

Who? What? and What Next? Patient Identification and Evaluation in Chronic HBV

Кто? Что? Что дальше? Выявление и оценка пациента при хронической HBV-инфекции

Authors: Joseph K. Lim, MD [Faculty and Disclosures](#)

CME / ABIM MOC Released: 6/22/2018

Valid for credit through: 6/22/2019

Материал для непрерывного медицинского образования выпущен 22.06.2018 году и действителен до 22.02.2019 года

Educational Impact Challenge

The goal of this activity is to equip healthcare providers with the information and tools to implement the most appropriate care strategies for patients at risk for or with chronic HBV infection.

Before you begin this activity, please assess your clinical knowledge by completing this brief survey.

Answering these questions again after the activity will allow you to see what you learned and to compare your answers with those of your peers.

Question 1 of 4

You screen a patient for hepatitis B virus (HBV) infection. The serology results are as follows: hepatitis B surface antigen positive (HBsAg+), anti-hepatitis B surface antibody negative (anti-HBs-), anti-hepatitis B core antibody positive (anti-HBc+) with immunoglobulin G positive (IgG+) and immunoglobulin M negative (IgM-). An accurate interpretation of the patient's HBV status is:

Задачи обучающего материала

Целью материала является «вооружение» медицинских работников информацией и инструментами в виде соответствующих стратегических подходов для пациентов с риском по хронической или хронической HBV-инфекцией.

Прежде чем начать материал, пожалуйста оцените свои клинические знания, пройдя этот краткий опрос.

Ответив на эти вопросы в конце материала, вы узнаете то, чему вы научились, и сравните свои ответы с ответами коллег.

Вопрос 1 из 4

Вы проводите скрининг пациента на HBV-инфекцию. Результаты серологии следующие: поверхностный антиген гепатита В положителен (HBsAg+), антитела на поверхностный антиген гепатита В отрицательные (anti-HBs-), антитела к ядерному антигену гепатита В положительные (anti-HBc+), где иммуноглобулины G положительные (IgG+), а иммуноглобулины M отрицательные (IgM-). Выберите правильную интерпретацию HBV-статуса пациента из

- HBV susceptible
- Immune due to prior infection
- Recovering from an acute infection
- Chronic infection

Question 2 of 4

Additional laboratory test results available for the patient in question 1 are: hepatitis B e-antigen (HBeAg) positive, HBsAg level is high, alanine aminotransferase (ALT) level is normal, HBV DNA level is very high, and no significant findings on liver biopsy. Which of the following characterizes the patient's phase of HBV infection?

- Immune tolerant
- Immune active
- Inactive carrier
- Immune reactivation

Question 3 of 4

According to guidelines from the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), patients in which phase of chronic HBV infection should be treated?

- Immune tolerant
- Immune active
- Inactive carrier

следующих вариантов:

- Восприимчив к HBV
- Имеет иммунитет благодаря ранее перенесенной инфекции
- Выздоровливает после перенесенной острой инфекции
- Хроническая инфекция

Вопрос 2 из 4

Получены результаты дополнительных тестов у пациента, о котором шла речь в первом вопросе: e-антиген гепатита В (HBeAg) положителен, уровень HBsAg высокий, уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) нормальный, уровень ДНК-HBV очень высокий, и значимых изменений при биопсии печени не выявлено. Что из следующего характеризует фазу HBV-инфекции у пациента?

- Иммунная толерантность
- Иммунная активность
- Неактивное носительство
- Иммунная реактивация

Вопрос 3 из 4

Согласно руководствам Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD), пациентов в какой фазе хронической HBV-инфекции следует лечить?

- В фазе иммунной толерантности
- В фазе иммунной активности
- В фазе неактивного носительства

Question 4 of 4

How confident are you in your ability to interpret results of screening tests for HBV infection? (Select ranking from 1 [Not confident] to 5 [Very confident])

- 1 - Not confident
- 2
- 3
- 4
- 5 - Very confident

Thank you for answering these questions. They will be repeated at the end of the activity so you can see what you've learned from the activity. We are not providing feedback on these initial questions to avoid influencing your answer choices on the questions presented at the end of the activity.

Introduction

Chronic hepatitis B virus (HBV) infection represents a major source of morbidity and mortality, both globally and in the United States.

An estimated 257 million individuals are living with chronic hepatitis B (CHB) worldwide, resulting in 884,000 deaths per year.^[1]

Despite the availability of HBV vaccines, the prevalence of CHB remains high in certain parts of the world, especially Africa and the Western Pacific region (Figure 1). In the United States alone, there are more than 2 million people with CHB, with nearly 22,000 newly reported cases in 2015^[2] and approximately 14,000 CHB-attributable deaths each year.^[3]

Вопрос 4 из 4

В какой степени вы уверены в своей способности интерпретировать результаты скрининговых тестов на HBV-инфекцию? (Выберите степень от 1 [Неуверен] до 5 [Очень уверен])

- 1 - Неуверен
- 2
- 3
- 4
- 5 — Очень уверен

Спасибо за то, что вы ответили на эти вопросы. Они будут повторяться в конце материала и вы увидите то, чему вы научились. Мы не даем ответы на эти начальные вопросы, чтобы вы могли делать выбор самостоятельно по завершению материала.

Введение

Хронический гепатит В-вирус-инфекция (HBV) является одним из основных источников для заболеваемости и смертности во всем мире и в Соединенных Штатах.

По оценкам во всем мире 257 миллионов лиц живут с хроническим гепатитом В и это приводит к 884000 смертям ежегодно.^[1]

Несмотря на наличие HBV-вакцин, распространенность хронического гепатита В остается высокой в определенных регионах мира, в особенности в Африке и районах Западной части Тихого океана (Изображение 1). Только в Соединенных Штатах имеется более, чем 2 миллионов людей с хроническим гепатитом В, где, к примеру, в 2015 году^[2] было зарегистрировано 22000 новых случаев,

Liver-related complications of CHB are on the rise.^[5]

Up to 40% of CHB cases will progress to cirrhosis, liver failure, and hepatocellular carcinoma (HCC), leading to death in 25% of infected individuals.^[6]

Mortality associated with liver cancer has increased more than any other cancer in the United States.^[6]

In addition, the population of patients with CHB in the United States is aging, with the median age ranging from 51 years in those with commercial insurance to 73 years in those on Medicare.^[7]

The prevalence of nonliver comorbidities (hypertension, hyperlipidemia, diabetes, renal impairment) has increased as much as 4-fold.^[7]

Renal impairment and chronic kidney disease in particular, are on the rise.^[8]

Earlier estimates of the direct and indirect healthcare costs associated with CHB in the United States are staggering, having surpassed \$1 billion annually.^[9]

Epidemiology

Approximately 45% of the world population live in areas with a high CHB prevalence ($\geq 8\%$ of the population) and 43% live in areas with intermediate CHB prevalence (2% to $< 8\%$ of the population).^[10]

Africa and the Western Pacific region, where prevalence generally exceeds 8%, together account for more than two-thirds of CHB cases.^[11]

Africa, coinfection with human immunodeficiency virus (HIV) is seen in

Осложнения связанные с печенью при хроническом гепатите В растут.^[5]

До 40% случаев HBV-инфекции прогрессируют в цирроз, печеночную недостаточность и гепатоцеллюлярную арциному (ГЦК), приводя к смерти у 25% инфицированных лиц.^[6]

Смертность ассоциированная с раком печени выросла в большей степени, чем другие раковые заболевания в Соединенных Штатах.^[6]

К тому же, популяция пациентов с хроническим гепатитом В в Соединенных Штатах «стареет» со средним возрастом по данным медицинской коммерческой страховки в 51 лет, а по данным страховки «Medicare» в 73 лет.^[7]

Частота непеченочных коморбидов (гипертензия, гиперлипидемия, диабет, почечная недостаточность) выросла в 4 раза.^[7]

В особенности растут почечная недостаточность и хронические почечные заболевания.^[8]

Примерные подсчеты прямых и непрямых затрат здравоохранения, связанные с хроническим гепатитом В в Соединенных Штатах ошеломляют, превышая 1 миллиарда долларов ежегодно.^[9]

Эпидемиология

Приблизительно 45% населения мира живет в регионах с высокой распространенностью хронического гепатита В ($\geq 8\%$ населения), а 43% живут в районах со средней распространенностью хронического гепатита В (от 2% до $< 8\%$ населения).

Африка и район к западу от Тихого океана являются теми регионами, где распространенность превышает 8% и эти регионы вместе занимают двух третей всех случаев хронического гепатита В.^[11]

В Африке коинфекция с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)

more than 25% of CHB cases, especially in western and southern countries.^[6]

The Asia-Pacific region experiences high rates of HCC as a result of CHB.^[6]

Even in areas of low endemicity, such as North America and Western Europe, immigration trends play a significant role in disease prevalence and burden.

Despite universal infant vaccination protocols, the prevalence of new cases of HBV infection in the United States has remained steady due to immigration from countries where HBV is endemic.^[6]

Ninety-five percent of cases of newly diagnosed CHB in the United States occur in foreign-born individuals, particularly among Asian-American and Pacific Islander (API) populations.^[11]

Half of all HBV-infected individuals are from the API population, despite making up only 5% of the overall United States population.^[11]

HCC is the third leading cause of cancer death among these groups.^[9]

Transmission and Communicability

HBV is a highly infectious DNA virus, transmitted through percutaneous, mucosal, or nonintact skin exposure to infectious blood or body fluids.^[4]

наблюдается у 25% от всех случаев хронического гепатита В, в частности в странах, находящихся в западной и южной частях материка.^[6]

В Азиатско-Тихоокеанском регионе наблюдается высокая распространенность гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) из-за хронического гепатита В.^[6]

Даже в регионах с низкой эндемичностью, таких как Северная Америка и Западная Европа, иммиграционные тенденции играют значительную роль в распространенности и бремени инфекции.

Несмотря на универсальные протоколы вакцинации младенцев, распространенность новых случаев HBV-инфекции в Соединенных Штатах остается неизменной из-за иммиграции из стран, эндемичных по HBV-инфекции.^[6]

Девяносто пять процентов случаев впервые диагностированного хронического гепатита В в Соединенных Штатах происходит за счет лиц, рожденных за границей, в особенности у американцев азиатского происхождения и у американцев из Тихоокеанских островов.^[11]

Половина всех HBV-инфицированных лиц в Соединенных Штатах родились в Тихоокеанских островах, несмотря на то, что они составляют всего 5% населения Соединенных Штатов.^[11]

ГЦК (гепатоцеллюлярная карцинома) является третьей лидирующей причиной смертности от раковых заболеваний у этой группы.^[9]

Передача инфекции и способность к передаче

HBV — это ДНК вирус с высокой инфекционностью (заразностью), который, передается через кожу, слизистые оболочки или при контакте неповрежденной кожи с инфицированной кровью или жидкостями тела.^[4]

The virus is concentrated most highly in the blood but can also be detected in saliva, seminal and vaginal secretions, tears, bile, cerebrospinal fluid, pleural fluid, peritoneal fluid, pericardial fluid, and amniotic fluid.^[4]

Moreover, HBV infection is largely asymptomatic. Transmission can occur in the months before, during, or after the onset of symptoms in an infected individual, and at any time viral antigens are detectable in the blood.^[10]

In US adults, transmission is most frequently associated with injection drug use and sexual contact.^[4]

Sexual transmission can occur through contact with blood, seminal or vaginal secretions, or other body fluids.

The highest risk groups are unvaccinated men who have sex with men (MSM) and individuals with multiple sex partners.^[12]

Occupational, nosocomial, and accidental exposures can occur through trace amounts of blood or body fluids, even in the absence of visible fluids.^[12]

HBV can remain infectious on environmental surfaces for at least 7 days.^[10]

Thus, transmission can occur in healthcare settings when thorough infection control procedures are lacking.

Horizontal transmission between individuals in close proximity, such as within families or child-to-child, is also a concern.^[12]

Наиболее высокие концентрации вируса имеются в крови, но вирус также можно выявлять в слюне, семенных и вагинальных выделениях, слезной жидкости, желчи, спинномозговой жидкости, плевральной, перитонеальной, перикардальной и амниотических жидкостях.^[4]

Кроме того, HBV-инфекция протекает в большей части бессимптомно. Передача вируса может произойти за месяцы до, во время или после появления симптомов у инфицированных лиц, и в любом из этих временных промежутков можно обнаруживать антигены вируса в крови.^[10]

У взрослых в Соединенных Штатах, передача чаще всего ассоциируется с инъекционными наркотиками или сексуальными контактами.^[4]

Сексуальная передача происходит через контакт с кровью, семенными или вагинальными выделениями, или другими жидкостями тела.

Лицами, находящимися в наиболее высоком риске, являются невакцинированные мужчины, имеющие секс с мужчинами или лица с несколькими сексуальными партнерами.^[12]

Профессиональные, нозокомиальные и случайные экспозиции могут произойти при следовых количествах крови или жидкостей тела, даже при отсутствии видимых биологических жидкостей.^[12]

HBV остается инфекционным на поверхности предметов внешней среды по меньшей мере в течение 7 дней.^[10]

Таким образом, передача инфекции может произойти в медицинских учреждениях, где отсутствуют тщательные процедуры инфекционного контроля.

Горизонтальная передача инфекции между людьми в непосредственной близости, такая как между членами семьи или от ребенка к ребенку, также вызывает беспокойство.^[12]

Blood and body fluids can transmit HBV even in minute amounts.^[12]

HBV is found in low quantities in fluids such as urine, feces, vomitus, nasopharyngeal discharge, and breastmilk.^[4]

However, breastfeeding is not contraindicated for HBV-infected mothers.^[4]

Perinatal transmission remains the most important cause of CHB in countries where the virus is endemic.^[12]

HBV is easily transmitted from mother to infant during or shortly after birth, especially if the mother is acutely infected during the second or third trimesters.^[12]

Seropositive mothers have a 70% to 90% chance of transmitting HBV to their infants in the absence of post-exposure prophylaxis.^[10]

With proper passive and active immunoprophylaxis (hepatitis B immunoglobulin [HBIG] and vaccine series), transmission rates can be reduced to <5%, except in mothers with high HBV DNA levels; antiviral therapy during third trimester has been shown to be safe and effective in reducing transmission rate to the <1% level.^[13-15]

Infants infected in the first 6 months of life have a 90% risk of progression to CHB.^[12]

Perinatal transmission serves as an important disease reservoir in many areas, particularly China and Southeast Asia, where the lifetime risk of HBV infection is >60% and rates of chronic liver disease and HCC are very high.^[10]

Кровь и жидкости тела могут передавать HBV даже в мельчайших количествах.^[12]

HBV обнаруживается в небольших количествах в таких жидкостях, как моча, фекалии, рвотные массы, назофарингеальные выделения и грудное молоко.^[4]

Однако, грудное вскармливание не противопоказано HBV-инфицированным матерям.^[4]

Перинатальная передача остаются наиболее важной причиной хронического гепатита В в странах с высокой эндемичностью вируса.^[12]

HBV легко передается от матери к младенцу во время или сразу после родов, в особенности у матерей, которые остро инфицировались во втором или третьем триместре.^[12]

Сeropозитивные матеря имеют шанс передать HBV своим младенцам в 70-90% при отсутствии постэкспозиционной профилактики.^[10]

При правильной пассивной и активной иммунопрофилактике (гепатит-В-иммуноглобулин и серия вакцин), частота передачи может уменьшаться до <5%, за исключением матерей с высокими уровнями ДНК-HBV; показано, что противовирусная терапия в третьем триместре уменьшает безопасно и эффективно частоту передачи до <1%.^[13-15]

Младенцы, которые получили инфекцию в первые 6 месяцев жизни, имеют 90% риск по развитию хронического гепатита В.^[12]

Перинатальная передача считается важным резервуаром инфекции во многих регионах, в особенности в Китае и Юго-Восточной Азии, где риск получения HBV-инфекции на протяжении всей жизни человека составляет >60%, а частота хронических заболеваний печени и гепатоцеллюлярной карциномы очень высока.^[10]

Groups At Risk for HBV Infection

Following are groups at highest risk of HBV infection: MSM who are coinfecting with HIV; other HIV-positive persons; persons born in regions where the hepatitis B surface antigen (HBsAg) prevalence is $\geq 2\%$; persons who share needles and/or have sexual contact with HBsAg-positive persons; and persons with end-stage renal disease, including predialysis, hemodialysis, peritoneal dialysis, and home dialysis patients. [\[3\]](#)

Because chronically infected individuals serve as a reservoir for new HBV infections, identification is a key aspect of an effective elimination strategy. [\[16\]](#)

Detailed screening guidelines have been published by many organizations, including Centers for Disease Control and Prevention (CDC), American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), and the US Preventive Services Task Force (USPSTF).

Although some variation exists among guidelines, there is consensus that individuals at increased risk for HBV infection should be routinely screened (Table 1). [\[4,17,18\]](#)

Specific populations have an increased prevalence of CHB well above the overall population. [\[3\]](#)

The HBV Continuum of Care

The HBV continuum of care spans many services from prevention to post-

Группы риска по HBV-инфекции

К группе с высочайшим риском по HBV-инфекции относятся: мужчины, имеющие секс с мужчинами и коинфицированные ВИЧ; другие ВИЧ-положительные лица; лица, рожденные в регионах, где распространенность (частота) поверхностного антигена (HBsAg) составляет $\geq 2\%$; лица, пользующиеся общими шприцами; и/или имеющие сексуальный контакт с HBsAg-положительными лицами; и пациенты с терминальной стадии почечного заболевания, находящиеся на преддиализе, гемодиализе, перитонеальном диализе и диализе на дому.

Поскольку хронически инфицированные лица служат резервуаром для новых инфицированных, идентификация является ключевым аспектом эффективной элиминационной стратегии. [\[16\]](#)

Имеются подробные руководства по скринингу у многих организаций, в которые входят Центры по контролю и предупреждению заболеваний (CDC), Американская ассоциация по изучению заболеваний печени (AASLD) и Целевые профилактические службы США (USPSTF).

Несмотря на наличие некоторых различий в руководствах, имеется консенсус в том, что лица, находящиеся в повышенном риске, должны проходить регулярный скрининг (Таблица 1). [\[4,17,18\]](#)

Некоторые специфические популяции имеют повышенную частоту распространенности по хроническому гепатиту В, которая значительно выше всей популяции в целом. [\[3\]](#)

Континуум ухода при HBV-инфекции

Континуум ухода при HBV-инфекции охватывает множество служб,

treatment monitoring (Figure 2).

Although HBV vaccination is effective, it is not universally implemented.

Beyond prevention, the continuum includes identifying those at risk; making a diagnosis, linking infected individuals to care, treating eligible patients with antiviral agents, monitoring treatment to confirm virologic suppression; and maintaining long-term surveillance for complications such as HCC.

Engaging persons with CHB in the continuum of care is challenging since many infected individuals remain asymptomatic until the development of cirrhosis or HCC.^[6]

In the United States, only 30% of infected individuals are aware of their diagnosis, and only a small fraction of these individuals are linked to care (Figure 2).^[24]

Due to delayed diagnosis until the development of cirrhosis or HCC, the morbidity and mortality risks are greatly increased.

Therefore, identification of infected individuals early in their disease is critical.

Barriers to Care

Barriers to care are at all steps in the continuum, and a small fraction of patients at risk for HBV are screened and even fewer of those who test positive are linked to care (Figure 3).^[6,24]

Healthcare system factors, including lack of insurance or underinsurance, lack of routine primary care, and inadequate patient recall strategies can

начиная от профилактики, заканчивая мониторингом после лечения (Изображение 2).

Хотя HBV-вакцина эффективна, но она не применяется повсеместно.

Помимо профилактики, континуум включает в себя выявление тех, кто в риске; постановка диагноза, привязка инфицированных лиц к лечению, лечение соответствующих пациентов противовирусными препаратами, мониторинг за лечением для подтверждения вирусологической супрессии; и поддержание долгосрочного наблюдения за осложнениями, такими как гепатоцеллюлярная карцинома.

Вовлечение лиц с хроническим гепатитом В в континуум ухода является сложной задачей поскольку многие инфицированные лица не имеют симптомов пока не разовьются цирроз или гепатоцеллюлярная карцинома.^[6]

В Соединенных Штатах только 30% инфицированных лиц знают о своем диагнозе, и только небольшая часть этих людей привязаны к уходу и лечению. (Изображение 2).^[24]

Запоздалая диагностика и развитие цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы значительно увеличивают риски по заболеваемости и смертности.

Соответственно идентификация инфицированных лиц в ранних стадиях заболевания имеет решающее значение.

Барьеры для ухода (лечения)

Барьеры для ухода имеются на всех этапах континуума, малая часть пациентов из тех, кто находится в риске, проходят скрининг, и еще меньше доля тех, кто привязывается к уходу (лечению) при положительных результатах скрининга (Изображение 3).^[6,24]

Факторы со стороны системы здравоохранения, которыми являются отсутствие медицинской страховки, отсутствие регулярной

prevent patients from receiving counseling and treatment early in the disease process.^[24]

Gaps in physician knowledge and occupational overload can delay patient identification and referral to specialists.^[24]

Patients at greatest risk lack awareness and education on CHB transmission and consequences and are more likely to experience language barriers, low health literacy, and poverty as well as associate HBV with stigma and discrimination.^[11]

HBV Prevention

HepB vaccines contain 10 µg HBsAg/mL to 40 µg HBsAg/mL in a thimerosal-free solution.^[4]

They are available as single-antigen or combination injections (Table 2).

The vaccine series traditionally consists of 3 intramuscular doses scheduled according to age-related guidelines.

Recently, a 2-dose vaccine was approved for use in adults.^[25]

первичной медицинской помощи и неадекватное отношение пациентов к медицинскому уходу являются теми факторами, которые препятствуют лечению на ранних стадиях заболевания.^[24]

Пробелы в знаниях врачей и их профессиональная перегруженность могут отсрочивать выявление и направление пациента к специалисту.^[24]

У пациентов, находящихся в большом риске, часто не хватает знаний, образованности о передаче хронического гепатита В и его последствиях, и часто такие пациенты испытывают языковой барьер, низкую медицинскую грамотность, бедность и HBV-стигму и дискриминацию.^[11]

Предупреждение HBV-инфекции

HepB-вакцины содержат от 10 мкг HBsAg/мл до 40 мкг HBsAg/мл в растворе, в котором нет тимеросала (мертиолята).^[4]

Они доступны в виде инъекционных одно-антигенных или в составе комбинированных вакцин (Таблица 2).

Традиционно вакцинная серия состоит из 3 внутримышечных доз планируемых согласно с возрастным рекомендациям.

Недавно одобрена 2-дозная вакцина для применения у взрослых.^[25]

Table 2. FDA-Approved Vaccines for the Prevention of HBV Infection^[4,25]

Vaccine		Approved Age for Administration	Vaccines Included
Single-antigen vaccines			
	Recombivax HB®	Birth through adulthood	HBV
	Engerix-B®	Birth through adulthood	HBV
	Heplisav-B™*	≥18 years	HBV
Combination vaccines			
	Pediarix®	6 weeks to <7 years	HBV; diphtheria; tetanus; pertussis; polio
	Twinrix®	≥18 years	HBV; HAV

FDA = US Food and Drug Administration.

*Heplisav-B™ is a 2-dose vaccine approved by the FDA on November 9, 2017.^[25]

Vaccine-induced seroprotection can be measured by the presence of antibodies to HBsAg (anti-HBsAg).

Individuals with anti-HBsAg levels ≥ 10 mIU/mL at 1 to 2 months following vaccination are considered seroprotected responders.^[4]

Antibody levels tend to decrease over time in relation to age at vaccination; however, initial responders are considered protected even at anti-HBsAg levels < 10 U/mL.^[4]

HBIG is given as a prophylactic adjunct to the vaccine in infants born to seropositive mothers or mothers of unknown status, as well as other individuals for whom post-exposure prophylaxis is required.^[4]

HBIG is prepared from donor plasma containing high concentrations of antibodies and provides temporary protection until a response to vaccination is attained.^[4]

Prevention of HBV Infection in US Children, Adolescents, and Adults

HepB vaccination is recommended for all children and adolescents younger than 19 years (Table 3).^[4]

Various catch-up schedules allow for seroprotection to be achieved at any age in this group.

Adults in identified high-risk groups (Table 1) and those independently requesting protection should be vaccinated.^[4]

Вакцин-индуцированную серопротекцию можно измерять наличием антител к HBsAg (anti-HBsAg).

Лица с уровнями anti-HBsAg ≥ 10 мМЕ/мл через 1-2 месяца после вакцинации считаются серопротекторными респондерами (лица ответившие на вакцинацию выработкой защитного титра антител).^[4]

Уровни антител со временем снижаются; однако, считается, что те, кто первоначально ответил на вакцинацию имеет защиту даже при уровнях anti-HBsAg < 10 ЕД/мл.^[4]

Иммуноглобулин человека против гепатита В служит дополнением к вакцине у младенцев, рожденных от серопозитивных матерей или от матерей с неизвестным статусом, и также для других лиц, если требуется постэкспозиционная (постконтактная) профилактика.^[4]

Иммуноглобулин человека против гепатита В готовят из плазмы донора, содержащей высокие концентрации антител, и препарат обеспечивает временной защитой пока не будет получен ответ на вакцинацию.^[4]

Предупреждение HBV-инфекции в Соединенных Штатах у детей, подростков и взрослых

НерВ-вакцинация рекомендуется всем детям и подросткам младше 19 лет (Таблица 3).^[4]

Различные «догоняющие» графики позволяют достигать серопротекцию в любом возрасте этой группы.

Взрослых, относящихся к группам высокого риска (Таблица 1) и лиц, которые хотят получить защиту по собственной инициативе, следует вакцинировать.^[4]

Age-based vaccination guidelines are outlined in Table 3.

Post-vaccination serologic testing is not routinely recommended except for persons whose clinical management depends on knowledge of their immune status, in which case testing should take place 1 to 2 months following final dose.^[4]

Persons with anti-HBsAg levels <10 IU/mL should be revaccinated and retested, with linkage to care if further tests are HBsAg-positive.^[4]

Рекомендации в зависимости от возраста изложены в Таблице 3.

Серологическое тестирование после вакцинации не рекомендуется рутинно всем, за исключением лиц, клиническое ведение которых зависит от знания состояния ихнего иммунного статуса, и в таких случаях тестирование следует проводить через 1-2 месяца после последней дозы вакцины.^[4]

Лиц с уровнями anti-HBsAg < 10 МЕ/мл следует ревакцинировать и протестировать повторно, а если дальнейшие тесты положительны на HBsAg, то следует «привязать» к медицинскому уходу.^[4]

Table 3. Vaccination Guidelines for Children, Adolescents, and Adults^[4]

Age Group	Recommended Schedules* (Months from first dose)	Vaccine-Specific Comments†
Children 1 to 10 y	0, 1, 6 mo 0, 1, 2, 12 mo	
Adolescents 11 to 19y	0, 1, 6 mo 0, 12, 24 mo 0, 4 to 6 mo	2-dose Recombivax HB® adult formulation for patients aged 11 to 15 y. Adolescents aged ≥15 y should receive doses 2 and 3 at the pediatric dose
	0, 1, 2, 12 mo 0, 7 d, 21 to 30 d, 12 mo	Twinrix® for patients aged ≥18 y
Adults ≥20 y	0, 1, 6 mo 0, 1, 2, 12 mo 0, 1, 2, 6 mo	4-dose Engerix® for hemodialysis patients
	0, 7 d, 21 to 30 d, 12 mo	Twinrix® for patients aged ≥18 y

*In the case of interrupted schedules, the vaccine series does not need to be restarted. If the series is interrupted after the first dose, the second dose should be given as soon as possible and the third dose at least 8 weeks later. If only the third dose is delayed, it should be given as soon as possible.

The minimum interval between first and second dose is 4 weeks, and 8 weeks between the second and third doses. Doses received too soon before these intervals should be re-administered, and recommended scheduling should follow.

†The Hepsilav-B™ vaccine has become available in the United States since the authoring of the 2018 ACIP vaccination guidelines. Hepsilav-B is a 2-dose HBV vaccine approved for adults ≥ 18 years, given in 2 doses occurring 1 month apart. [\[25\]](#)

Screening for HBV

Screening of patients in high-risk groups should include a serologic assay for HBsAg in combination with risk counseling. [\[16\]](#)

A positive test should be confirmed by repeat testing, and the patient should be referred for further clinical evaluation and care. [\[16\]](#)

This basic level of screening and referral is critical to increasing the proportion of HBV-infected patients linked to, engaged in, and maintained in the continuum of care.

Identification of infected patients as early as possible is the easiest, least invasive, and most cost-effective way to prevent HBV transmission and reduce the morbidity and mortality associated with CHB complications, including cirrhosis, liver failure, and HCC. [\[3,16\]](#)

Serologic Markers of HBV Infection and Clinical Diagnosis

Clinical diagnosis depends on interpreting the results of virus-specific serologic testing using several serologic markers (Table 4).

Скрининг на HBV

Скрининг пациентов в группах высокого риска должен включать серологический анализ на HBsAg в сочетании с консультированием относительно вопросов риска. [\[16\]](#)

Положительный тест следует подтверждать повторным тестированием, и пациент должен быть направлен для дальнейшей клинической оценки и медицинского ухода (лечения). [\[16\]](#)

Базовый уровень скрининга и направлений к специалисту имеет решающее значение в увеличении доли HBV-инфицированных пациентов, привязанных и вовлеченных в непрерывный континуум медицинского лечения.

Выявления инфицированных пациентов как можно раньше является самым легким, менее инвазивным и самым экономически эффективным путем для предотвращения передачи HBV и для снижения заболеваемости и смертности, ассоциированных с осложнениями хронического гепатита В, которыми являются цирроз, печеночная недостаточность и гепатоцеллюлярная карцинома. [\[3,16\]](#)

Серологические маркеры HBV-инфекции и клиническая диагностика

Клинический диагноз зависит от интерпретации результатов вирус-специфического серологического тестирования, где используется несколько серологических маркеров (Таблица 4).

HBsAg — отрицательный; anti-HBs — отрицательный; anti-HBc IgG — отрицательный; anti-HBc IgM — отрицательный -----> восприимчивый к HBV

HBsAg — отрицательный; anti-HBs — положительный; anti-HBc IgG — отрицательный; anti-HBc IgM — отрицательный -----> вакцин-индуцированный иммунитет

HBsAg — отрицательный; anti-HBs — положительный; anti-HBc IgG — положительный; anti-HBc IgM — отрицательный -----> естественный иммунитет после перенесенной ранее инфекции

HBsAg — положительный; anti-HBs — отрицательный; anti-HBc IgG — положительный; anti-HBc IgM — положительный -----> острая инфекция

HBsAg — положительный; anti-HBs — отрицательный; anti-HBc IgG — положительный; anti-HBc IgM — отрицательный -----> хроническая инфекция

HBsAg — отрицательный; anti-HBs — отрицательный; anti-HBc IgG — положительный; anti-HBc IgM — отрицательный -----> 4 возможных диагноза: 1) период выздоровления от острой HBV-инфекции; 2) Дистанционный (слабо-выраженный) иммунитет из-за перенесенной инфекции и тест на HBsAg недостаточно чувствителен для выявления низких уровней; 3) Хроническая инфекция с очищением от HBsAg; 4) Ложно-положительный результат (хотя и бывает редко при современном тестировании)

HBsAg is a marker of HBV infection seen in both acute and chronic phases.^[17]

It is the most common diagnostic test for HBV and is detectable in the serum beginning 21 to 30 days after infection.^[16]

The presence of anti-HBs antibodies indicates immunity to HBV, either natural or vaccine-induced.^[10]

Anti-HBc antibodies are detectable in the serum and indicate a past

HBsAg является маркером HBV-инфекции, который обнаруживается как в острой, так и в хронической фазах.^[17]

Это самый распространенный диагностический тест на HBV и может обнаруживаться в сыворотке через 21-30 дней после инфицирования.^[16]

Наличие anti-HBs антител указывает на наличие иммунитета к HBV, как естественного, так и вакцин-индуцированного.^[10]

Anti-HBc антитела обнаруживаются в сыворотке и указывают на

infection; anti-HBc IgM indicates a recently acquired infection.^[10]

Anti-HBc should be interpreted in conjunction with HBsAg and anti-HBs results to differentiate current infection from previous exposure.^[17]

Patients with vaccine-induced immunity will test positive for anti-HBs and negative for anti-HBc.^[17]

A positive anti-HBc finding indicates HBV exposure.^[17]

Natural History of HBV Infection

HBV has a long incubation period (Figure 4).

In acute HBV infection, anti-HBc (initially both IgM and IgG) is detectable in the blood 1 to 2 weeks after the appearance of HBsAg.

IgM anti-HBc often becomes undetectable within 6 months, and IgG anti-HBc predominates and may remain detectable for life.

The presence of IgM anti-HBc is indicative of acute infection, whereas the presence of IgG anti-HBc indicates past infection.

инфекцию в прошлом; anti-HBc IgM указывает на недавно приобретенную инфекцию.^[10]

Anti-HBc следует интерпретировать в сочетании с результатами на HBsAg и на anti-HBs, чтобы дифференцировать текущую инфекцию от предыдущей экспозиции.^[17]

Пациенты с вакцин-индуцированным иммунитетом будут положительны на anti-HBs, но отрицательны на anti-HBc.^[17]

Положительный результат на anti-HBc указывает на экспозицию (контакт) к HBV (вирусу гепатита В).^[17]

Естественная история (течение) HBV-инфекции

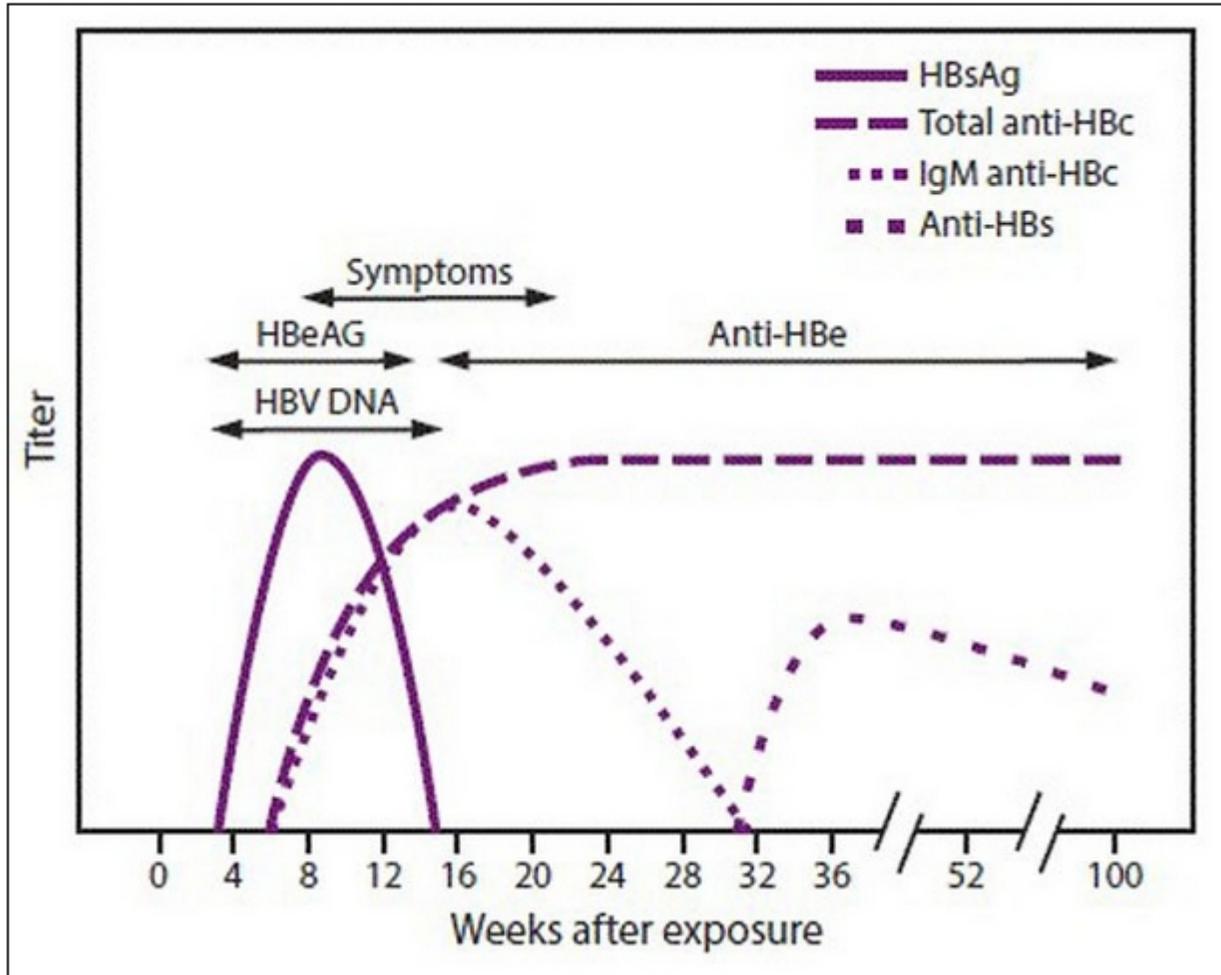
HBV имеет длительный инкубационный период (Изображение 4).

При острой HBV-инфекции, anti-HBc (первоначально оба и IgM и IgG) обнаруживаются в крови через 2-3 недели после появления HBsAg.

anti-HBc IgM часто становятся неопределяемыми в течение 6 месяцев, а anti-HBc IgG преобладают и могут оставаться обнаруживаемыми на всю жизнь.

Наличие anti-HBc IgM указывает на острую инфекцию, тогда как наличие anti-HBc IgG указывает на прошедшую инфекцию.

Figure 4. Serologic Markers of Acute HBV Infection With Recovery



HBsAg is eliminated from the blood and anti-HBs develops, typically within 3 to 4 months in persons who recover from HBV infection.

The presence of anti-HBs is generally indicative of immunity to HBV

У тех лиц, кто выздоравливает от HBV-инфекции, происходит элиминация HBsAg из крови и вырабатывается anti-HBsAg.

Присутствие anti-HBs, как правило, указывает на иммунитет к HBV-

infection.

Persons who recover from natural HBV infection are typically positive for both anti-HBs and anti-HBc, whereas persons who respond to the hepatitis B vaccine are positive only for anti-HBs.

Approximately 0.5% to 2% of persons with chronic infection spontaneously clear HBsAg yearly; anti-HBs will develop in the majority of these persons.^[4]

Clinically, the time from exposure to a detectable abnormality in the serum ALT level is 60 days and the time from exposure to onset of jaundice is 90 days.^[4]

However, acutely infected infants and children and 50% of acutely infected adults are asymptomatic during the acute phase of infection.^[10]

Clinical symptoms of acute HBV infection include malaise, anorexia, nausea, vomiting, abdominal pain, fever, dark urine, changes in stool color, hepatomegaly, splenomegaly, and jaundice.^[10]

инфекции.

Лица, которые выздоравливают при естественном течении HBV-инфекции, как правило, положительны и на anti-HBs и на anti-HBc, тогда как лица ответившие на вакцину против гепатита В, положительны только на anti-HBs.

Приблизительно 0,5-2% лиц с хронической инфекцией ежегодно происходит спонтанное очищение от HBsAg; и у подавляющего большинства этих вырабатывается anti-HBs.^[4]

Клинически, время от экспозиции (контакта) до времени появления патологических изменений сывороточных уровней АЛТ составляет 60 дней, а время от экспозиции до начала желтухи составляет 90 дней.^[4]

Однако, во время острой фазы инфекции остро инфицированные младенцы и дети и 50% взрослых не имеют симптомов.^[10]

Клиническими симптомами острой HBV-инфекции являются общая слабость, анорексия, тошнота, рвота, боли в животе, лихорадка, темная моча, изменение цвета стула, гепатомегалия, спленомегалия и желтуха.^[10]

Table 5. Natural History and Serologic Assessment of Patients With CHB^[26]

Assessment Parameters	HBeAg-Positive		HBeAg-Negative	
	Chronic infection (Immune tolerant)	Chronic hepatitis (Immune active)	Chronic infection (Inactive carrier)	Chronic hepatitis (HBeAg-neg chronic hepatitis)
HBsAg	High	High to intermediate	Low	Intermediate
HBeAg	Positive	Positive	Negative	Negative
ALT	Normal	Elevated	Normal	Elevated or fluctuating
HBV DNA	Very high (>10 ⁷ IU/mL)	High (10 ⁴ IU/mL to 10 ⁷ IU/mL)	Low or undetectable (<2000 IU/mL)	Moderate to high (fluctuating) (>2000 IU/mL)
Liver histology	None or minimal hepatitis	Moderate to severe necroinflammation and fibrosis	Normal or mild inflammation	Moderate to severe fibrosis ± cirrhosis

НВеАg-положительная, хроническая инфекция, иммунная толерантность:

- НВsАg высокие уровни
- НВеАg положительный
- АЛТ нормальный
- ДНК НВV очень высокие уровни ($< 10^7$ МЕ/мл)
- Гистология печени — без изменений, минимальный гепатит

НВеАg-положительная, хроническая инфекция, иммунная активность

- НВsАg высокие и средние уровни
- НВеАg положительный
- АЛТ повышена
- ДНК-НВV высокий (от 10^4 МЕ/мл до 10^7 МЕ/мл)
- Гистология печени — от умеренной до тяжелой степени некротическое воспаление и фиброз

НВеАg-отрицательная, хроническая инфекция (неактивный носитель)

- НВsАg низкие уровни
- НВеАg отрицательный
- АЛТ нормальные уровни
- ДНК низкие или неопределяемые уровни (< 2000 МЕ/мл)
- Гистология печени — нормальная или легкое воспаление

НВеАg-отрицательная, хронический гепатит, НВеАg-отрицательный хронический гепатит

- НВsАg средние уровни
- НВеАg отрицательный
- АЛТ повышенный или колеблющийся
- ДНК-НВV от умеренных до высоких уровней (колеблющийся) (>2000 МЕ/мл)
- Гистология печени - фиброз от умеренной до тяжелой степени \pm цирроз

Assessment, Staging, and Monitoring

Initial assessment (Table 6) of patients with НВsАg-positive CHB should include a thorough history and physical examination.

Оценка, определение стадии и мониторинг

Первичная оценка (Таблица 6) пациентов с НВsАg-положительным хроническим гепатитом В должна включать тщательный анамнез

The history should include a comprehensive risk assessment (vaccination status, alcohol use, comorbidities, family history).^[17]

Routine laboratory tests, in addition to HBV-specific serologic markers described above, should include a CBC, including platelet count; full panel of liver chemistries; tests to rule out other causes of liver disease; and an alpha-fetoprotein level to detect early hepatocarcinogenesis.^[26,27]

Tests for other hepatitis viruses and HIV should be performed to rule out viral coinfections.^[26,27]

Staging of liver fibrosis is not usually used to determine whether to treat, but instead to determine duration of treatment and to inform surveillance.

Noninvasive methods, such as ultrasound; serum indices such as Fib-4, FibroTest, and AST-to-platelet ratio (APRI); and elastography^[27] are used to assess the degree of inflammation and fibrosis.^[17]

Liver biopsy may be necessary to rule out other causes of liver disease in persons who lack clear-cut indications for treatment.

One-time testing is insufficient. Longitudinal monitoring of ALT and HBV DNA levels, as well as noninvasive liver fibrosis assessment, aid in clarifying a patient's status through phases of infection and the continuum of care.^[17]

Monitoring should continue throughout treatment and beyond for worsening of liver disease, detection of HCC, and viral reactivation.

(историю) и физикальный осмотр.

Анамнез должен включать в себя всестороннюю оценку риска (статус по вакцинации, употребление алкоголя, коморбиды, семейную историю).^[17]

Рутинные лабораторные тесты, в дополнение HBV-специфическим серологическим маркерам, описанным выше, должны включать в себя подсчет количества клеток крови, включая тромбоциты; полную биохимию на печень; тесты, исключающие другие причины печеночного заболевания; и уровни альфа-фетопротеина для выявления раннего гепатокарциногенеза.^[26,27]

Должны проводиться тесты для других вирусных гепатитов и на ВИЧ для исключения вирусных коинфекций.^[26,27]

Установление стадии печеночного фиброза обычно не используется для определения того, следует ли лечить, а используется для определения продолжительности лечения и для получения информации для наблюдения.

Неинвазивные методы, такие как ультразвук; сывороточные индексы, такие как Fib-4, FibroTest, и индекс соотношения АСТ к тромбоцитам (AST-to-platelet ratio (APRI)); и эластография^[27] используются для определения степени воспаления и фиброза.^[17]

В некоторых случаях может потребоваться биопсия печени для исключения других причин печеночного заболевания у лиц, которые не имеют четких показаний для лечения.

Одноразового тестирования недостаточно. Продолжительный мониторинг за уровнями АЛТ и ДНК-НВВ, и также неинвазивная оценка печеночного фиброза помогают в уточнении состояния пациента в фазах инфекционного процесса и континууме медицинского ухода.^[17]

Мониторинг на наличие ухудшения печеночного заболевания, гепатоцеллюлярной карциномы и вирусной реактивации следует

продолжить во время и после лечения.

HCC Surveillance

Abdominal ultrasound for the detection of HCC is recommended every 6 months for patients at risk.^[17]

The alternative to ultrasound is AFP testing; however, AFP is a less sensitive and specific test not recommended for use alone unless ultrasound is unavailable or cost-prohibitive.^[17]

All patients with cirrhosis should be screened regularly.^[17]

In addition to viral, host, and environmental risks, other subgroups with increased risk include persons with HCV, HDV, and HIV coinfection.^[17]

Importantly, antiviral therapy does not eliminate the risk of HCC. Even in patients who achieve virologic suppression, ultrasound for HCC surveillance should be continued.^[17]

Identifying Candidates for Antiviral Therapy

After initial evaluation, the clinician(s) must determine whether to initiate antiviral therapy or long-term monitoring.

The decision to treat or monitor is guided by ALT levels, HBV DNA levels, and/or evidence of significant liver inflammation and fibrosis.

The main goal of treatment is to reduce the morbidity and mortality

Наблюдение в отношении гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК)

УЗИ брюшной полости рекомендуется каждые 6 месяцев для выявления ГЦК (гепатоцеллюлярная карцинома) у пациентов с риском.^[17]

Альтернативой к УЗИ является тестирование на альфа-фетопротеин (АФП); однако, АФА менее чувствителен и менее специфичен, и не рекомендуется для использования в одиночку за исключением тех случаев, когда УЗИ недоступно или дорогостояще.^[17]

Все пациенты с циррозом должны проходить скрининг регулярно.^[17]

К рискам со стороны HBV, самого организма и окружающей среды добавляются риски других инфекций, к которым относятся HCV, HDV и ВИЧ-коинфекции.^[17]

Важно помнить, что противовирусная терапия не устраняет риск развития ГЦК. Даже у лиц, кто достиг вирусологической супрессии, УЗИ-наблюдение следует продолжить.^[17]

Выявление кандидатов на противовирусную терапию

После первичной оценки клиницист должен определить то, следует ли начать противовирусную терапию или лучше оставить пациента на долгосрочном мониторинге.

При решении лечить или продолжить мониторинг следует руководствоваться уровнями АЛТ, уровнями ДНК-HBV и/или наличием признаков значительного печеночного воспаления и фиброза.

Главная цель лечения — это снижение заболеваемости и смертности,

associated with CHB infection.

Therapeutic endpoints associated with this goal include long-term suppression of viral replication, induction of HBeAg loss, serum ALT normalization, and eventually HBsAg loss.^[26,27]

For patients without known cirrhosis, candidates for therapy are those with chronic hepatitis who generally have elevated ALT levels and moderate to high HBV DNA.

The ALT cutoff level defining "elevated" varies between guidelines from greater than ULN (ULN=40 U/L)^[26]

The ALT cutoff level defining "elevated" varies between guidelines from greater than ULN (ULN=40 U/L)^[26] to greater than or equal to 2 times the ULN (ULN=35 U/L for men and 25 U/L for women).^[17]

Interpretation of ALT levels is complex, as the correlation between the extent of liver injury and ALT is not always exact.^[21]

ALT activity may be associated with multiple other factors, including gender, body mass index, and metabolic processes.^[21]

Clinical study data have indicated that previously established normal ranges for ALT and AST overestimate the upper level of normal (ULN).^[17,22]

To establish a standardized ULN, recent cohort studies of healthy

ассоциированной с хроническим гепатитом В.

Конечными терапевтическими точками, ассоциированными с этой целью, являются долгосрочная супрессия вирусной репликации, индукция потери HBeAg, нормализация уровней АЛТ и, в конечном итоге, потеря HBsAg.^[26,27]

Для пациентов без известного цирроза, кандидатами для терапии являются те, у кого хронический гепатит, как правило, протекает с повышенными уровнями АЛТ и умеренными или высокими уровнями ДНК-НВВ.

Определение «повышенное АЛТ» варьируется у различных руководств по лечению, и оно выше, чем верхняя граница нормы (верхняя граница нормы = 40 ед/л).^[26]

Определение «повышение АЛТ выше границы нормы» может различаться в зависимости от руководств по лечению, и оно, к примеру, может быть выше верхней границы нормы (если определение верхней границы нормы = 40 ед/л), или выше или равно или повышено в 2 раза (если определение верхней границы нормы у мужчин = 35 ед/л, а у женщин 25 ед/л).^[17]

Интерпретация повышенной уровня АЛТ — сложная задача, поскольку корреляция между степенью печеночного повреждения и уровнями АЛТ не всегда точна.^[21]

Активность АЛТ может ассоциироваться с множеством других факторов, включая пол, индекс массы тела и метаболические процессы.^[21]

Данные клинических исследований указывают на то, что в установленных ранее нормальных диапазонах АЛТ и АСТ верхняя граница нормы слишком высока.^[17,22]

Чтобы стандартизировать верхнюю границу нормы, недавно были

volunteers were evaluated by the American College of Gastroenterologists (ACG) and the AASLD.

ACG determined the ULN for ALT should be 29 to 33 U/L for men and 19 to 25 U/L for women. [\[22\]](#)

AASLD similarly recommends that ULN of 35 U/L for men and 25 U/L for women be used for classification and treatment decision making in the context of CHB. [\[17\]](#)

Treatment of CHB serves multiple important purposes, such as to halt active disease; prevent progression of disease and associated complications, morbidity, and mortality; and prevent transmission of disease.

In short, the goals of therapy are to decrease the burden of disease and to improve quality of life and survival in infected persons.

Recommendations for determining who should be treated are listed in Table 7.

проведены когортные исследования на здоровых добровольцах Американской коллегией гастроэнтерологов (ACG) и Американской ассоциацией по изучению заболеваний печени (AASLD).

Американская коллегия гастроэнтерологов определила, что верхняя граница нормы АЛТ у мужчин должна быть 29-33 ед/л, а у женщин - 19-25 ед/л. [\[22\]](#)

Американская ассоциация по изучению заболеваний печени также дает схожие рекомендации для верхней границы нормы, которая у мужчин должна быть 35 ед/л, а у женщин - 25 ед/л, и рекомендует использовать эти нормы для классификации и для решения вопроса о лечении хронического гепатита В. [\[17\]](#)

Лечение хронического гепатита В служит нескольким важным целям, таким как прерывание активности заболевания; предупреждение заболевания и ассоциированных осложнений, заболеваемости и смертности; и предотвращение передачи инфекции другим лицам.

Короче говоря, целями терапии являются уменьшение бремени заболевания и улучшение качества жизни и выживаемости инфицированных лиц.

Рекомендации для определения того, кто должен получать лечение, перечислены в таблице 7.

Table 7. Recommendations for Who Should Be Treated for CHB

AASLD ^[17]	EASL ^[26]
<p>Adults with immune-active CHB (HBeAg- or HBeAg+), defined by ALT >2 times ULN or evidence of significant histological disease and HBV DNA >2000 IU/mL (HBeAg negative) or >20,000 IU/mL (HBeAg positive)</p> <p>Persons with immune-active CHB and cirrhosis if HBV DNA >2000 IU/mL, regardless of ALT level</p> <p>Persons >40 years with normal ALT and elevated HBV DNA ($\geq 1,000,000$ IU/mL) and liver biopsy showing significant necroinflammation or fibrosis</p>	<p>All persons with HBeAg+ or HBeAg- CHB, defined by HBV DNA >2000 IU/mL ALT ULN, and/or at least moderate liver necroinflammation or fibrosis</p> <p>Persons with compensated or decompensated cirrhosis and with any detectable HBV DNA level, regardless of ALT level</p> <p>Persons with HBeAg+ chronic HBV infection, defined by persistently normal ALT and high HBV DNA levels; may be treated if they are >30 years, regardless of the severity of liver histological lesions</p> <p>Persons with HBeAg+ or HBeAg- CHB infection, family history of HCC or cirrhosis, and extrahepatic manifestations, even if typical treatment indications are not fulfilled</p>

AASLD = American Association for the Study of Liver Diseases; EASL = European Association for Study of the Liver

Table 7. Recommendations for Who Should Be Treated for CHB

AASLD^[17] (*American Association for the Study of Liver Diseases*)

- Adults with immune-active CHB (HBeAg- or HBeAg+), defined by ALT >2 times ULN or evidence of significant histological disease and HBV DNA >2000 IU/mL (HBeAg negative) or >20,000 IU/mL (HBeAg positive)
- Persons with immune-active CHB and cirrhosis if HBV DNA >2000 IU/ml, regardless of ALT level
- Persons >40 years with normal ALT and elevated HBV DNA ($\geq 1,000,000$ IU/mL) and liver biopsy showing significant necroinflammation or fibrosis

EASL^[26] (*European Association for Study of the Liver*)

- All persons with HBeAg+ or HBeAg- CHB, defined by HBV DNA >2000 IU/mL ALT >ULN, and/or at least moderate liver necroinflammation or fibrosis
- Persons with compensated or decompensated cirrhosis and with any detectable HBV DNA level, regardless of ALT level

Таблица 7. Рекомендации по тому, кого следует лечить при хроническом гепатите В

AASLD^[17] (*Американская ассоциация по изучению заболеваний печени*)

- Взрослые с иммунно-активным хроническим гепатитом В (HBeAg-отрицательный или HBeAg-положительный), где АЛТ > 2 раза выше верхней границы нормы или имеются значительные гистологические изменения и ДНК-НВВ >2000 МЕ/мл (HBeAg-отрицательный) или ДНК-НВВ >20000 МЕ/мл (HBeAg-положительный)
- Лица с иммунно-активным хроническим гепатитом В и циррозом, если ДНК-НВВ >2000 МЕ/мл независимо от уровней АЛТ
- Лица >40 лет с нормальными уровнями АЛТ и повышенным ДНК-НВВ (≥ 1000000 МЕ/мл) и биопсией печени, где имеется значительное некротическое воспаление или фиброз

EASL^[26] (*Европейская ассоциация по изучению заболеваний печени*)

- Все лица с HBeAg-положительным или HBeAg-отрицательным хроническим гепатитом В, где ДНК-НВВ >2000 МЕ/мл, а АЛТ выше верхней границы нормы и/или имеется по меньшей мере умеренное некротическое воспаление или фиброз
- Лица с компенсированным или декомпенсированным циррозом и с любыми определяемыми уровнями ДНК-НВВ,

- Persons with HBeAg+ chronic HBV infection, defined by persistently normal ALT and high HBV DNA levels; may be treated if they are >30 years, regard less of the severity of liver histological lesions
- Persons with HBeAg+ or HBeAg- CHB infection, family history of HCC or cirrhosis, and extrahepatic manifestations, even if typical treatment indications are not fulfilled

независимо от уровней АЛТ

- Лица с HBeAg положительным хроническим гепатитом, где постоянно сохраняются нормальные уровни АЛТ, но имеются высокие уровни ДНК-HBV, могут лечиться если их возраст >30 лет независимо от степени гистологических изменений в печени
- HBeAg-положительные и HBeAg-отрицательные лица с хроническим гепатитом, имеющие семейную историю гепатоцеллюлярной карциномы или цирроза печени и внепеченочные проявления, если даже их показатели полностью не удовлетворяют показаниям для лечения

Adults with immune-tolerant CHB should not be treated; immune-tolerant status is defined by ALT levels ≤ 35 U/L for men and ≤ 25 U/L for women as ULNs vs local laboratory ULNs.^[17]

Взрослых с иммуно-толерантным хроническим гепатитом В не следует лечить; иммуно-толерантный статус определяется уровнями АЛТ ≤ 35 ед/л для мужчин и ≤ 25 ед/л для женщин, следует полагаться на эти верхние границы нормы, а не на верхние границы нормы местных лабораторий.^[17]

Seven drugs are currently available for treating CHB in adults in the United States (Table 8); interferon alfa-2b is also approved to treat children with CHB.

Семь препаратов в настоящее время доступны для лечения хронического гепатита В у взрослых в Соединенных Штатах (Таблица 8); также интерферон афля-2b одобрен для лечения детей с хроническим гепатитом В.

The preferred choices among the nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) are entecavir and tenofovir because of their superior efficacy and favorable resistance profiles in HBeAg-positive and HBeAg-negative CHB compared with comparable drugs.^[21]

Предпочтительным выбором среди нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) являются энтекавир и тенофовир из-за того, что они превосходят по эффективности и предпочитаемому профилю резистентности при HBeAg-положительном и HBeAg-отрицательном хроническом гепатите В сопоставимые с ними препараты.^[21]

Detailed use of these agents is outlined in the AASLD^[17,27] and EASL^[26] guidelines and should be consulted by clinicians treating HBV-infected

Подробнее о применении этих препаратов описано в руководствах Американской ассоциации по изучению заболеваний печени^[17,27] и

patients and those who wish to learn more.

Table 8. Approved Therapies for CHB in Adults

Peg-IFN-2a	180 µg weekly via SC injection
Lamivudine	100 mg daily, oral
Telbivudine	600 mg daily, oral
Entecavir	0.5 mg daily or 1.0 mg/d, oral
Adefovir	10 mg daily, oral
Tenofovir disoproxil fumarate	300 mg daily, oral
Tenofovir alafenamide	25 mg daily, oral

IFN = interferon; SC = subcutaneous

Tenofovir alafenamide is associated with lower rates of renal and bone toxicities than tenofovir disoproxil fumarate.^[28]

Monitoring of Patients With CHB Who Are Not Treated

Patients for whom antiviral therapy is not indicated should be monitored regularly.

Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени,^[26] и тем клиницистам, которые собираются лечить или хотя узнать больше следует обращаться к этим руководствам.

Таблица 8. Терапии, утвержденные для хронического гепатита В у взрослых

• Пег-ИФН-2а	по 180 мкг раз в неделю подкожная инъекция
• Ламивудин	по 100 мг в сутки, перорально
• Телбивудин	по 600 мг в сутки, перорально
• Энтекавир	по 0,5 мг в сутки или по 1 мг в сутки, перорально
• Адефовир	по 10 мг в сутки, перорально
• Тенофовир дизопроксил фумарат	по 300 мг в сутки, перорально
• Тенофовир алафенамид	по 25 мг в сутки, перорально

Тенофовир алафенамид ассоциируется с более низкой частотой почечной и костной токсичности, чем тенофовир дизопроксил фумарат.^[28]

Мониторинг пациентов с хроническим гепатитом В, не получающих лечение

Пациенты, которым не показана противовирусная терапия, должны проходить регулярный мониторинг.

HBeAg-positive chronic infection requires monitoring of ALT levels every 3 to 6 months.^[17]

If ALT levels rise above the ULN, the frequency of monitoring should increase and include HBV DNA.^[17]

HBeAg status should be tested at least annually.^[17]

HBeAg-negative patients with chronic infection should have ALT and HBV DNA levels monitored every 3 to 6 months

Only patients who are HBeAg-negative carriers (with normal ALT and very low DNA) can be monitored at least annually.

However, even these carriers need HCC surveillance every 6 months.^[17]

HBsAg status should be tested annually.^[17]

Routine monitoring should continue until HBsAg seroclearance is achieved.

In the case of HBeAg-positive CHB, patients aged 35 to 40 years or older should be considered for assessment of liver fibrosis, as clinical studies have shown that up to one-third of patients with persistently normal ALT have histologic evidence of significant fibrosis or inflammation.^[21]

Treatment should be initiated in those with such evidence.

Additionally, patients with CHB and a family history of HCC or cirrhosis and extrahepatic manifestations may be treated, regardless of standard treatment indications.^[17,26]

HBeAg-положительная хроническая инфекция требует мониторинг за уровнями АЛТ каждые 3-6 месяца.^[17]

Если уровни АЛТ выше верхней границы нормы, то увеличивается частота мониторинга, и включается определение количества ДНК-НВВ.^[17]

На HBeAg-статус следует тестировать по меньшей мере раз в год.^[17]

HBeAg-отрицательные пациенты с хронической инфекцией должны тестироваться на уровни АЛТ и ДНК-НВВ каждые 3-6 месяцев.

Только пациенты, которые являются HBeAg-отрицательными носителями (с нормальным уровнем АЛТ и очень низким уровнем ДНК) могут проходить мониторинг по меньшей мере 1 раз в год.

Тем не менее даже этим пациентам необходим мониторинг в отношении гепатоцеллюлярной карциномы каждые 6 месяцев.^[17]

На HBsAg-статус следует тестировать ежегодно.^[17]

Регулярный мониторинг должен продолжаться до тех пор, пока не будет достигнуто серологическое очищение от HBsAg.

В случае HBeAg-положительного хронического гепатита В, пациентов в возрасте 35-40 лет или старше следует оценивать на фиброз печени, так как клинические исследования показывают, что почти у одной трети этих пациентов имеются гистологические признаки значительного фиброза или воспаления при постоянно нормальных уровнях АЛТ.^[21]

Следует начать лечение у тех, у кого имеются такие признаки.

Кроме того, пациенты с хроническим гепатитом В и семейной историей гепатоцеллюлярной карциномы или цирроза, или имеющие внепеченочные проявления должны лечиться независимо от стандартных показаний к лечению.^[17,26]

The National Academy of Sciences Committee on a National Strategy for the Elimination of Hepatitis B and C has set a goal for a 50% reduction in mortality from CHB by the year 2030.^[23]

It was determined that meeting this goal will require substantially increasing the percentage of individuals identified and properly diagnosed from the current ~30% to ~90%.^[23]

Ninety percent of those diagnosed will need to be appropriately linked to care, with 80% of treatment-eligible patients receiving therapy.^[23]

While infected individuals will continue to immigrate from countries where HBV is endemic, the steps outlined would result in a substantial reduction in morbidity and mortality.

The most effective actions HCPs can take in reducing the threat of CHB in the short-term are to screen patients at risk, identify infected patients with appropriate diagnostic testing, and link those patients to care.

Closing knowledge gaps among both HCPs and patients alike is essential.

By increasing the number of patients identified and linked to care, HCPs can help meet the national and global goals for eliminating the threat of HBV in the years to come.

Educational Impact Challenge

Комитет национальной академии наук по Национальной стратегии ликвидации гепатита В и С поставил цель сократить смертность от хронического гепатита В на 50% к 2030 году.^[23]

Было установлено, что для достижения этой цели требуется значительное увеличение процента лиц, выявляемых и правильно диагностируемых, от текущего показателя приблизительно 30% до приблизительно 90%.^[23]

Девяносто процентов у тех, у кого диагностирован хронический гепатит В, будет необходимо «привязать» к медицинскому уходу, а 80% пациентов, которым показано лечение, должны получать терапию.^[23]

Несмотря на то, что инфицированные лица будут продолжать иммигрировать из эндемичных стран, шаги, описанные выше, все равно приведут к значительному снижению заболеваемости и смертности.

Наиболее эффективными действиями со стороны медицинских работников, которые могут предприниматься для снижения угрозы хронического гепатита В в краткосрочной перспективе являются скрининг пациентов с риском, выявление инфицированных пациентов соответствующими диагностическими тестами и привязка этих пациентов к медицинскому уходу.

Существенное значение имеет заполнение пробелов в знаниях как медицинских работников, так и пациентов.

Увеличивая число выявленных пациентов и привязывая их к медицинскому уходу, медицинские работники могут помочь в достижении национальных и глобальных целей по устранению угрозы HBV в будущем.

Задачи обучающего материала

What did you learn from this activity? Please click on the “Next” button to proceed to a brief survey to see how your knowledge improved after the education. You can also see how your answers compare with those of your peers.

Question 1 of 4

You screen a patient for hepatitis B virus (HBV) infection. The serology results are as follows: hepatitis B surface antigen positive (HBsAg+), anti-hepatitis B surface antibody negative (anti-HBs-), anti-hepatitis B core antibody positive (anti-HBc+) with immunoglobulin G positive (IgG+) and immunoglobulin M negative (IgM-). An accurate interpretation of the patient's HBV status is:

- HBV susceptible
- Immune due to prior infection
- Recovering from an acute infection
- Chronic infection **Correct Answer**

Question 2 of 4

Additional laboratory test results available for the patient in question 1 are: hepatitis B e-antigen (HBeAg) positive, HBsAg level is high, alanine aminotransferase (ALT) level is normal, HBV DNA level is very high, and no significant findings on liver biopsy. Which of the following characterizes the patient's phase of HBV infection?

Чему вы научились из этого материала? Кликните, пожалуйста, кнопку «Следующее», чтобы пройти краткий опрос и узнать насколько ваши знания улучшились после завершения материала. Вы также можете сравнить свои ответы с ответами коллег.

Вопрос 1 из 4

Вы проводите скрининг пациента на HBV-инфекцию. Результаты серологии следующие: поверхностный антиген гепатита В положителен (HBsAg+), антитела на поверхностный антиген гепатита В отрицательные (anti-HBs-), антитела к ядерному антигену гепатита В положительные (anti-HBc+), где иммуноглобулины G положительные (IgG+), а иммуноглобулины M отрицательные (IgM-). Выберите правильную интерпретацию HBV-статуса пациента из следующих вариантов:

- Восприимчив к HBV
- Имеет иммунитет благодаря ранее перенесенной инфекции
- Выздоровливает после перенесенной острой инфекции
- Хроническая инфекция **Правильный ответ**

Вопрос 2 из 4

Получены результаты дополнительных тестов у пациента, о котором шла речь в первом вопросе: e-антиген гепатита В (HBeAg) положителен, уровень HBsAg высокий, уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) нормальный, уровень ДНК-HBV очень высокий, и значимых изменений при биопсии печени не выявлено. Что из следующего характеризует фазу HBV-инфекции у пациента?

- Immune tolerant **Correct Answer**
- Immune active
- Inactive carrier
- Immune reactivation

Question 3 of 4

According to guidelines from the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), patients in which phase of chronic HBV infection should be treated?

- Immune tolerant
- Immune active **Correct Answer**
- Inactive carrier

Question 4 of 4

How confident are you in your ability to interpret results of screening tests for HBV infection? (Select ranking from 1 [Not confident] to 5 [Very confident])

- 1 - Not confident
- 2
- 3
- 4
- 5 - Very confident

- Иммуная толерантность **Правильный ответ**
- Иммуная активность
- Неактивное носительство
- Иммуная реактивация

Вопрос 3 из 4

Согласно руководствам Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD), пациентов в какой фазе хронической HBV-инфекции следует лечить?

- В фазе иммуной толерантности
- В фазе иммуной активности **Правильный ответ**
- В фазе неактивного носительства

Вопрос 4 из 4

В какой степени вы уверены в своей способности интерпретировать результаты скрининговых тестов на HBV-инфекцию? (Выберите степень от 1 [Неуверен] до 5 [Очень уверен])

- 1 - Неуверен
- 2
- 3
- 4
- 5 — Очень уверен

Question 5 of 5

Please indicate the number of patients for whom you provide HBV care during a typical year.

- 0; I refer my patients to a hepatologist for care
- 1 to 5 patients
- 6 to 10
- 11 to 25
- 26 to 50
- More than 50

CME/CE Test

1. You screen a patient for hepatitis B virus (HBV) infection. The serology results are: hepatitis B surface antigen negative (HBsAg-), anti-hepatitis B surface antibody positive (anti-HBs+), anti-hepatitis B core antibody positive (anti-HBc+) immunoglobulin M negative (IgM-). Which of the following is an accurate interpretation of the patient's HBV status?

- HBV susceptible

Вопрос 5 из 5

Пожалуйста, укажите число пациентов с HBV-инфекцией, которые наблюдаются (обеспечиваются медицинским уходом) вами в течение одного года.

- 0, я направляю своих пациентов для медицинского ухода гепатологу
- От 1 до 5 пациентов
- От 6 до 10 пациентов
- От 11 до 25 пациентов
- От 26 до 50 пациентов
- Более 50 пациентов

Тест для непрерывного медицинского образования

1. Вы проводите скрининг пациента на вирус гепатита В (HBV). Серологические результаты следующие: поверхностный антиген гепатита В отрицательный (HBsAg-), антитела на поверхностный антиген гепатита В положительные (anti-HBs+), антитела к ядерному антигену гепатита В положительные (anti-HBc+), где иммуноглобулин М отрицательный (IgM-). Какое из следующих утверждений является правильной интерпретацией HBV-статуса пациента?

- Восприимчив к HBV

- Natural immunity due to prior infection
- Recovering from an acute infection

You screen a patient for hepatitis B virus (HBV) infection. The serology results are: hepatitis B surface antigen negative (HBsAg-), anti-hepatitis B surface antibody positive (anti-HBs+), anti-hepatitis B core antibody positive (anti-HBc+) immunoglobulin M negative (IgM-). Which of the following is an accurate interpretation of the patient's HBV status?

Answer: Natural immunity due to prior infection

The HBV screening test results indicate the patient has developed natural immunity after having an HBV infection.

- Естественный иммунитет из-за перенесенной инфекции
- Период выздоровления после острой инфекции

Вы проводите скрининг пациента на вирус гепатита В (HBV). Серологические результаты следующие: поверхностный антиген гепатита В отрицательный (HBsAg-), антитела на поверхностный антиген гепатита В положительные (anti-HBs+), антитела к ядерному антигену гепатита В положительные (anti-HBc+), где иммуноглобулин М отрицательный (IgM-). Какое из следующих утверждений является правильной интерпретацией HBV-статуса пациента?

Ответ: Естественный иммунитет из-за перенесенной инфекции
Результаты теста на HBV указывают на то, что у пациента развился естественный иммунитет после перенесенной HBV-инфекции.

Ссылка на источник перевода: <https://www.medscape.org/viewarticle/895970>