձայնային հետազոտություն

**ՌԱՀԴ** – ուղղակի ազդեցության հակավիրուսային դեղեր

## **Մեթոդաբանություն**

Փաստաթղթի հիմքն են հանդիսացել Լյարդի ուսումնասիրման եվրոպական ասոցիացիայի (European Association for the Study of the Liver, EASL) 2012, 2017 թ. և առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության (ԱՀԿ) 2015թ. հրատարակված ուղեցույցները:

Տեղեկատվության որակը գնահատելիս և ցուցումների ուժը որոշելիս սկզբնաղբյուր հանդիսացող փաստաթղթում հիմք է ընդունվել Ցուցումների ուսումնասիրման, ստեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգը (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation – GRADE): Մանրամասները տես Հավելված 1-ում: Ադապտացիայի աշխատանքները կատարվել են ADAPTE մեթոդաբանության հիման վրա: Բոլոր դասակարգում ունեցող խորհուրդները տեքստում նշագրված են:

**Հավելված 1.**

**Ցուցումների ուսումնասիրման, ստեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգ (GRADE)**

Ապացույցների որակը	Սահմանումը	Նշագրում
<b>բարձր</b>	Հետազա հետազոտությունները դժվար թե փոխեն մեր վստահությունը արդյունքի գնահատման վերաբերյալ	A
<b>միջին</b>	Հետազա հետազոտությունները կարող են զգալի նշանակություն ունենալ արդյունքի գնահատման մեր վստահության վրա և կարող են փոխել մեր գնահատականը	B
<b>ցածր</b>	Հետազա հետազոտությունները, ամենայն հավանականությամբ, կարևոր ազդեցություն կունենան արդյունքի գնահատման մեր վստահության վրա և կփոխեն մեր գնահատականը: Գնահատականի ցանկացած փոփոխություն համարվում է անորոշ	C
Խնդիրների ուժը	Նկարագրություն	Նշագրում
<b>ուժեղ</b>	Հանձնարարականների ուժի վրա ազդող գործոնները ներառում են ապացույցների որակը, հիվանդության ելքի համար ենթադրվող նշանակությունը և արժեքը	1
<b>թույլ</b>	Գնահատման և նախընտրելի բուժման մեթոդների բազմազանությունը բերում է ոչ միանշանակ հանձնարարականների վստահության աստիճանը պահանջում են մեծ նյութական և ֆինանսական ծախսեր	2

Ուղեցույցը նախատեսված է վարակաբանների, լյարդաբանների, գաստրոէնտերոլոգների, կլինիկական համաճարակաբանների և վիրուսաբանների, ինչպես նաև առողջապահության կազմակերպիչների համար:

### 3. Ընդհանուր տեղեկություն

#### 3.1. Նախաբան

Հեպատիտ Բ-ի վիրուսով (HBV) վարակվածությունը իր բարձր հիվանդացությամբ և մահացությամբ շարունակում է մնալ համաշխարհային առողջապահության կարևորագույն հիմնախնդիր: Աշխարհում 2 միլիարդ մարդ ունի HBV-ի հետ կապված հիվանդություն, իսկ HBsAg քրոնիկ կրողների թիվը կազմում է 240 միլիոն: Անցած տասնամյակի ընթացքում HBV-ով վարակված բնակչության ծերացման հետևանքով HBeAg-բացասական հեպատիտ Բ-ի տարածվածությունը աճում է, իսկ որոշ շրջաններում, ներառյալ Եվրոպայում, հիվանդության այս տարբերակը կազմում է դեպքերի մեծ մասը: Ենթադրվում է, որ աշխարհում ամեն տարի HBV-ի բարդությունների հետևանքով մահանում է մոտ 650,000 մարդ: Ընդհանուր առմամբ, Քրոնիկ B հեպատիտով է (ՔԲՀ) պայմանավորված հեպատոցելյուլյար կարցինոմայի (ՀՑԿ) դեպքերի մոտավորապես 45% և ցիռոզի 30%-ը: ՀՑԿ-ն հանդիսանում է տղամարդկանց շրջանում մահվան հիմնական պատճառներից մեկը:

Առողջապահության համաշխարհային ասամբլեան հավանություն է տվել առողջապահության ոլորտի գլոբալ ռազմավարությանը՝ մինչև 2030 թվականը վերացնել վիրուսային հեպատիտները որպես հանրային առողջության սպառնալիք, նպատակ ունենալով նվազեցնել նոր վարակները 90%-ով և մահացությունը 65%-ով:

#### 3.2. Վիրուսաբանություն

Մարդու HBV-ն պատկանում է Hepadnaviridae ընտանիքին և հայտնի ամենափոքր վիրուսներից մեկն է: HBV հեպատոտրոպ վիրուս է և լյարդի ախտահարումը պայմանավորված է վարակված հեպատոցիտների իմունամիջնորդված վնասման հետ: HBV-ը համարվում է նաև ուռուցքածին վիրուս, որով վարակվածությունը մեծացնում է ՀՑԿ-ի զարգացման ռիսկը:

Գենոմը կոդավորում է 7 սպիտակուց՝ HBeAg, HBcAg, HBV Pol/RT (պոլիմերազա, հետադարձ տրանսկրիպազա ակտիվություն), PreS1/PreS2/HBsAg (մեծ, միջին և փոքր մակերեսային գլիկո-պրոտեիններ) և HBx:

ԴՆԹ-պարունակող նուկլեոկապսիդները ցիտոպլազմայում վերամշակվում է կորիզում կրկալենտ փակված օղակաձև ԴՆԹ (cccDNA) ռեզերվուարը պահպանելու համար, կամ

պատիճավորվում և արտազատվում էնդոպլազմային ռետիկուլումով: Ի լրումն ամբողջական վարակիչ վիրուսների (տրամագիծը 42 նմ), վարակված բջիջները արտադրում են մեծ քանակությամբ գենոմից ազատ, ոչ վարակիչ գնդաձև կամ ֆիլամենտոզ մասնիկներ 22 նմ չափսով:

Վիրուսի, հեպատոցիտների և իմունային պատասխանի կամ հակավիրուսային բուժման միջև փոխազդեցությունը բերում է HBV մուտանտների առաջացմանը, որոնք օժտված են իմունային պատասխանից կամ հակավիրուսային բուժումներից խուսափելու ունակությամբ: Գենոմի ամբողջ նուկլեոտիդային տարբերության վերլուծության միջոցով թույլ է տրվել նույնականացնել 9 գենոտիպեր (A-I) և մի քանի ենթագենոտիպեր: HBeAg-բացասական ՔԲՀ-ով պացիենտների մոտ հայտնաբերվել են մի շարք բնական մուտացիաներ pre-core շրջանում (pre-core-մուտանտներ), որոնք կանխում են HBeAg-ի սինթեզը: HBV գենոտիպը ազդում է pre-core-մուտանտների տարածվածության վրա, սակայն լյարդի ախտահարման առումով այս մուտացիայի ֆունկցիոնալ դերը պարզ չէ:

Երբ սուր վարակը վերածվում է քրոնիկականի, տեղի է ունենում HBV սպեցիֆիկ T բջիջների ֆունկցիայի հարաճուն խանգարում: Քրոնիկ HBV վարակը զարգանում է հիվանդության հստակ փուլերով, որոնք կապվացված են տարիքի հետ: Նկատվել է, որ քրոնիկ HBV վարակ ունեցող երեխաներն ու երիտասարդները ունեն իմունային պրոֆիլ, որն ավելի քիչ է վարկաբեկվում, քան տարեց պացիենտների մոտ, վիճարկելով «իմունային տոլերանտության» վարկածը:

### **3.3. Համաճարակաբանությունը և բեռը**

ՀԲՎ-վարակը լինում է սուր կամ քրոնիկ, իսկ դրա դրսևորումները կարող են արտահայտվել ախտանշանների բացակայությունից կամ հիվանդության թեթև ձևերից մինչև ծանր կամ հազվադեպ հանդիպող ֆուլմինանտ հեպատիտը:

Սուր հեպատիտ Բ-ն սովորաբար ընթանում է, որպես ինքնաբուժվող հիվանդություն և բնորոշվում է լյարդի բջիջների (հեպատոցիտների) սուր բորբոքումով և նեկրոզով: Մահաբերությունը սուր հեպատիտ Բ-ի ժամանակ 0,5–1% է: ՔՀԲ ընդգրկում է հիվանդությունների ամբողջ սպեկտր և բնորոշվում է, որպես պերսիստվող ՀԲՎ-վարակ (արյան կամ շիճուկի մեջ հեպատիտ Բ-ի վիրուսի մակերեսային հակաձևի (HBsAg) որոշվող քանակների առկայություն 6 ամսից ավելի), որն ուղեկցվում է կամ չի ուղեկցվում վիրուսի ակտիվ ռեպլիկացիայով, լյարդի բջիջների վնասման և բորբոքման նշաններով: Տարիքը քրոնիկ վարակի ռիսկը բնորոշող հիմնական գործոնն է: Քրոնիկացումը սովորաբար հաջորդում է սուր վարակին նորածինների (նորածինների 90%-ի մոտ, որոնք ծնվել են

HBeAg նկատմամբ դրական մայրերից) և 5 տարեկանից փոքր երեխաների մոտ (20–60%), սակայն հազվադեպ (<5%) նկատվում է հասուն տարիքում վարակման ժամանակ:

ՔՀԲ-ի ժամանակ հիվանդությունների սպեկտրը և նրա բնական ընթացքը տարբերվում են բազմազանությամբ: Որոշ մարդկանց մոտ ՔՀԲ-ն ընթանում է ոչ ակտիվ ձևով և չի բերում լյարդի արտահայտված հիվանդության: Մյուսների մոտ այն կարող է լյարդի հարածուն ֆիբրոզի պատճառ հանդիսանալ, որը բերում է ցիռոզի և լյարդի հիվանդության տերմինալ փուլի, ինչպես նաև, անկախ ցիռոզի առկայությունից, զգալիորեն բարձրացնում է ՀՅԿ զարգացման ռիսկը, որպես կանոն, առաջնային վարակից շատ տարիներ անց: Բուժում չստացած ՔՀԲ-ով անձանց հետազոտությունները ցույց են տալիս, որ ցիռոզի զարգացման կումուլյատիվ ռիսկը 5 տարվա ընթացքում կազմում է 8–20%: Ցիռոզով անձանց մոտ լյարդային անբավարարության ամենամյա ռիսկը կազմում է 20%, իսկ ՀՅԿ ամենամյա հիվանդացությունը, կապված հեպատիտ Բ-ի հետ, բարձր է՝ <1%-ից մինչև 5%-ի միջակայքում: Բուժում չստացած դեկոմպենսացված ցիռոզով պացիենտների մոտ ապրելիությունը 5 տարվա ընթացքում կազմում է 15–40%: Որոշակի գործոններ, որոնք վերաբերում են «տիրոջը» և վիրուսին, հատկապես ՄԻԱՎ, ՎՀՑ և հեպատիտ Դ-ի վիրուսի (ՀԴՎ) հետ համավարակները (կոինֆեկցիաները), այլ ռիսկի գործոնների հետ (այնպիսին, ինչպիսին է ակոհոլի օգտագործումը) կարող են բարձրացնել հիվանդության զարգացման արագությունը և ՀՅԿ առաջացման ռիսկը:

HBsAg-ի սերոպոզիտիվության տարածվածությունը կազմում է 2%:

Հայաստանի Հանրապետությունում 2007 թվականին HBsAg+ի տարածվածությունը գնահատվել է 2%: 2017 թ.-ին ըստ տարիքի և սեռի բաշխումը որոշելու համար օգտագործվել են ազգային ռեգիստրի տվյալները՝ պատվաստանյութերի վերաբերյալ տվյալների հետ միասին: HBsAg + -ի տարածվածությունը 2017 թ.-ին ՀՀ ընդհանուր բնակչության շրջանում կազմել է 1.6% (46.500 վարակված անձ) 1.6%:

HBeAg-ի առկայությունը մանկածնության տարիքի կանանց շրջանում գնահատվել է 13.3%: Հաշվարկված է, որ HBeAg+ ունեցողների 90% -ը բարձր վիրուսային ծանրաբեռնվածություն ուներ ( $\geq 20,000$  IU), իսկ HBeAg- ունեցողների՝ 13% -ը: Վարակված բնակչության շրջանում 23% -ի մոտ գնահատվել է բարձր վիրուսային բեռ:

Հայաստանում 1999 թ.-ից սկսած իրականացվում է Հեպատիտ Բ-ի դեմ եռակի դոզայով և ծննդաբերությունից հետո պատվաստում՝ 2002 թ. հասնելով ավելի քան 90% ընդգրկման:

### **3.4. Փոխանցման ուղիներ**

Հեպատիտ Բ վիրուսային վարակը փոխանցվում է ինչպես բնական, այնպես էլ՝ արհեստական ճանապարհներով: Բնական ճանապարհով փոխանցումն իրականացվում է վնասված մաշկի և լորձաթաղանթի միջոցով:

Հեպատիտ Բ վիրուսով վարակի բնական ճանապարհով փոխանցումը ներառում է՝

- 1) սեռական ճանապարհը;
- 2) կոնտակտ-կենցաղային ճանապարհով վարակում՝ երբ վիրուսը փոխանցվում է սուր և քրոնիկ ընթացքով պացիենտներից, հեպատիտ Բ-ի դեպքում նաև հակաձնակիրներից՝ ընկալունակ անձանց: Այս ճանապարհով վարակումը հիմնականում դիտվում է ընտանիքներում, կազմակերպված կոլեկտիվներում՝ կենցաղում վիրուսով բաղարկված (կոնտամինացված) կենցաղային իրերի (ատամի խոզանակ, ածելի և այլն) միջոցով;
- 3) մորից երեխային փոխանցման ճանապարհը՝ հղիության և ծննդաբերության ժամանակ:

Արհեստական ճանապարհով փոխանցումը ներառում է՝

- 1) բժշկական կազմակերպությունում բուժական և ախտորոշիչ արյունային, ինվազիվ միջամտությունները,
- 2) բժշկական կազմակերպությունում բաղարկված բժշկական նշանակության իրերի օգտագործումը,
- 3) բժշկական կազմակերպությունում վարակված արյան փոխներարկումը,
- 4) վարսահարդման և կոսմետիկ միջամտությունները՝ դաջվածքները, մատնահարդարումը, ոտնահարդարումը և այլն:

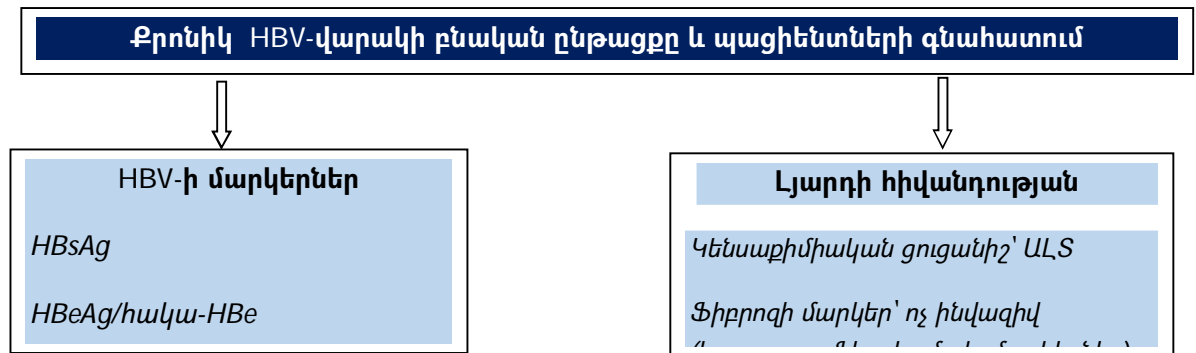
Հեպատիտ Բ վիրուսով վարակի հարուցիչ հիմնական փոխանցման գործոններն են արյունը, կենսաբանական հեղուկները, այդ թվում՝ սերմնահեղուկը և այլն:

Եթե կանխարգելում չի իրականացվում, վիրեմիայով մայրերի զգալի մասը, հատկապես HBsAg-շճադրական, վարակը փոխանցում են իրենց երեխաներին ծննդաբերության ժամանակ կամ դրանից անմիջապես հետո: Պերինատալ վարակվածությունից հետո (մինչև 6 ամսականը) քրոնիկ վարակի զարգացման ռիսկը կազմում է 90%, սակայն 6 ամսականի և 5 տարեկանի միջև նվազում է մինչև 20–60%:

### 3.5. Քրոնիկ B հեպատիտի բնական ընթացքը

Քրոնիկ HBV վարակը դինամիկ պրոցես է, որն արտացոլում է HBV ռեպլիկացայի և տիրոջ իմունային պատասխանի միջև փոխազդեցությունը, և HBV վարակով ոչ բոլոր պացիենտներն ունեն ԲԲՀ: Քրոնիկ HBV վարակի բնական ընթացքը սխեմատիկորեն բաժանվել է հինգ փուլերի՝ հաշվի առնելով HBeAg-ի, HBV ԴՆԹ-ի մակարդակները, ալանինամինոտրանսֆերազի (ALT) արժեքները և, ի վերջո, լյարդի բորբոքման առկայությունը կամ բացակայությունը (Նկար 1): Նոր դասակարգիչը (նոմենկլատուրան) հիմնված է քրոնիզացման երկու հիմնական բնութագրերի նկարագրության վրա. **վարակ** կամ **հեպատիտ**:

**Նկար 1. Քրոնիկ HBV-վարակի բնական ընթացքը հիմնված HBV և լյարդի հիվանդություն ցուցիչների վրա (EASL 2017)**



	HBeAg-դրական		HBeAg-բացասական	
	քրոնիկ վարակ	քրոնիկ հեպատիտ	քրոնիկ վարակ	քրոնիկ հեպատիտ
<i>HBsAg</i>	Բարձր	Բարձր/միջին	Ցածր	Միջին
<i>HBeAg</i>	Դրական	Դրական	Բացասական	Բացասական
<i>HBV ԴՆԹ</i>	>10 <sup>7</sup> ՄՄ/մլ	10 <sup>4</sup> -10 <sup>7</sup> ՄՄ/մլ	<2,000 ՄՄ/մլ**	>2,000 ՄՄ/մլ
<i>ULS</i>	Նորմալ	Բարձր	Նորմալ	Բարձր*
<i>Լյարդի հիվանդություն</i>	Բացակայում է / մինիմալ	Միջին ծանրության/ ծանր	Բացակայում է	Միջին ծանրության /ծանր
<i>Հին անվանում</i>	Իմուն-տոլերանտ	Իմուն ռեակտիվ HBeAg դրական	Ինակտիվ կրության	HBeAg բացասական քրոնիկ հեպատիտ

\*Մշտական կամ ընդմիջվող:

\*\*HBV ԴՆԹ մակարդակը որոշ պացիենտների մոտ կարող է լինել 2000-ից մինչև 20000 ՄՄ/մլ, առանց քրոնիկ հեպատիտի նշանների:

Այնուամենայնիվ, չնայած այս նոմենկլատուրայի, զգալի թվով պացիենտների մոտ, HBV-ի ռեպլիկացայի մարկերների, ինչպես նաև հիվանդություն ակտիվության ցուցիչների որոշումը թույլ չի տալիս անվերապահորեն դասել փուլերից որևէ մեկին: Շիճուկի HBeAg, HBV ԴՆԹ և ULS մակարդակների մշտադիտարկումը պահանջվում է շատ դեպքերում, բայց նույնիսկ ամբողջական գնահատումից հետո որոշ դեպքեր ընկնում են անորոշ գորշ շրջան և կառավարումը (մենեջմենտը) պետք է անհատականացվի: Քրոնիկ HBV վարակի փուլերը պարտադիր չէ, որ լինեն հաջորդական:

**1-ին փուլ.** HBeAg-դրական քրոնիկ HBV վարակ, որը նախկինում կոչվում էր «իմունային տոլերանտության» փուլ. բնութագրվում է շիճուկում *HBeAg առկայությամբ*, *HBV ԴՆԹ շարժաբարձր մակարդակով* և *ULS-ն մշտապես նորմալ մակարդակով* [նորմայի վերին սահմանի (ULN) արժեքը սովորաբար 40 Մ/Լ, ըստ EASL-ի]: Լյարդում բացակայում է կամ առկա է նվազագույն նեկրոբորբոքում կամ ֆիբրոզը: Սակայն հեպատոցիտների HBV ԴՆԹ-ի ինտեգրման և կլոնային էքսպանսիայի բարձր մակարդակը ենթադրում է, որ վարակի այս վաղ փուլում արդեն կարող է իրականացվել հեպատոկարցինոգենեզ: Այս փուլը ավելի հաճախ է դիտվում և ավելի երկար է տևում պերինատալ ձևով վարակված անձանց մոտ:



HBeAg-ի սպոնտան էլիմինացիան այս փուլում չափազանց ցածր է: Պացիենտները խիստ վարակիչ են HBV ԴՆԹ-ի բարձր մակարդակի պատճառով:

**2-րդ փուլ.** HBeAg-դրական քրոնիկ **Բ հեպատիտ.** բնութագրվում է շիճուկում *HBeAg-ի առկայությամբ, HBV ԴՆԹ-ի բարձր մակարդակներով և բարձր ULS-ով:* Լյարդում առկա է *չափավոր կամ ծանր նեկրոբորբոքում և ֆիբրոզի արագացված առաջընթաց:* Այս փուլը կարող է զարգանալ առաջի փուլից մի քանի տարի հետո; այն ամենից հաճախ առաջանում է չափահաս տարիքում վարակված անձանց մոտ: Այս փուլի ելքը տարբեր է: Պացիենտների մեծ մասը կարող է հասնել HBeAg-ի սերոկոնվերսիայի, HBV ԴՆԹ-ի ճնշման և անցնել HBeAg-բացասական վարակի փուլ: Այլ պացիենտների մոտ HBV-ն չի վերահսկվում և անցնում է HBeAg-բացասական ՔԲՀ փուլ մի քանի տարի տևողությամբ:

**3-րդ փուլ.** HBeAg-բացասական քրոնիկ HBV վարակը, որը նախկինում կոչվում էր «ոչ ակտիվ կրության» փուլ, բնութագրվում է շիճուկային հակամարմինների առկայությամբ HBeAg (*հակա-HBe*), չորոշվող կամ *ցածր HBV ԴՆԹ մակարդակներով (< 2000 ՄՄ/մլ)* և *նորմալ ULS-ով* [նորմալի վերին սահմանի (ULN) արժեքը սովորաբար 40 Մ/Լ, ըստ EASL-ի]: Այս փուլում որոշ պացիենտներ, այնուամենայնիվ, կարող են ունենալ HBV ԴՆԹ մակարդակ *>2000 ՄՄ/մլ* (սովորաբար *<20000 ՄՄ/մլ*), որն ուղեկցվում է մշտապես նորմալ ULS-ով և միայն մինիմալ լյարդային նեկրոբորբոքման ակտիվությամբ և ցածր ֆիբրոզով: Այս պացիենտներ մոտ ցիռոզի կամ ՀՅԿ-ի զարգացման ռիսկը ցածր է, եթե նրանք մնան այս փուլում: Սակայն հնարավոր է HBeAg-բացասական ՔԲՀ-ի առաջացում: HBsAg կորուստը և/կամ սերոկոնվերսիան կարող են առաջանալ սպոնտան տարեկան 1-3% դեպքերում: Սովորաբար, այդպիսի պացիենտները կարող են ունենալ շիճուկի HBsAg ցածր մակարդակ (*<1000 ՄՄ/մլ*):

**4-րդ փուլ.** HBeAg-բացասական քրոնիկ **Բ հեպատիտ.** բնութագրվում է շիճուկում *HBeAg-ի բացակայությամբ*, սովորաբար հայտնաբերվում է *հակա-HBe*, և շիճուկային *HBV ԴՆԹ-ի մշտական կամ տատանվող չափավոր կամ բարձր մակարդակով* (հաճախ ավելի ցածր, քան HBeAg-դրական պացիենտների դեպքում), ինչպես նաև տատանվող կամ կայուն *բարձր ULS* արժեքներով: Լյարդի հյուսվածաբանությունը ցույց է տալիս նեկրոբորբոքում և ֆիբրոզ: Պացիենտների մեծ մասը կրում են HBV precore (նախակորիզային) և/կամ core (կորիզային) promoter տարբերակներ, որոնք խաթարում են կամ վերացնում HBeAg արտահայտությունը: Այս փուլը կապված է հիվանդության սպոնտան ռեմիսիայի ցածր հավանականության հետ:

**5-րդ փուլ.** HBsAg-բացասական փուլը բնութագրվում է շիճուկում *բացասական HBsAg* և *դրական հակամարմիններով HBcAg նկատմամբ (հակա-HBc):* Հակա-HBs հակամարմիններ առկա են կամ բացակայում են: Այս փուլը հայտնի է նաև որպես «*օկուլյար*

*HBV վարակ»:* Հազվագյուտ դեպքերում HBsAg-ի բացակայությունը կարող է կապված լինել հայտնաբերման համար օգտագործված թեստի զգայունության հետ: Այս փուլում պացիենտները ունեն նորմալ ԱԼՏ արժեքներ և սովորաբար, բայց ոչ միշտ, շիճուկում չորոշվող HBV ԴՆԹ: HBV ԴՆԹ-ն (cccDNA) կարող է հաճախ հայտնաբերվել լյարդում: HBsAg-ի կորուստը մինչև ցիռոզի սկսվելը կապված է ցիռոզի, դեկոմպենսացիայի և ՀՅԿ-ի նվազագույն ռիսկի հետ, ինչպես նաև ապրելիության լավացման հետ: Այնուամենայնիվ, եթե ցիռոզի զարգացումը տեղի է ունեցել մինչև HBsAg անհետացումը, ապա պացիենտները շարունակում են մնալ ՀԿՑ-ի ռիսկի տակ, հետևաբար ՀԿՑ-ի հսկողությունը պետք է շարունակվի: Այդ պացիենտների մոտ իմունոսուպրեսիան կարող է հանգեցնել HBV-ի ռեակտիվացիայի:

#### **4. Լյարդի ախտաբանական պրոցեսի ծանրության գնահատումը**

Քրոնիկ HBV վարակով պացիենտների նախնական գնահատումը պետք է ներառի ամբողջական պատմություն, ֆիզիկական գնում, լյարդի հիվանդության ակտիվության և HBV մարկերների (որոշմների) գնահատում: Բացի այդ, քրոնիկ HBV վարակով պացիենտների բոլոր առաջին աստիճանի ազգականներին և սեռական զուգընկերներին անհարժեշտ է խորհուրդ տալ որոշել HBV վարակի շիճուկային մարկերները (HBsAg, հակա-HBc, հակա-HBs) և այդ մարկերների բացակայության դեպքում՝ պատվաստվել:

Որպես կանոն, բուժման անհրաժեշտություն ունեցող լյարդի ցիռոզով կամ խորացած փուլում գտնվող պացիենտների հայտնաբերելու համար իրականացվում է կլինիկական նշանների համապարփակ գնահատում (ներառյալ հեպատոմեգալիան և սպլենոմեգալիան), որոշվում են ամինոտրանսֆերազների մակարդակը և դրանց հարաբերակցությունը նաև կատարվում են այլ համապատասխան թեստեր: Լյարդի հիվանդության ծանրության գնահատումը կարևոր է պացիենտներին բուժման որոշման և ՀՅԿ հսկողության համար: Նման հետազոտությունները ներառում են՝

- կենսաքիմիական ցուցանիշների որոշում՝ ալբումին, ալանինամինոտրանսֆերազա (ԱԼՏ), ասպարտատամինոտրանսֆերազա (ԱՍՏ), գամմա-գլուտամիլտրանսպեպտիդազա (ԳԳՏ), հիմնային ֆոսֆատազա (ՀՖ), բիլիռուբին և պրոթոմբինային ժամանակ: ՔԲՀ-ով տառապող մարդկանց մոտ ԱԼՏ մակարդակը ենթակա է տատանումների և միտումը որոշելու համար անհրաժեշտ է երկարաժամկետ դիտարկում: Ըստ ԱՀԿ-ի ԱԼՏ-ի համար նորմայի վերին սահմանները տղամարդկանց մոտ 30 Մ/լ, իսկ կանանց մոտ՝ 19 Մ/լ, չնայած տեղական լաբորատորիաները պետք է

օգտագործեն իրենց նորմալ արժեքների միջակայքերը: ԱՆՏ մակարդակը համարվում է կայուն նորմալ կամ ոչ նորմալ, եթե ստացված արժեքները նորմալի վերին սահմանից ցածր կամ ավելի բարձր են 3 անընդմեջ չափումներով, որոնք կատարվել են կամայական ընդմիջումով 6-12 ամիս, կամ կանխորոշված ընդմիջումով 12 ամսվա ընթացքում: Սովորաբար ԱՆՏ-ի ակտիվությունն ավելի բարձր է, քան ԱՍՏ-ի: Սակայն լյարդի ցիռոզի զարգացման դեպքում կարող է նկատվել հակառակ հարաբերակցությունը: Ցիռոզի բնորոշ հատկանիշներն են՝ պլազմայի ալբումինի մակարդակի հարաճուն իջեցումը, պրոթրոմբինային ժամանակի երկարաձգումը, ինչը հաճախ ուղեկցվում է թրոմբոցիտների քանակի իջեցմամբ:

- արյան ընդհանուր անալիզ թրոմբոցիտների որոշմամբ:
- HBeAg և հակա-HBe որոշումը անհրաժեշտ են քրոնիկ HBV վարակի փուլը որոշելու համար:
- HBV ԴՆԹ-ի (վիրուսային բեռի) շիճուկում մակարդակի չափումը անհրաժեշտ է պացիենտների ախտորոշման, վարակի փուլի հաստատման, պացիենտների բուժման և հետագա մոնիթորինգի համար: Խորհուրդ է տրվում օգտագործել HBV ԴՆԹ-ի մակարդակը որոշելու քանակական մեթոդներ, հիմնվելով իրական ժամանակում պոլիմերազային շղթայական ռեակցիայի վրա (Real-Time PCR) ինչը պայմանավորված է դրանց բարձր զգայունությամբ, յուրահատկությամբ, ճշգրտությամբ և լայն դինամիկ դիապազոնով: ԱՀԿ-ն սահմանել է միաջազգային ստանդարտ HBV ԴՆԹ-ի կոնցետրացիայի նկարագրումը միասնականացնելու համար և 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:
- Շիճուկում HBsAg քանակական որոշումը կարող է օգտակար լինել, մասնավորապես HBeAg- բացասական քրոնիկ HBV վարակի դեպքում և այն պացիենտների մոտ, որոնք պետք է բուժվեն ինտերֆերոն-ալֆայով (ԻՖՆ- $\alpha$ ):
- HBV գենոտիպն անհրաժեշտ չէ նախնական գնահատման մեջ, սակայն այն կարող է օգտակար լինել ԻՖՆ- $\alpha$  կանխատեսող արդյունավետ թերապիայի ընտրության համար և ՀՅԿ ռիսկի գնահատման համար:
- Ուղեկցող հիվանդությունները, այդ թվում ալկոհոլային, աուտոիմունային, լյարդի մետաբոլիկ հիվանդությունը՝ ստեատոզ կամ ստեատոհեպատիտ և լյարդի քրոնիկ հիվանդության այլ պատճառները, պետք է համակարգված կերպով բացառվեն, ներառյալ հեպատիտ D-ի վիրուսով (HDV), հեպատիտ C վիրուսով (HCV) և ՄԻԱՎ-ով համավարակները:

- Բոլոր պացիենտների մոտ որովայնի ուլտրաձայնային հետազոտություն (ՈՒՁՀ) կատարում:
- Ֆիբրոզի և/կամ նեկրոբորբոքման աստիճանի որոշելու համար պետք է կատարվի լյարդի բիոպսիա կամ ոչ ինվազիվ թեստեր: Բոլոր ոչ ինվազիվ մեթոդների ախտորոշիչ ճշգրտությունն ավելի լավ է խորացած ֆիբրոզը կամ ցիռոզը բացառելու, քան հաստատելու համար:

**Լյարդի բիոպսիա.** Լյարդի բիոպսիան համարվում է «ոսկե ստանդարտ»

լյարդի հիվանդության փուլը որոշելու և ֆիբրոզի աստիճանը գնահատելու համար, բայց սահմանափակ ռեսուրսների պայմաններում լայնորեն չի օգտագործվում՝ բարձր գնի, ինվազիվության, պացիենտի համար անհանգստության, բարդությունների ռիսկի և որակյալ նմուշը ստանալու հարցում: Բացի այդ, պահանջվում է փորձառու անձնակազմ հյուսվածքաբանական արդյունքները մեկնաբանելու նպատակով: Մշակվել են բիոպսիայի գնահատման մի շարք համակարգեր, որոնցից հատկապես լայնորեն կիրառվում են METAVIR համակարգը (Աղյուսակ 4.1) և Knodell և Ishak միավորները:

**Աղյուսակ 4.1 METAVIR սանդղակը՝ լյարդի բիոպսիայի արդյունքների գնահատման համար**

Փուլեր ըստ METAVIR սանդղակի	F1	F2	F3	F4	F5
Սահմանում	Ֆիբրոզ չկա	Պորտալ ֆիբրոզ առանց սեպտաների	Պորտալ ֆիբրոզ սեպտաներով	Բազմաթիվ սեպտաներ ցիռոզով	Ցիռոզ

**Ոչ ինվազիվ թեստեր (ՈՒԹ).**

Ներկայումս լյարդի ֆիբրոզի փուլը գնահատելու և որոշելու համար նախապատվությունը տրվում է ՈՒԹ-ին: Դրանք հիմնված են արյան կամ շիճուկի որոշ պարամետրերի որոշման վրա (*APRI, FIB-4 և Fibrotest համակարգ*) կամ դինամիկ էլաստոգրաֆիա օգտագործելով (*FibroScan, ARFI և 2D ֆորմալի հերթափոխային ալիքի էլաստոգրաֆիա*): Արյան թեստերի APRI-ի և FIB-4-ի գնահատման համար որոշվում են ֆիբրոզի անուղղակի մարկերներ (ԱԼՏ, ԱՍՏ մակարդակներ և թրոմբոցիտների քանակ) (Նկար 4.1): Այս թեստերը ավելի էժան են, արդյունքների մեկնաբանման համար հատուկ փորձ չեն պահանջում և կարող են իրականացվել ամբուլատոր հիմունքներով: Շիճուկի ստուգման այլ թեստեր (օրինակ՝ Ֆիբրոտեստ) արտոնագրված են և դրանք պետք է կատարվեն լաբորատորիաներում, որոնք բավարարում են որակի որոշակի ստանդարտների: Նշված թեստերից ոչ բոլորն են գնահատում ֆիբրոզի բոլոր փուլերը կամ ցիռոզը: Օրինակ, APRI-ն հաստատված է ինչպես ծանր ֆիբրոզի, այնպես էլ ցիռոզի ախտորոշման համար, իսկ FIB-4-ը մշակվել է միայն ֆիբրոզի □ F3 փուլերի որոշելու և հաստատված չէ ցիռոզի ախտորոշման համար:

APRI (ԱՍՏ և թրոմբոցիտների մակարդակի հարաբերակցության ցուցիչ) առաջարկվում է որպես նախընտրելի ՈւԻԹ սահմանափակ ռեսուրսների պայմաններում ցիռոզի առկայությունը գնահատելու համար (APRI >2): Դինամիկ էլաստոգրաֆիան (օրինակ օգտագործելով FibroScan ապարատը) կամ FibroTest համակարգը կարող է նախընտրելի լինել այն պայմաններում, երբ այդ թեստերը մատչելի են, և դրանց գինը հիմնական խոչընդոտ չէ: (Պայմանական առաջարկություն, ապացույցների ցածր որակ)

**Նկար 4.1 APRI և FIB-4 ցուցանիշների հաշվարկ**

$APRI = * (UUS/ULN) \times 100 / \text{թրոմբոցիտների քանակ} (10^9/L)$
$FIB-4 = [(տարիքը (տարի) \times UUS (U/l)] / (\text{թրոմբոցիտների հաշվարկ} (10^9/l \times [ALS (U/l)^{1/2}]))$

ULN APRI-ի համար նշանակում է ԱՍՏ-ի նորմալ արժեքի վերին սահմանը, որն ընդունվել է լաբորատորիայում, որտեղ այդ ուսումնասիրություն կատարվում է:

Օրինակ. պացիենտի մոտ ԱՍՏ 82 Մ/լ (լաբորատորիա, որտեղ ԱՍՏ-ի համար ULN 40 Մ/լ է) և

թրոմբոցիտների քանակը  $90 \times 10^9/L$ , APRI ինդեքսը կլինի  $(82/40) \times 100/90 = 2.28$ :

Այս արժեքը > 2 և համապատասխանում է ցիռոզի առկայությանը:

Հաշվարկի համար հաշվիչները հասանելի են առցանց.

<http://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/apri> (APRI);

<http://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4> (FIB-4)

ԱՀԿ-ի ուղեցույցում առաջարկվում է, որպեսզի ռեսուրսներով սահմանափակ շրջաններում ապրող մեծահասակների մոտ հակավիրուսային թերապիա առաջնահերթության հիմնական չափանիշ օգտագործվեն ցիռոզի կլինիկական նշանները կամ APRI ինդեքս >2-ից: Ընդհակառակը, բուժումը կարող է հետաձգվել այն անձանց մոտ, որոնք չունեն ցիռոզի կլինիկական նշաններ (կամ հիմնվելով APRI ինդեքս  $\leq 2$ -ի վրա), եթե անընդհատ պահպանվում են նորմալ ԱՄՏ կոնցենտրացիան և HBV ռեպլիկացայի ցածր մակարդակը (HBV ԴՆԹ մակարդակը < 2000 ՄՄ/մլ), և կարելի է կրկնակի գնահատում անցկացնել հետագա այցերի ընթացքում:  $\leq 2$  APRI-ի ունեցող անձանց շրջանում բուժման կարիք ունեցող անձանց մասնաբաժինը որոշվելու է այլ չափանիշներով (օրինակ՝ ԱՄՏ-ի անընդհատ ոչ նորմալ մակարդակ կամ HBV ԴՆԹ-ի բարձր մակարդակ): Մեծահասակներին, որոնք ունեն APRI միջանկյալ ինդեքսային արժեք (այսինքն՝ 1-ից 2-ը ընկած հատվածում), հատկապես անհրաժեշտ կլինի թեստավորման և գնահատման կանոնավոր կրկնություն (տարեկան կամ երկու տարին մեկ):

**Աղյուսակ 4.2 Լյարդի ֆիբրոզի փուլը գնահատելու ոչ ինվազիվ թեստեր (ԱՀԿ 2015)**

ՈւՌԹ	բաղադրիչներ	Ֆիբրոզի փուլի գնահատական	Պահանջներ	Գին
APRI	ԱՍՏ, թրոմբոցիտներ	≥F2, F4 (ցիռոզ)	Արյան հիմնական կլինիկական և կենսաքիմիական ցուցանիշներ	+
FiB-4	տարիք, ԱՍՏ, ԱԼՏ, թրոմբոցիտներ	≥F3	Արյան հիմնական կլինիկական և կենսաքիմիական ցուցանիշներ	+
FibroTest	ԳԳՏ, ԱԼՏ, բիլիռուբին, ալֆա2-մակրոգլոբուլին, գապտոգլոբին, ապոլիպոպրոտեին a1	≥F2, ≥F3, F4 (ցիռոզ)	Մասնագիտացված հետազոտություն: Անհրաժեշտ է իրականացնել հատուկ արտոնագրված լաբորատորիաներում: Կոմերցիոն թեստ-համակարգ	++
FibroScan	Դինամիկ էլաստոգրաֆիա	≥F2, ≥F3, F4 (ցիռոզ)	Հատուկ սարք	+++

ՈւՌԹ-ի օգտագործման հավանական ռիսկերը ներառում են՝ հիմնվելով APRI թեստի կեղծ դրական կամ կեղծ բացասական արդյունքների վրա բուժման որոշում կայացնել: Կեղծ դրական արդյունք-ների հիման վրա հնարավոր է պացիենտին նշանակվի ոչ պարտադիր կամ վաղաժամ բուժում: Սա կարող է առաջացնել պացիենտների անհարմարություններ՝ կապված բուժման տևողության հետ, ուղեկցվի դեղերի նկատմամբ կայունությամբ, ինչպես նաև դեղերի տոքսիկ ազդեցությունների հետ: Ընդհակառակը, կեղծ բացասական արդյունքը նշանակում է, որ ցիռոզով տառապող անձը չի հայտնաբերվի ՈւՌԹ-ով, և, հետևաբար, չի ստանա հրատապ հակավիրուսային բուժում, որը կարող էր կանխել հիվանդության անցումը դեկոմպենսացիայի փուլ կամ նվազեցնել ՀՅԿ-ի զարգացման ռիսկը: Մոտեցումը, որը համատեղում է առավելագույն և նվազագույն շեմի արժեքների օգտագործումը, կարող է լինել օպտիմալ: Բարձր յուրահատկության առավելագույն շեմն (այսինքն՝ ավելի քիչ կեղծ-դրական արդյունքներ) և ցածր զգայունության ցածր շեմն (այսինքն՝ ավելի քիչ կեղծ-բացասական արդյունքներ): Այնուամենայնիվ, մի քանի շատ կարևոր վերապահումներ արվեցին ՈւՌԹ-ի օգտագործման հետ կապված: Ընդհանրապես, ցիռոզի ախտորոշման համար բոլոր ՈւՌԹ-ի (հատկապես APRI) դրական կանխատեսող արժեքը ցածր էր, և եթե օգտագործվեն միայն ՈւՌԹ-ները, ապա ցիռոզի բազմաթիվ դեպքեր կբացթողնվեն: Հետևաբար, բուժման կարիք ունեցողներին հայտնաբերելու համար նախ անհրաժեշտ է օգտագործել այլ լաբորատոր (ԱԼՏ և HBV ԴՆԹ մակարդակ) և կլինիկական չափանիշներ ՈւՌԹ-ի հետ միասին: Երկրորդ, ուղեկցող հիվանդությունները, որոնց ժամանակ հնարավոր են կեղծ բարձր կամ ցածր ցուցանիշներ, կարող են ազդել ՈւՌԹ-ի արդյունքների վրա: Օրինակ՝ ալկոհոլի չարաշահումը (ալկոհոլային հեպատիտով պայմանավորված ԱՍՏ-ի աճ) և այնպիսի հիվանդություններ, ինչպիսիք են մալարիան կամ ՄԻԱՎ վարակը (այս հիվանդությունների պատճառով թրոմբոցիտների քանակի նվազում), ինչպես նաև դեղերի և բուսական միջոցների օգտագործումը, կարող են նաև իրենց հերթին տալ APRI ինդեքսի կեղծ բարձր տվյալներ:

**Աղյուսակ 4.3. Ոչ ինվազիվ թեստերի շեմի արժեքները ծանր ֆիբրոզի և ցիռոզի որոշման համար (ԱՀԿ 2015)**

	APRI (նվազագույն շեմի արժեքը)	APRI (առավելագույն շեմի արժեքը)	FiB-4	Fibrotest	FibroScan*
<b>Ցիռոզ (F4 ըստ METAVIR սանդղակի)</b>	1,0	2,0	--	0,32-0,48	>11-14 կՊա
<b>Խորացած ֆիբրոզ (≥F2 ըստ METAVIR սանդղակի)</b>	0,5	1,5	1,45 (ցածր) 2,25 (բարձր)	0.58-0,75	>7-8,5 կՊա

կՊա – կիլոպասկալ

- FibroScan-ի օգտագործման ժամանակ ճշգրիտ շեմերը ֆիբրոզի հատուկ փուլերի համար: Այս աղյուսակում ներկայացված են առավել հաճախ օգտագործվող շեմերի միջակայքը, ՔՀԲ-ի ֆիբրոզի F4 և ≥F2 փուլերի համար: Ցիռոզի ախտորոշման համար կարող է օգտագործվել 12.5 կՊա միջին շեմային արժեք, և հիմնական սահմանափակումները հաշվի առնելուց հետո պետք է առաջնորդվել դրանով, երբ որոշում կայացվի բուժման նշանակման վերաբերյալ:

**Էլաստոգրաֆիա.** Դինամիկ էլաստոգրաֆիայի (FibroScan-ի) արժեքները

տատանվում են 0-ից 75 կՊա, չնայած չկան հատուկ սահմանված և հաստատված շեմային արժեքներ ֆիբրոզի փուլերի համար: Հետևյալ գործոնները սահմանափակում են FibroScan-ի կիրարկումը. օգտագործվում է մեկ շեմային արժեք, հետևաբար, FibroScan-ի զգայունությունն ու սպեցիֆիկությունը կարող են գերա-գնահատվել ֆիբրոզի բոլոր փուլերը որոշելու հարցում; մեթոդի ճշգրտությունը նվազում է ճարպակալումով մարդկանց մոտ, ինչպես նաև չափավոր կամ ծանր բորբոքային փոփոխություն-ների առկայության դեպքում, սրտի աջակողմյան անբավարարության և սննդի ընդունման հետ կապված: Ուսումնասիրությունը չի կարող իրականացվել ասիցիտով պացիենտների և հղի կանանց մոտ: Երեխաների մոտ այս մեթոդի օգտագործման վերաբերյալ տվյալները սահմանափակ են, և դրա իրականացման համար անհրաժեշտ են հատուկ զոնդեր: Հեպատիտի անսպասելի սրացում-ները կամ սուր հեպատիտը ԱԼՏ բարձր ակտիվությամբ, սրտային կանգային անբավարարությունը կամ սննդի ընդունումը կարող են նաև առաջացնել լյարդի կարծրության ուժեղացում էլաստո-գրաֆիայի ժամանակ: Էլաստոգրաֆիայի մյուս մեթոդները ներառում են՝ ակուստիկ իմպուլս-ալիքային էլաստոգրաֆիա (ARFI) և 2D ֆորմատի հերթափոխային ալիքի էլաստոգրաֆիա, որոնք կարող են իրականացվել

ժամանակակից ուլտրաձայնային սարքավորումների օգտագործմամբ: Այնուամենայնիվ, նրանք պահանջում են ավելի պատրաստված և փորձառու օպերատորներ, քան FibroScan-ը:

## 5. Բուժման նպատակը

Հեպատիտ Բ-ի բուժման նպատակն է՝ բարձրացնել կյանքի որակն ու տևողությունը (երկարատևությունը), ցիռոզի զարգացումը, ցիռոզի դեկոմպենսացիան, լյարդի տերմինալ ախտահարումը, ՀՅԿ և մահը կանխելու միջոցով: Այդ նպատակը կարող է իրականանալ HBV-ի ռեպլիկացիայի կայուն ճնշման դեպքում: Սակայն HBV-ի լիակատար էռադիկացիայի հասնել հնարավոր չէ՝ կապված հեպատոցիտների կորիզում cccDNA-ի առկայության հետ, ինչը կարող է բացատրել HBV-ի ռեակտիվացումը: Բացի այդ HBV ԴՆԹ ներդրվելով տիրոջ գենոմի մեջ կարող է նպաստել օնկոգենզին և ՀՅԿ-ի զարգացմանը: Ֆիբրոզի և ցիռոզի հետզարգացում կարող է համարվել որպես բուժման հոջորդող նպատակ այն պացիենտների մոտ, ովքեր ունեն հաստատված խորացած ֆիբրոզ կամ ցիռոզ, չնայած նրան որ դրա ազդեցությունը կլինիկական արդյունքների վրա լիովին չի հստակեցվել: Հակավիրուսային թերապիայի լրացուցիչ նպատակներն են՝ կանխել մորից երեխային փոխանցումը, հեպատիտ B-ի ռեակտիվացումը, HBV-ի հետ կապված արտալյարդային դրսևորումների կանխարգելումը և բուժումը:

HBsAg-ի անհետացումը դիտվում է որպես օպտիմալ բուժման վերջնակետ, որը կոչվում է *«ֆունկցիոնալ ապաքինում»*, բայց դա հազվադեպ է ձեռք բերվում ներկայիս հակավիրուսային դեղերով: Քանի որ քրոնիկ HBV վարակը հնարավոր չէ ամբողջությամբ արմատախիլ անել cccDNA և ինտեգրված HBV ԴՆԹ-ի պահպանման պատճառով, մնում է անհայտ, արդյոք HBsAg-ի կորուստը ավելացնում է քրոնիկ HBV վարակի երկարատև բարդությունների կանխարգելումը, քան այն, ինչին կարելի է հասնել միայն HBV ԴՆԹ-ի ռեպլիկացիայի ճնշմով: ՀՅԿ-ն կարող է զարգանալ նույնիսկ HBsAg-ի սպոնտան էլիմինացիայի դեպքում (տարեկան մոտավորապես 0.55%): Ռիսկը, սակայն, ավելի ցածր է, եթե HBsAg-ի անհետացումը տեղի է ունենում ավելի երիտասարդ տարիքում և/կամ խորացած ֆիբրոզի բացակայության դեպքում:

HBV ԴՆԹ-ի չորոշվող մակարդակի ճնշումը սովորաբար կապակցված է ԱԼՏ-ի մակարդակի նորմալացման հետ: Բարձր ԱԼՏ-ի կայուն պահպանումը վիրուսի ռեպլիկացիայի ամբողջական ճնշման պարագայում, կապված է ֆիբրոզի ռեգրեսիայի ավելի ցածր հավանականության հետ և կարող է պատճառ հանդիսանալ հիվանդության հարաճուն ընթացքի: Այս իրավիճակի ամենա-հավանական բացատրությունը լյարդի միաժամանակ



վնասումն է ալկոհոլային կամ ոչ ալկոհոլային ճարպային լյարդի հիվանդության առկայության պատճառով: Ի տարբերություն դրան, ԱԼՏ-ի անցողիկ բարձրացումները կարող են ցույց տալ իմունային ռեկոնստիտուցիայի (վերափոխման) որոշակի մակարդակ և կարող են կապված լինել բարենպաստ ելքերի հետ:

- **HBV ԴՆԹ մակարդակի երկարափուլ ճնշումը** հանդիսանում է բուժման բոլոր ընթացիկ ռազմավարությունների **հիմնական վերջնակետը** (ապացույցների մակարդակ I, առաջարկության 1-ին աստիճան):
- HBeAg-դրական ՔՀԲ-ով պացիենտների մոտ HBeAg-ի անհետացումը, հակա-HBe սերոկոնվերսիայով կամ առանց դրա, արժեքավոր վերջաբան է, քանի որ այն հաճախ արտացոլում է քրոնիկական HBV վարակի մասնակի իմունային կառավարում (ապացույցների մակարդակ II-1, առաջարկության դաս 1):
- Կենսաքիմիական պատասխանը արտացոլող ԱԼՏ-ի նորմալացումը պետք է համարվի որպես լրացուցիչ վերջակետ, որը ձեռք է բերվում HBV-ի ռեպլիկացիայի երկարատև ճնշումով պացիենտների մեծ մասի մոտ (ապացույցների մակարդակ II-1, առաջարկության 1-ին աստիճան):
- **HBSAg-ի անհետացումը**, HBS-սերոկոնվերսիայով կամ առանց դրա, **օպտիմալ վերջակետ է**, քանի որ դա ցույց է տալիս HBV-ի ռեպլիկացիայի և վիրուսային սպիտակուցների էքսպրեսիայի խորը ճնշում (ապացույցների մակարդակ II-1, առաջարկության դաս 1):

HBV-ով պայմանավորված ՀՅԿ-ով պացիենտների մոտ նուկլեոզիդային/նուկլեոտիդային անալոգներով (ՆԱ) թերապիայի առաջին նպատակն է ճնշել HBV-ի ռեպլիկացիան, որպեսզի կայունացվի HBV-պայմանավորված լյարդի հիվանդությունը, կանխվի հիվանդության առաջընթացը, և երկրորդը՝ նվազեցվի ռիսկը ՀՅԿ-ի կրկնության (ախտադարձի) ՀՅԿ-ի բուժումից հետո: HBV-ի հետևանքով առաջացած լյարդի հիվանդության կայունացումը կարող է դիտվել նաև որպես ՀՅԿ-ի բուժման անվտանգ և արդյունավետ կիրառման նախապայման:

## 6. **Բուժման ցուցումներ. քրոնիկական «Բ» հեպատիտով անձանցից ովքե՞ր պետք է բուժվեն**

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,*
- *լյարդի ախտահարման ծանրությունը:*

Բուժումը սկսելու վերաբերյալ որոշում ընդունելիս անհրաժեշտ է հաշվի առնել նաև պացիենտի տարիքը, առողջական վիճակը, ՀՅԿ-ի կամ լյարդի ցիռոզի ընտանեկան անամնեզն և HBV-վարակի արտալյարդային արտահայտությունները:

- Բոլոր այն պացիենտները, որոնք ունեն HBeAg-դրական կամ -բացասական ՔԲՀ, որը բնորոշվում է HBV **ԴՆԹ** >2000 ՄՄ/մլ, **ԱԼՏ** >ULN և/կամ **առնվազն չափավոր լյարդի նեկրոբորբոքում կամ ֆիբրոզ**, պետք է բուժվեն (ապացույցների մակարդակի, առաջարկության աստիճանի 1):
- **Կոմպենսացված և դեկոմպենսացված ցիռոզով** պացիենտները (կամ ցիռոզ մեծահասակների մոտ հիմնված APRI ինդեքսի >2 վրա) բուժման կարիք ունեն անկախ HBV **ԴՆԹ**-ի և **ԱԼՏ** մակարդակից (ապացույցների մակարդակ I, առաջարկության աստիճանի 1):
- Բուժում պետք է սկսեն HBV **ԴՆԹ** > 20000 ՄՄ/մլ, **ԱԼՏ** >2xULN ունեցող պացիենտների մոտ՝ **անկախ ֆիբրոզի աստիճանից** (ապացույցների մակարդակ II-2, առաջարկության աստիճան 1):
- 30 **տարեկանից բարձր** պացիենտները, որոնք ունեն HBeAg-դրական քրոնիկ HBV վարակ, մշտապես նորմալ **ԱԼՏ** և **բարձր** HBV **ԴՆԹ մակարդակ**, կարող են բուժվել անկախ լյարդի հիստոլոգիական ախտահարումների ծանրությունից (ապացույցների մակարդակի III, առաջարկ 2-րդ կարգ):
- Այն պացիենտները, որոնք ունեն HBeAg-դրական կամ HBeAg-բացասական քրոնիկ HBV վարակ և **ՀՅԿ-ի կամ ցիռոզի ընտանեկան պատմություն և արտալյարդային դրսևորումներ**, կարող են բուժվել, նույնիսկ եթե տիպիկ բուժման ցուցումները չեն դիտվում (ապացույցների մակարդակի III, հանձնարարականի 2-րդ աստիճան):

Ըստ ԱՀԿ-ի բուժումն առաջարկվում է նաև ՔԲՀ-ով 30 տարեկանից բարձր մեծահասակներին առանց ցիռոզի կլինիկական նշանների (կամ APRI ինդեքս  $\leq 2$ ), մշտապես բարձր **ԱԼՏ**-ի մակարդակով և HBV հաստատված բարձր ռեպլիկացիայի մակարդակով (HBV **ԴՆԹ** >20000 ՄՄ/մլ)՝ անկախ HBeAg կարգավիճակից: (Խիստ առաջարկություն, միջին որակի ապացույց)

## 7. Թերապևտիկ ռազմավարություններ. ինչպե՞ս բուժել և իրականացնել մշտադիտարկում

Ներկայումս ՔԲՀ-ի բուժման համար հաստատված է 7 հակավիրուսային դեղամիջոց՝ *լամիվուդին, ադեֆովիր, էնտեկավիր, փեմբիվուդին, տենոֆովիր, էմպրիցիտաբին, պեգիլացված ինտերֆերոն* (աղյուսակ 7.1., 7.2): Կիրառվում են նուկլեոզիդային (լամիվուդին, տեմբիվուդին, էմպրիցիտաբին, էնտեկավիր) և նուկլեոտիդային անալոգներ (ադեֆովիր և տենոֆովիր):

Էնտեկավիրն (ETV) ու տենոֆովիրն (TDF) ունեն հզոր հակավիրուսային հատկություն և բնութագրվում են ռեզիստենտության զարգացման բարձր գենետիկական բարիերով, այսպիսով դրանք կարող են վստահաբար օգտագործվել որպես մոնոթերապիայի առաջին գիծ: Բոլոր մեծահասակներին, դեռահասներին և 12 տարեկանից բարձր երեխաներին, որոնց ցուցված է հակավիրուսային թերապիա, խորհուրդ է տրվում նշանակել ETV կամ TDF: ETV-ը խորհուրդ է տրվում 2-11 տարեկան երեխաների բուժման համար (աղյուսակ 7.3): (Խիստ առաջարկություն, միջին որակի ապացույցներ)

Ընդունման հարմարավետություն (պերօրալ, օրեկան մեկ անգամ), կողմնակի ազդեցությունների ցածր հաճախականությունը, TDF և ETV-ի տոքսիկության մոնիտորինգի նվազագույն անհրաժեշտությունը մեծացնում են դրանց օգտագործման ընդունելիությունը սահմանափակ ռեսուրսներով երկրներում:

Տենոֆովիր պլաֆենամիդ ֆունարատ (TAF) – տենոֆովիրի պրոպրետարատ, ապահովելով բնօրինակ նուկլեոտիդի և դրա ակտիվ դիֆոսֆատի մետաբոլիտի բարելավված առաքումը լիմֆոցիտներին և հեպատոցիտներին, նվազեցնելով տենոֆովիրի դեղաչափը և տոկսիզենությունը երիկամների և ոսկրերի համար (աղյուսակ 7.4.):

Չնայած ՆԱ-ը արդյունավետորեն ճնշում է HBV-ի ռեպլիկացիան, դրանց օգտագործումը հազվադեպ է հանգեցնում լիակատար բուժմանը և HBsAg-ի կլիրենսը հազվադեպ է դիտվում: Հետևաբար, այսօր ՆԱ-ով բուժումը պետք է լինի երկարատև (հնարավոր է ամբողջ կյանք տևողությամբ): Ցույց է տրվել, որ դրանց օգտագործումը հանգեցնում է ցիռոզի առաջընթացի հետաձգմանը, ՀՅԿ-ի նոր դեպքերի թվի նվազմանը և ապրելիության հեռավոր ցուցանիշների բարելավմանը: Ավելին, նախապես գոյություն ունեցող դեկոմպենսացված ցիռոզի բարդությունները, մասնավորապես, դեկոմպենսացիայի վաղ փուլում, բարելավվում կամ նույնիսկ անհետանում են, և լյարդի փոխպատվաստման անհրաժեշտությունը կտրուկ նվազում է:

Պացիենտների ընտրությունը ըստ հիվանդության ակտիվության, HBV գենոտիպի, հիվանդության փուլի, ինչպես նաև HBV ԴՆԹ-ի, HBsAg-ի և HBeAg կարգավիճակի կարող են օգտակար պրեդիկտորներ լինել անհատական պատասխանի հավանականության:

ETV, TDF, TAF կարող են օգտագործվել HBV վարակված ցանկացած պացիենտների մոտ և ներկայացնում են բուժման միակ տարբերակ մի քանի պացիենտների ենթախմբերի համար, ներառյալ՝ դեկոմպենսացված լյարդի հիվանդություն ունեցողներ, լյարդփոխպատվաստվածներ, արտալյարդային դոսևրումներով, սուր հեպատիտ B-ով կամ ԲՀԲ-ի սրացումով: ՆԱ-ը նաև թույլ է տալիս կանխարգելել HBV ռեակտիվացումը իմունային անբավարարությամբ պացիենտների մոտ: Բացի այդ, բարձր վիրուսային բեռնվածություն ունեցող պացիենտների մոտ, որոնք չեն բավարարում բուժման մեկնարկի բնորոշ չափանիշները, HBV-ի փոխանցումը կանխելը ներկայացնում է հաջորդ ցուցումը, որի դեպքում պետք է օգտագործվեն միայն ՆԱ-ները:

**Աղյուսակ 7.1. Դեղեր, որոնք առաջարկվում են մեծահասակների մոտ քրոնիկ հեպատիտ B-ի բուժման համար և դրանց դեղաչափերը (ԱՀԿ 2015)**

Դեղամիջոց	Դեղաչափ
TDF (տենոֆովիր)	300 մգ <sup>ա</sup> օրը մեկ անգամ
TDF+FTC (տենոֆովիր և էմտրիցիտաբին)	245 մգ + 200 մգ օրը մեկ անգամ
ETV (էնտեկավիր, մեծահասակները լյարդի կոմպենսացված հիվանդությամբ, ովքեր նախկինում չեն ստացել լամիվուդին)	0,5 մգ օրը մեկ անգամ
ETV (էնտեկավիր, լյարդի դեկոմպենսացված հիվանդությամբ մեծահասակներ)	1.0 մգ օրը մեկ անգամ
Peg-IFN $\alpha$ -2a (ՊԷԳ-ԻՖՆ-ալֆա-2a)	180 մկգ շաբաթը մեկ անգամ <sup>բ</sup>
Peg-IFN $\alpha$ -2b (ՊԷԳ-ԻՖՆ-ալֆա-2b)	0,5 կամ 1,0 մկգ կգ շաբաթական

<sup>ա</sup> Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) 300 մգ դեղաչափը համարժեք է տենոֆովիր դիսոպրոքսիլ 245 մգ դեղաչափին կամ տենոֆովիրի 136 մգ դեղաչափին:

<sup>բ</sup> Նվազեցնել դոզան 135 մկգ, եթե կրեատինինի կլիրենսը 30 մլ/րոպեից պակաս է:

**Աղյուսակ 7.2. Քրոնիկական հեպատիտ B ժամանակակից բուժման ռազմավարության հիմնական առանձնահատկությունները (EASL 2017)**

Հատկություններ	PegIFN $\alpha$	ETV, TDF, TAF
Նշանակման ձև	Ենթամաշկային ներարկումներ	Պերորալ
Բուժման տևողություն	48 շաբաթ	Երկարաժամկետ մինչև HBsAg անհետացումը (տարիներ անց ՆԱ դադարեցումը կարող է դիտարկվել որոշ ընտրված դեպքերում)
Տանելիություն	Վատ	Լավ
Երկարատև անվտանգություն	Բուժման անբարենպաստ երևույթները շատ հազվադեպ են պահպանվում  (հոգեբուժական, նյարդաբանական, էնդոկրինոլոգիական)	Հավանաբար ոչ (անորոշոն են երիկամների ֆունկցիայի, ոսկրային հիվանդություններ վերաբերյալ որոշ ՆԱ-ի դեպքում)
Հակացուցումներ	Շատ են (դեկոմպենսացված հիվանդություն, ուղեկցող հիվանդությունները և այլն)	Չկան (դոզայի ճշգրտումը ըստ eGFR <sup>1</sup> )
Ռազմավարություն	Կուրսային բուժումը խթանում է երկարատև իմունային հսկողություն	Վիրուսի ռեպլիկացիան խոչընդոտելով, հեպատիտի և հիվանդության առաջընթացի դադարեցում
Վիրուսի ճնշման մակարդակ	Չափավոր	Համընդհանուր բարձր
Ազդեցություն HBeAg անհետացման վրա	Չափավոր՝ կախված ելակետային տվյալներից	Առաջին տարում ցածր է, երկարատև բուժման ընթացքում չափավոր աճում է
Ազդեցություն HBsAg մակարդակի վրա	Փոփոխական՝ կախված ելակետային տվյալներից (ընդհանուր առմամբ ավելի բարձր ՆԱ-ի համեմատ)	Ցածր. Դանդաղ աճում է HBeAg-դրական պացիենտների բուժման ժամանակ <sup>2</sup> ; սովորաբար HBeAg-բացասական պացիենտների մոտ շատ ցածր է
Բուժման դադարեցումից հետո ախտադաճի ռիսկ	Ցածր է նրանց մոտ, ովքեր ունեն կայուն պատասխան, թերապիայից 6–12 ամիս անց	Չափավոր, եթե բուժումը նախատեսված է HBeAg-սերոկոնվերսայից հետո: Բարձր է HBeAg-բացասական հիվանդության համար

Վաղ դադարեցման կանոններ	Այո	Ոչ
Վիրուսի կայունության զարգացման ռիսկ	Ոչ	Նվազագույնից մինչև բացակայություն <sup>3</sup>

Peg-IFN $\alpha$  – ՊԷԳ-ԻՆՖ-ալֆա; ETV – Էնտեկավիր; TDF – տենոֆովիր դիզոպրոքսիլ ֆումարատ; TAF – տենոֆովիրի ալաֆենամիդ ֆումարատ; eGFR – estimated glomerular filtration rate, գնահատված գլոմերուլյար ֆիլտրման մակարդակը:

<sup>1</sup> eGFR <50 մլ/րոպե/ պացիենտների մոտ դոզայի ճշգրտումները պահանջվում են բոլոր ՆԱ-րի համար, բացառությամբ TAF-ի (անհրաժեշտ չէ դոզայի վերանայում eGFR <15 մլ/րոպե պացիենտների մոտ, ովքեր չեն ստանում հեմոդիալիզ):

<sup>2</sup> Չճաբանական պատասխանի կայուն վիճակ դիտվել է բուժման 4-րդ տարուց հետո:

<sup>3</sup> Մինչ այժմ ռեզիստենտություն TDF կամ TAF նկատմամբ չի հայտնաբերվել:

**Աղյուսակ 7.3. Երեխաների մոտ քրոնիկ հեպատիտ Բ-ի բուժման համար առաջարկվող դեղերը և դրանց դեղաչափերը (ԱՀԿ 2015)**

Դեղամիջոց	Դեղաչափ	
TDF (տենոֆովիր) 12 և ավելի տարեկան երեխաների մոտ, առնվազն 35 կգ մարմնի քաշով	300 մգ <sup>a</sup> օրը մեկ անգամ	
ETV (էնտեկավիր) 2 տարեկանից բարձր երեխաների դեպքում, առնվազն 10 կգ մարմնի քաշով պերոալ ընդունման համար լուծույթը պետք է տրվի մինչև 30 կգ մարմնի քաշ ունեցող երեխաներին	օրեկան մեկ անգամ պերորալ լուծույթի առաջարկված դոզան	
	մարմնի քաշը (կգ)	Այն անձինք, ովքեր նախկինում չեն ստացել բուժում <sup>a</sup>
	10 – 11	3
	11 – 14	4
	14 – 17	5
	17 – 20	6
	20 – 23	7
	23 – 26	8
	26 – 30	9
>30	10	

<sup>a</sup> > 30 կգ քաշ ունեցող երեխաները պետք է օրվա ընթացքում մեկ անգամ ընդունեն 10 մլ (0,5 մգ) պերորալ լուծույթ կամ մեկ 0.5 մգ դեղահատ:

Պեգիլացված ինտերֆերոնի (ՊԷԳ-ԻՆՖ) առավելությունները ՆԱ-ի նկատմամբ հանդիսանում են՝ կայունության բացակայությունը և HBeAg-ի և HBSAg-ի վերացման ավելի բարձր հաճախակա-նությունը: ՊԷԳ-ԻՆՖ-ի թերությունները ներառում են. ոչ բավարար արդյունավետությունը (դեղը ստացողների 50%-ից պակասը կպատասխանի բուժմանը),

բարձր գինը, ներարկումային ուղին և կողմնակի ազդեցությունները, ինչը խոչնդոտում է դրա օգտագործումը շատ մարդկանց մոտ, հատկապես սահմանափակ ռեսուրսների պայմաններում: Բացի այդ, կան մի շարք հարաբերական և բացարձակ հակացուցումներ ՊԷԳ-ԻՆՖ օգտագործման համար, մասնավորապես՝ դեկոմպեն-սացված ցիռոզ և հիպերսպլենիզմ, թրոմբոցիտոպենիայի և լեյկոպենիայի, աուտոիմունային հիվանդություններ, վահանաձև գեղձի հիվանդություն, հղիություն, սրտի կորոնար ծանր հիվանդություններ, փոխպատվաստումից հետո երիկամների անբավարարություն, ցնցումներ և հոգեկան հիվանդություններ, ռետինոպաթիա: ՊԷԳ-ԻՖՆ-ը նաև չի կարող օգտագործվել մինչև մեկ տարեկան նորածինների մոտ:

- ՊԷԳ-ԻՖՆԱ-ն կարող է դիտվել որպես բուժման տարբերակ՝ HBeAg-դրական կամ HBeAg-բացասական չ ախվորից միջին սրտնայ տվածու թյ սն ՔՀԲ-ով պցցիենսների համար (ապցույ ցների մակարդակ I, առաքարկու թյ սն 2-րդ ասիճան):
- ՊԷԳ-ԻՖՆԱ-ով թերապիայ ի ստանդարտ սնողու թյ ու նը 48 շաբաթ է (ապցույ ցների մակարդակ I, առաքարկու թյ սն ասիճանը 1):
- ՊԷԳ-ԻՖՆԱ-ով թերապիայ ի սնողու թյ սն երկարացումը 48 շաբաթից ավել ի կարող է նշանակալ ի լ ի նեկ ընսրված HBeAg-բացասական ՔՀԲ-ի պցցիենսների մոտ (ապցույ ցների մակարդակ II-1, առաքարկու թյ սն 2-րդ ասիճան):

HBeAg-դրական ՔՀԲ-ով պացիենտների մոտ, բուժումը սկսելուց առաջ բուժման պատասխանելու նախադրյալներ են՝ ցածր վիրուսային բեռնվածություն, ULS-ի բարձր մակարդակ շիճուկում (ավելի քան 2-5 ULN), HBV գենոտիպը և յարդի ախտահարման բարձր ակտիվության միավորները: A և B գենոտիպերի դեպքում ցույց է տրվել HBeAg սերոկոնվերսիայի և HBSAg անհետացման ավելի բարձր հավանականություն, քան C և D գենոտիպերի:

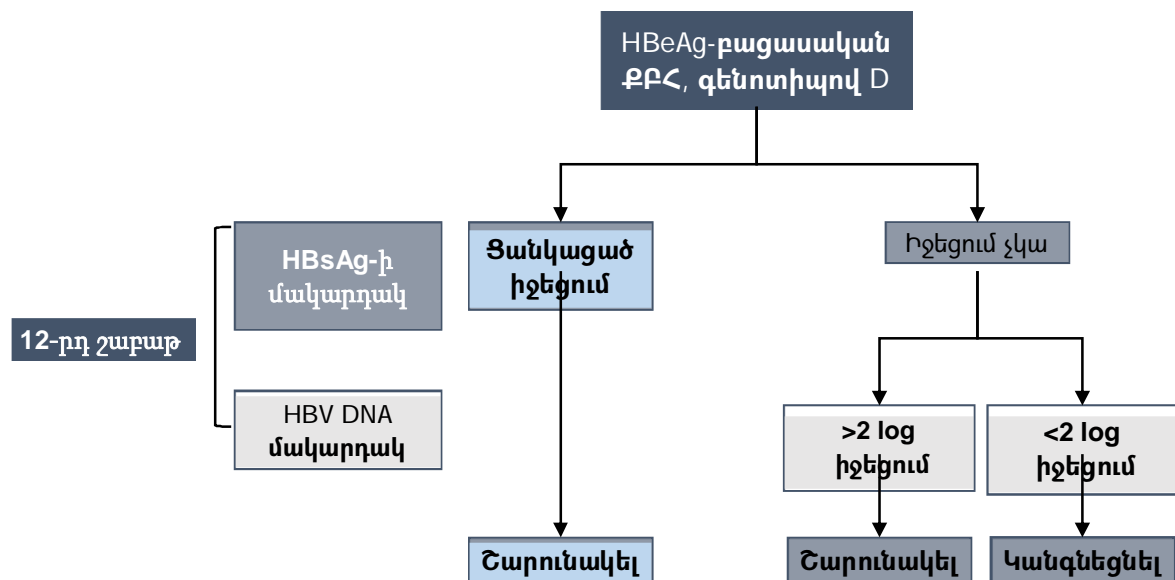
HBeAg-բացասական ՔՀԲ-ով պացիենտների մոտ, ելակետային բարձր ULS-ն, ցածր HBV ԴՆԹ-ն, երիտասարդ տարիքը, իգական սեռը և HBV գենոտիպը անկախ պրոգնոստիկներ են ՊԷԳ-ԻՖՆԱ-ով թերապիայի պատասխանին: ՊԷԳ-ԻՖՆԱ-ն ավելի քիչ արդյունավետ է D կամ E գենոտիպով HBeAg-բացասական պացիենտների մոտ, կայուն վիրուսաբանական պատասխանը 20%-ի սահմաններում է:

Բուժման ընթացքում վաղ պրոգնոստիկները հաստատված են և կարող են օգտագործվել որպես բուժման անհատականացման ռազմավարության լրացուցիչ գործիքներ (օրինակ՝ դադարեցնելու կանոններ): սա օգնում է վաղաժամ դադարեցնել ՊԷԳ-ԻՖՆ-α երկարաժամկետ պատասխանի ցածր հավանականության դեպքում: Հաշվի առնելով Հայաստանի Հանրապետությունում արված ուսումնասիրությունը, գերակշռող են

հանդիսանում HBeAg-բացասական ՔՔՀ-ն և HBV-ի «D» գենոտիպը (բուժման ալգորիթմը տես **Նկար 2**): HBeAg-բացասական ՔՔՀ-ով գենոտիպ D պացիենտների մոտ ոչ բավարար HBsAg մակարդակի նվազումը և  $<2 \log_{10}$  ՄՄ/մլ HBV ԴՆԹ-ի իջեցումը ՊԷԳ-ԻՖՆ- $\alpha$ -ի բուժման 12 շաբաթին կանխատեսում է պատասխանի բացակայությունը (բացասական կանխատեսելի արժեք 100%): Դադարեցման այս կանոնը թույլ կտա պացիենտների մոտ 20%-ը դադարեցնել ՊԷԳ-ԻՖՆ- $\alpha$ -ն:

ՊԷԳ-ԻՖՆ բուժման ժամանակ արյան ընդհանուր անալիզը և ԱԼՏ ակտիվության որոշումը անհրաժեշտ է կատարել յուրաքանչյուր ամիս (ամիսը մեկ անգամ), իսկ թիրեոտրոպ հորմոնինը՝ յուրաքանչյուր 3 ամիսը մեկ անգամ: Բոլոր պացիենտների մոտ անհրաժեշտ է գնահատել անվտանգությունը 12-ամսյա բուժման ժամանակամիջոցում: Բուժման ցանկալի արդյունքը՝ կայուն HBe-սերոկոնվերսիա, ԱԼՏ ակտիվության նորմալացման և շիճուկում HBV ԴՆԹ-ի  $<2000$  ՄՄ/մլ մակարդակի հետ զուգակցությունում: 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:

**Նկար 2. ՊԷԳ-ԻՖՆ-ով բուժվող HBeAg-բացասական և D գենոտիպով պացիենտների մոտ բուժումը 12-րդ և 24-րդ շաբաթներին դադարեցնելու կանոնները (EASL 2017)**



**Հիմնական կետերը խորհրդատվության և պացիենտների պատրաստման համար նախքան թերապիան սկսելը:** Անհրաժեշտ է խորհրդակցել պացիենտների հետ հետևյալ



խնդիրների վերաբերյալ. բուժման ցուցումներ, ներառյալ հնարավոր օգուտները և կողմնակի ազդեցությունները, երկարատև բուժում անցնելու պատրաստակամություն և այցելությունների անհրաժեշտություն ինչպես բուժման ընթացքում, այնպես էլ դրա ավարտից հետո մոնիտորինգի համար, բուժման արդյունավետության պահպանման և դեղերի ռեզիստենտության զարգացման ռիսկը նվազեցնելու համար բուժման ռեժիմը պահպանելու կարևորությունը և ֆինանսական հետևանքները: Բարձր ռեզիստենտության բարիեր ունեցող ՆԱ-ով թերապիայի համար անհրաժեշտ չէ HBV գենոտիպավորումը և ռեզիստենտության որոշումը:

*Ցիռոզ* ունեցող բոլոր անձինք, որոնց ախտորոշումը հիմնված է կլինիկական տվյալների վրա (կամ մեծահասակների համար APRI ինդեքսը  $>2$ ), կարիք ունեն ցմահ բուժման ՆԱ-ով և չպետք է ընդհատեն հակավիրուսային բուժումը ռեակտիվացման վտանգի պատճառով, ինչը, կարող է քրոնիկական հիվանդության սրման ֆոնին հանգեցնել լյարդի ծանր վնասմանը: (Խիստ առաջարկություն, անորակ ապացույցներ)

### **Համակցված բուժում**

Տեսականորեն, համակցված ՆԱ-ի և ՊԷԳ-ԻՖՆ-ի կիրառումը կարող է առավելություններ ապահովել, համատեղելով ՆԱ հզոր հակավիրուսային էֆեկտը, գումարած ՊԷԳ-ԻՖՆ-ի իմունային մոդուլյացիային: Սակայն, այսպիսի համակցված մոտեցման առավելության ապացույցը պակասում է, և դեռևս շատ չլուծված խնդիրներ են առկա կապված պացիենտի ընտրության, ժամկետների, ինչպես նաև համադրման ռազմավարության տևողության հետ, որոնք կարող են լուծվել հետագա ուսումնասիրություններում:

### ***ՆԱ պյուս ՊԷԳ-ԻՖՆ***

- ՆԱ-ի և ՊԷԳ-ԻՖՆ $\alpha$ -ի *դե նովո* համադրությունը խորհուրդ չի տրվում (ապացույցների մակարդակ I, առաջարկության դաս 1):
- Նախկինում բուժում չստացած HBeAg-դրական պացիենտների մոտ կարճատև նախնական ՆԱ-ով բուժումը նախքան ՊԷԳ-ԻՖՆ $\alpha$ -ով բուժումը խորհուրդ չի տրվում (ապացույցների մակարդակ II, 1-ին առաջարկության աստիճանը):
- Երկարատև ՆԱ-ով բուժվող ԲԲՀ պացիենտների մոտ վիրուսի ճնշման պարագայում, ՊԷԳ-ԻՖՆ $\alpha$ -ի ավելացումը կամ ՊԷԳ-ԻՖՆ $\alpha$ -ի անցնելը խորհուրդ չի տրվում (ապացույցների մակարդակ II, առաջարկության դաս 1):

### ***ՆԱ պյուս ՆԱ***

- Բարձր ռեզիստենտականության բարիեր ունեցող երկու ՆԱ-ով (ETV, TDF, TAF) դե նովո համակցված թերապիա խորհուրդ չի տրվում (ապացույցների մակարդակ I, առաջարկության աստիճանի 1):
- Երկարատև ETV-ով կամ TDF/TAF-ով բուժող պացիենտների մոտ HBV-ի ռեպլիկացայի թերի ճնշման դեպքում կարող է դիտարկվել այլ դեղամիջոցի անցում կամ երկու դեղերի համատեղում (ապացույց մակարդակի III, առաջարկության 2-րդ աստիճան):

## **7.1. Բուժման պատասխանի չափանիշները**

Բուժման պատասխանների թվում կարելի է առանձնացնել ***վիրուսաբանականը, շճաբանականը, կենսաքիմիականը և հյուսվածաբանականը***: Բուժման պատասխանների այդ տարբերակները, 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:

### **Վիրուսաբանական պատասխաններ ՆԱ-ի նկատմամբ.**

- ՆԱ-ի ընթացքում վիրուսաբանական պատասխանը սահմանվում է որպես չորոշվող HBV ԴՆԹ 10 ՄՄ/մլ հայտնաբերման զգայունության սահման ունեցող ՊՇՌ-ով: Առաջնային չպատասխանելը սահմանվում է՝ շիճուկում HBV ԴՆԹ-ի 1 log10 պակաս նվազումը 3 ամսվա թերապիայից հետո: Մասնակի վիրուսաբանական պատասխանը սահմանվում է որպես HBV ԴՆԹ-ի ավելի քան 1 log10 ՄՄ/մլ նվազում, բայց հայտնաբերելի HBV ԴՆԹ-ն առնվազն 12 ամիս տևողությամբ թերապիայի դեպքում: Վիրուսաբանական ճեղքում (ռեցիդիվ) սահմանվում է որպես HBV ԴՆԹ մակարդակի ավելի 1 log10 ՄՄ/մլ հաստատված բարձրացում համեմատած թերապիայի ընթացքում HBV ԴՆԹ մակարդակի նադիրի (ամենացածր արժեքի) հետ; այն կարող է նախորդել կենսաքիմիական ճեղքմանը, որը բնութագրվում է ԱԼՏ-ի մակարդակի բարձրացմամբ:
- Այն պացիենտների մոտ, ովքեր դադարեցնում են ՆԱ-ը, կայուն թերապևտիկ վիրուսաբանական պատասխանը կարող է սահմանվել որպես շիճուկում HBV ԴՆԹ <2000 ՄՄ/մլ մակարդակ թերապիայի ավարտից առնվազն 12 ամիս անց:

### **Վիրուսաբանական պատասխան ՊԷԳ-ԻՖՆ բուժման նկատմամբ**

- Վիրուսաբանական պատասխան է համարվում HBV ԴՆԹ <2000 ՄՄ/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 <2000 ՄՄ/մլ մակարդակը 12 ամսից ոչ պակաս բուժման դադարեցումից հետո:

**Շճաբանական պատասխանը HBeAg վերաբերյալ** գնահատվում է միայն HBeAg-դրական ՔԲՀ-ով պացիենտների մոտ և որոշվում է որպես HBeAg անհետացում և HBeAg սերոկոնվերսիա (հակա-HBe առաջացում):

**Շճաբանական պատասխանը HBsAg-ի վերաբերյալ** գնահատվում է ՔԲՀ-ով բոլոր պացիենտների մոտ և որոշվում է որպես HBsAg անհետացում ու HBsAg սերոկոնվերսիա (հակա-HBs առաջացում):

**Կենսաքիմիական պատասխանը** որոշվում է որպես ԱԼՏ ակտիվության մինչև նորմալ մակարդակի իջեցումը: Այդ ցուցանիշը գնահատվում է մի քանի անգամ բուժման ընթացքում, վերջում և բուժում ավարտելուց հետո: Կապված այն իրողության հետ, որ ԱԼՏ-ի ակտիվությունը հաճախ տատանվում է, կայուն կենսաքիմիական 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 կենսաքիմիական պատասխանի հաճախակիությունը երբեմն դժվար է գնահատել, քանի որ պացիենտների մի մասի մոտ բուժումն ավարտելուց հետո առաջին տարվա ընթացքում մինչև կայուն ռեմիսիայի սկսվելը 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 կենսաքիմիական ռեմիսիայի ցարգացում:

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

## **ՆԱ դադարեցում**

- ՆԱ կարող են դադարեցվեն HBsAg-ի հաստատված անհետացումից հետո, HBs-սերոկոնվերսիայով կամ առանց դրա (ապացույցների մակարդակ II-2, առաջարկության 1-ին աստիճան):
- ՆԱ կարող են դադարեցվել HBeAg- դրական ՔԲՀ-ով առանց ցիռոզի պացիենտների դեպքում, որոնց մոտ դիտվում է կայուն HBeAg-սերոկոնվերսիա և չորոշվող HBV ԴՆԹ և ուլքեր ստացել են առնվազն 12 ամիս թերապիա: Մշտադիտարկում ՆԱ-ները

դադարացնելուց հետո անհրաժեշտ է (ապացույցների մակարդակ II-2, առաջարկության 2-րդ աստիճան):

- ՆԱ դադարեցումը ընտրված առանց ցիռոզի HBeAg բացասական պացիենտների դեպքում, որոնք երկարատև (3 տարի) ունեցել են վիրուսաբանական ճնշում, կարող է դիտարկվել, եթե հետագա ՆԱ-ները դադարացնելուց հետո մշտադիտարկում հնարավոր լինի երաշխավորել (ապացույցների մակարդակ II-2, առաջարկությունների աստիճանը 2):

## **7.2. TDF և ETV տորքսիզենության մոնիտորինգ**

Չնայած TDF-ը կապված է նեֆրոթոքսիկության, հիպոֆոսֆատեմիայի, ոսկրային հյուսվածքի միներալիզացման նվազեցման և օստեոպենիայի ռիսկի հետ, ապացույցների վերլուծությունը ցույց է տվել, որ TDF-ի կամ ETV-ի երկարատև օգտագործման դեպքում այդ անբարենպաստ հետևանքների ռիսկը նույնիսկ ՄԻԱՎ-ով վարակված անձանց մոտ ցածր է (0.3–2% նեֆրոտոքսիկության համար): TDF-ի արտազատվում է հիմնականում երիկամների միջոցով, ուստի դրա հետ կապակցված կողմնակի էֆեկտները բնութագրվում են պրոքսիմալ գլանային բջիջների ֆունկցիայի խանգարմամբ: Վնասվածքի ծանրությունը տատանվում է երիկամների խողովակային ֆունկցիայի մեղմ խախտումից և երիկամային ֆունկցիայի ենթակլինիկական նվազումից մինչև դասական Fanconi համախտանիշը և գլոմերուլային ֆիլտրացիայի խանգարումները: Հնարավոր է նաև բուժման վաղ փուլում ոսկրային հանքային խտության մի փոքր նվազում օստեոպենիայի կամ օստեոպորոզի նշաններով, և ավելի հազվադեպ՝ կաթնաթթվային ախտահարմամբ կամ ծանր հեպատոմեգալիայով, որն ուղեկցվում է ստեատոզով հնարավոր մահացու ելքով: Չնայած TDF-ի չեղարկումից հետո, գլանային դիսֆունկցիան շատ դեպքերում շրջելի է, առկա են հաղորդումներ երիկամային կայուն դիսֆունկցիայի վերաբերյալ: ETV-ը նույնպես հիմնականում արտազատվում է երիկամների միջոցով, բայց պրոքսիմալ գլանային դիսֆունկցիայի զարգացումը նկատվում է ավելի քիչ հաճախականությամբ: Ոչ միայն հակավիրուսային թերապիան, այլև HBV վարակը ինքնին կարող է բացասաբար ազդել երիկամների ֆունկցիայի վրա:

Նախնական փուլում պետք է դիտարկել հնարավորությունը խուսափել TDF-ի նշանակումից (փոխարինել ETV-ով) կամ TDF-ի դոզայի իջեցումը (աղյուսակ 7.4) այն անձանց մոտ, ովքեր ունեն  $eGFR < 50$  մլ/րոպե և հայտնաբերված երիկամային դիսֆունկցիայի ռիսկի գործոններ, ինչպիսին են երկարատև շաքարային դիաբետը, անվերահսկելի հիպերտոնիան կամ ծանր օստեոպենիա/ օստեոպորոզը: TDF չի առաջարկվում 2-12 տարեկան երեխաների համար, և բոլոր դեպքերում, եթե երեխան ունի

երիկամային ֆունկցիայի խանգարում: Պետք է խուսափել TDF-ի նշանակումից միաժամանակ կամ վերջերս կիրառվող ադեֆովիրի կամ այլ նեֆրոթոքսիկ դեղերի հետ (օրինակ. ամինոգլիկոզիդներ, ամֆոտերիցին Բ, ֆոսկարնետ, գանցիկլովիր, վանկոմիցին, ցիդոֆովիր) հաշվի առնելով երիկամների վրա բացասական ազդեցությունների մեծացման ռիսկայնությունը:

**Սկզբնական գնահատում.**

- Երիկամային բազային ֆունկցիան<sup>a</sup> և երիկամային դիսֆունկցիայի ելակետային ռիսկը<sup>b</sup> պետք է գնահատվեն բոլոր անձանց մոտ նախքան հակավիրուսային թերապիան
- Երիկամային ֆունկցիայի մոնիտորինգը պետք է իրականացվի ամեն տարի այն անձանց մոտ, ովքեր երկար ժամանակ ստանում են TDF կամ ETV; երեխաների մոտ աճի ցուցանիշները պետք է ուշադիր վերահսկվեն (Պայմանական առաջարկություն, ապացույցների շատ ցածր որակ):

a Երիկամային բազային ֆունկցիայի գնահատումը ներառում է շիճուկի կրեատինինի մակարդակի չափում և կրեատինինի կլիրենսի (CrCl) / գլոմերուլյար ֆիլտրման հաշվարկային արագություն (eGFR) օգտագործելով Cockcroft-Gault (CG) կամ MDRD (երիկամների հիվանդությունների դիետայի ձևափոխում) բանաձևերը:

Հաշվիչը հասանելի է առցանց (<http://nephron.com/cgi-bin/CGSI.cgi>):

Երեխաների համար կարող եք օգտագործել Schwartz բանաձևը կամ նման բանաձևը (<http://nephron.com/bedsidepedsnic.cgi>):

CG բանաձև.  $eGFR = (140 - \text{տարիք}) \times (\text{մարմնի քաշը կգ-ով}) \times 0.85 (\text{եթե կին է}) / (72 \times CrCl \%)$

MDRD բանաձև.  $eGFR = 175 \times \text{շիճուկ Cr} - 1.154 \times \text{տարիքը} \times 0.203 \times 0.742 (\text{եթե կին է})$ :

Այս բանաձևերի հիման վրա GFR-ի գնահատումը կարող է թերագնահատել երիկամային դիսֆունկցիայի աստիճանը, եթե մկանային զանգվածը ցածր է տարիքային և սեռական չափանիշներից, ինչպես դա հաճախ է լինում ՄԻԱՎ-ով վարակված անձանց մոտ:

b Երիկամային դիսֆունկցիայի ավելի մեծ ռիսկի հետ կապված գործոններն են՝ դեկոմպենսացված ցիռոզը, CrCl <50 մլ/րոպե, տարեցները, մարմնի զանգվածի ինդեքսը (BMI) <18.5 կգ/մ<sup>2</sup> (կամ մարմնի քաշը <50 կգ), վատ հսկվող հիպերտոնիկ հիվանդությունը, պրոտեինուրիան, անվերահսկելի շաքարային դիաբետը, ակտիվ գլոմերուլոնեֆրիտը, նեֆրոթոքսիկ դեղերի միաժամանակ օգտագործումը կամ պրոտեազի ինհիբիտորները (PI) ՄԻԱՎ-ով վարակի բուժման և պարենխիմատոզ օրգանների փոխապատվաստման համար:

**Աղյուսակ 7.4. Ցուցումներ ETV կամ TAF ընտրության համեմատ TDF-ի\* (EASL 2017)**

<b>Տարիք</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt;60 տ</li> </ul>
<b>Ոսկրերի հիվանդություններ</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Քրոնիկ ստերոիդների օգտագործում կամ այլ դեղերի, որոնք վատթարացնում են ոսկրային խտությունը</li> <li>• Կոտրվածքի պատմություն</li> <li>• Օստեոպորոզ</li> </ul>
<b>Երիկամների</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• eGFR &lt;60 մլ/րոպե/1.73 մ<sup>2</sup></li> </ul>

<b>փոփոխություն **</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ալբումինուրիա &gt;30 մգ/24 h կամ չափավոր պրոտեինուրիա</b></li> <li>• <b>Ցածր ֆոսֆատ (&lt;2.5 մգ/դլ)</b></li> <li>• <b>Հեմոդիալիզ</b></li> </ul>
------------------------	---

\* TAF-ը պետք է գերադասելի լինի ETV-ից նախորդում ՆԱ-ով բուժված պացիենտների մոտ:

\*\* ETV- ի դոզան անհրաժեշտ է ճշգրտել, եթե eGFR <50 մլ/րոպե:

TAF-ի դոզայի ճշգրտումը չի պահանջվում մեծահասակների կամ դեռահասների շրջանում (առնվազն 12 տարեկան և առնվազն 35 կգ մարմնի քաշի դեպքում), եթե կրեատինինի կլիրենսը (CrCl) <sup>3</sup> 15 մլ/րոպե, կամ <15 մլ/րոպե հեմոդիալիզ ստացող պացիենտների մոտ:

**Երիկամային ֆունկցիայի մշտադիտարկումը** ՆԱ-ի բուժման ընթացքում մշտադիտարկումը կարող է ներառել. պրոտեինուրիայի և գլյուկոզուրիայի որոշումը (եթե պացիենտը չունի շաքարային դիաբետ կամ արյան գլյուկոզայի մակարդակը լավ է վերահսկվում), շիճուկում կրեատինինի, eGFR-ի, ֆոսֆատի որոշում, սպիտակուց/կրեատինին հարաբերակցության որոշում մեզում; ինչպես նաև աճի ցուցանիշներ TDF ստացող երեխաների մոտ: Նորմալ երիկամների ֆունկցիա ունեցող անձանց մոտ ցուցանիշների մշտադիտարկման նվազագույն փաթեթը կարող է ներառել. տարեկան մեզի և կրեատինինի eGFR-ով որոշումը: Բուժման ընթացքում անհրաժեշտ է հաշվի առնել TDF-ի դեղաչափերի ընդմիջումների կարգավորելու հնարավորությունը կամ ընդհատվող թերապիա օգտագործումը (տես աղյուսակ 7.5) և իրականացնել երիկամային ֆունկցիայի մանրակրկիտ մշտադիտարկում, եթե eGFR <50 մլ/րոպե կամ երիկամային ֆունկցիան վատթարանում է այլ պատճառների բացակայության պարագայում:

### **Աղյուսակ 7.5. Երիկամային անբավարարություն ունեցող մեծահասակների համար առաջարկվող դեղաչափեր (ԱՀԿ 2015)**

<b>Դեղամիջոց</b>	<b>առաջարկվող դոզայի կրճատում կամ դոզավորման ընդմիջումներով փոփոխություն</b>			
	<b>eGFR մլ /րոպե</b>			
	≥50	30–49	10–29	<10, <b>հեմոդիալիզ</b>
<b>TDF (տենոֆովիր)</b>	Մեկ 300 մգ դեղահաբ ամեն 24 ժամվա ընթացքում (7,5 գդալ փոշի յուրաքանչյուր 24 ժամվա ընթացքում)	Մեկ 300 մգ դեղահաբ ամեն 48 ժամվա ընթացքում (կամ 160 մգ [3 գդալ] փոշի յուրաքանչյուր 24 ժամվա ընթացքում)	Մեկ 300 մգ դեղահաբ ամեն 72–96 ժամվա ընթացքում (կամ 60 մգ [1,5 գդալ] փոշի յուրաքանչյուր 24 ժամվա ընթացքում)	Յուրաքանչյուր 7 օրը մեկ 300 մգ դեղահաբ կամ ամեն անգամ 12-ժամյա դիալիզից հետո (կամ 20 մգ [0,5 գդալ] փոշի յուրաքանչյուր անգամ 12-ժամյա դիալիզից հետո)
<b>ETV (էնտեկավիր)</b>	0,5 մգ օրը մեկ անգամ	0,25 մգ օրական մեկ անգամ, կամ 0,5 մգ յուրաքան-	0,15 մգ օրական մեկ անգամ, կամ 0,5 մգ յուրաքան-	0,05 մգ օրական մեկ անգամ, կամ 0,5 մգ յուրաքանչյուր 7 օրվա

		չյուր 48 ժամվա ընթացքում	չյուր 72 ժամվա ընթացքում	ընթացքում
<b>ETV (էնտեկավիր լյարդի դեկոմպենսացված հիվանդությամբ մեծահասակներ)</b>	1.0 մգ օրը մեկ անգամ	0,5 մգ օրական մեկ անգամ, կամ 1.0 մգ, յուրաքանչյուր 48 ժամվա ընթացքում	0,3 մգ օրական մեկ անգամ, կամ 1.0 մգ յուրաքանչյուր 72 ժամվա ընթացքում	0,1 մգ օրական մեկ անգամ, կամ 1.0 մգ յուրաքանչյուր 7 օրվա ընթացքում

## 8. Բուժման անհաջողությունը

Դեղակայունությամբ օժտված մուտանտների սելեկցիան հանդիսանում է ՆԱ-ով երկարատև բուժման հիմնական խնդիրը: HBV-ն բնութագրվում է ռեպլիկացիայի բարձր մակարդակով, որն ուղեկցվում է օրական  $10^{10-12}$  մուտացիաների առաջացմամբ:

Այն պայմաններում, երբ HBV ԴՆԹ-ի որոշումը հասանելի է, հակավիրուսային թերապիայի սկզբնական ձախողումը կարող է սահմանվել որպես անզորություն հակավիրուսային դեղերով HBV ԴՆԹ-ի մակարդակի իջեցմանը  $\geq 1 \times \log_{10}$  ՄՄ/մլ 3 ամիս անց ընթացքում: Բուժման երկրորդական ձախողումը կարող է սահմանվել որպես HBV ԴՆԹ-ի մակարդակի բարձրացում  $\geq 1 \times \log_{10}$  ՄՄ/մլ, առավելագույն անկման մակարդակից հաշվելով, այն անձանց համար, որոնց մոտ հակավիրուսային թերապիան սկզբնական ժամանակ եղել է արդյունավետ (չհճուկում HBV ԴՆԹ-ի մակարդակի իջեցում  $\geq 1 \times \log_{10}$  ՄՄ/մլ-ով):

Բոլոր այն անձինք, որոնց մոտ հաստատվել կամ կասկածվում են հակավիրուսային դեղերի – *լամիվուդինի, էնտեկավիրի, ադեֆովիրի կամ տելբիվուդինի* նկատմամբ ռեզիստենտության զարգացում (այսինքն նախորդ բուժման պատմություն կամ առաջնային բուժմանը չպատասխանելու պարագայում), խորհուրդ է տրվում անցնել տենոֆովիրի: (Խիստ առաջարկություն, անորակ ապացույցներ)

Օգտագործելով TDF, ինչի նկատմամբ չկա խաչաձև կայունություն, կարելի է խուսափել հետագա կոմպենսատոր մուտացիաների սելեկցիայից և դեղակայունության զարգացումից կայուն HBV մուտանտների ռեզերվուարի ձևավորման միջոցով: Կլինիկական և մոլեկուլային ուսումնասիրությունները ցույց են տալիս, որ լամիվուդինի նկատմամբ կայունությունը (մուտացիաներ L180M + M204V/I) որոշում է խաչաձև կայունություն TBV-ի և ETV-ի նկատմամբ, բայց ոչ TDF-ի:

Ռեզիստենտության օրինակ	Առաջարկվող են փրկարարական ռազմավարություններ
LAM ռեզիստենտության	Անցնել TDF կամ TAF
TBV ռեզիստենտության	Անցնել TDF կամ TAF
ETV ռեզիստենտության	Անցնել TDF կամ TAF
TDF կամ TAF ռեզիստենտության **	Եթե LAM-չի ստացել՝ անցնել ETV Եթե LAM-կայուն է՝ ավելացնել ETV*
Բազմադեղակայունություն	Անցնել ETV + TDF կամ TAF համատեղության

\* Այս համակցությունների երկարատև անվտանգությունն անհայտ է:  
 \*\* Առայժմ կլինիկորեն չի դիտվել: պետք է կատարել գենոտիպավորում և ֆենոտիպավորում փորձագիտական լաբորատորիայում՝ խաչաձև դիմադրության պրոցեսը որոշելու համար:

## 9. Մշտադիտարկում

### Դեռևս թերապիա չստացող պացիենտների մշտադիտարկման սկզբունքներն ըստ EASL-ի

- HBeAg-դրական քրոնիկ HBV վարակված պացիենտները, որոնք <30 տարեկանից, պետք է հետազոտվեն առնվազն յուրաքանչյուր 3-6 ամիսը մեկ (ապացույցների մակարդակ II-2, առաջարկության 1-ին աստիճան):
- Այն պացիենտները, ովքեր ունեն HBeAg-բացասական քրոնիկ HBV վարակ և HBV ԴՆԹ-ի մակարդակը շիճուկում <2,000 ՄՄ/մլ, պետք է հետազոտվեն յուրաքանչյուր 6-12 ամիս (ապացույցների մակարդակ II-2, առաջարկության 1-ին աստիճան):
- Այն պացիենտները, ովքեր ունեն HBeAg-բացասական քրոնիկ HBV վարակ և HBV ԴՆԹ-ի մակարդակ շիճուկում  $\geq$  2,000 ՄՄ/մլ, պետք է հետազոտվեն յուրաքանչյուր 3 ամիսը մեկ անգամ առաջին տարվա ընթացքում և դրանից հետո յուրաքանչյուր 6 ամիսը մեկ (ապացույցների մակարդակ III, առաջարկության փոփոխություն 1):

### 9.1. Հիվանդության հարաճուն ընթացքի և բուժմանը պատասխանելու մշտադիտարկումը քրոնիկ հեպատիտ B-ով տառապող անձանց մոտ բուժումից առաջ, ընթացքում և հետո

Ըստ ԱՀԿ-ի առաջարկվում է առնվազն տարին մեկ անգամ վերահսկել հետևյալ ցուցանիշները.

- ԱՆՏ, ԱՍՏ, APRI, HBsAg, HBeAg և HBV ԴՆԹ-ի մակարդակները (եթե HBV ԴՆԹ որոշումը հասանելի է);
- Ֆիռոզի առկայության գնահատում ոչ ինվազիվ թեստերի կիրառմամբ ցիռոզի նախնական բացակայության պայմաններում (APRI կամ FibroScan ինդեքս);



- Եթե պացիենտը բուժում է ստանում, բուժման նկատմամբ հակվածություն (բուժման կարգի պահպանումը, adherence) պետք է պարբերաբար ստուգվի յուրաքանչյուր այցի ընթացքում: (Խիստ առաջարկություն, միջին որակի ապացույց) ավելի հաճախակի դիտանցում

Ըստ ԱՀԿ-ի ավելի հաճախակի մշտադիտարկում

- այն անձանց մոտ, ովքեր **դեռ չեն համապատասխանում հակավիրուսային թերապիա նշանակելու չափանիշներին**, ավելի հաճախ հիվանդության առաջընթացի մշտադիտարկում կարող է իրականացվել, եթե դիտվում է՝ պարբերաբար ոչ նորմալ ԱԼՏ-ի մակարդակներ կամ HBV ԴՆԹ մակարդակի տատանումներ 2000-20000 ՄՄ/մլ և ՄԻԱՎ-ով վարակված անհատների մոտ: (Պայմանական առաջարկություն, ապացույցների ցածր որակ);
- **Բուժում ստացող անձինք կամ բուժումը դադարեցնելուց հետո**. Բուժում ստանալիս ավելի հաճախակի մշտադիտարկումը (առաջին տարվա ընթացքում առնվազն 3 ամիսը մեկ) ցուցված է հիվանդության ավելի ծանր փուլով տառապող անձանց (ցիրոզ); թերապիայի առաջին տարվա ընթացքում՝ բուժման պատասխանը և հակվածություն (բուժման կարգի պահպանման) գնահատելու նպատակով, եթե կասկածի տակ է դնում հակվածություն; ՄԻԱՎ-ով վարակվածություն ունեցող մարդկանց մոտ; բուժումը դադարեցնելուց հետո: (Պայմանական առաջարկություն, ապացույցների շատ ցածր որակ)

## 9.2. Մշտադիտարկում հեպատոցելուլյար կարցինոմայի (ՀՑԿ) հայտնաբերման նպատակով

Լոնգիտուդինալ ուսումնասիրությունների տվյալներից նշվում է, որ ՀՑԿ-ի համար ամենակարևոր ռիսկի գործոններն են (կապված են ռիսկի մոտավորապես 4 անգամ բարձրացման հետ)՝ ցիռոզը, HBeAg-ի դրական ստատուսը և ընտանեկան պատմության մեջ ՀՑԿ-ն: Պացիենտների մեծամասնությունը (80-90%), ՀՑԿ-ի ախտորոշման ժամակ արդեն ունեցել է ցիռոզ, հետևաբար, առաջարկությունների մշակման խումբն առաջարկում է դիտել ցիռոզով պացիենտներին, ինչպես նաև ՀՑԿ-ի ընտանեկան պատմություն ունեցող անձանց, որպես սկրինինգի ամենակարևոր բարձր ռիսկային թիրախային խմբեր:

Կանոնավոր (յուրաքանչյուր 6 ամիսը մեկ) հետազոտություններ **որովայնի օրգանների ուլտրա-ձայնային հետազոտության** և **ալֆա-ֆետոպրոտեինների (AFP)** օգտագործմամբ, ՀՑԿ-ի հայտնաբերելու համար խորհուրդ է տրվում.

- ցիռոզ ունեցող անձինք անկախ տարիքից կամ այլ ռիսկի գործոններից (Խիստ առաջարկություն, անորակ ապացույցներ);
- ընտանեկան պատմության մեջ ՀՅԿ ունեցող անձինք (ուժեղ առաջարկություն, ապացույցների ցածր որակ);
- 40 տարեկանից բարձր անձինք (կախված տարածաշրջանում ՀՅԿ-ի տարածվածությունից, կարող է օգտագործվել ավելի ցածր տարիքային շեմ), առանց ցիռոզի կլինիկական նշանների (հիմնվելով APRI ինդեքս  $\leq 2$ -ի հիման վրա) և HBV ԴՆԹ  $>2000$  ՄՄ/մլ մակարդակով (Պայմանական առաջարկություն, ապացույցների ցածր որակ):

ՀՅԿ-ի առկայության դեպքում կանխատեսումը որոշվում է ուռուցքների չափի և քանակի, ինչպես նաև լյարդի նախնական ֆունկցիոնալ վիճակի հիման վրա և բարելավվում է, եթե հնարավոր է սկսել բուժումը հիվանդության վաղ փուլում, երբ ուռուցքի չափը փոքր է: Հետևաբար, անհրաժեշտ է դինամիկ դիտարկումը՝ ՀՅԿ-ն հայտնաբերելու համար վաղ փուլում (ուռուցքի չափը  $<3$  սմ տրամագծով) և մեծացնելու հաջող բուժման հնարավորությունները: Լյարդի փոխպատվաստման կամ ռեզեկցիայի հասանելիությունը շարունակում է սահմանափակ մնալ նույնիսկ բարձր եկամուտ ունեցող երկրներում: Հետևաբար, որպեսզի ցածր եկամուտով երկրներում վերահսկողության ծրագրերն արդյունավետ լինեն, անհրաժեշտ է նման փոքր ուռուցքների բուժման որոշակի մեթոդների ներդրում: Սրանք կարող են լինել էթանոլի ներարկումներ կամ ռադիոհաճախական աբլյացիա: Ընթացիկ մոնիտորինգի մեթոդները ներառում են ուլտրաձայնային և (կամ) AFP մակարդակի որոշում:

## 10. Հատուկ խմբերի պացիենտների բուժում

### 10.1 Համավարակներ

#### 10.1.1 ՄԻԱՎ-համավարակ

##### Խորհուրդներ

- HBV համավարակով բոլոր ՄԻԱՎ դրական պացիենտները պետք է սկսեն հակառետրովիրուսային (ՀՌՎ) թերապիան՝ անկախ CD4 բջիջների քանակից: (Ապացույցների որակ II-2, Խորհուրդների աստիճան 1)

- HIV-HBV համավարակով պացիենտները պետք է ստանան TDF-ի կամ TAF-ի վրա հիմնված ՀՌՎ բուժում: ( Ապացույցների որակ 1 TDF-ի համար և II-1 TAF-ի համար, Խորհուրդների աստիճան 1)

ՄԻԱՎ վարակով պացիենտների վարման Եվրոպական և Ամերիկյան ուղեցույցերը խորհուրդ են տալիս նշանակել ՀՌՎ բուժում CD4 բջիջների քանակից անկախ ֆիբրոզի խորացման, ցիռոզի և ՀՑԿ-ի զարգացման ռիսկի պատճառով:

HIV-HBV համավարակով բոլոր պացիենտները պետք է ստանան ՀՌՎ բուժում TDF-ի կամ TAF-ի ներառմամբ, որոնք ունեն հակավիրուսային ակտիվություն HIV-ի և HBV-ի նկատմամբ: TDF կամ TAF պարունակող ՀՌՎ շարունակական բուժումը դադարեցնելուց պետք է խուսափել, քանի որ բարձր է ծանր լյարդային անբավարարության և դեկոմպենսացիայի զարգացման ռիսկը HBV ռեակտիվացիայից հետո: Դեղային տոքսիկությունը (երիկամ, ոսկրային ամրություն, լյարդ) պետք է հսկողության տակ պահել ՀՌՎ բուժման ընթացքում: Ներկայումս սահմանափակ են տվյալները TAF ստացող HIV-HBV համավարակով պացիենտների վերաբերյալ: HIV-ի և HBV ԴՆԹ կայուն ճնշմամբ HIV-HBV համավարակով 72 պացիենտների մոտ TDF-ի և TAF-ի ներառմամբ հակառետրովիրուսային բուժման ազդեցության տակ HIV և HBV-ի սուպրեսիան պահպանվում է պացիենտների ավելի քան 90%-ի մոտ՝ կծիկային ֆիլտրման և ոսկրի խտության ցուցանիշների բարելավմամբ: Լյարդի ցիռոզով և ցածր CD4 բջիջներով անձանց նկատմամբ պահանջվում է մանրակրկիտ հսկողություն ՀՌՎ բուժումը սկսելուց հետո առաջիկա ամիսների ընթացքում, որպեսզի ուշադրությունից չվրիպի իմունային վերականգնման համախտանիշը և հաջորդող լյարդային դեկոմպենսացիան, լյարդային ֆերմենտների ակտիվացման հետևանքով: Քանի որ TDF-ով և TAF-ով, հնարավոր է նաև ETV-ով մոնոթերապիան, կարող են առաջացնել HIV կայունության մուտացիաներ, HBsAg դրական բոլոր պացիենտները պետք է հետազոտվեն ՄԻԱՎ-ի նկատմամբ, նախքան այս դեղերով HBV վարակի նկատմամբ բուժում սկսելը:

### 10.1.2 HDV-համավարակ

#### Խորհուրդներ

- Լյարդի կոմպենսացված ախտահարմամբ HDV-HBV համավարակով պացիենտների համար ՊԷԳ-ԻՖՆ $\alpha$ -ով առնվազն 48 շաբաթ տևողությամբ շարունակական բուժումը ընտրության միջոց է: (Ապացույցների որակ I, Խորհուրդների աստիճան 1)
- HBV ԴՆԹ շարունակվող ռեպլիկացիայով HDV-HBV համավարակով պացիենտների համար պետք է նկատի ունենալ ՆԱ թերապիան: (Ապացույցների որակ II-2, Խորհուրդների աստիճան 1)

• ՊԷԳ-ԻՖՆԼԵՐ բուժումը կարող է շարունակվել մինչև 48 շաբաթ՝ անկախ բուժման պատասխանից, լավ տանելիության պայմաններում: (Ապացույցների որակ II-2, Խորհուրդների աստիճան 2)

Ներկայումս ՊԷԳ-ԻՆՖԵՐ-ն միակ հասանելի դեղն է որոշակի հակավիրուսային ազդեցությամբ քրոնիկ HDV-վարակի դեմ: Ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ ՊԷԳ-ԻՖՆԵՐ-ով բուժման վիրուսաբանական պատասխանը կազմում է մոտ 17-47%: Բուժման ավարտից հետո 24 շաբաթ անց HDV RNA բացասական պատասխանը շատ ցածր է (մոտ 25%): Բուժմանը պատասխանաձևերի մոտավորապես 50% մոտ բուժումը դադարեցնելուց 24 շաբաթ հետո դիտվում է ուշ ախտադարձ, ինչը մարտահրավեր է ներկայացնում կայուն վիրուսաբանական պատասխանի գաղափարին HBV-HDV համավարակի դեպքում: Այստեղից էլ խորհուրդ է տրվում HDV ՌՆԹ-ի երկարաժամկետ մոնիթորինգ բոլոր այն պացիենտների մոտ, քանի դեռ նրանց արյան շիճուկում հայտնաբերվում է HBsAg: ՊԷԳ-ԻՖՆԵՐ-ով բուժվող պացիենտների մոտ երկարատև հսկողության ընթացքում HBsAg-ի անհետացումը կարող է հանդիսանալ HDV վարակի բուժման նշան:

Մի շարք հետազոտությունների ընթացքում փորձ է կատարվել երկարացնել բուժման տևողությունը վերջինիս արդյունավետությունը բարձրացնելու նպատակով: Սակայն քրոնիկ HDV վարակվածների մոտ այս մոտեցման արդյունավետությունը ստույգ հաստատող տվյալներ չկան: Նույնիսկ 96 շաբաթ ՊԷԳ-ԻՖՆԵՐ՝ առանձին, կամ TDF-ի հետ զուգակցված բուժման ընթացքում դրական արդյունք գրանցած պացիենտների 36-39%-ի մոտ, բուժման ավարտից 24 շաբաթվա ընթացքում դիտվել է ախտադարձ (ռելափս):

ՊԷԳ-ԻՖՆԵՐ -ով բուժման արդյունավետության երկարաժամկետ կանխատեսման համար որոշակի կարևորություն ունեն HDV ՌՆԹ-ի և HBsAg-ի մակարդակի դինամիկան 12-րդ ու 24-րդ շաբաթներում: Սակայն այս շրջանում ՊԷԳ-ԻՖՆԵՐ թերապիայի դադարեցումը չի խրախուսվում, եթե պացիենտը այն լավ է տանում, քանի որ այդ մարկերների բացասական ցուցանիշները այդքան էլ ստույգ չեն և կարող է դիտվել ուշացած պատասխան բուժման հանդեպ: Ավելին՝ երկարաժամկետ հետազոտությունները ցույց են տվել, որ ԻՖՆԵՐ-ի վրա հիմնված թերապիան կարող է դիտվել որպես հիվանդության հետագա զարգացման հնարավորության նվազեցման հետ ասոցացվող ինքնուրույն, անկախ գործոն:

Ո՛չ ՆԱ-ն, ո՛չ ռիբավիրինը էական ազդեցություն չեն ունեցել HDV ՌՆԹ-ի մակարդակի վրա HDV վարակվածների մոտ: Չնայած նրան, որ այս համավարակում HDV-ն հաճախ հանդիսանում է դոմինանտ վիրուս, հիվանդության բնական ընթացքում դիտվում են զգալի տատանումներ HDV, HBV, կամ երկուսի միաժամանակ ակտիվության մեջ, ներառյալ դրանց դոմինանտության փոփոխությունը: ՆԱ թերապիան խորհուրդ է տրվում նշանակել այն պացիենտներին, որոնց մոտ HBV ԴՆԹ-ի մակարդակը կայուն բարձր է 2000 ՄՄ/մլ-ից կամ ցածրի զգալի ախտահարման դեպքում մնացորդային HBV-ի ռեպլիկացիայի կանխման

նպատակով: Այն պացիենտներին, որոնց մոտ դիտվում է լյարդի ֆունկցիայի դեկոմպենսացված վիճակ, ցուցված չէ ՊԷԳ-ԻՖՆձա թերապիան և նրանք պետք է գնահատվեն որպես հետագա լյարդի փոխպատվաստման թեկնածուներ: Դեկոմպենսացված վիճակում գտնվող պացիենտներին ցուցված է ՆԱ թերապիան այն դեպքում, երբ HBV ԴՆԹ -ն հայտնաբերելի է:

#### **HDV վարակի բուժման ապագա մեթոդներ**

Ներկայումս, HBV և HDV համավարակված պացիենտները պարտադիր պետք է բուժվեն ՊԷԳ-ԻՖՆձա-ով: Այս բուժումների հաջողության տոկոսը բավականին ցածր է: Կլինիկական փորձարկումներում մի քանի թեկնածուներ գնահատվում են հիմնականում ՊԷԳ-ԻՖՆձա-ով և ՆԱ-ով, ներառյալ՝ HBV/HDV ներթափանցման ինհիբիտորները (Myrcludex-B), դեղեր, որոնք ընկճում են HBsAg-ի ազատումը (նուկլեինաթթուների պոլիմերներ), և HDV հակաձնի ուժեղ ինհիբիտորներ: Այս նոր կլինիկական փորձարկումներին մասնակցելը կարող է դիտարկվել կամ ՊԷԳ-ԻՖՆձա-ով անհաջող բուժումից փրկություն, կամ ստացիոնար պացիենտների բուժմանը հասնելու հաջողության բարձրացում:

### **10.1.3 HCV-համավարակ**

#### **Խորհուրդներ**

- HCV-ի բուժումը ուղղակի ազդեցության հակավիրուսային (ՈւԱՀԴ) դեղերով կարող է նպաստել HBV-ի ռեակտիվացմանը: HBV-ի բուժման ստանդարտ չափանիշներին համապատասխանող պացիենտները պետք է ստանան նաև ՆԱ բուժում (Ապացույցների որակ II, Խորհուրդների աստիճան 1):
- ՈւԱՀԴ թերապիա ստացող HBsAg-դրական պացիենտների բուժման մեջ պետք է նաև նկատի առնվի զուգահեռ ՆԱ-ով կանխարգելումը, մինչև 12 շաբաթ ՈւԱՀԴ-ից հետո, և նրանք պետք է գտնվեն խիստ հսկողության տակ (Ապացույցների որակ II-2, Խորհուրդների աստիճան 2):
- ՈւԱՀԴ թերապիա ստացող HBsAg-բացասական, հակա-HBc դրական պացիենտները պետք է գտնվեն հսկողության տակ և ԱԼՏ-ի ակտիվության բարձրացման դեպքում ստուգվեն HBV-ի ռեակտիվացիայի նկատմամբ (Ապացույցների որակ II, Խորհուրդների աստիճան 1):

Քրոնիկ HBV վարակվածների մոտ HCV համավարակը խթանում է լյարդի ախտահարման զարգացումը և բարձրացնում է ՀՅԿ-ի զարգացման հավանականությունը: Հետևաբար, բոլոր քրոնիկ HBV վարակակիրները պետք է ենթարկվեն ստուգման HCV-ի և այլ արյունային վարակների նկատմամբ:

ՈւԱՀԴ թերապիայի հայտնաբերման շնորհիվ, հակավիրուսային թերապիայի օգտագործումը HCV-ի նկատմամբ արագորեն ընդլայնվում է: HBV-HCV համավարակով պացիենտների մոտ կայուն վիրուսաբանական պատասխանը HCV-ի նկատմամբ համարժեք է միայն HCV մոնոկարակով պացիենտների պատասխանին: Գոյություն ունի HBV-ի ռեակտիվացիայի պոտենցիալ վտանգ ՈւԱՀԴ թերապիայի ընթացքում կամ HCV-ի վերացումից հետո: Կարևոր է նշել, որ HBV-HCV համավարակով և հիվանդության ուշ շրջանում գտնվող պացիենտները պետք է ստանան արդյունավետ ՆԱ թերապիա: Ի պատասխան մի շարք հաղորդված դեպքերի FDA նախագգուշացրել է HCV-ի դեմ ՈւԱՀԴ բուժում ստացող պացիենտների մոտ HBV-ի հնարավոր ռեակտիվացման մասին: Նրանց կողմից նշվել են HBV-ի ռեակտիվացման 24 դեպք HBV-HCV համավարակով 2013 թ. նոյեմբերից 2016 թ. հուլիսը ընկած 31 ամսվա ժամանակահատվածում ՈւԱՀԴ բուժում ստացած պացիենտների մոտ: Նոր տվյալները նույնպես հաստատում են ՈւԱՀԴ թերապիայի հետ կապված HBV-ի ռեակտիվացման ռիսկը: Ըստ մեկ հրատարակման տվյալների, HBV կրող (HBsAg-բացասական, հակա-HBc դրական) և ՈւԱՀԴ թերապիա անցնող 103 պացիենտներից ոչ մեկի մոտ ռեակտիվացում չի գրանցվել: Սակայն, մեկ այլ հրատարակման մեջ, HBsAg-դրական 10 պացիենտներից 3-ը ունեցել են զգալի ռեակտիվացման նշաններ, երկու էական կլինիկական դրսևորման դեպքով:

ՈւԱՀԴ թերապիա ստացած 327-ից, 124 հակա-HBc դրական պացիենտների մոտ հետազայում չի դիտվել կլինիկական կամ վիրուսաբանական որևիցե դրսևորում:

## **10.2 Արտալյարդային դրսևորումներ**

### **Խորհուրդներ**

- HBV-ի ռեակտիվացիայի փուլում և արտալյարդային դրսևորումներով պացիենտները պետք է ստանան ՆԱ-ով հակավիրուսային բուժում: (Ապացույցների որակ II-2, Խորհուրդների աստիճան 1)
- ՊէԳ-ԻՖՆ $\alpha$ -ն չպետք է նշանակվի իմունամիջնորդված արտալյարդային դրսևորումներով պացիենտներին: (Ապացույցների որակ III, Խորհուրդների աստիճան 1)

HBV-ի հետ կապված արտալյարդային դրսևորումները ներառում են՝ վասկուլիտ, մաշկային դրսևորումներ (պուրպուրա), հանգուցային պոլիարտերիտ, արթրալգիաներ, ծայրամասային նեյրոպաթիա և գլոմերուլոնեֆրիտ: Այս պացիենտների մոտ կարող են հայտնաբերվել խառը կրիոգլոբուլինեմիաներ, դրական ռևմատոիդ գործոն կամ բորբոքային մարկերներ (կոմպլիմենտի գործոն C3/C4, C-ռեակտիվ սպիտակուց, էՆԱ): HBsAg-դրական, արտալյարդային դրսևորումներով և HBV-ի ակտիվ ռեակտիվացիայով պացիենտները կարող

են պատասխանել հակավիրուսային թերապիային: PegIFN $\alpha$ -ն կարող է ուժեղացնել իմուն միջնորդված արտալյարդային դրսևորումները և այդ պատճառով չպետք է նշանակվի այն HBV պացիենտներին, որոնք ունեն իմունիտետի հետ կապված արտալյարդային դրսևորումներ: Չնայած այս պայմաններում հակավիրուսային թերապիայի հետ կապված հսկվող ուսումնասիրությունները սակավաթիվ են, հաղորդվում է, որ ՆԱ-ի օգտագործումը անվտանգ է և արդյունավետ: Հատուկ դեպքերում ՆԱ թերապիայի հետ կապակցված պլազմաֆերեզի, կորտիկոստերոիդների և այլ իմունոսուպրեսիվ դեղերի օգտագործումը սկզբնական շրջանում կարող է օգտակար լինել:

### **10.3 Սուր Բ հեպատիտ**

#### **Խորհուրդներ**

- Սուր HBV հեպատիտով ավելի քան 95% մեծահասակ պացիենտների մոտ հատուկ բուժում չի պահանջվում, քանի որ նրանք հակված են սպոնտան առողջացման (Ապացույցների որակ II-2, խորհուրդների ուժ 1):
- Միայն ծանր, սուր Բ հեպատիտով բնորոշվող կոագուլոպաթիայով կամ ձգձգվող ընթացքով պացիենտներին է առաջարկվում ՆԱ բուժում և լյարդի փոխպատվաստում (Ապացույցների որակ II-2, խորհուրդների ուժ 1):

Սուր Բ հեպատիտով պացիենտների մոտ, գերնպատակ է հանդիսանում սուր կամ ենթասուր լյարդային անբավարարության կանխումը: Քրոնիկ հեպատիտի զարգացման ռիսկը կրճատելն ու պացիենտի կյանքի որակի լավացումը հանդիսանում է բուժման հիմնական նպատակը: Ինչպես նկարագրված է հիվանդության բնական ընթացքի փուլերում, մեծահասակների 95%-ի մոտ կլինիկական և վիրուսաբանական տեսանկյունից սուր Բ հեպատիտը կարող է բուժվել ներառյալ սերոկոնվերսիան հակա-HBs-ի առաջացմամբ, առանց հակավիրուսային թերապիայի: Պոտենցիալ կյանքի համար վտանգավոր հիվանդության դրսևորում է հանդիսանում ծանր կամ ֆուլմինանտ սուր Բ հեպատիտը: Սուր ծանր Բ հեպատիտին բնորոշ է կոագուլոպաթիաները (ուսումնասիրությունների մեծ մասը ցույց են տալիս միջազգային նորմալացված հարաբերությունը [INR] >1.5), կամ բուժման երկարատև կուրսերը (հիմնական ախտանշաններից է դեղնուկը >4 շաբաթից ավել տևողությամբ), կամ լյարդային անբավարարության կլինիկական նշանները:

Առանց պատահականորեն վերահսկվող փորձարկումների, կոհորտային որոշ հետազոտություններ ցույց են տվել, որ վաղ հակավիրուսային թերապիան բարձրակարգ ՆԱ-ի հետ համատեղ կարող է կանխել լյարդային սուր անբավարարության զարգացումն ու հետագայում լյարդի փոխպատվաստումը կամ մահացությունը:

Այնուամենայնիվ, այս արդյունավետությունը չի դիտվում, եթե հակավիրուսային թերապիան սկսվում է սուր ծանր հեպատիտի ընթացքում, սուր լյարդային անբավարարությամբ և մշտապես մանիֆեստող էնցեֆալոպաթիայով պացիենտների մոտ: Հոնկոնգում անցկացված միակենտրոն ռետրոսպեկտիվ հետազոտությունների տվյալները հաստատել են ավելի շատ մահացության դեպքեր քրոնիկ Բ հեպատիտի սրացմամբ պացիենտների մոտ (ոչ առաջնային Բ հեպատիտի առկայությամբ վարակ): TDF, ETV կամ LAM-ը հնարավոր է անվտանգ օգտագործել սուր ծանր Բ հեպատիտի ժամանակ: Սկզբունքորեն, TAF-ը նույնպես պետք է արդյունավետ լինի այս պարագայում, բայց հաստատող տվյալներ առայժմ չկան: TAF-ի և գլյուկոկորտիկոիդների կիռառումը սուր Բ հեպատիտի ժամանակ ապացուցված են դեռ հին հետազոտություններով, սակայն այս ուսումնասիրությունները շատ դեպքերում չեն ներառում ընթացիկ հակավիրուսային դեղեր: ՆԱ-ով հիվանդության վաղ բուժումը չի մեծացնում քրոնիզացման ռիսկը: Ըստ էության բազմակենտրոն կոհորտային հետազոտության բազմակի տվյալներ ցույց են տվել, որ քրոնիզացման մակարդակը նույնիսկ իջնում է, եթե ՆԱ բուժումը սկսվել է Բ հեպատիտի Ա գենոտիպով վարակված անձանց մոտ սուր վարակի դրսևորման 8 շաբաթվա ընթացքում:

## **11.4 Երեխաներ**

### **Խորհուրդներ**

- Երեխաների մոտ հիվանդության ընթացքը ընդհանուր առմամբ մեղմ է, և երեխաների մեծ մասը չի համապատասխանում բուժման ցուցումների ստանդարտին, բուժումը պետք է նշանակվի զգուշությամբ (Ապացույցների խորհուրդ II-3, խորհուրդների ուժ 1):
- Երեխաները կամ դեռահասները բուժման չափանիշներին համապատասխանության դեպքում կարող են բուժվել հետևյալ դեղերով ETV, TDF, TAF և PegIFNa (Ապացույցների խորհուրդ II-2, խորհուրդների ուժ 2):

Երեխաների մոտ քրոնիկ HBV վարակը մեծ մասամբ անախտանիշ է ընթանում, սակայն կյանքի ընթացքում նշանակալի կլինիկական բարդությունների առաջացման ռիսկը բացառված չէ: ԱԿՀ-ի կողմից ամբողջ աշխարհում HBV-ի գլոբալ պատվաստումների շնորհիվ, երեխաների մոտ վարակումների թիվը բավականին նվազել է: Քրոնիկ HBV վարակի փուլերն ու բուժման ցուցումներն, անշուշտ, առկա են նաև մանկաբուժական պրակտիկայում, սակայն մեծահասակների նկատմամբ կիրառվող ռազմավարությունները կարող են այստեղ անօգուտ լինել: Բուժման ցուցումները մանրակրկիտ պետք է ուսումնասիրվեն, հաշվի առնելով այլ համակցված հիվանդությունների առկայությունը, ինչպիսիք են օրինակ լյարդի ոչ ալկոհոլային ճարպային հիվանդությունները: Ընդհանուր առմամբ, պահպանողական մոտեցումը արդարացված է: EASL-ESPHAGN-ի



համապատասխան ակնարկով IFNa, LAM, ADV, ETV և TDF- ի անվտանգությունն ու արդյունավետությունը գնահատվել են երեխաների մոտ: HBeAg-դրական և բացասական ՔԲՀ-ով 12-18 տարեկան դեռահասների խմբի հետազոտության մեջ, 72 շաբաթ անց հաստատվել է TDF-ով բուժման, պլացեբոյի համեմատությամբ, վիրուսաբանական պատասխանների ավելի բարձր ցուցանիշներ (HBV ԴՆԹ<400 ՄՄ/մլ: 89% 0%-ի դիմաց,  $p<0.001$ ) և ԱԼՏ-ի նորմալացում (74% 31%-ի դիմաց,  $p<0.001$ ), ինչպես նաև HBeAg-ի ցածր անհետացման հավանականություն: TDF-ով հետազոտությունները հաստատեցին, որ այն անվտանգ է, և ոչ մի պացիենտի մոտ չի առաջացրել կայունություն: Դեռահասների շրջանում ETV-ով մեկ այլ հետազոտությամբ հաստատվեց, որ HBeAg-ի սերոկոնվերսիայի տեմպերի ոչ մի բարելավում չի նկատվում նորմալ ԱԼՏ-ի դեպքում ( $< 30$  ՄՄ/Լ): ETV- ն ուսումնասիրվել է նաև 2-12 տարեկան տարիքային խմբի երեխաների մոտ:

## 11.5 Հղիներ

### Խորհուրդներ

- HBsAg-ի սկրինինգը հղիության առաջին եռամսյակում պարտադիր ցուցված է (Ապացույցների որակ 1, խորհուրդների ուժ 1):
- Մանկածին տարիքի կանանց մոտ, ովքեր չունեն ֆիբրոզ և պլանավորում են հղիանալ մոտ ապագայում, խելամիտ կլինի հետաձգել թերապիան մինչև երեխայի ծնունդը (Ապացույցների որակ II-2, խորհուրդների ուժ 2):
- TDF թերապիան խորհուրդ է տրվում ՔԲՀ ունեցող կանանց, որոնց մոտ զարգացել է խորացած ֆիբրոզ կամ ցիռոզ (Ապացույցների որակ II-2, խորհուրդների ուժ 1):
- Հղի կանայք, ովքեր արդեն իսկ ՆԱ թերապիա են ստանում, պետք է շարունակեն TDF, իսկ ETV կամ այլ ՆԱ դեպքում պետք է անցնեն TDF-ի (Ապացույցների որակ II-2, խորհուրդների ուժ 1):
- Բարձր քանակի (HBV ԴՆԹ 200 000 ՄՄ/մլ) կամ HBsAg-ի ( $4 \log_{10}$  ՄՄ/մլ) ունեցող բոլոր հղի կանանց TDF-ով հակավիրուսային թերապիան պետք է սկսվի 24-28 շաբաթականից մինչև ծննդաբերելուց հետո 12 շաբաթ անց ընկած ժամանակահատվածում (Ապացույցների որակ II-2, խորհուրդների ուժ 1)
- TDF-ով բուժում կամ կանխարգելում ստացող HBsAg-դրական կանանց հակացուցված չէ կրծքով կերակրելը (Ապացույցների որակ III, խորհուրդների որակ 1):

Մանկածին տարիքի կանանց հետ մինչև HBV թերապիան խորհուրդ է տրվում քննարկել ընտանիքի պլանավորման հարցը: Նախքան հղիանալը ապագա մայրը պետք է տեղեկացված լինի HBV-ի բուժման դեղերի անվտանգության մասին:

ՊԷԳ-ԻՖՆա-ն հակացուցված է հղիության ժամանակ: Չկան հղի կանանց համար LAM, ADV և ETV-ի վերաբերյալ համարժեք և լավ վերահսկվող հետազոտություններ: Հետազոտությունները իրականացվել են TDF և TBV օգտագործող կենդանիների և մարդկանց վրա, և ապացուցվել է որ վերջիններս չեն թողնում բացասական ազդեցություն պտղի վրա: HBV-ն դրական հղի կանանց մոտ այս երկու պրեպարատներից նախընտրելի է TDF-ն, քանի որ ունի լավագույն ռեզիստենտության պրոֆիլ և առավել անվտանգ է:

Մանկածին հասակի կանանց, ովքեր չունեն զարգացած ֆիբրոզ և պլանավորում են հղիություն, խորհուրդ է տրվում թերապիան հետաձգել մինչ երեխայի ծնունդը: Այդ նույն տարիքի կանանց, ովքեր պլանավորում են հետագա հղիություն և որոնց մոտ արդեն առկա է ֆիբրոզ կամ ցիռոզ, ՊԷԳ-ԻՖՆա թերապիան կարող է նշանակվել միայն հատուկ սահմանափակ տևողության դեպքում: Հարկ է նշել, որ ՊԷԳ-ԻՖՆա թերապիայի ժամանակ էֆֆեկտիվ հակաբեղմնավորիչ միջոցների կիրառումը արդյունավետ է: Եթե ՊԷԳ-ԻՖՆա թերապիան հնարավոր չէ կիրառել, կամ ձախողվել է, ապա TDF-ով բուժումը պետք է սկսվի և պահպանվի նույնիսկ հետագա հղիության դեպքում:

Եթե HBV թերապիայի ժամանակ կինը անսպասելի հղիացել է, ապա բուժման ցուցումները պետք է վերանայվեն: Նույն բուժման ցուցումները վերաբերվում են այն հղի կանանց, ովքեր առաջնային հետազոտության ժամանակ պարզել են, որ ունեն ԲԲՀ: Ֆիբրոզով կամ ցիռոզով պացիենտները միանշանակ պետք է շարունակեն իրենց բուժումը TDF-ով:

HBV-ի պերինատալ փոխանցման կանխարգելումը, որը մեծամասամբ տեղի է ունենում հենց ծննդաբերության ժամանակ և հանդիսանում է ԲԲՀ-ով զարգացման հիմնական պատճառ, կախված է HBIG-ի և պատվաստանոցի կոմբինացված ներարկումից, ինչը պետք է կատարվի ծննդաբերության 12 ժամվա ընթացքում: Այս պրակտիկան կրճատում է պերինատալ փոխանցումը >90%-ից մինչև <10%: HBIG-ի և պատվաստման ձախողում լինում է հիմնականում այն դեպքերում, երբ HBeAg-դրական կանանց մոտ կա վիրուսի բարձր քանակ (HBV ԴՆԹ >200 000 ՄՄ/մլ) կամ HBsAg-ի մակարդակը 4-4.5 log<sub>10</sub> ՄՄ/մլ է: Կանխարգելիչ ՆԱ-ը կարող է լինել օգտակար այն կանանց մոտ, ովքեր չունեն HBeAg, սակայն ունեն վիրեմիայի բարձր մակարդակ և միաժամանակ նորմալ ԱԼՏ-ի ցուցանիշ: Այս մայրերը պետք է տեղեկացված լինեն, որ վիրեմիայի մակարդակի իջեցման համար ՆԱ-ի օգտագործումը բարձրացնում է HBIG-ի և պատվաստման էֆֆեկտիվությունը: Տվյալ պարագայում LAM, TBV կամ TDF-ի պրոֆիլակտիկան օգտագործվում է հղիության վերջին եռամսյակում: Ինչպես արդեն նշվել էր վերևում, ամենանախընտրելին TDF-ն է: Հետազոտությունները ցույց են տվել, որ HBsAg կրող և TDF բուժում անցնող կանանց մոտ (HBV ԴՆԹ >200 000 ՄՄ/մլ) վիրուսի փոխանցումը երեխային հետծննդյան 28-րդ շաբաթում կազմում է 0%, համեմատած պլացեբո խմբի հետ, որոնց մոտ կազմել է 7%: Եթե ՆԱ թերապիան կրում է կանխարգելիչ բնույթ, ապա վիրուսի պերինատալ փոխանցման կանխարգելման համար թերապիայի հստակ տևողությունը որոշված չէ (կասեցնել

թերապիան ծննդաբերության ժամանակ, թե ծննդաբերությունից 3 ամիս հետո): Ծննդաբերության ժամանակ թերապիայի կասեցման հիմնական առավելությունն այն է, որ վերջինս կապ չունի կրծքով կերակրման հետ: Բացի այդ, TDF-ն բարելավել է մայրական ULS-ի բարձրացումը, որը կարող է առաջանալ հղիության ընթացքում կամ ծննդաբերությունից անմիջապես հետո, չբուժված մայրերի մոտ:

ՆԱ թերապիայի անվտանգությունը լակտացիայի շրջանում առայժմ պարզ չէ: HBsAg-ը կարող է հայտնաբերվել մայրական կաթում, սակայն HBsAg կրող մայրերին հակացուցված չէ կրծքով կերակրումը: TDF-ի որոշակի կոնցենտրացիա հայտնաբերվել է այն կանանց մայրական կաթում, ովքեր բուժվել են TDF-ով, սակայն վերջինիս պերորալ ճանապարհով կենսահասանելիությունը սահմանափակ է, ուստի երեխաներին հասնում է վերջինիս բավականին քիչ կոնցենտրացիա:

## **11.6 Դիալիզով կամ երիկամի փոխպատվաստումով պացիենտներ**

### **Խորհուրդներ**

- Դիալիզի կամ երիկամի փոխպատվաստման ենթակա բոլոր պացիենտները պետք է հետազոտվեն HBV մարկերների նկատմամբ: (Ապացույցների որակ II-2, Խորհուրդների աստիճան 1)
- Բուժում պահանջող HBsAg-դրական դիալիզի պացիենտները պետք է ստանան ETV կամ TAF: (Ապացույցների որակ II-2, Խորհուրդների աստիճան 1)
- Բոլոր HBsAg-դրական երիկամի փոխպատվաստման ենթարկվողները պետք է, որպես պրոֆիլակտիկա կամ բուժում ստանան ETV կամ TAF: (Ապացույցների որակ II-2, Խորհուրդների աստիճան 1)
- HBsAg-բացասական, հակա-HBc դրական անձինք պետք է գտնվեն հսկողության տակ HBV-ի վերաբերյալ երիկամի փոխպատվաստումից հետո: (Ապացույցների որակ III, Խորհուրդների աստիճան 1)

HBV-ն դեռևս մեծ տարածում ունի դիալիզի և երիկամի փոխպատվաստումով պացիենտների մոտ և կարող է հանգեցնել զգալի հիվանդացության և մահացության: Դիալիզի կամ երիկամային փոխպատվաստման ենթակա բոլոր պացիենտները պետք է հետազոտվեն HBV մարկերների նկատմամբ: Չնայած պատվաստանյութի հանդեպ թույլ պատասխանի, HBV շճաբացասական պացիենտները պետք է պատվաստվեն, գերադասելի է ուժեղացված վակցինայով:

Բոլոր HBsAg-դրական պացիենտները պետք է ուղղորդվեն մասնագետի մոտ՝ նրանց վիճակի գնահատման և HBV վարակի փուլի որոշման նպատակով:

Դիալիզ ստացող պացիենտներ: Քրոնիկ HBV վարակով պացիենտները, որոնք չունեն ՔԲՀ պետք է գտնվեն հսկողության տակ, քանի որ չկան համոզիչ ապացույցներ նրանց բարձր

հիվանդացության և մահացության վտանգի վերաբերյալ: Ի տարբերություն վերոնշյալին, բոլոր HBeAg-դրական կամ -բացասական ՔՔՀ-ով պացիենտները պետք է ստանան ՆԱ, որպես նախընտրելի բուժման ռազմավարություն, անկախ փոխպատվաստման ծրագրից: Նախկինում ՆԱ չստացած պացիենտներին խորհուրդ է տրվում ETV-ի կիրառումը: TAF-ն կարելի է կիրառել և՛ նախկինում ՆԱ չստացած և՛ ՆԱ ստացած/ռեզիստենտ պացիենտների մոտ, սակայն այս ուղղությամբ ուսումնասիրությունները դեռևս շարունակվում են: ՆԱ-ի չափաբաժինը պետք է կարգավորվի ելնելով eGFR ցուցանիշներից՝ <50 մլ/րոպե eGFR ունեցող պացիենտների մոտ (ըստ դեղերի ուղեցույցի), բացառությամբ TAF-ի, որը չի պահանջում չափաբաժնի կարգավորում, եթե eGFR >15 մլ/րոպե: Որոշ պացիենտների համար կարելի է օգտագործել նաև ՊԷԳ-ԻՖՆա: Բուժման էֆեկտիվության գնահատման նպատակով ԱԼՏ-ի ակտիվության ցուցանիշը պետք է օգտագործվի զգուշորեն, քանի որ դիալիզը կարող է իջեցնել այդ մարկերի ցուցանիշը:

HBeAg-բացասական, հակա-HBc դրական պացիենտները չեն պահանջում բուժում կամ կանխարգելում, սակայն նրանք պետք է ենթարկվեն մշտադիտարկման HBV մարկերների վերաբերյալ:

Երիկամի փոխպատվաստմամբ պացիենտներ: Բոլոր HBeAg-դրական պացիենտները պետք է ստանան հակա-HBV կանխարգելում կամ բուժում ՆԱ-ի օգտագործմամբ: Նախկինում ՆԱ չստացած պացիենտների համար ETV-ն հանդիսանում է ընտրության միջոց: Երիկամների համար անվտանգ չլինելու պատճառով պետք հնարավորինս խուսափել TDF-ի օգտագործումից, բացառությամբ այն դեպքի, երբ պացիենտը ՆԱ-ռեզիստենտ է և TAF-ը հասնելի չէ: TAF-ը կարող է հանդիսանալ լավ բուժման տարբերակ և՛ ՆԱ չստացած և՛ ռեզիստենտ պացիենտների համար, սակայն դրա արդյունավետությունը և անվտանգությունը այս պայմաններում դեռևս պարզաբանված չէ: Չնայած նախկինում որոշ հետազոտություններում օգտագործվել է LAM, այս դեղամիջոցի օգտագործումը խորհուրդ չի տրվում, դրա հանդեպ ռեզիստենտության առաջացման բարձր վտանգի պատճառով: ՆԱ կանխարգելումը և բուժումը պետք է լինի երկարատև: Ապացուցված է, որ երկարատև ՆԱ թերապիան նվազեցնում է լյարդային բարդությունների զարգացման հավանականությունն ու իջեցնում է մահացության տոկոսը: ՊԷԳ-ԻՖՆա-ն հակացուցված է փոխպատվաստման անհաջող ելքի վտանգի պատճառով:

ՆԱ-ով բուժման ընթացքում երիկամային ֆունկցիան պետք է զգուշորեն հսկվի: Երիկամային ֆունկցիայի անսպասելի վատթարացումը ՆԱ թերապիայի ընթացքում կարող է բուժման փոփոխության կամ դոզայի ադապտացման անհրաժեշտություն առաջացնել: Երիկամային փոխպատվաստման ենթարկված պացիենտների մոտ զարկերակային ճնշման բարձրացումը և շաքարային դիաբետը անհրաժեշտ է պահել հսկողության տակ:

Երիկամային փոխպատվաստման ենթարկված HBeAg-բացասական, հակա-HBc դրական պացիենտները չեն պահանջում բուժում կամ պրոֆիլակտիկա: Խորհուրդ է տրվում HBeAg-ի

մոնիթորինգը, քանի որ որոշ դեպքերում հնարավոր է HBsAg-ի սերոկոնվերսիա, ինչը պահանջում է ETV-ով կամ TAF-ով անհապաղ բուժման սկիզբ, անկախ ԱԼՏ-ի ակտիվության աստիճանից:

## 10.7 Առողջապահության ոլորտի աշխատողներ

### խորհուրդներ

- HBV վարակը չպետք է որակագրկի վիրաբուժության, ստոմատոլոգիայի կամ բժշկության այլ ոլորտների բուժաշխատողներին (Ապացույցների որակ III, խորհուրդների ուժ 1):
- Առողջապահության աշխատողները, որոնց շիճուկում HBV ԴՆԹ >2000 ՄՄ/մլ, փոխանցման ռիսկը նվազեցնելու համար պետք է անցնեն համապատասխան բուժում (Ապացույցների որակ II-2, խորհուրդների ուժ 2):

Հիվանդությունների վերահսկման կենտրոնի (CDC) առաջարկությունների համաձայն, միայն HBV վարակը չպետք է որակագրկի վարակվածներին՝ վիրաբուժության, ստոմատոլոգիայի, բժշկության կամ առողջության հարակից ոլորտների պրակտիկայից կամ հետազոտություններից: Այնուամենայնիվ վիրաբուժական, մանկաբարձական և ստոմատոլոգիական միջամտությունների ընթացքում մաշկային վնասվածքներ ունեցող առողջապահության ոլորտի աշխատակիցները կարող են փոխանցել իրենց պացիենտներին HBV-ի վիրուսը: Այսպիսով, բուժաշխատողներին կարող է պահանջվել հակավիրուսային թերապիա, նույնիսկ եթե նրանք չունեն բուժման հստակ ցուցումներ, որպեսզի տարբեր բժշկական ընթացակարգերի ժամանակ նվազեցնեն հեպատիտի՝ պացիենտներին փոխանցելու ռիսկը: Քաղաքականությունը HBsAg-դրական բուժաշխատողների համար յուրաքանչյուր երկրում տարբեր է: Չկան հասանելի այնպիսի կլինիկական փորձարկումներ, որոնք ցույց կտան հակավիրուսային թերապիայի արդյունավետությունը վարակը կրող բուժաշխատողների վարակի փոխանցման կանխարգելման համար, սակայն մինչ օրս չի գրանցվել վարակի փոխանցման դեպք, երբ բուժաշխատողի արյան շիճուկում վիրուսի քանակությունը կազմում է HBV ԴՆԹ < 2000 ՄՄ/մլ:

Այսպիսով, առողջապահության ոլորտի բուժաշխատողները՝ վիրաբույժները, գինեկոլոգները, ստոմատոլոգները, ուժքեր HBsAg-դրական են, HBV ԴՆԹ >2000 ՄՄ/մլ, կարող են ստանալ ՆԱ բուժում (ETV, TDF, TAF), ինչի շնորհիվ վիրուսի ԴՆԹ-ի քանակը հնարավոր է իջեցնել <2000 ՄՄ/մլ:

Բժշկական գործընթացների հետ շատ հաճախ առնչվող և հակավիրուսային թերապիա չստացող բուժաշխատողներին խորհուրդ է տրվում ամեն հետազոտության ժամանակ կատարել HBV-ի կրկնակի ստուգում: Երկարաժամկետ անվտանգության,

արդյունավետության, բարդությունների և տնտեսական հետևանքների մարտավարությունը դեռևս հստակեցված չէ:

## **10.8. Իմունոսուպրեսիվ թերապիա և քիմիոթերապիա ստացող պացիենտներ**

### **Խորհուրդներ**

- Իմունոսուպրեսիվ թերապիա և քիմիոթերապիա ստանալու ենթակա բոլոր թեկնածուները նախքան բուժումը սկսելը պետք է ստուգվեն HBV-ի մարկերների վերաբերյալ: (Ապացույցների որակ I, Խորհուրդների աստիճան 1)
- Բոլոր HBsAg-դրական պացիենտները պետք է ստանան ETV, TDF կամ TAF, որպես բուժում կամ կանխարգելում: (Ապացույցների որակ II-2, Խորհուրդների աստիճան 1)
- HBsAg-բացասական, հակա-HBc դրական անձինք պետք է ստանան հակա-HBV կանխարգելում, եթե առկա է HBV-ի ռեակտիվացման վտանգ: (Ապացույցների որակ II-2, Խորհուրդների աստիճան 1)

HBsAg-դրական և HBsAg-բացասական, հակա-HBc դրական, իմունոսուպրեսիվ թերապիա՝ ներառյալ փորձարկված ու նոր մշակվող իմունոմոդուլյատորներ, և քիմիոթերապիա ստացող պացիենտների մոտ կարող է բարձր լինել HBV-ի ռեակտիվացման վտանգը, հատկապես եթե օգտագործվում է ռիտուքսիմաբ՝ առանձին, կամ ստերոիդների հետ: HBV-ի ռեակտիվացման վտանգը կարելի է դասակարգել որպես՝ բարձր (>10%), միջին (1-10%) կամ ցածր (<1%)։ Հետևաբար բոլոր իմունոսուպրեսիվ թերապիա և քիմիոթերապիա ստանալու թեկնածուները նախքան բուժման սկիզբը պետք է հետազոտվեն HBsAg, հակա-HBs և հակա-HBc մարկերների նկատմամբ:

Խորհուրդ է տրվում HBV շճաբացասական պացիենտների պատվաստումը: Իմունովարկաբեկված պացիենտների մոտ հակա-HBs պատասխան ստանալու համար կարող է անհրաժեշտ լինել օգտագործել մեծ քանակությամբ կամ ավելի ուժեղացված պատվաստանյութ:

**HBsAg-դրական պացիենտներ:** Իմունոսուպրեսիվ թերապիայի և քիմիոթերապիայի HBsAg-դրական բոլոր թեկնածուները անհապաղ պետք է ուղղորդվեն մասնագետի մոտ՝ պացիենտի վիճակի գնահատման և HBV վարակի փուլի որոշման նպատակով: Բոլոր այսպիսի պացիենտներին ցուցված է ՆԱ թերապիա որպես բուժում կամ կանխարգելում:

Ինչպես իմունավարկաբեկված պացիենտները, ՔԲՀ-ով անձինք նույնպես պետք է ստանան ETV, TDF կամ TAF: ՆԱ թերապիայի մոնիթորինգի և դադարեցման կանոնները նույնն են, ինչ նորմալ իմունիտետով պացիենտների մոտ:

Ի տարբերություն վերոնշյալին՝ քրոնիկ HBV վարակով, սակայն առանց քրոնիկ հեպատիտի պացիենտների վարումը մնում է ոչ միանշանակ: LAM-ի պրոֆիլակտիկ նշանակումը

իջեցնում է HBV-ի ռեակտիվացման ռիսկը և դրա հետ կապված հիվանդացությունը և մահացությունը, սակայն ցածր վիրեմիայով (HBV ԴՆԹ <2,000 ՄՄ/մլ) քրոնիկ HBV պացիենտների 10%-ի մոտ առկա է HBV-ի ռեակտիվացման մնացորդային վտանգ, և ավելի հաճախ՝ ավելի բարձր վիրեմիա ունեցող պացիենտների մոտ: Քանի որ վերջին ուսումնասիրությունները ցույց են տվել ETV-ի կամ TDF-ի արդյունավետությունը նման պացիենտների մոտ, խորհուրդ է տրվում այս պարագայում անցկացնել ETV-ով, TDF-ով, TAF-ով կանխարգելում: Կանխարգելումը պետք է շարունակվի իմունոսուպրեսիվ թերապիայի ավարտից հետո առնվազն 12 ամիս (18 ամիս՝ ռիտուքսիմաբի օգտագործման դեպքում) և դադարեցվի միայն հիվանդության ռեմիսիայի շրջանում: Լյարդի ֆունկցիոնալ փորձերը և HBV ԴՆԹ պետք է ստուգվեն կանխարգելման ընթացքում ամեն 3-ից 6 ամիսը մեկ, և նվազագույնը 12 ամսվա ընթացքում ՆԱ-ի դադարեցումից հետո, քանի որ HBV-ռեակտիվացման հավանականությունը բարձր է հենց այդ ժամանակահատվածում:

HBsAg-բացասական, հակա-HBc դրական պացիենտներ: Այս խմբում HBV-ի ռեակտիվացման վտանգը զգալիորեն տատանվում է, կախված վիրուսաբանական ցուցանիշից, ուղեկցող հիվանդությունից և իմունոսուպրեսիվ թերապիայի տիպից ու տևողությունից: Այս անձինք կարող են հետազոտվել HBV ԴՆԹ-ի վերաբերյալ իմունոսուպրեսիվ թերապիայից առաջ: Վիրեմիայի դեպքում, նրանց բուժումը նույնն է, ինչ HBsAg-դրական պացիենտների մոտ:

Բարձր ռիսկի խմբում (>10%), ներառյալ հակա-HBc դրական անձանց, որոնք պետք է ստանան ռիտուքսիմաբով բուժում օնկոհեմատոլոգիական հիվանդությունների կամ ցողունային բջիջների փոխպատվաստման ֆոնի վրա, խորհուրդ է տրվում հակավիրուսային պրոֆիլակտիկան: Պրոֆիլակտիկան պետք է շարունակվի իմունոսուպրեսիվ թերապիայի դադարեցումից հետո նվազագույնը 18 ամիս, և պացիենտը պրոֆիլակտիկայի դադարեցումից հետո 12 ամսվա ընթացքում պետք է մնա հսկողության տակ: Այս դեպքում LAM-ի օգտագործումը մեծամասամբ անվտանգ է, սակայն գրանցված է մի քանի դեպք, երբ HBV-ն ունեցել է սրացում LAM-ի հանդեպ ռեզիստենտության պատճառով: ETV-ով, TDF-ով կամ TAF-ով պրոֆիլակտիկան կարելի է հաշվի առնել երկարատև ինտենսիվ իմունոսուպրեսիվ թերապիա ստացող HBsAg-բացասական, հակա-HBc դրական պացիենտների համար:

HBsAg-բացասական, հակա-HBc դրական անձանց՝ HBV-ի ռեակտիվացման միջին (<10%) կամ ցածր (<1%) ռիսկի պարագայում, հիմնականում խորհուրդ է տրվում անցկացնել նախնական թերապիա, պրոֆիլակտիկայի փոխարեն: Հակա-HBc դրական պացիենտների մոտ հիմնական վիրուսաբանական դրսևորումը HBsAg-ի հայտնաբերումն է (սերոկոնվերսիա), կապակցված հեպատիտի սրացման հետ, իսկ HBV ԴՆԹ-ի հայտնաբերումը հանգեցնում է սերոկոնվերսիայի և հեպատիտի միայն պացիենտների 50%-ի մոտ: Նախնական թերապիան հիմնված է HBsAg և/կամ HBV ԴՆԹ մոնիթորինգի 1-3

ամիսը մեկ իմունոսուպրեսիվ թերապիայի ընթացքում և դրա դադարեցումից հետո: HBV ԴՆԹ-ի կամ HBsAg սերոկոնվերսիայի հայտնաբերման դեպքում պետք է սկսել ETV-ով, TDF-ով կամ TAF-ով բուժումը: Քանի որ HBsAg սերոկոնվերսիան կարող է հանգեցնել ծանր՝ անգամ մահվան ելքով, սուր հեպատիտի, ՆԱ-ով բուժումը պետք է սկսվի անհապաղ՝ անկախ ԱԼՏ-ի ակտիվության ցուցանիշից: Որոշ յուրահատուկ կլինիկական պայմաններում, օրինակ՝ երկարատև իմունոսուպրեսիվ թերապիան, մոնիթորինգից խուսափումը, վիրուսային ռեակտիվացիայի չպարզաբանված վտանգը նոր բիոլոգիական պրեպարատների օգտագործման դեպքում, խորհուրդ է տրվում անցկացնել կանխարգելում նախնական թերապիայի փոխարեն:



**Նկար 3. Ալգորիթմ. HBV վարակի կառավարման (մենեջմենտի) վերաբերյալ (EASL 2017)**

