

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»
Кафедра инфекционных болезней и детских инфекций

А.А. Ключарева А.Н. Оскирко Я.И. Зинович

**ВРОЖДЕННЫЕ ГЕМОКОНТАКТНЫЕ ИНФЕКЦИИ:
ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА**

Часть 2. Перинатальная профилактика гепатита В

Учебно-методическое пособие

Рекомендовано учебно-методическим объединением
в сфере дополнительного образования взрослых
по профилю образования «Здравоохранение»

Минск, БелМАПО
2021

УДК 616.98:578.891-07-08-084-053.2(075.9)

ББК 55.144я73

К 52

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Государственного учреждения образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»
от 28.12.2020 (протокол № 8)

Рекомендовано учебно-методическим объединением в сфере дополнительного
образования взрослых по профилю образования «Здравоохранение»
от 22 марта 2021 года (протокол № 1)

Авторы:

Ключарева А.А., профессор кафедры инфекционных болезней и детских инфекций
ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», доктор
медицинских наук, профессор;

Оскирко А.Н., доцент кафедры инфекционных болезней и детских инфекций ГУО
«Белорусская медицинская академия последипломного образования», кандидат
медицинских наук, доцент;

Зинович Я.И., ассистент кафедры инфекционных болезней и детских инфекций ГУО
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Рецензенты:

Батян Г.М., доцент 1-ой кафедры детских болезней УО «Белорусский
государственный медицинский университет», кандидат медицинских наук

Романова О.Н., заведующий кафедрой детских инфекционных болезней УО
«Белорусский государственный медицинский университет», доктор медицинских
наук, профессор

Ключарева, А. А.

К 52

Врожденные гемоконтактные инфекции: диагностика, лечение,
профилактика: в 3 ч. Ч. 2. Перинатальная профилактика гепатита В:
учеб.-метод. пособие / А.А. Ключарева, А.Н. Оскирко, Я.И. Зинович. –
Минск: БелМАПО, 2021. – 116 с.

ISBN 978-985-584-625-4

В учебно-методическом пособии рассмотрены вопросы этиологии, эпидемиологии,
естественного течения, перинатальной профилактики и лечения гепатита В (ГВ).

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих
содержание образовательных программ: переподготовки по специальностям «Инфекционные
болезни», «Акушерство и гинекология», «Неонатология», «Педиатрия»; повышения
квалификации врачей-инфекционистов, врачей-акушеров-гинекологов, врачей-педиатров,
врачей-неонатологов, врачей-эпидемиологов и врачей других специальностей.

УДК 616.98:578.891-07-08-084-053.2(075.9)

ББК 55.144я73

ISBN 978-985-584-625-4

© Ключарева А.А., Оскирко А.Н.,
Зинович Я.И., 2021

© Оформление БелМАПО, 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	4
Введение	6
1 Характеристика вируса гепатита В	8
2 Эпидемиология вирусного гепатита В	14
3. Перинатальная трансмиссия ВГВ	18
4. Маркеры ВГВ-инфекции	21
5. Острый гепатит В	24
6 Естественное течение хронической ВГВ-инфекции	28
7. ВГВ-инфекция у беременных	34
8. Особенности ГВ у детей	36
9. Диагностика ВГВ-инфекции при подготовке к лечению	39
10 Противовирусная терапия	41
11. Показания для проведения ПВТ ХГВ	42
12. Характеристика ПВЛС	43
13. Противовирусное лечение ГВ	48
14. Особенности ПВТ ГВ у детей	73
15. Профилактика ГВ	76
Приложения	87
Список использованной литературы	102
Клинические задачи	109

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ	- аланинаминотрансфераза
анти-ТПО	- антитела к тиреопероксидазе
анти-НВс	- антитела к НВсAg
анти-НВе	- антитела к НВеAg
анти-НВs	- антитела к НВsAg
анти-LKM	- антитела к печеночно-почечному микросомальному антигену
АСТ	- аспаратаминотрансфераза
АФП	- альфафетопротеин
БО	- биохимический ответ
ВГ	- вирусный гепатит
ВГВ	- вирус гепатита В
ВГД	- вирус гепатита D
ВГС	- вирус гепатита С
ВИЧ	- вирус иммунодефицита человека
ВО	- вирусологический ответ
ВН	- вирусная нагрузка
ГВ	- гепатит В
ГГТП	- гаммаглутамилтранспептидаза
ГКС	- глюкокортикостероидные гормоны
ГЦК	- гепатоцеллюлярная карцинома
ДНК	- дезоксирибонуклеиновая кислота
ИФА	- иммуноферментный анализ
ИФН	- интерферон
КТ	- компьютерная томография
ЛС	- лекарственное средство
ЛДГ	- лактатдегидрогеназа
МНО	- международное нормализованное отношение
ОГВ	- острый гепатит В
ПегИФН	- пегилированный интерферон
ПегИФН- α 2a	- пегилированный интерферон альфа 2a
ПегИФН- α 2b	- пегилированный интерферон альфа 2b
ПИН	- потребители инъекционных наркотиков
ПВЛС	- противовирусное лекарственное средство
ПВТ	- противовирусная терапия
ПТВ	- протромбиновое время
ПЦР	- полимеразная цепная реакция
ПЭГ	- полиэтиленгликоль
РНК	- рибонуклеиновая кислота
УДХК	- урсодезоксихолевая кислота
УЗИ	- ультразвуковое исследование

ФГ	- фульминантный гепатит
ОПeН	- острая печеночная недостаточность
ХГВ	- хронический гепатит В
ХГС	- хронический гепатит С
ЦП	- цирроз печени
ЩФ	- щелочная фосфатаза
HBsAg	- поверхностный антиген вируса гепатита В
HBcAg	- сердцевинный антиген вируса гепатита В
HBeAg	- пресердцевинный антиген вируса гепатита В
IgM	- иммуноглобулины класса М
IgG	- иммуноглобулины класса G

ВВЕДЕНИЕ

Инфекция, вызванная вирусом гепатита В (ВГВ-инфекция) является серьезной глобальной медико-социальной проблемой здравоохранения многих странах современного мира. Гепатит В имеет глобальный ареал распространения и по данным ВОЗ частота его обнаружения варьирует от 0,1% в странах Западной, Северной и Центральной Европы до 6-8% в некоторых странах Восточной Европы и Центральной Азии. В настоящее время в мире более 2-х миллиардов человек инфицированы ВГВ, в том числе около 257 миллионов человек, преимущественно взрослых, родившихся до введения вакцинопрофилактики, имеют хроническую форму инфекции. От осложнений хронической инфекции по разным оценкам погибает от 600 000 до 1,2 миллионов человек ежегодно.

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) – один из наиболее частых раков в мире, ВГВ ответственен примерно за 75% случаев ГЦК. В некоторых частях земного шара, таких как Китай и Южная Африка, ГЦК, ассоциированная с ВГВ-инфекцией, является одним из ведущих онкологических заболеваний у мужчин.

К началу реализации программ иммунизации против ГВ Республика Беларусь относилась к категории стран с умеренным уровнем распространенности ГВ [Жаворонок С. [с соавт.], 1998]. Заболеваемость различными формами ГВ составляла 80,57 случая на 100 тысяч населения, заболеваемость среди детей - 16,3 на 100 тысяч контингента (рисунок 1). Среди детского населения (0-14 лет) в довакцинальный период регистрировалось до 110 случаев ОГВ в год, причем более 60% всех случаев приходилось на возрастную группу 7-14 лет (рисунок 2).

Динамика заболеваемости различными формами инфекции ГВ населения Республики Беларусь в 2002-2019 гг.

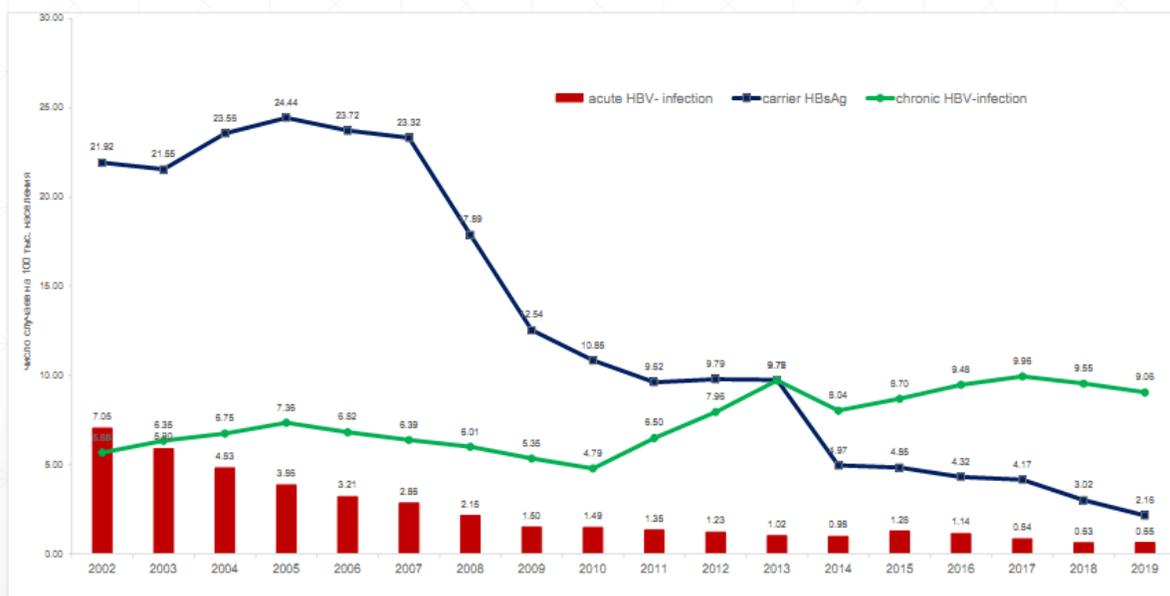


Рисунок 1 - Динамика заболеваемости различными формами ГВ-инфекции в 2002-2019 гг.

Динамика общей заболеваемости ГВ-инфекции и заболеваемости ОГВ среди детского населения (0-14 лет) на фоне общей заболеваемости населения ВГВ-инфекции за период 1996-2019 гг.

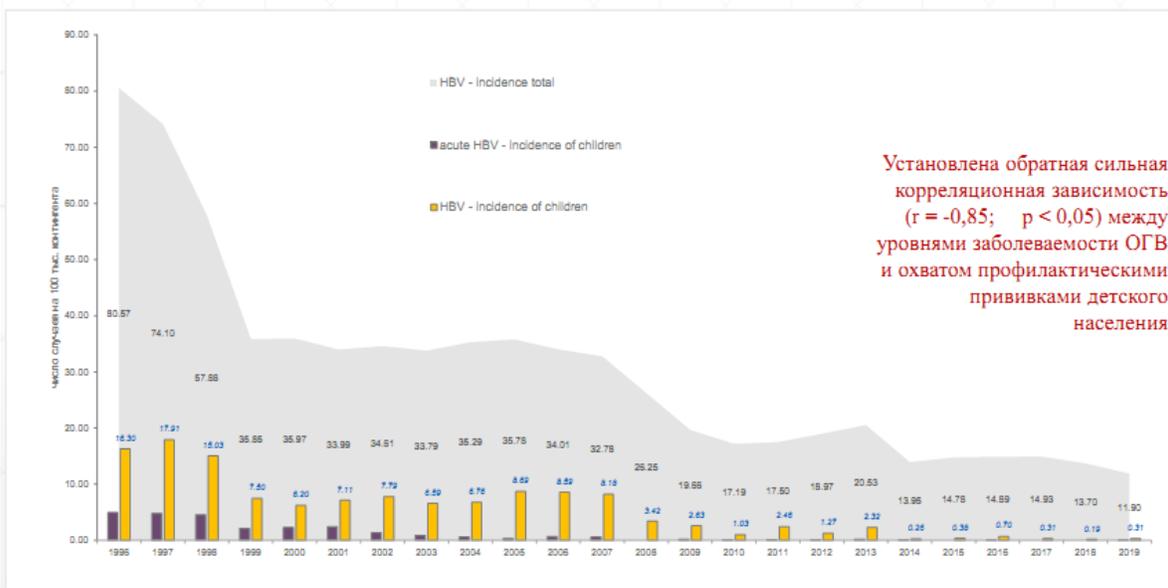


Рисунок 2 - Динамика заболеваемости ОГВ среди детей 0-14 лет на фоне общей заболеваемости ГВ-инфекции за период 1996-2019 гг.

С началом вакцинации против ГВ уровень заболеваемости ОГВ достоверно снизился более чем в 10 раз (с 7,05 до 0,65 случаев на 100 тысяч населения). Заболеваемость ОГВ среди детей снизилась в десятки раз (до единичных случаев и их полного отсутствия). Заболеваемость в Республике Беларусь ХГВ за 2019 год снизилась на 10%: 2018 г. – 935 случаев (показатель заболеваемости 9,88 на 100 тысяч населения), 2019 г. – 842 случая (8,92 на 100 тысяч населения). В 2018 г. ХГВ установлен 3 детям в возрастной группе 3-6 лет (показатель заболеваемости 0,64 на 100 тысяч населения), в 2019 г. – 3 детям в возрасте до 2 лет (1,05 на 100 тысяч населения). По 4 случая в возрастной группе до 17 лет в 2018-2019 гг. выявлен ХГВ (показатель заболеваемости 0,21 на 100 тысяч населения). Носительство HBsAg в 2018 г составило 299 случаев (3,16 на 100 тысяч населения), в 2019 г снизилось в 1,5 раза (195 случаев, 2,07 на 100 тысяч населения). Среди детей до 17 лет за 2018 г. выявлено 2 случая (0,1 на 100 тысяч населения, в 2019 г – по 1 случаю в группе до 17 лет и 3-6 лет (показатель заболеваемости 0,05 и 0,21 на 100 тысяч населения соответственно).

1. ХАРАКТЕРИСТИКА ВИРУСА ГЕПАТИТА В

ВГВ высокоустойчив к низким и высоким температурам, химическим и физическим воздействиям.

ВГВ принадлежит к семейству *Hepadnaviridae*. Целый вирион или частица Дейна представляет собой заключенную в оболочку сферу диаметром 42 нм (рисунок 3). Оболочка состоит из фосфолипидного бислоя, в который погружены поверхностные антигены. Нуклеокапсид или ядро лежит внутри оболочки и является генетическим аппаратом вируса. Геном ВГВ, содержащий 3,2 Кб информации (3200 пар оснований), представляет собой релаксированную кольцевую частично двухцепочечную молекулу дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) с 25% дефектом в одной из цепей.

Компактный геном представлен 4 частично перекрывающимися открытыми рамками считывания, кодирует синтез белков оболочки (pre S/S), сердцевины (pre-core/core), ДНК-полимеразы (pol) и протеина X (x белок) (таблица 1, рисунок 4).

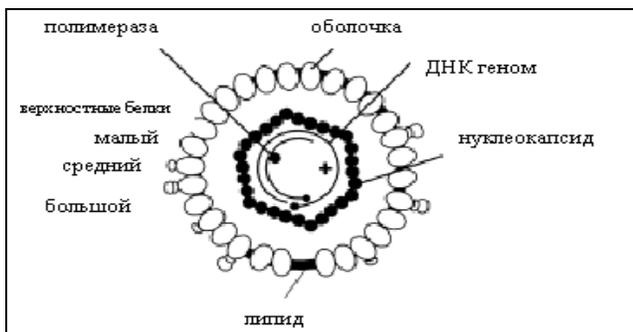


Рисунок 3 - Структура ВГВ.

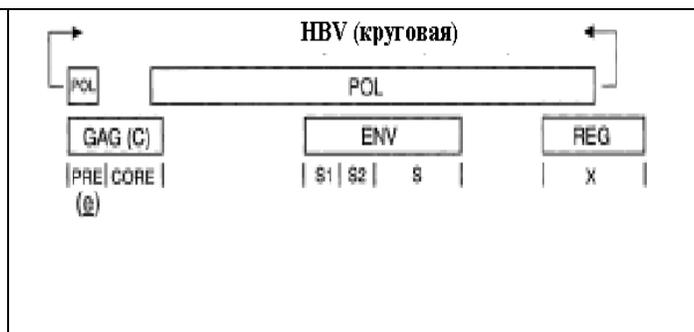


Рисунок 4 - Схема ВГВ генома.

Таблица 1 - Геном ВГВ

ген	функция
Pre-S1 Pre-S2 S	Кодирует синтез белков оболочки, которые расположены в фосфолипидном бислое, имеют димерную конфигурацию и включают малый (S), средний (S плюс pre-S2) и большой (S плюс pre-S2 и -S1) протеины, в зависимости от положения начала транскрипции. Несут информацию о рецепторах, способствующих прикреплению ВГВ на поверхности гепатоцита. Под влиянием стероидных гормонов S-ген экспрессируется на очень высоком уровне.
Pre-core/ core	Кодирует синтез пресердцевинного антигена ВГВ (HBeAg), который секретируется из клетки и вступает в циркуляцию. Растворимый HBeAg обуславливает иммунологическую специфичность нуклеокапсида и соответствующих цитотоксических Т-лимфоцитов.
X-ген	Кодирует синтез X-белка, который является регуляторным белком, усиливает синтез вирусных белков и, возможно, принимает участие в процессе канцерогенеза в печени.
pol	Кодирует синтез ДНК-полимеразы. Полимераза функционирует как обратная транскриптаза, а также как ДНК-полимераза. Спонтанные мутации ДНК-полимеразы/обратной транскриптазы (Pol/Rt) имеют место с частотой одна ошибка на 10^4 – 10^5 нуклеотидов ежедневно [Locarnini and Mason, 2006]. Результатом случайной мутации активного центра ДНК-полимеразы/обратной транскриптазы может быть перекрест с мутациями, индуцированными противовирусными препаратами, что облегчает лекарственную резистентность.

Генотипы ВГВ. Описано 10 генотипов ВГВ (различаются по нуклеотидным последовательностям $\geq 8\%$), их распространенность варьирует среди географических регионов (таблица 2). Они обозначаются заглавными латинскими буквами в алфавитном порядке (А–J). Распознано также много субтипов ВГВ, которые отличаются друг от друга по нуклеотидным последовательностям от 4% до 8%.

Влияние генотипа на течение и исход заболевания, а также эффективность ПВТ представляет большой клинический интерес.

В Республике Беларусь выявлены D₁, D₂, D₃, D₄, A₂, C₂, B₄ генотипы ВГВ. В Республике Беларусь выявлены D₁, D₂, D₃, D₄, A₂, C₂, B₄ генотипы ВГВ у детей. При этом доминирует D₃ (39%), констатированы и рекомбинантные генотипы. Из 41 обследованных детей у 2 девочек (азиатские эмигранты) определен генотип C₂ и еще у 5 детей – генотип A₂ ВГВ. Генотип D выявлен у 33 детей (80%), из них генотип D₁ обнаружен у 7 детей, D₂ – у 8 детей, D₃ – у 16, у 2 детей - генотип D₄.

Мутации ВГВ. Все 4 гена ВГВ чрезвычайно подвержены мутациям. Молекулярные изменения, лежащие в их основе, являются предметом изучения. Еще более важной задачей является прогнозирование клинических последствий таких изменений. В публикации Brunetto и сотр. суммированы типы и количество мутаций, обнаруженных в pre-core/core, pre-S/S и pol генах 55 различных вирусных изолятов (таблица 2). Наиболее часто мутации затрагивают pre-core/core ген с заменой пуринов на пиримидины и наоборот. Лишь в X гене не было обнаружено делеций, в то время как в трех других генах встречались мутации различных типов.

Наиболее хорошо изученная мутация относится к pre-core и core генам, ответственным за поверхностные антигены. Появление в pre-core регионе стоп-кодона приводит к блокированию синтеза HBeAg, в результате пациенты остаются HBeAg-отрицательными. Мутации базального ядерного промотора приводят к снижению продукции HBeAg, что обуславливает увеличение репликации вируса и обострение заболевания; эта мутация ассоциируется с ГЦК у индивидуумов, инфицированных генотипами A, B, C и D, но не генотипом F. Пациенты с генотипом C имеют более высокое распространение мутации базального ядерного промотора, чем генотип B (OR 5,18).

Таблица 2 – Мутационные изменения генома ВГВ (Lazarevic I., et al., W J Gastroent. – 2014)

Локализация мутаций	Значение для клиники	Мутации
HBsAg	Vaccine-escape	T116N, P120S/E, I/T126A/N/I/S, Q129H/R, M133L, K141E, P142S, D144A/E, G145R/A
	скрытая (окультная) ВГВ-инфекция	Y100S, Q101R, P105R, T115N, T116N, G119R, P120L, R122P, T123N, C124R/Y, T126I/S, P127H/L, Q129P/R, M133T Y134C, S136P, C139R, T140I, K141E, S143L, D144A, G145R/A, S167L, R169H, S174N, L175S, V177A, Q181STOP
Основной промотор core/pre-core	НВеАg-негативный гепатит	T1753C, A1762T, G1764A, C1766T, T1768A, G1896A, G1899A
	ГЦК	C1653T, T1753C, A1762T, G1764A, G1896A, G1899A
	Фульминантный гепатит (ФГ)	A1762T, G1764A, G1862T, G1896A
Х ген	ГЦК	3'-HBx deletion
Антивирусные мутации (Р ген)	LAM/L-dT-резистентность	rtL80V/I, rtI169T, rtV173L, rtL180M, rtA181T/V, rtT184S/G, rtS202I, rtM204V/I, rtQ215S
	ADF-резистентность	rtA181T/V, rtI233V, rtN236T
	ETV-резистентность	rtL180M, rtT184G/S, rtS202I/G, rtM204V, rtM250V
	TDF-резистентность	rtP177G, rtA194T, rtF249A

Естественно, происходящие мутации ВГВ, включая pre-core и core ген и базального ядерного промотора мутации ассоциируются с повышением риска развития ЦП и ГЦК.

Белки оболочки ВГВ индуцируют и гуморальный и клеточный иммунный ответ. HBsAg вызывает продукцию нейтрализующих антител и используется для производства вакцин. Наиболее часто встречаемая мутация находится в позиции 145 аминокислоты а-антигенной петли, она приводит к изменению иммунологической специфичности поверхностного антигена и является причиной появления «иммунных вирусоносителей», которые имеют антитела к поверхностному антигену дикого вируса.

Дефекты pol гена были обнаружены у вируса, выделенного от пациентов, у которых сформировалась резистентность к ПВЛС. Многочисленные мутации были идентифицированы в Х гене, однако выводов об их клинической значимости еще не сделано.

«HBsAg-мутантная» инфекция (при которой в крови циркулирует структурно-измененный HBsAg) представляет определенную опасность для

населения, так как она является потенциальным источником заражения реципиентов крови и донорских органов. «HBsAg-мутантный» штамм также является важной проблемой для программ вакцинации, так как вакцин-индуцированные антитела не обеспечивают иммунитет от инфицирования HBsAg-мутантным штаммом («вакцин-ускользающий штамм»). У пациентов, несмотря на наличие в сыворотке антител к HBsAg (anti-HBs), инфицирование такими штаммами может вызвать ГВ.

Тесты для обнаружения этих мутаций разработаны, но поскольку мутации могут иметь место и у пациентов без серьезной болезни печени, их интерпретация требует детального анализа в зависимости от клинической ситуации.

Оккультный ГВ. Оккультный ГВ означает присутствие ДНК ВГВ в ткани печени (в некоторых случаях в сыворотке крови) при неопределяемом HBsAg. Выделяют два варианта оккультного ГВ: серопозитивный (антитела к сердцевинному антигену ВГВ (анти-HBcor) \pm анти-HBs) и серонегативный (не выявляемые антигены и антитела ВГВ) (Raimondo G. et al, Pathol Biol; 2010). Возможно ускользание от лабораторной диагностики «diagnostic escape»-инфицирование ВГВ с модифицированным HBsAg, что ведет к пропускам в ИФА (проблема для донорства – распространенность от 0,0002 до 0,084% среди доноров в Европе, в Китае – 0,18%).

Молекулярные основы оккультной инфекции тесно связаны с жизненным циклом ВГВ, и, в частности, длительным сохранением свободных вирусных геномов - таких, как ковалентно замкнутой кольцевой ДНК ВГВ (cccDNA, циркуляторная ДНК) - в ядре инфицированных клеток. Стабильность и долгосрочная устойчивость молекул cccDNA вместе с длительным периодом полураспада гепатоцитов означает, что инфекция ВГВ, как только произошло инфицирование, возможно, может продолжаться в течение жизни (cccDNA может интегрироваться в геном хозяина).

Цикл репликации ВГВ начинается с прикрепления вириона к поверхности гепатоцита (поверхностный рецептор не идентифицирован), затем путем эндоцитоза ВГВ проникает в гепатоцит. После раздевания внутри ядра гепатоцита завершается синтез недостающего участка плюс-цепи ДНК вируса, и вирусный геном трансформируется в cccDNA (Locarnini and Mason, 2006; Doo and Liang, 2001). CccDNA является матрицей для синтеза прегеномной РНК (с помощью ДНК-зависимой РНК-полимеразы), с которой путем обратной

транскрипции синтезируется минус-цепь молекулы ДНК вируса (с помощью ДНК-полимеразы).

Большинство изученных до настоящего времени ПВЛС или совсем не влияют на сссDNA (она находится в ядре инфицированной клетки) или обладают на нее слабым действием, что обеспечивает персистенцию ВГВ в печени. Этим объясняется быстрое повторное появление в сыворотке крови ДНК ВГВ после прекращения ПВТ.

Оккультный ГВ, по-видимому, является одной из фаз естественного течения хронической ВГВ-инфекции. При этом геном ВГВ присутствует в гепатоцитах у лиц с отрицательным HBsAg и, как правило, не выявляемой ДНК ВГВ в сыворотке крови. В части случаев отсутствие обнаружения HBsAg объясняется генетической гетерогенностью ВГВ (инфицирование дефектными по репликации вариантами или S-ускользающими мутантами, продуцирующими модифицированный HBsAg, неопределяемый диагностическими наборами). Однако в большинстве случаев оккультный ГВ связан с репликацией компетентного ВГВ, супрессированного защитными механизмами хозяина. Такая супрессия не абсолютна, сохраняется низкий уровень репликации и транскрипции ВГВ, при этом возможна реактивация ВГВ с развитием клиники ГВ, в том числе по типу ФГ. Оккультный ГВ может поддерживать большинство про-онкогенных свойств «открытой» ВГВ-инфекции, в том числе, способность к интеграции в геном хозяина.

Оккультный ГВ протекает с периодами авиремии, чередующимися с периодами с очень низкой, не всегда определяемой ВН. Эти эпизоды преходящей, частичной вирусной реактивации могут сопровождаться небольшим увеличением уровня трансаминаз. Различные исследования показали, что оккультный ГВ связан с самыми тяжелыми формами ХГВ (особенно у пациентов, инфицированных ВГС), может способствовать или ускорять прогрессирование ЦП. Многие исследования показывают, что оккультный ГВ является важным фактором риска для развития ГЦК.

Диагностика оккультного ГВ в настоящее время может осуществляться только в специализированных лабораториях. Развитие в ближайшем будущем доступных в клинике анализов (определение ДНК ВГВ методом ПЦР в биоптате), позволит диагностировать оккультный ГВ в клинической практике.

2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВГВ

ВГВ-инфекция неравномерно распространена в мире, выделяют территории с низкой (менее 2%), умеренной (2-8%) и высокой (>8%) распространенностью ВГВ в популяции. Несмотря на то, что лица с хронической ВГВ-инфекцией встречаются во всех частях мира, ВГВ наиболее широко распространен в Азии, странах Южнотихоокеанского региона, Южной и Центральной Африке (8%), среди отдельных групп коренного населения, живущего за полярным кругом (Аляска, Гренландия, Северная Канада), Австралии, Новой Зеландии, в странах Южной Америки и Среднего Востока. Самая высокая частота хронической ВГВ-инфекции обнаружена в Китае (57,6% имеют признаки паст-инфекции и 9,75% являются HBsAg+) (таблица 3).

Таблица 3 – Характеристики эндемической структуры ВГВ – инфекции в мире

Характеристики	Эндемичность инфекции		
	низкая (%)	средняя (%)	высокая (%)
Распространенность паст-инфекции (население, которое инфицируется в течение жизни)	4 – 15	16 – 60	60 – 90
Распространенность хронической инфекции	0,1 – 1	2 – 7	8 – 15
Перинатальное инфицирование (дети до 1г)	редко (<10)	нечасто (10 – 20)	часто (>20)
Инфицирование в раннем детском возрасте (1 – 5 лет)	редко (<10)	часто (10 – 60)	очень часто (>60)
Инфицирование подростков/взрослых	очень часто (70 – 90)	часто (20 – 50)	нечасто (10 – 20)
Территории	Северная Америка, Западная Европа, Австралия, Новая Зеландия	Восточная и Южная Европа, Центральная Азия, Япония, Израиль, Южная Америка	Южная и Центральная Африка, Юго-Восточная Азия, Южнотихоокеанский регион, бассейн Амазонки, некоторые коренные народы Севера (эскимосы)

В высоко эндемичных странах, где 8–15% населения имеют ХГВ, риск неонатального инфицирования от матерей очень высок. В Азии и на большей территории Африки ВГВ-инфекция часто приобретается перинатально или в детстве. В западных странах заболевание регистрируется значительно реже и приобретается первично во взрослом возрасте.

Республика Беларусь относится к странам с низким уровнем распространения ПВГ. Введение вакцинации против ВГВ в Календарь профилактических прививок позволило за последние 10 лет достоверно снизить уровень заболеваемости ОГВ более чем в 10 раз (с 7,05 до 0,65 случаев на 100 тысяч населения). Заболеваемость ОГВ среди детей снизилась в десятки раз (до единичных случаев и их полного отсутствия). Республика Беларусь относится к странам с низким уровнем распространения парентеральных вирусных гепатитов (ПВГ).

ВГВ – антропонозная инфекция с парентеральным механизмом заражения. Основным резервуаром и источником ВГВ являются лица с субклинической формой инфекционного процесса, так называемые «здоровые» вирусоносители HBsAg, общее число которых (по данным ВОЗ) превышает 350 миллионов человек. Даже при выявлении у них низких концентраций, минимально улавливаемых методом ИФА – 1 нг/мл, это соответствует 100 инфицирующим дозам. С годами содержание HBsAg у носителей большей частью снижается и может стать недоступно для индикации порогового уровня. Вместе с тем, они сохраняют значение потенциальных источников инфекции.

Источником инфекции также являются пациенты с острой и хронической формами ГВ. Особенно опасны пациенты с HBeAg в крови. При ОГВ инфекционность пациентов начинается с момента заражения - фазы инкубации и продрома – и продолжается до полной санации организма в восстановительном периоде. При ХГВ продолжительность эпидемиологически значимого периода не ограничена. Потенциально массивность заражения более высока от пациентов с клинически манифестным течением ГВ. От пациентов с безжелтушными, субклиническими и инаппарантными вариантами ВГВ-инфекции массивность заражения существенно меньшая. Однако именно эти контингенты являются основными источниками инфекции, с одной стороны, в связи с их особенно широким распространением, с другой - их крайне низким выявлением, исключающим возможность проведения необходимых профилактических мероприятий.

Таким образом, именно лицам с безжелтушными, субклиническими и инаппарантными формами ВГВ-инфекции прогрессивного и хронического течения, в своей массе не распознаваемыми, принадлежит важная роль в поддержании широкого распространения ГВ. Это определяет необходимость выделения **групп повышенного риска заражения** (таблица 4), которые могут явиться наиболее вероятными источниками ВГВ-инфекции. К ним относятся

разные категории практически здоровых людей и больных. Лица, которые отнесены к потенциальным источникам заражения ГВ, подлежат первоочередному скрининговому обследованию с индикацией специфических маркеров ВГВ.

Таблица 4 - Группы высокого риска заражения ВГВ-инфекции, которые должны быть обследованы на маркеры ГВ

Лица, рожденные в регионах высокого ($\geq 8\%$) или умеренного ($\geq 2\%$) распространения ВГВ-инфекции	<p>Азия: все страны (исключение, Шри-Ланка) Африка: все страны Океания: все страны и территории (исключение, некоренное население Новой Зеландии и Австралии) Средний Восток: все страны (исключение, Кипр) Западная Европа: Греция, Италия, Мальта, Португалия и Испания Восточная Европа: все страны (исключение, Венгрия) Арктика: коренное население Южная Америка: Аргентина, Боливия, Бразилия, Эквадор, Венесуэла, Колумбия, Перу и др. Центральная Америка: Белиз, Гватемала, Гондурас, Панама Каррибы: Антигуа и Барбуда, Доминиканская Республика, Гренада, Гаити, Ямайка, Пуэрто Рико, Сент-Китс и Невис, Сент-Люсия, Сент-Винсент и Гренадины, Тринидад и Тобаго</p>
Другие группы риска с распространением HBsAg >2%	<p>домашние и сексуальные контакты с HBsAg+ пациентами потребители инъекционных наркотиков (ПИН) лица, имеющие несколько половых партнеров или инфекции, передающиеся половым путем мужчины, имеющие секс с мужчинами (МСМ) лица с повышенным уровнем АЛТ или АСТ лица, инфицированные ВГС или ВИЧ пациенты, находящиеся на гемодиализе беременные младенцы, рожденные от матерей с ХГВ лица после профессиональных контактов (аварий)</p>

Независимо от характеристики источника инфекции **механизм заражения ГВ исключительно парентеральный**. Заболевание передается естественным и искусственным путями.

Естественный путь заражения реализуется преимущественно через **половые контакты, перинатально и перкутанно**. ВГВ занимает одно из ведущих мест среди заболеваний, передаваемых половым путем, в связи, с чем он наиболее часто обнаруживается у МСМ, у людей с половыми перверсиями и большим числом половых партнеров, у женщин секс-бизнеса.

Перинатальное заражение новорожденных от НВеAg-негативных инфицированных матерей, согласно данным ВОЗ, 2020 г., регистрируется в странах Африки и Азии в 1% случаев, а у НВеAg-позитивных с высоким

уровнем ДНК ВГВ - от 20% в Азии до 32% в Африке, невзирая на вакцинопрофилактику и НВИГ профилактику.

Основным фактором передачи при ГВ является контаминированная кровь. Передача ВГВ-инфекции в результате гемоперкутанных контактов осуществляется через порезы, ссадины, трещины на губах, кровоточивость десен и др. Доказана возможность длительного сохранения HBsAg на поверхности ножниц, мочалок, лезвий, полотенец. В связи с этим ВГВ может передаваться посредством предметов домашнего обихода (бритвы, зубные щетки, маникюрные ножницы, расчески, полотенца), проникая в организм человека через микротравмы на коже и слизистых оболочках. По-видимому, определенную роль в передаче ВГВ играют и другие биологические жидкости организма. По данным разных исследователей ДНК ВГВ можно обнаружить в моче у 8%, назофарингиальных мазках – у 25%, слезной жидкости – у 16%, слюне – у 40% пациентов с высоким уровнем вирусемии в крови.

По данным исследований, проведенных в 2008 году в г. Минске, среди семейных контактов преимущественно реализовывался контактно-бытовой путь – 54,1%, половой составил 37%, парентеральный (общие предметы для бритья, маникюра, медицинский уход за больным) – 5,4%, трансплацентарный путь выявлен в 3,6% инфицирования. Первые 2 года контакта с источником инфекции являются наиболее эпидемиологически неблагоприятными для заражения. Для предупреждения контактно-бытового пути заражения как среди детей, так и среди взрослых, помимо проведения специфической профилактики необходимым условием является активная разъяснительная работа об основных путях и механизмах инфицирования.

Наряду с естественными путями **ВГВ распространяется искусственными (артифициальными) путями** - при гемотрансфузиях инфицированной крови, в ходе операций, при стоматологических, гинекологических, инструментальных лечебно-диагностических манипуляциях, разнообразных парентеральных процедурах, производимых недостаточно тщательно обеззараженными инструментами многократного пользования (ИСМП-инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи).

Важную группу риска заражения ГВ представляют медицинские работники (таблица 4), что подтверждает высокую долю горизонтального пути инфицирования ВГВ. При анализе профессиональных заражений работников здравоохранения было показано, что факторами передачи могут явиться брызги инфицированной слюны, попадающие на поврежденные участки кожи. По

данным CDC (Центр контроля заболеваний) суммарная доля профессиональных заражений медицинских работников составляет в США 1 -2%.

В связи с этим, **контингентами высокого риска заражения ВГВ** являются реципиенты донорской крови и ее препаратов, в особенности пациенты, страдающие гемофилией, гематологическими заболеваниями; пациенты центров хронического гемодиализа; лица, подвергающиеся многократным лечебно-диагностическим и инструментальным процедурам с повреждением кожи и слизистых оболочек; а также медицинский персонал, имеющий профессиональный контакт с кровью пациентов (трансфузиологи, хирурги, акушеры, стоматологи, лаборанты и так далее). Высокий риск заражения искусственным путем имеется у наркоманов и у лиц, подвергающихся татуировкам и обрядовым процедурам, пациентов с ВИЧ и ВГС инфекцией, эмигранты из регионов с высокой эндемичностью ВГВ (таблица 4).

Заражение ВГВ возможно при инокуляции всего лишь 0,0005 мл крови. Инфекционность крови может сохраниться при ее разведении в 8-10 раз. Следует отметить, что инфицирующая доза крови при ВИЧ составляет 0,1 мл, то есть контагиозность ВГВ, в 100 раз выше, чем ВИЧ-инфекции.

3. Перинатальная трансмиссия ВГВ

Перинатальное заражение новорожденных от инфицированных матерей, согласно сводным данным, регистрируется в 1% случаев, ежегодно в мире на 100 новорожденных 1 ребенок заражен ВГВ.

В Республике Беларусь среди ВГВ-позитивных детей в структуре путей передачи растет удельный вес перинатальной трансмиссии. Так, из 25 детей с ХГВ, состоящих в 2020 г на учете в консультативно-диагностическом кабинете УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница» г.Минска 16 рождены от мам с ХГВ (диагноз установлен до родов), 6 детей обследовали по эпидпоказаниям (диагноз ХГВ мамам установлен после родов), вертикальная трансмиссия - 80%, в то время как в 1996-2009 гг. из 304 обследованных детей вертикальная трансмиссия была выявлена только у 5,9% детей.

Перинатальная передача относится к передаче ВГВ от матери к ребенку, непосредственно до или сразу после рождения. **Подавляющее большинство (90%) новорожденных заражается в родах и лишь около 5% — при последующем тесном общении с матерью или внутриутробно.** Перинатальное инфицирование редко реализуется как трансплацентарное. Как

правило, инфицирование ребенка происходит в родах, интранатально. Возможно заражение новорожденного постнатально – от матери ребенку, после родов. Вертикальный путь передачи приобретает особенное значение в гиперэндемичных регионах, его доля может достигать 40% к общему числу зарегистрированных носителей HBsAg. Среди новорожденных от HBeAg-положительных матерей с высокой ВН (ДНК ВГВ $>7,3 \log_{10}$ МЕ/мл) к моменту родов, 70% - 90% становятся ВГВ-инфицированными.

Механизм перинатального заражения связан с перемешиванием инфицированных кровь-содержащих околоплодных вод и крови при прохождении ребенка по родовым путям.

Активная и пассивная иммунопрофилактика значительно (~95%) снижает риск трансмиссии ВГВ, однако у части новорожденных вертикальная передача ВГВ происходит, при этом основной фактор риска - высокая ВН (ДНК ВГВ $>7,3 \log_{10}$ МЕ/мл).

Факторы риска перинатальной передачи ВГВ. Главным фактором риска является *нарушение схемы иммунопрофилактики*, что дает возможность для активной репликации вируса у новорожденного, и **высокая ВН у матери** накануне родов. Трансплацентарная трансмиссия и передачи вследствие акушерских процедур являются менее частыми причинами, в то время как при грудном вскармливании практически отсутствует риск инфицирования ребенка. Не было показано преимуществ кесарева сечения против естественных родов в передаче ВГВ.

Уровень ДНК ВГВ в сыворотке крови матери коррелирует с риском передачи.

Репликация ВГВ и вертикальная трансмиссия. Риск передачи ВГВ повышается у женщин, которые имеют активную репликацию ВГВ. В одном из исследований инфицированными ВГВ оказались 85-90% младенцев, родившихся от HBeAg-положительных матерей и 32% младенцев, родившихся от HBeAg-негативных матерей в отсутствие профилактики. Дети, родившиеся от HBeAg-положительных матерей сохраняют риск инфицирования даже при проведенной полной иммунопрофилактики: гипериммунный иммуноглобулин против ГВ и вакцинопрофилактика (около 9% в большой когорте исследования). Вертикальная передача ВГВ происходит с частотой от 9 до 39 % случаев среди детей, рожденных от матерей с высокой ВН ($\geq 10^8$ копий/мл и, возможно $>10^6$ копий/мл), несмотря на проведение послеродовой вакцинации. В исследовании с участием 773 HBsAg-положительных матерей в Тайване

отношение шансов инфицирования ребенка увеличивается с 1 до 147, если уровень ДНК ВГВ у матери увеличивается примерно с 150 000 МЕ/мл до приблизительно 45 000 000 МЕ/мл. В другом исследовании, проведенном в Китае с участием 112 новорожденных от матерей с ХГВ, частота инфицирования детей увеличилась от 0% от матерей с уровнем ДНК ВГВ 10^5 копий/мл (<math>< 20\,000</math> МЕ/мл) до 50% у детей, рожденных от матерей с ДНК ВГВ в количестве 10^9 - 10^{10} копий / мл (примерно 10^9 МЕ/мл). Исследования, проведенные в Австралии с участием 138 детей, рожденных от ДНК ВГВ-положительных матерей, показали аналогичную тенденцию. Передача ВГВ была констатирована у четырех младенцев, несмотря на использование гипериммунного иммуноглобулина В и вакцинации против ГВ у троих детей и только вакцинации у одного ребенка. Все четверо младенцев родились от матерей с высоким уровнем ДНК ВГВ (> 10^8 копий/мл).

У матерей с ОГВ во втором и третьем триместре беременности или в течение двух месяцев до родов риск перинатальной трансмиссии возрастает, что может быть объяснено высоким уровнем материнской вирусемии. К обсуждаемым факторам риска вертикальной трансмиссии ВГВ относят оккультную инфекцию ВГВ и особенности мутаций ВГВ: энтропия Шеннона и среднее генетическое расстояние в «а» детерминантной области ВГВ генома.

Трансплацентарная трансмиссия - редкий путь инфицирования. Для его реализации необходимы дополнительные факторы: гипоксия, обусловленная различными причинами, ПИН или алкоголизм матери, ко-инфекции, досрочные роды, выкидыш и т.д. ВГВ выявляется в ворсинках эндотелиальных клеток капилляров и трофобластов плаценты, что свидетельствует о возможности прохождения ВГВ трансплацентарного барьера. Этот факт поддерживает гипотезу о нарушении плацентарного барьера как одного из возможных механизмов внутриутробной инфекции. Преждевременные роды или спонтанный аборт создают возможность для перемешивания крови матери и плода. Высокая ВН и преждевременные роды рассматриваются как предполагаемые факторы риска.

Амниоцентез и другие инвазивные процедуры. Случаи заражения ВГВ новорожденных после проведенного амниоцентеза у матери были описаны, но риск, как представляется, был низким. Показательно исследование, в котором у женщин с ГВ, перенесших амниоцентез, вертикальная передача существенно не отличалась от женщин с ГВ, не подвергшихся амниоцентезу (9% против 11%). **Эффект других инвазивных процедур, проводимых во время беременности**

(получение образцов ворсин хориона, кордоцентез, фетальная хирургия), на риск трансмиссии не установлен.

Значение преждевременного разрыва плодных оболочек у недоношенных и доношенных, по-видимому, одинаково и может незначительно увеличить риск трансмиссии ВГВ.

Грудное вскармливание. Проведенные многочисленные исследования показали отсутствие риска инфицирования ребенка при грудном вскармливании. Поэтому детям не противопоказано грудное вскармливание, и отказаться от него приходится в редких случаях, если у матери отмечается выраженная кровоточивость сосков.

Несмотря на то, что в молозиве HBsAg-положительных матерей выявляется ДНК ВГВ, ни молозиво, ни грудное молоко не являются фактором риска трансмиссии ВГВ. В исследовании на 147 новорожденных, рожденных от матерей с ВГВ-инфекцией, различий в частоте хронической ВГВ-инфекции новорожденных, находящихся на грудном или заместительном вскармливании выявлено не было. В другом исследовании, включающем 369 новорожденных, рожденных от матерей с ВГВ-инфекцией, среди которых все получили полную программу иммунопрофилактики, ни один из 101 новорожденных, находившихся на грудном вскармливании, не был инфицирован ВГВ.

Родоразрешение с помощью кесарева сечения. Не было показано преимуществ кесарева сечения против естественных родов в передаче ВГВ в документированных контролируемых исследованиях. Таким образом, кесарево сечение не должно проводиться рутинно для ВГВ-положительных матерей, показанием к кесареву сечению могут являться дополнительные акушерско-гинекологические или материнские факторы.

4. Маркеры ВГВ-инфекции

Для диагностики ВГВ-инфекции используют серологические маркеры и определение ДНК ВГВ молекулярно-биологическими методами (таблица 5, 6).

Самым ранним маркером, который появляется еще в инкубационном периоде, до повышения уровня печеночных ферментов, является HBsAg («австралийский антиген») - основной информационный маркер ВГВ. При острой инфекции HBsAg обнаруживается в крови в продолжение 5-6 месяцев, после чего его концентрация снижается, что говорит о стадии разрешения. Если же HBsAg обнаруживается более 6 месяцев от первых проявлений болезни, то регистрируют переход ГВ в хроническую форму. Наличие HBsAg говорит о

присутствии ВГВ в организме человека, однако, в силу ряда причин, отрицательный тест не позволяет со 100%-й вероятностью говорить об отсутствии вируса в крови, поэтому доноров крови проверяют также на наличие анти-НВс.

Анти-НВс (НВcoreAb, anti-НВcore) - суммарные антитела (IgM и IgG) к НВсAg, которые является своеобразным «маркером памяти» ВГВ. Определяются после появления НВsAg и НВеAg и обнаруживаются в крови длительное время после разрешения болезни. IgM к НВcoreAg (анти-НВс IgM, antiНВcore IgM - антитела класса М к ядерному антигену) обнаруживаются в острой фазе, еще до пика повышения АЛТ и клинических проявлений болезни и являются маркером активного процесса в печени. Эти антитела, как правило, циркулируют в крови в течение 6–12 месяцев и исчезают после выздоровления. При хроническом течении болезни эти маркеры выявляют в фазе обострения.

IgG к НВcoreAg (анти-НВс IgG, antiНВcore-IgG) появляются почти одновременно с antiНВcore-IgM и выявляются длительное время после перенесенного ГВ (часто пожизненно), указывая на перенесенную инфекцию.

НВеAg (ядерный «е»-антиген ВГВ) указывает на активную репликацию вируса и является маркером инфекционности. При остром процессе выявляется уже в инкубационный период и при появлении первых симптомов ГВ. Если НВеAg в острой фазе обнаруживаются более одного месяца, то велика вероятность перехода заболевания в хроническую форму. Выявление этого маркера всегда свидетельствует об активной репликации вируса и высокой инфекционности крови пациента. При благополучном исходе болезни НВеAg исчезает. Ему на смену приходят анти-НВе (антитела к «е»-антигену). Этот процесс называется сероконверсией НВеAg и является хорошим предиктором благоприятного исхода. В начале сероконверсии оба маркера могут обнаруживаться одновременно. После перенесенного ГВ анти-НВе могут выявляться от нескольких месяцев до 3-5 лет. Наличие анти-НВе совместно с ДНК ВГВ в высокой концентрации (более 100 000 копий/мл) говорит о мутации гена в ДНК вируса (мутантный штамм).

Анти-НВs - протективные антитела к поверхностному антигену. Приходят на смену НВsAg и указывают на выздоровление и формирование иммунитета к вирусу. Эти антитела могут появиться через длительное время (3-4 месяца) после исчезновения НВsAg, называемое периодом «серологического окна». В некоторых случаях при хронической инфекции анти-НВs и НВsAg обнаруживаются одновременно. Протективные свойства анти-НВs означают

иммунитет к ВГВ и используются для оценки эффективности вакцинации от ГВ. Достаточной концентрацией протективных антител считается уровень 10 МЕ/мл.

Выявление ДНК ВГВ проводят с помощью молекулярно-биологических методов, в клинической практике основным методом является ПЦР в плазме крови. Качественный анализ ДНК ВГВ подтверждает диагноз ВГВ-инфекции. Количественная характеристика содержания ДНК ВГВ в клинических образцах важна для оценки показаний и эффективности ПВТ, а также является одним из маркеров прогрессирования.

Коэффициент пересчета: ДНК ВГВ (МЕ/мл) $\times 5 =$ ДНК ВГВ (копий/мл).

Таблица 5 – Характеристика маркеров ВГВ

Маркеры	Локализация и динамика выявления маркеров	Диагностическая характеристика
HBsAg	при ОГВ появляется в последние 1-2 недель инкубационного периода и продолжает обнаруживаться первые 4-6 недель клинического периода	Указывает на инфицированность
HBeAg	при ОГВ обнаруживается в крови вместе с HBsAg на ранних этапах инфекционного процесса. При ХГВ обнаруживается в стадии репликации	Указывает на репликацию в гепатоцитах, высокую инфекционность крови и высокий риск перинатальной передачи инфекции от матери ребенку
ДНК ВГВ	ДНК ВГВ обнаруживается в крови в период активной репликации	Качественный метод – указывает на репликацию. Количественный метод – оценивается эффективность антивирусной терапии и прогнозируется хронизация
анти-HBc IgM	Антитела класса М к внутреннему структурному HBcoreAg могут быть выявлены на 10-12 сутки от момента предполагаемого заражения	Ранний сывороточный маркер, указывает на острую фазу инфекции, при ХГВ маркирует репликацию ВГВ и активность процесса в печени. При отсутствии клинико-морфологических признаков гепатита и маркеров активной репликации вируса указывает на выздоровление после перенесенного заболевания
анти-HBe	Антитела к HBeAg появляются через 1-2 недели после исчезновения из сыворотки крови HBeAg	Указывает на начало стадии реконвалесценции при ОГВ. Выявляются при ХГВ, обусловленном мутантными штаммами вируса
анти-HBs	Антитела к HBsAg	Указывает на перенесенную инфекцию или наличие поствакцинальных антител; обнаружение в первые недели заболевания прогнозирует развитие гипериммунного варианта ГВ

Таблица 6 – Различные сочетания маркеров ВГВ и их интерпретация

Маркеры						Трактовка результатов
HBsAg	анти-HBs	анти-HBcor IgM	HBeAg	анти-HBe	ДНК ВГВ	
+	-	+	+	-	+	Активная репликация вируса (дикий штамм)
+	-	+	-	±	+	Активная репликация вируса (мутантный штамм)
+	-	+	-	±	-	Разрешившийся ОГВ
+	-	-	-	±	-	Носитель HBsAg
-	-	+	-	-	-	Фаза «окна» ОГВ
-	+	-	-	±	-	Иммунитет после перенесенного ГВ
-	+	-	-	-	-	Иммунитет после вакцинации

Перспективно определение **новых маркеров**:

Титр HBsAg является важным маркером вирусной репликации и используется в оценке эффективности ПВТ и мониторинге течения ХГВ.

HBcrAg - является продуктом precore/core гена, имеет общие с ним 149 последовательностей аминокислот, помогает определить уровень cccDNA.

ВГВ РНК⁻ сывороточная ВГВ РНК⁻ может быть маркером эффективности противовирусной терапии.

5. Острый гепатит В

ОГВ может протекать в клинически манифестных вариантах (желтушных и безжелтушных) и инаппарантном (субклиническом), при котором клинические симптомы полностью отсутствуют. Возможен холестатический вариант заболевания или течение с холестатическим компонентом. Наиболее легко диагностируются желтушные формы заболевания. Выделяют также фульминантное течение ВГВ (острая печеночная недостаточность).

Острая инфекция у младенцев, детей до 5 лет и иммуносупрессированных взрослых обычно асимптомна; только 30-50% пациентов старше 5 лет имеют клинические симптомы острого заболевания через 6 недель – 6 месяцев после инфицирования.

Для ОГВ характерна цикличность заболевания: инкубационный период, преджелтушный период (период продромальных проявлений), период паренхиматозного гепатита (желтушный период) и период реконвалесценции.

Инкубационный период – период от заражения до первых клинических проявлений заболевания, соответствует периоду накопления вируса с его

внепеченочной репликацией. Инкубационный период при ГВ минимальный – 6 недель, максимальный – 6 месяцев, в среднем – 60-120 дней.

Преджелтушный (**продромальный**) период – период виремии – представлен неспецифическими симптомами. Для ГВ характерен длительный (в среднем 10-14 дней) продром. Заболевание начинается постепенно. Пациенты жалуются на снижение аппетита вплоть до полной анорексии, слабость, тошноту, часто бывает рвота, запоры, сменяющиеся поносами. Нередко беспокоит чувство тяжести, иногда боли в эпигастрии, в правом подреберье. У 20-30% пациентов наблюдается иммунокомплексный вариант продромального периода: боли в крупных суставах, усиливающиеся по ночам и в утренние часы, а у 10-12% пациентов могут появляться уртикарные высыпания на коже, сохраняющиеся 1-2 дня и сопровождающиеся эозинофилией в периферической крови, а также зуд кожи. Может иметь место акродерматит и другие внепеченочные проявления. К концу продрома может выявляться гепато- и спленомегалия, повышается активность индикаторных ферментов (АЛТ, АСТ) в сыворотке крови. В периферической крови у большинства пациентов наблюдается небольшая лейкопения без существенных изменений в лейкоцитарной формуле.

Желтушный период характеризуется выраженностью и стойкостью клинических симптомов. Желтуха нарастает быстро, как правило, достигая максимума в течение недели. С появлением желтухи ряд симптомов преджелтушного периода ослабевает и у значительной части пациентов исчезает, при этом дольше всего сохраняется слабость и снижение аппетита, чувство тяжести в правом подреберье. Размеры печени увеличены, она имеет гладкую поверхность, несколько уплотненную консистенцию. Чем младше пациент, тем чаще наблюдается увеличение селезенки.

В периферической крови обнаруживается лейкопения, реже – нормальное количество лейкоцитов, характерен относительный лимфоцитоз, иногда моноцитоз, без изменений показателя СОЭ.

В желтушном периоде наибольшие изменения отмечены в биохимических показателях крови, свидетельствующих о нарушении функции печени. Характерно выявление всех основных синдромов поражения печени: цитолиза, внутрипеченочного холестаза, поликлональной гаммапатии (мезенхимально-воспалительного синдрома) и недостаточности белково-синтетической функции печени (отмечается, как правило, при тяжелых формах заболевания).

Для ГВ характерно более тяжелое течение по сравнению с гепатитом А и гепатитом С с длительно нарастающей желтухой и интоксикацией.

Определение тяжести ОГВ. Выделяют легкие, среднетяжелые и тяжелые формы ОГВ. Важнейшим и наиболее существенным клиническим показателем тяжести течения болезни является выраженность интоксикации (слабость, снижение аппетита, тошнота, рвота, головная боль, головокружение, изменение сна, эмоциональная лабильность), уровень гипербилирубинемии также является критерием в определении тяжести заболевания. Так, у детей уровень билирубина до 85 мкмоль/л характеризует легкое течение заболевания, от 86 до 170 мкмоль/л – среднетяжелое, а свыше 170 мкмоль/л – тяжелое. У взрослых соответственно уровень билирубина до 100 мкмоль/л характеризует легкое течение заболевания, от 100 до 200 мкмоль/л – среднетяжелое, а свыше 200 мкмоль/л – тяжелое. Показатели цитолиза слабо коррелируют с тяжестью заболевания. Для объективной оценки тяжести течения заболевания следует оценивать как уровень билирубина, так и выраженность интоксикации.

Варианты течения ОГВ. Безжелтушный вариант имеет те же клинические (за исключением желтухи) и биохимические (за исключением синдрома внутрипеченочного холестаза) признаки с меньшей выраженностью интоксикации и меньшей продолжительностью заболевания.

Субклинический и инаппаратный варианты. Субклинический вариант характеризуется полным отсутствием клинических проявлений при наличии синдромов цитолиза и гаммапатии. Инаппаратный вариант характеризуется отсутствием как клинических проявлений, так и биохимических синдромов поражения печени. Диагноз можно установить только при специальном лабораторном обследовании с выявлением маркеров ОГВ.

Острая печеночная недостаточность (ОПен), фульминантная печеночная недостаточность или фульминантный гепатит (ФГ) обозначает печеночную недостаточность в результате повреждения печени у пациентов без предшествующей печеночной патологии или на фоне хронического гепатита и представляет собой симптомокомплекс генерализованной потери функциональных способностей печени. ОПен представляет собой полиорганные нарушения, в основе которых лежит тяжелое острое нарушение печеночных функций с или без энцефалопатии, происходящее в результате гепатоцеллюлярного некроза.

У детей важной характеристикой ФГ считают развитие коагулопатии. По данным Deirdre Kelly (Diseases of the liver and biliary system in children/3rd ed.

2008), ОПeН характеризуется острым началом заболевания при неизвестном хроническом фоне заболевания и характеризуется биохимическими и/или клиническими проявлениями тяжелой дисфункции печени, обязательно включающие печеночную коагулопатию: ПТВ ≥ 20 секунд или МНО $\geq 2,0$, некорректируемую парентеральным витамином К и/или печеночную энцефалопатию при показателях ПТВ 15–19,9 секунд или МНО 1,5–1,9.

Диагноз ОГВ устанавливается на основании клинических, лабораторных и эпидемиологических данных. Для определения паренхиматозного поражения печени используют выделение клинико-биохимических синдромов поражения печени. Для верификации ОГВ имеет значение маркерная диагностика, а также ПЦР-диагностика (табл. 2.3, 2.4).

В МКБ-10 вирусный гепатит В относится к классу I, рубрике B15-B19

Класс 1 Некоторые инфекционные и паразитарные болезни

B16 Острый гепатит В

В 16.0 Острый гепатит В с дельта-агентом (коинфекция) и печеночной комой

В 16.1 Острый гепатит В с дельта-агентом (коинфекция) без печеночной комы

В 16.2 Острый гепатит В без дельта-агента с печеночной комой

В 16.3 Острый гепатит В без дельта-агента и без печеночной комы

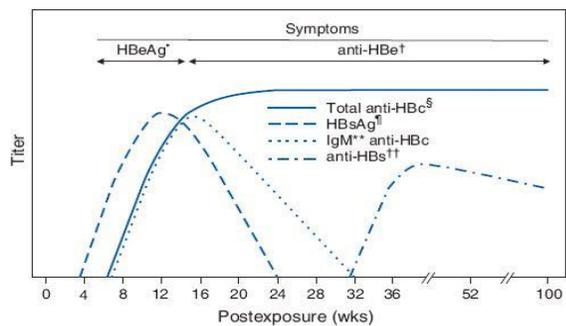
Исходы. Острое заболевание обычно длится до 3 месяцев. Летальность среди лиц с описанными случаями ОГВ составляет приблизительно 1%, с более высоким показателем у лиц >60 лет.

Первичная ВГВ-инфекция может закончиться элиминацией вируса из крови с последующим формированием иммунитета (рисунок 5) или заболевание может хронизироваться с продолжающейся репликацией ВГВ в печени и вирусемией (рисунок 6) – хронизироваться. Иммуносупрессивные пациенты (например, пациенты на гемодиализе и лица с ВИЧ-инфекцией) имеют повышенный риск хронизации. ОГВ чаще хронизируется у пациентов с иммуносупрессией, а также при асимптомных, безжелтушных формах ГВ.

6. Естественное течение хронической ВГВ-инфекции

Частота хронизации ГВ зависит от многих факторов (вирусологические факторы, мутанты, ко-инфекция, факторы среды), однако важнейшим является возраст пациента: самый высокий индекс хронизации – у новорожденных, в связи с чем вакцинопрофилактика всех новорожденных является не только фактором защиты от инфицирования, но и профилактикой формирования ХГВ. Риск хронизации ГВ зависит от возраста инфицирования: 90% при перинатальном заражении ребенка от HBeAg-положительной матери с высокой ВН, 25-50% у детей 1-5 лет и менее 5% у старших детей и взрослых (рисунок 7).

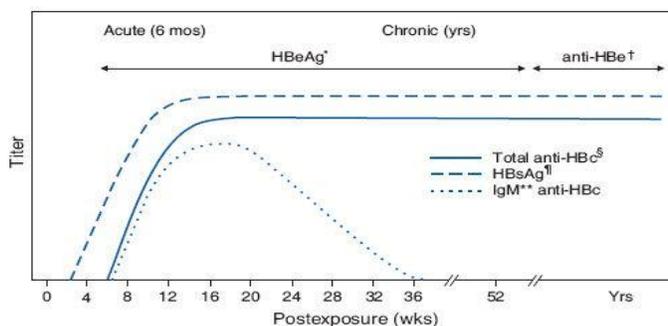
Следует подчеркнуть, что у 15-20% пациентов, поправившихся после перенесенного ОГВ, выявляется низкий уровень репликации ВГВ, что может в последствии явиться причиной реактивации ВГВ при формировании иммуносупрессии.



* Hepatitis B e antigen.
 † Antibody to HBeAg.
 § Antibody to hepatitis B core antigen.
 ¶ Hepatitis B surface antigen.
 ** Immunoglobulin M.
 †† Antibody to HBsAg.

Medscape Source: MMWR © 2008 Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

Рисунок 5 - Типичная динамика серологических маркеров при ОГВ с выздоровлением.



* Hepatitis B e antigen.
 † Antibody to HBeAg.
 § Antibody to hepatitis B core antigen.
 ¶ Hepatitis B surface antigen.
 ** Immunoglobulin M.

Medscape Source: MMWR © 2008 Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

Рисунок 6 - Типичная динамика серологических маркеров при ОГВ с хронизацией.

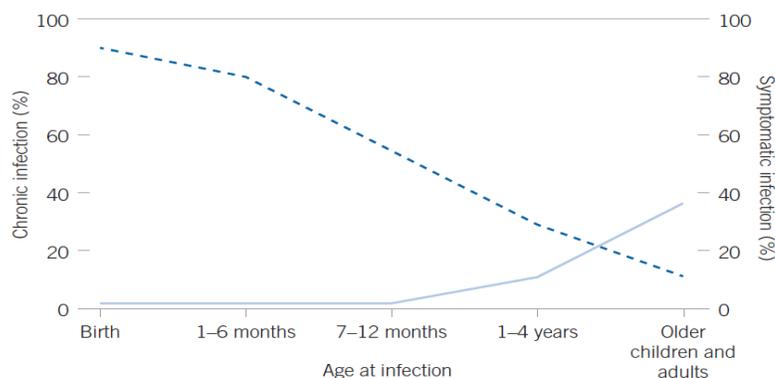


Рисунок 7 - Риск хронической ГВ в зависимости от возраста и характера течения ОГВ. (www.cdc.gov/vaccines).

Фазы хронической ВГВ-инфекции

Хроническая ВГВ-инфекция характеризуется сменой фаз (таблица 7). Названия фаз периодически редактируются с учетом новых данных патогенеза, а также более четкого определения к подходам к ПВТ.

Хроническая ВГВ-инфекция является динамическим процессом, отражающим взаимодействие между репликацией ВГВ и иммунным ответом хозяина. Не все пациенты с хронической ВГВ-инфекцией имеют хронический гепатит. В течении ВГВ-инфекции, согласно рекомендациям EASL 2017, принято выделять пять фаз с учетом наличия HBeAg, уровня ДНК ВГВ, уровня АЛТ и, в конечном итоге, наличия или отсутствия воспаления в печени по данным биопсии: хроническая HBeAg-позитивная ВГВ-инфекция, хронический HBeAg-позитивный ГВ, хронический HBeAg-негативный ГВ, хроническая HBeAg-негативная ВГВ-инфекция, а также HBeAg-негативную фазу (окультный гепатит) (таблица 7). Эти фазы имеют переменную длительность, не обязательно являются последовательными, не каждый человек, инфицированный ВГВ, пройдет все фазы.

Новая номенклатура базируется на описании двух основных характеристик хронического процесса: инфекция и гепатит. Однако, несмотря на эту номенклатуру, у значительного числа пациентов однократного определения маркеров репликации (уровень ДНК ВГВ), а также маркеров активности заболевания (уровень АЛТ) недостаточно для определения фазы инфекции и/или показаний к этиотропному лечению. Следует отметить, что некоторые лица находятся в "серой зоне", означающей, что их уровни ДНК ВГВ и АЛТ не попадают в одну фазу. Учитывая динамический характер хронической ВГВ-инфекции, необходима оценка динамики уровней ДНК ВГВ и АЛТ, а также гистологии печени для более точного определения фазы инфекции.

Представляем краткую клиническую характеристику отдельных фаз хронической ВГВ-инфекции (таблица 7).

Фаза 1: хроническая HBeAg-позитивная ВГВ-инфекция (старое название – фаза иммунной толерантности) характеризуется обнаружением в сыворотке HBeAg, высоким уровнем репликации вируса (показателем служит высокий уровень ДНК ВГВ в сыворотке), постоянно нормальной активностью АЛТ (верхний предел нормального значения примерно 40 МЕ/л), отсутствием или слабой выраженностью воспалительно-некротических изменений печени, отсутствием либо медленным прогрессированием фиброза. Выраженная вирусемия, характерная для таких пациентов, обуславливает их высокую контагиозность. Высокий уровень интеграции ДНК ВГВ и клональная экспансия гепатоцитов позволяют предположить, что гепатокарциногенез может реализоваться уже на этой ранней стадии инфекции.

Эта фаза чаще встречается у лиц, инфицированных перинатально или в первые годы жизни. Продолжительность варьирует у лиц, инфицированных перинатально, может длиться до трех десятилетий. С возрастом повышается вероятность перехода от хронической HBeAg-позитивной ВГВ-инфекции к хроническому HBeAg-позитивному ГВ.

Фаза 2: хронический HBeAg-позитивный ГВ (старое название – фаза иммунного клиренса) характеризуется обнаружением в сыворотке HBeAg, менее выраженным уровнем репликации вируса (меньший уровень ДНК ВГВ в сыворотке), постоянно или периодически повышенным уровнем АЛТ, умеренным или выраженным воспалительно-некротическим процессом в печени, а также более быстрым прогрессированием фиброза по сравнению с предыдущей фазой. Наступление данной фазы может произойти спустя несколько лет после фазы иммунной толерантности. Чаще и/или быстрее она наступает у лиц, инфицированных в зрелом возрасте.

Частота спонтанной сероконверсии от HBeAg к антителам к HBeAg (анти-HBe) составляет менее 2% в год у детей до 3 лет, увеличивается к периоду полового созревания до 8%, а среди взрослых до 12% в год.

Продолжительность этой фазы может составлять от нескольких недель до нескольких лет, выход из этой фазы переменчивый. Большинство пациентов могут достичь сероконверсии HBeAg, подавления ДНК ВГВ и перехода в фазу хронической HBeAg-негативной ВГВ-инфекции. У других - прогрессировать до цирроза печени.

Фаза 3: хроническая HBeAg-негативная ВГВ-инфекция (старое название – фаза иммунного контроля, «неактивное носительство»), характеризуется наличием сывороточных антител к HBeAg (анти-HBe), неопределяемым или низким (< 2000 МЕ/мл) уровнем ДНК ВГВ в сыворотке и нормальной активностью АЛТ, а также минимальной некровоспалительной активностью печени, но переменным фиброзом, отражающим предыдущее повреждение печени в фазе хронического HBeAg-позитивного гепатита В.

Необходимо наблюдение не менее 1 года с определением каждые 3–4 мес. активности АЛТ и уровня ДНК ВГВ в сыворотке для подтверждения данной фазы. Активность АЛТ должна оставаться в пределах нормы (< 40 МЕ/мл), а уровень ДНК ВГВ должен быть ниже 2000 МЕ/мл. Однако у некоторых пациентов в этой фазе уровень ДНК ВГВ может быть более 2000 МЕ/мл (как правило, ниже 20 000 МЕ/мл) при стойко нормальной активности АЛТ. При уровне ДНК ВГВ < 2000 МЕ/мл и повышенной активности АЛТ рекомендуется биопсия печени для оценки причины нарушения ее функции.

Обычно у таких пациентов наблюдается низкий уровень HBsAg в сыворотке крови (< 1000 МЕ/мл), сероконверсия HBsAg до анти-HBs может возникать спонтанно в 1–3% случаев в год, при этом обычно на протяжении нескольких предшествующих лет ДНК ВГВ в сыворотке не обнаруживается.

Благодаря способности иммунной системы контролировать инфекцию, данная фаза характеризуется благоприятным долгосрочным прогнозом. У большинства таких пациентов риск ЦП или ГЦК очень низкий. Однако приблизительно 4-20% пациентов имеют один или несколько возвратов назад к хроническому HBeAg-позитивному ГВ. Следовательно, такие пациенты должны находиться на диспансерном учете пожизненно. Если уровень HBsAg < 1000 МЕ/мл, рекомендуется мониторинг АЛТ каждые 12 месяцев, уровня ДНК ВГВ и степени фиброза неинвазивными методами – каждые 3 года. Более активное наблюдение требуется, если уровень HBsAg ≥ 1000 МЕ/мл: мониторинг АЛТ должен проводиться каждые 6 месяцев, а уровень ДНК ВГВ и оценка степени фиброза неинвазивными методами – каждые 2 года.

Фаза 4: хронический HBeAg-негативный ГВ характеризуется отсутствием в сыворотке HBeAg (результат замены нуклеотидов в предъядерном (precore) участке генома и/или основном ядерном (core) промоторе ВГВ, что исключает или сводит к минимуму экспрессию HBeAg), как правило, с определяемыми анти-HBe, а также персистирующим или флюктуирующим от умеренного до высокого уровнем сывороточной ДНК ВГВ

(часто ниже, чем у HBeAg-положительных пациентов), а также флюктуирующим или персистирующим повышенным уровнем АЛТ. Гистология печени демонстрирует некровоспаление и фиброз. Спонтанная ремиссия заболевания при хроническом HBeAg-негативном гепатите В наблюдается редко.

Фаза 5: HBeAg-негативная фаза характеризуется отсутствием в сыворотке HBeAg и положительными антителами к HBeAg (анти-HBe_{cor}), с или без определяемых антител к HBeAg (анти-HBe). Эта фаза также известна как «скрытая/окультная» ВГВ-инфекция. В редких случаях отсутствие HBeAg может быть связано с чувствительностью анализа, используемого для обнаружения. Пациенты в этой фазе имеют нормальные значения АЛТ и обычно, но не всегда, неопределяемый уровень ДНК ВГВ в сыворотке. ДНК ВГВ (cccDNA) часто выявляется при биопсии печени. Исчезновение HBeAg до начала формирования ЦП связано с минимальным риском ЦП, декомпенсации, ГЦК и улучшением выживаемости. Однако, если ЦП развился до исчезновения HBeAg, у пациентов остается риск ГЦК.

У части пациентов с «окультной» ВГВ-инфекцией на фоне иммуносупрессии возможна реактивация ВГВ с клинико-лабораторными критериями ОГВ или склерозирующего холангита, или ОПЕН.

Таблица 7 – Фазы хронической ВГВ-инфекции

	фаза 1	фаза 2	фаза 3	фаза 4
Новая терминология	HBeAg – позитивная(ый)		HBeAg – негативная (ый)	
	хроническая инфекция	хронический гепатит	хроническая инфекция	хронический гепатит
Старая терминология	фаза иммунной толерантности	фаза иммунного клиренса	неактивное носительство	HBeAg негативный хронический гепатит
HBeAg	высокий, 4,5-5 log ₁₀ МЕ/мл	высокий/умеренный, 3-4,5 log ₁₀ МЕ/мл	низкий 1,5-3 log ₁₀ МЕ/мл	умеренный 2,5-4 log ₁₀ МЕ/мл
HBeAg	позитивный	позитивный	негативный	негативный
ДНК ВГВ	>10 ⁷ МЕ/мл	10 ⁴ -10 ⁷ МЕ/мл	<2000 МЕ/мл	>2000 МЕ/мл
АЛТ	нормальный	повышенный	нормальный	повышенный
В печени воспаление/фиброз	нет/минимальные	умеренная/выраженная	нет	умеренная/выраженная
Показания к лечению	не показано	показано	не показано	показано

Новая терминология фаз хронической ВГВ-инфекции пока не отображена в протоколах AASLD, ВОЗ, KASL, APASL а также протоколах по лечению ГВ у детей ESPGHAN. Поэтому исследователи в публикациях, а также практикующие врачи пользуются как старой, так и новой терминологией, тем более что они не противоречат между собой.

Клиника ХГВ

ХГВ в большинстве случаев протекает бессимптомно, лишь некоторые пациенты предъявляют жалобы на умеренную общую слабость, повышенную утомляемость, ощущение тяжести в правом подреберье. При объективном осмотре лишь у части пациентов выявляется гепатомегалия, спленомегалия, внепеченочные проявления заболевания.

По патогенезу внепеченочные проявления ВГВ являются иммуноопосредованными поражениями органов. Наиболее часто регистрируется гломерулонефрит, узелковый полиартериит, криоглобулинемия, синдром сывороточной болезни, различные дерматологические проявления, синдром Гийена-Барре.

Факторы риска прогрессирования заболевания у пациентов с хронической ВГВ-инфекцией представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Факторы риска прогрессирования заболевания у пациентов с ХГВ

факторы хозяина	факторы вируса
мужской пол	генотип С или D
старший возраст	персистирующий уровень ДНК ВГВ >2 000 МЕ/мл у пациентов с HBeAg- негативным ХГВ
стеатоз	персистирующий повышенный уровень АЛТ
ко-инфекция с ВГС, дельта или ВИЧ	естественно произошедшие мутации ВГВ (в pre-core/core регионе вируса)

Факторы вируса, влияющие на прогрессирование заболевания включают генотип ВГВ, уровень ДНК ВГВ и специфические мутация генома ВГВ, включая мутацию в pre-core/core регионах вируса.

Хотя уровень АЛТ традиционно используется как индикатор тяжести некровоспалительной активности, такая закономерность не всегда наблюдается при ХГВ, 30–40% пациентов с нормальным уровнем АЛТ могут иметь значимый процесс на биопсии [Kim et al., 2004].

Факторы хозяина, влияющие на прогрессирование заболевания включают мужской пол, старший возраст, наличие стеатоза и ко-инфекции. Ко-инфекция

(ВГВ/ВГС) повышает риск ЦП и, особенно, ГЦК, ко-инфекция (ВГВ/ВГD) повышает риск ЦП. Ко-инфекция (ВГВ/ВИЧ) ассоциируется с более тяжелым воспалением в печени.

Факторы риска прогрессии к ЦП включают пожилой возраст, высокий уровень ДНК ВГВ, генотип С ВГВ, хроническое злоупотребление алкоголем, мужской пол, core-мутации, ко-инфекции с ВГС, дельта или ВИЧ.

К факторам риска развития ГЦК относят:

- факторы хозяина: цирроз, хроническое воспаление печени, возраст, мужской пол, африканский регион, злоупотребление алкоголем, ко-инфекция с вирусными гепатитами или ВИЧ, сахарный диабет или метаболический синдром, курение, отягощенный семейный анамнез.

- факторы вируса: высокий уровень ДНК ВГВ или HBsAg, генотип ВГВ (С>В), мутации.

Шкала PAGE-B характеризует риск развития ГЦК исходя из возраста, пола, выраженности тромбоцитопении.

Идентификация предикторов прогрессирования заболевания – решающий фактор при отборе пациентов для противовирусной терапии.

7. ВГВ-инфекция у беременных

ГВ у беременных представлен несколькими важными аспектами: эффект ВГВ на здоровье матери и плода, эффект беременности на течение ВГВ-инфекции, лечение ГВ во время беременности и аспекты профилактики перинатальной трансмиссии ВГВ.

ОГВ в первой половине беременности, как правило, не отягощает течение беременности, изредка в ранние сроки возможно самопроизвольное прерывание беременности. Во второй половине беременности возможно утяжеление ОГВ, и даже развитие ФГ. В родах может развиваться массивная кровопотеря. Для послеродового периода характерна повышенная частота гнойно-воспалительных заболеваний (эндометрит, мастит и экстрагенитальные).

Следует помнить о необходимости проведения диффдиагностики между ОГВ и протекающими с патологией печени гестозами (атипичными гестозами – HELLP синдромом и острой жировой печенью беременных). ОГВ, как правило, не приводит к летальному исходу, а ВГВ не обладает тератогенными свойствами. ОГВ не является основанием для прерывания беременности. Однако при заболевании ОГВ в ранние сроки беременности, риск

перинатальной трансмиссии составляет около 10%, в то время как острая ВГВ-инфекция, перенесенная накануне родов, увеличивает риск трансмиссии до 60%.

Беременность у женщин с ХГВ, как правило, хорошо переносится, если нет конечных стадий фиброза. Беременность обуславливает иммунотолерантность с продукцией высокого уровня гормонов коры надпочечников и модуляцией активности цитокинов, участвующих в иммунном ответе, что может способствовать увеличению ВН к концу беременности, и повышению активности АЛТ в поздние сроки беременности и после родов. Во время беременности могут отмечаться всплески активности ГВ, что требует мониторинга биохимических тестов, как минимум, 1 раз в 3 месяца. У 12–17% беременных отмечается сероконверсия HBeAg, на фоне всплесков активности. ХГВ (без декомпенсированного ЦП) не является противопоказанием для беременности – как зачатия, так и сохранения. Беременность у женщин с декомпенсированным активным ЦП с портальной гипертензией наблюдается крайне редко из-за нарушения репродуктивной функции и связана с высокой частотой осложнений (кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, что связано с повышением портального давления, а также частым развитием рефлюкс-эзофагита) и высокой перинатальной смертностью.

Неблагоприятное воздействие на плод ВГВ ЦП включает внутриутробную задержку роста, внутриутробную инфекцию, преждевременные роды, внутриутробную гибель плода. Повышенный риск был продемонстрирован в исследовании в Канаде, который сравнил исходы для матери и плода у 399 больных ВГВ ЦП и контрольной группы, в 1993–2005 гг. Материнские осложнения в группе с ЦП включали гестационную гипертензию, отслойку и кровоизлияния плаценты. Кроме того, у 15% матерей с ЦП развивалась печеночная декомпенсация. Общая смертность была значительно выше, чем в группе контроля (1,8 против 0%). У новорожденных, родившихся от матерей с ЦП, отмечался более высокий уровень недоношенности и задержки роста, кроме того, имелся значительно более высокий показатель смертности плода (5,2 по сравнению с 2,1%). В других исследованиях описан повышенный риск развития кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода, особенно во время третьего триместра беременности и во время родов из-за увеличения внутрибрюшного давления и увеличения объема плазмы. Пациентки с ЦП

должны получать рекомендации по контрацепции. При ремиссии ЦП, достигнутой в результате лечения, беременность бывает достижимой.

Влияние беременности на заболевание печени. Иммунологические, метаболические и гемодинамические изменения, которые происходят во время беременности, могут способствовать ухудшению или манифестации фоновых заболеваний печени. Оценка степени тяжести заболевания печени может быть затруднена во время беременности из-за нормальных физиологических изменений, которые могут имитировать клинические особенности течения хронического заболевания печени. В частности, сывороточный альбумин и гематокрит часто снижаются, в то время как отмечается повышение ЩФ и АФП. Аналогичным образом ведут себя данные объективного осмотра: пальмарная эритема, отек нижних конечностей, печеночные паучки могут выявляться как при физиологической беременности, так и при конечных стадиях хронических заболеваний печени.

Обследование беременных на маркеры ГВ предусмотрено нормативными документами Министерства Здравоохранения Республики Беларусь.

8. Особенности ГВ у детей

ВГВ у детей в Европейском регионе и США относительно редкое заболевание: 0,08–0,13%, однако его актуальность не уменьшается в связи с высоким хронизирующим потенциалом ВГВ.

Перинатальный гепатит может проявиться как **желтушный ОГВ**, развивается в конце второго – на третьем месяце жизни и характеризуется типичными признаками паренхиматозного поражения печени. Примерно у 5% инфицированных детей развивается ФГ. Как правило, перинатальный (врожденный) ГВ, представляет собой **асимптомное заболевание**, в отличие от других врожденных инфекций, характеризуется только поражением печени, отсутствуют изменения со стороны других органов и систем. При этом поражение печени констатируется только по измененным функциональным печеночным тестам, что требует динамического наблюдения за новорожденными с мониторингом биохимических тестов и серологических маркеров ВГВ. Все беременные в РБ обследуются на HBsAg при постановке на учет по беременности, а при отрицательном результате первичного обследования, дополнительно в III триместре беременности, а также при поступлении в роды без результатов исследования на маркеры вирусных

гепатитов в III триместре беременности, далее - по клиническим и эпидемиологическим показаниям.

Новорожденные от женщин, инфицированных ВГВ, обследуются на HBsAg за 1 месяц до каждой вакцинации. При отрицательном результате – проводится вакцинация, при обнаружении HBsAg ребенок направляется на консультацию к врачу-инфекционисту, которым проводится дальнейшее обследование для исключения или подтверждения врожденного ГВ.

Не привитые против ВГВ обследуются на HBsAg через 3 и 6 месяцев после рождения и далее по клиническим и эпидемиологическим показаниям

Привитые против ВГВ обследуются на напряженность иммунитета (определение титра анти-HBs) через 6 месяцев после завершения курса вакцинации и далее - на HBsAg по клиническим и эпидемиологическим показаниям. Такая тактика диспансеризации новорожденных от женщин, инфицированных ВГВ, позволяет своевременно диагностировать врожденный ГВ и инициировать ПВТ, а также оценивать напряженность вакцинального иммунитета у детей данной группы риска.

Различия ГВ при вертикальном и горизонтальном пути инфицирования представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Различия при врожденном и приобретенном ГВ у детей

Вертикальный/перинатальный путь передачи	Горизонтальный путь передачи
90% станут хроническими носителями	10% станут хроническими носителями
У большей части субнормальные показатели функциональных печеночных проб	У большей части повышенные показатели функциональных печеночных проб
Высокая ВН ДНК ВГВ	Низкая ВН ДНК ВГВ
Незначительные гистологические изменения	Умеренное воспаление

Частота хронизации при перинатальном инфицировании зависит от многих факторов (иммуносупрессия, вирусологические факторы, мутанты, ко-инфекция, факторы среды), однако важнейшим является возраст пациента: у новорожденных индекс хронизации – до 90%, в связи с чем вакцинопрофилактика всех новорожденных является не только фактором защиты от инфицирования, но и профилактикой формирования ХГВ.

Особенности хронической ВГВ-инфекции у детей

При перинатальном ГВ естественное течение характеризуется сменой фаз патологического процесса. Если у инфицированных взрослых после элиминации HBeAg заболевание чаще заканчивается неактивным носительством, то при инфицировании в родах или раннем возрасте имеется длительная иммунотолерантная фаза - **хроническая HBeAg-положительная ВГВ-инфекция**, а после исчезновения HBeAg заболевание может продолжать прогрессировать. Приобретенный при перинатальном инфицировании (от матери с HBeAg-положительным ХГВ с высоким уровнем ДНК ВГВ) или при инфицировании на первых годах жизни ХГВ характеризуется уникальным взаимодействием вируса и хозяина, которые ведут к иммунной толерантности - **хронической HBeAg-положительной ВГВ-инфекции** (иммунная система не распознает вирус как чужеродный). Спонтанная сероконверсия в этой возрастной группе – менее 2% в год у детей младше 3 лет и 4–5% у детей старше 3 лет. ХГВ у детей часто протекает как асимптомная инфекция, вплоть до развития осложнений. Возможно прогрессирование фиброза; умеренный и тяжелый фиброз выявляли у половины пациентов в возрасте 1-19 лет при HBe-антигенемии и повышенных уровнях АЛТ. Исходом ХГВ у детей может быть ЦП (1-5% ХГВ) и ГЦК (0,01-0,03%). К факторам, ускоряющим прогрессирование заболевания у детей, относят: высокую ВН, генотип С, мутантные штаммы, более старший возраст сероконверсии HBeAg, высокий уровень АЛТ, ВГВ/ВГС и ВГВ/ВГD ко-инфекцию, частые реактивации.

Анализ 371 ребенка из Северной Америки с хронической ВГВ-инфекцией (274 были HBeAg-положительны - 74%) для диагностики различных стадий (фенотипов) заболевания продемонстрировал высокую частоту промежуточного фенотипа. Пациенты младшего возраста чаще были HBeAg-положительными с высоким уровнем ДНК ВГВ. С учетом активности АЛТ - 35% были отнесены к иммунотолерантному фенотипу, но при дополнительных исследованиях показателя АЛТ, только 12% были отнесены к иммунотолерантной стадии, а у остальных 82% был констатирован фенотип хронического гепатита В. Среди HBeAg-негативных пациентов только 21 (22%) был отнесен к неактивному носительству и 14 (14%) – к HBeAg-негативному хроническому гепатиту В; у большинства (61%) отмечался повышенный уровень АЛТ и низкая ВН ДНК ВГВ, что позволило отнести их к промежуточному фенотипу. Увеличение возраста сопровождалось снижением частоты HBeAg-положительной инфекции J (Pediatr Gastroenterol Nutr. 2019 November; 69(5): 588–594.

doi:10.1097/MPG.0000000000002467 Kathleen B. Schwarz Phenotypes of Chronic Hepatitis B in Children from a Large North American Cohort). Полученные авторами данные свидетельствуют о сложности определения фазы заболевания хронической ВГВ-инфекции у детей, что может потребовать наблюдения, повторных и дополнительных методов обследования для того, чтобы правильно выделить фенотип заболевания, и, соответственно, определить показания к ПВТ.

9. Диагностика ВГВ-инфекции при подготовке к лечению

Таблица 10 - Обследование пациента с ВГВ-инфекцией

1. Сбор анамнеза и физикальное обследование
2. Сбор семейного анамнеза заболеваний печени (в т.ч. ХГВ, гепатоцеллюлярной карциномы)
3. Лабораторные тесты для оценки характера поражения печени: общий анализ крови с определением количества тромбоцитов, биохимический анализ крови (билирубин, АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, холестерин, общий белок и протеинограмма), МНО
4. Тесты для оценки репликации ВГВ: HBeAg/anti-HBe, anti-HBcor IgM, ДНК ВГВ качественная и количественная
5. Тесты для исключения ко-инфекций другими вирусами – anti-HCV, anti-HDV, anti-ВИЧ
6. Тесты для скрининга на гепатоцеллюлярную карциному: α -фетопроtein
7. Исследования для оценки активности, стадии и прогрессирования заболевания:

Подготовка к лечению включает тщательное обследование пациента, в котором необходимо:

Выявление сопутствующей патологии

Исключение или подтверждение ко- и микст- инфекций

Верификация диагноза с определением:

- HBsAg/анти-HBs, HBeAg/anti-HBe, anti-HBcor, anti-HBcor IgM, ДНК ВГВ качественная и количественная

- генотипа и субтипа вируса

-активности и стадии заболевания

-резистентности к ПВТ-препаратам (по показаниям)

Активность и стадия патологического процесса может быть определена исходя из клинико-биохимических показателей: жалобы пациента, гепатоспленомегалия, внепеченочные проявления, признаки портальной гипертензии. В зависимости от кратности повышения АЛТ, процесс, как правило, считается малоактивным (биохимически), если активность АЛТ у обследуемого пациента не превышают 3-х нормальных значений АЛТ,

умеренноактивным - значения АЛТ находятся в пределах от 3 N до 10 N, и высокоактивным - более 10 норм. Имеет значение также определение билирубина, АСТ, ГГТП, ЩФ, холестерина, общего белка, показателей протеинограммы, коагулограммы.

Активность патологического процесса может быть определена с помощью морфологического анализа при изучении печеночного биоптата, с оценкой ИГА.

В классификации METAVIR активность воспаления оценивается как А0=отсутствие гистологической активности; А1=минимальная активность; А2=умеренная активность; А3=выраженная активность (таблица 11).

Таблица 11 - Оценка активности процесса по шкале METAVIR

Активность (А)		Внутридольковый некроз		
		отсутствует (0)	умеренный (1)	выраженный (2)
Ступенчатый некроз	отсутствует	А0	А1	А2
	минимальный	А1	А1	А2
	умеренный	А2	А2	А3
	выраженный	А3	А3	А3

Таблица 12 - Оценка стадии процесса по шкале METAVIR

Фиброз (F)
F0: нет фиброза
F1: портальный фиброз
F2: перипортальный фиброз с небольшим количеством септ
F3: многочисленные септы и порто-портальный мостовидный фиброз
F4: цирроз

Оценка стадии заболевания исходит из определения фиброза. В классификациях METAVIR, Knodell и соавт., Sciot и Desmet, Scheuer фиброз прогрессирует от F0 к F4 (таблица 12).

Стадия фиброза может быть определена с помощью различных наборов тестов (серологические маркеры фиброза), и с использованием различных индексов. Например, APRI - АСТ/ед x 100/число тромбоцитов: (при значении 0,7 и выше – высокая вероятность фиброза 3-4 стадии). Среди неинвазивных методов определения фиброза заслуживает внимания фибротест (таблица 13). Неинвазивные серологические маркеры имеют низкую информативность для пациентов с гемолизом, синдромом Жильбера, острым гепатитом, острым

воспалением, подпеченочным холестазом, невысокая прогностическая ценность отмечается при определении смежных стадий F2/F3.

Для ХГВ вирусологическими маркерами активности являются HBeAg, anti-HBcor IgM, высокий уровень ДНК ВГВ.

Таблица 13 - Неинвазивные маркеры фиброза

Маркер	Описание	Значение
APRI	(АСТ/ед x 100)/число тромбоцитов	При значении 0,7 и выше вероятность фиброза 3-4 ст; (чувствительность 77% и специфичность 72%)
FIB-4 индекс	(возраст (годы) x АСАТ (ЕД/мл))/ (тромбоциты (x 1000) x АЛАТ(ЕД/мл) ^{1/2})	Индекс > 3,25 вероятность фиброза 3-4 ст (чувствительность и 82% и специфичность 98%)
Fibrotest	Калькуляция на основе показателей: возраст, гаптоглобин, альфа-2-макроглобулин, аполипопротеин А1, ГГТП, и общий билирубин	Чувствительность и специфичность 75% и 85% от 2 ст и выше.
FibroScan	Поперечная эластография для оценки скорости волны сдвига (м/сек) соответствующая плотности печени (килопаскали) 50 Hz, что коррелирует со стадией фиброза	Для ЦП 12,5 кПа с чувствительностью 87% и специфичностью 91%

Некровоспалительная активность может быть определена с помощью ActiTest (основывается на расчете с использованием возраста, гаптоглобина, альфа-2-макроглобулина, аполипопротеина А1, ГГТП, общего билирубина и АЛТ).

10. Противовирусная терапия

Целью лечения ХГВ является предупреждение развития ЦП и его последствий, печеночной недостаточности и ГЦК. Однако не у всех пациентов, инфицированных ГВ, разовьются эти осложнения. Задача состоит в том, чтобы выявить тех, кто подвержен риску развития осложнений, и предложить им лечение. И наоборот, выявление тех, у кого отсутствуют факторы риска прогрессирования, может избавить некоторых пациентов от лечения на протяжении всей жизни. Однако инструменты для достижения этой цели несовершенны.

11. Показания для проведения ПВТ ХГВ

Показания для назначения ПВТ пациентам определяются уровнем ВН ДНК ВГВ, уровнем АЛТ, стадией фиброза печени (для определения стадии фиброза можно использовать неинвазивные методы исследования).

Показания для назначения ПВТ (EASL, 2017; национальный клинический протокол, 2019):

✓ уровень ДНК ВГВ > 2000 МЕ/мл, АЛТ выше верхней границы нормы, фиброз печени F2 и выше по шкале METAVIR;

✓ уровень ДНК ВГВ > 20 000 МЕ/мл, АЛТ превышает верхнюю границу нормы в 2 и более раза вне зависимости от стадии фиброза;

Т.е. лечение показано пациентам с хроническим HBeAg-положительным и HBeAg-негативным ГВ. Эффективность существующих схем лечения при хронической HBeAg-положительной ВГВ-инфекции (фаза иммунной толерантности) не доказана, хотя исследования в этом направлении активно проводятся.

Показанием к лечению является также:

✓ семейный анамнез ГЦК или внепеченочные проявления ХГВ (лечение назначают независимо от уровня ДНК ВГВ, АЛТ и стадии фиброза печени);

✓ ЦП (ВГВ) при любом определяемом уровне ДНК ВГВ и независимо от уровня АЛТ.

12. Характеристика ПВЛС

В настоящее время доступны две группы ЛС для лечения ГВ: пегилированный интерферон- α (ПегИНФ- α) и аналоги нуклеоз(т)идов (НА) (таблица 14). Высокая вариабельность ответа и неблагоприятный профиль безопасности ограничивают использование ПегИНФ- α . Лечение ГВ НА может быть предпочтительным вариантом по сравнению с ПегИНФ- α для достижения безопасного, устойчивого и мощного подавления репликации вируса. Среди НА, ламивудин (LAM), адефовир дипивоксил (ADV) и телбивудин (TBV) представляют собой класс НА с низким барьером резистентности к ВГВ; энтекавир (ETV), тенофовир дизопроксилфумарат (TDF) и тенофовир алафенамид (TAF) могут быть классифицированы как НА с высоким барьером резистентности к ВГВ.

ЛС, одобренные для применения у детей и подростков с ГВ, их дозы представлены в таблице 15.

Таблица 14 - Лекарственные средства для лечения ГВ

	МНН	Торговое название	Форма выпуска
Нуклеотидные ингибиторы обратной транскрипции	Тенофовир дизопроксил фумарат (TDF)	Viread, Gilead – оригинальное	Таблетки 300 мг, №30
		Tenof, Farmatech, Республика Беларусь – дженерик	
	Тенофовир алафенамид (TAF)	Vemlidy, Gilead – оригинальное	Таблетки 25 мг, №30
	Адефовир (ADV)	Hepsera, Gilead – оригинальное	Таблетки 10 мг, №30
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскрипции	Ламивудин	Zeffix, ГлаксоСмитКляйн	Таблетки 100 мг, №28
	Телбивудин	Sebivo, Novartis	Таблетки 600 мг, №28
	Энтекавир	Baraclude, BMS, – оригинальное	Таблетки 0,5 мг и 1,0 мг №30
Envir, Hetero Labs Ltd., Индия упаковано Белалек ООО, Республика Беларусь – дженерик			
Пегилированный интерферон-α	ПегИнтерферон- α 2а	Пегасис, Roch	100 мкг 180 мкг

Таблица 15 - Лекарственные средства, одобренные для детей и подростков с ГВ (Indolfi G. et al, JPGN 2020; 70: 527–538)

Лекарственное средство	Лицензированный возраст для применения у детей	Доза
Интерферон альфа-2в	≥1 года	6 млн МЕ/м ² 3 раза/нед (подкожные инъекции)
Пегилированный интерферон альфа-2в	≥3 лет	180 мкг/1,73/м ² 1 раза/нед (подкожные инъекции)
ламивудин	≥3 лет	3 мг/кг/сут в один или два приема (максимальная доза – 100 мг/сут) внутрь
энтекавир	≥2 лет	0,015 мг/кг/сут в один прием (максимальная доза – 0,5 мг/сут) внутрь
адефовир	≥12 лет	10 мг 1 раз/сут внутрь
тенофовир дезопроксил фумарат	≥12 лет	300 мг 1 раз/сут внутрь
тенофовир алафенамид	≥12 лет	25 мг 1 раз/сут внутрь

Завешаются клинические испытания с Besifovir Dipivoxil – ациклическим нуклеотидным аналогом (разрешен к использованию в Корее).

Перечень мутаций, обеспечивающих резистентность к определенным ПВ ЛС представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Мутации, отвечающие за резистентность ВГВ к нуклеотидным аналогам в домене полимеразе/обратной транскриптазе

	Домен А	Домен В	Домен С	Домен D
Ламивудин	L80V/I	V173L, L180M	M204V/I/S	
Адефовир		A181 V/T		N236T
Энтекавир		I169T, T184G	S202I	M250V
Телбивудин			M204I	

Тенофовир дезопроксил фумарат (tenofovir disoproxil fumarate, TDF). Ингибитор обратной транскрипции, одобренный для лечения ХГВ. TDF является самым мощным пероральным ПВ ЛС против ВГВ. Дозировка составляет 300 мг 1 раз в сутки, при снижении клиренса креатинина частоту дозирования потребуется уменьшить (см. инструкцию по применению).

TDF продемонстрировал эффективность у наивных пациентов с HBeAg-положительным (фаза 2) и HBeAg-негативным (фаза 4) хроническим гепатитом

(Buti Met al, 2015). Длительное лечение более чем 430 пациентов продемонстрировало супрессию ДНК ВГВ менее 69 МЕ/мл у более 99% HBeAg+ и HBeAg- пациентов после 7 лет. Нормализация АЛТ имела место у 80% пациентов. Исчезновение HBeAg отмечено у 59% HBeAg+ пациентов, HBsAg у 12% после 7 лет. К концу 5 года лечения, 80% пациентов улучшили гистологическую картину печени. 65% пациентов с ЦП исходно имели редукцию по крайней мере на 2 балла по шкале Ishak после длительного лечения TDF (Marcellin P et al, 2013). Нефротоксичность и гипофосфатемия при длительном лечении описаны нечасто (1,2% и 0,9% пациентов, соответственно). Не выявлено подтвержденных случаев (включая *in vitro* тестирование) выработки мутаций резистентности к TDF после 8 лет лечения.

Тенофовир алафенамид (tenofovir alafenamide, TAF). Американские (ноябрь 2016), японские (декабрь 2016), а затем и европейские регуляторы одобрили применение TAF для лечения пациентов старше 12 лет и весом не менее 35 кг, страдающих ГВ. TAF представляет собой таргетное пролекарство TDF, обладающее высокой антивирусной эффективностью при дозировке в десять раз меньшей (25 мг), чем в TDF. При этом TAF характеризуется более высоким профилем безопасности, оказывает меньшее негативное влияние на минеральную плотность костной ткани, чем TDF.

В фазе 3 исследований 873 HBeAg+ и 435 HBeAg- пациентов, TAF был сравним с TDF в слепом исследовании 2–3 года, и последующим 5 летним TAF (Chan HL et al, 2016; Buti M et al, 2016). Хотя ВО (ДНК ВГВ < 29 МЕ/мл) и СО были схожи в обеих группах, более высокая частота нормализации АЛТ отмечена в группе, получавшей TAF после года лечения. Более того, нарушение функции почек и минерализации костной ткани были достоверно реже в группе TAF. Всплеск АЛТ и другие нежелательные эффекты были схожи в обеих группах. Хотя резистентность ВГВ к TAF не изучалась, маленькое число пациентов в регистрационном исследовании имели исходно мутации к LAM, ADV и ETV. Ответ на TAF был сравним с TDF. На основании *in vitro* исследований и описанных клинических случаев, TAF имеет доказанную активность против частых мутаций резистентности. В недавнем клиническом случае из Италии (Grossi G et al, 2018), возрастной пациент с мутациями резистентности к LAM и ADV, получал TDF, развил синдром Фанкони. Пациент в дальнейшем переведен на TAF, на котором не только улучшилась почечная функция, но и достигнута супрессия вируса.

Энтекавир (Entecavir, ETV) представляет собой карбоциклический аналог 2-дезоксигуанозина, который подавляет репликацию ВГВ на 3 различных этапах: прайминг ДНК-полимеразы ВГВ, обратная транскрипция (-) цепи ДНК ВГВ с прегеномной РНК и синтез (+) цепи ДНК ВГВ.

В 2005 г ETV был одобрен FDA для взрослых и подростков (от 16 лет и старше), а в 2014 г - для детей в возрасте от 2 лет. Он относится к ЛС первой линии для лечения ГВ, имеет высокий генетический барьер резистентности. Одобренная доза ETV для взрослых пациентов, ранее не получавших НА, составляет 0,5 мг внутрь 1 раз в сутки, а для пациентов, имеющих вирус, резистентный к LAM (или стадию ЦП) – 1 мг внутрь 1 раз в сутки. У пациентов с почечной недостаточностью доза должна быть скорректирована по клиренсу креатинина (таблица 17). У пациентов с печеночной недостаточностью пожилых пациентов, коррекция дозы ETV не требуется.

Таблица 17 – Рекомендуемые дозы ETV у пациентов с почечной недостаточностью (из инструкции по применению)

Клиренс креатинина (мл/мин)	Пациенты, ранее не получавшие НА	Резистентные к LAM пациенты и пациенты с декомпенсированным поражением печени
≥50 мл/мин	0,5 мг 1 раз в сутки	1,0 мг 1 раз в сутки
30-50 мл/мин	0,5 мг каждые 48 часов	1,0 мг каждые 48 часов
10-30 мл/мин	0,5 мг каждые 72 часа	1,0 мг каждые 72 часа
<10 мл/мин	0,5 мг каждые 5-7 суток	1,0 мг каждые 5-7 суток

ETV применяется у детей старше 2 лет и весом до 32,5 кг в дозе 0,015 мг/кг (максимальная доза – 0,5 мг/сут), леченные LAM – 0,3 мг/кг. У детей с весом более 32,5 кг – 0,5 мг.

У подростков ≥ 16 лет, не получавших ранее НА и без ЦП – 0,5 мг, леченных ранее LAM или имеющих мутации (rtM204I/V +/- rtL180M, rtL80I/V, rtV173L) или ЦП (ВГВ) – 1 мг/сут.

Крупное многонациональное педиатрическое исследование (возраст от 2 до 18 лет) Jonas MM et al (2016) 48-недельного лечения ETV пациентов с HBeAg+ ХГВ, ранее не получавших НА, показало, что уровень неопределяемой ДНК ВГВ в сыворотке крови (49,2% против 3,3%, p <0,0001), нормализация уровня АЛТ (67,5% против 23,3%, p <0,0001) и сероконверсия HBeAg (24,2% против 10,0%, p = 0,021) были достоверно выше у детей, получавших ETV, чем плацебо. Уровень ДНК ВГВ до лечения <8log₁₀МЕ/мл и генотип ВГВ (не D),

были значимыми предикторами ВО на ETV. Профиль безопасности ETV был аналогичен профилю безопасности плацебо. Совокупная частота устойчивых вариантов составила 0,6% на 1 год и 2,6% на 2 год лечения. Эти цифры немного выше, чем у взрослых (<1% на 2-м году лечения) (Sarin SK et al, 2016).

Ламивудин (LAM) представляет собой (-) энантиомер 2*-3*-дидезокси-3*-тиацитидина. Встраивание активного трифосфата в растущие цепи ДНК приводит к преждевременному завершению репликации и таким образом подавляет синтез ДНК ВГВ. LAM был первым ЛС в группе НА, которое начали использовать для лечения ГВ.

LAM имеет низкий барьер резистентности. Селекция LAM-резистентных штаммов является основной проблемой при лечении LAM. Наиболее распространенная мутация (YMDD) представляет собой замену метионина на участке тирозин-метионин-аспартат-аспартат, кодирующего ДНК-полимеразу ВГВ, на валин или изолейцин (rtM204V/I). Эта мутация часто сопровождается заменой лейцина на метионин в вышерасположенном участке цепи (мутация L180M). Генетическая резистентность может выявляться у 14-32% пациентов после 1 года лечения LAM и повышаться по мере увеличения продолжительности, составляя 60-70% после 5 лет лечения.

LAM, из-за риска развития резистентности и снижения эффективности, по сравнению с новыми ПВ ЛС, больше не считается ЛС первой линии.

Рекомендуемая доза LAM для взрослых с сохраненной функцией почек (клиренс креатинина более 50 мл/мин) и отсутствием ко-инфекции с ВИЧ составляет 100 мг внутрь 1 раз в сутки, для детей - 3 мг/кг/сут (максимальная – 100 мг/сут). У пациентов с почечной недостаточностью требуется коррекция дозы (клиренс креатинина 30-49 мл/мин – 100 мг первая доза, затем 50 мг 1 раз/сут; 15-29 мл/мин - 35 мг первая доза, затем 25 мг 1 раз/сут; 5-14 мл/мин - 35 мг первая доза, затем 15 мг 1 раз/сут; менее 5 мл/мин - 35 мг первая доза, затем 10 мг 1 раз/сут).

Телбивудин (Telbivudine, TBV) - нуклеозидный аналог, также имеющий низкий барьер резистентности. Доза составляет 600 мг 1 раз в сутки. Асимптомное повышение креатинкиназы и миозит описаны у 12% пациентов, принимавших TBV, что ограничило применение ЛС во многих странах. Однако, TBV может играть ограниченную роль для краткосрочного лечения у беременных (US Food and Drug Administration class B in pregnancy), если TDF противопоказан. В исследовании 229 беременных HBeAg+ женщин с высокой ВН, TBV во втором триместре был более эффективен (чем в группе без

терапии) в снижении риска трансмиссии ВГВ (0% против 8%) (Han GR et al, 2011; Zhang Y et al, 2016).

Адефовир (Adefovir, ADV) – аналог нуклеотида (аденозинмонофосфата), ингибирует активность как обратной транскриптазы, так и ДНК-полимеразы. Применяется редко из-за неполной супрессии вируса в течение первого года, возможно из-за низкой одобренной дозы (10 мг в сутки). Нежелательные эффекты ADV включают нефротоксичность (зарегистрирована у 3% пациентов после 4-5 лет приема), гипофосфатемию, и, редко, синдром Фанкони.

В целом, НА – относительно безопасные ЛС, даже при длительном использовании. Клинически значимые побочные эффекты терапии НА включают лактат ацидоз (entecavir, tenofovir DF, adefovir, lamivudine, and telbivudine), нефропатию, остеопороз, синдром Фанкони (tenofovir DF and adefovir), увеличение липопротеинов низкой плотности (tenofovir AF), панкреатит (lamivudine), периферическую нейропатию, рост показателя КФК и миопатию (telbivudine).

В случае серьезных осложнений требуется отмена препарата или переключение на другой НА. Например, при телбувидин ассоциированной миопатии целесообразна замена его на энтекавир или тенофовир, при нефротоксичности или остеопорозе при tenofovir DF – замена на entecavir, tenofovir AF.

Пегилированный ИФН-альфа обладают как противовирусными, так и иммуномодулирующими свойствами, что делает его эффективным в обеспечении длительного иммунологического контроля. Потенциальные преимущества ПегИФН-α перед НА включают ограниченную продолжительность лечения и отсутствие опасений относительно устойчивости к вирусам. Однако основными недостатками являются связанные с ним системные нежелательные эффекты и способ введения (подкожная инъекция).

13. Противовирусное лечение ГВ

Лечение ОГВ

Лечение ОГВ, как правило, у иммунокомпетентных пациентов не показано, поскольку большинство поправляется самостоятельно со спонтанной элиминацией ВГВ. Однако при развитии ФГ назначаются НА – преимущественно тенофовир, энтекавир, а у детей и ламивудин. Продолжительность лечения не установлена, но ПВТ считается показанной по крайней мере 3 месяца после сероконверсии HBsAg на анти-HBs, или по

крайней мере 12 месяцев после сероконверсии HBeAg, если элиминация HBsAg не достигается.

Лечение ОГВ может быть оправдано при лечении тяжелых форм заболевания и затяжном (длительнее 3 месяцев) течении.

Лечение ХГВ нуклеоз(т) идными аналогами

Рекомендации EASL (2017) и национальные клинические протоколы (2019) регламентируют назначение НА с высоким барьером резистентности (ETV, TDF или TAF) в качестве предпочтительных ЛС первой линии для лечения пациентов с ХГВ.

У пациентов группы риска развития костной или почечной патологии (таблица 18) ЛС выбора является ETV или TAF. Если у пациента принимающего TDF, развивается костная или почечная патология, TDF следует отменить и назначить TAF или ETV.

LAM в виде монотерапии показан только при наличии противопоказаний к назначению TDF и ETV (например, дети первых 2-х лет жизни).

Таблица 18 - Показания для выбора ETV и TAF против TDF

1.	Возраст > 60 лет
2.	Заболевания костей:
	хроническое применение стероидов или других ЛС, которые могут ухудшать плотность костной ткани
	переломы костей в анамнезе
	остеопороз
3.	Нарушение функции почек
	скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м ²
	альбуминурия > 30 мг/24 ч или умеренная протеинурия
	низкий фосфор (< 2,5 мг/дл)
	гемодиализ

* TAF должен быть предпочтительным у пациентов ранее получавших НА

** дозу ETV следует корректировать при СКФ < 50 мл/мин; не требуется коррекция дозы TAF у взрослых и подростков (≥ 12 лет и 35 кг веса) с клиренсом креатинина ≥ 15 мл/мин или у пациентов с клиренсом креатинина < 15 мл/мин, которые получают гемодиализ

НА назначаются перорально один раз в сутки: у взрослых TDF по 300 мг, TAF по 25 мг, ETV 0,5 мг или 1 мг в зависимости от клинической ситуации (наивные по НА пациенты без ЦП – 0,5 мг; имеющие резистентность к LAM и/или ЦП – 1,0 мг). Дозы НА для лечения ХГВ у детей и подростков представлены в таблице 15.

Контроль эффективности и безопасности применения НА проводится согласно таблице 19.

Таблица 19 – Мониторинг ПВТ НА

Исследование	Частота
Физикальное обследование	каждые 12 недель
Общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов	каждые 12 недель
Общий анализ мочи	каждые 12 недель
Биохимический анализ крови (общий билирубин и фракции, АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, глюкоза, мочевины, креатинин, СКФ)	каждые 12 недель*
ДНК ВГВ (качественный, количественный тест)	каждые 12 недель, после достижения отрицательного результата каждые 24 недели
НВеAg / anti-НВе (у исходно НВеAg-позитивных пациентов)	каждые 12 недель до достижения отрицательного результата, затем каждые 24 недели
НВsAg (количественный тест)	каждые 24 недели

*У пациентов с хронической патологией почек исследование уровня креатинина, мочевины, а также исследование функции нефронов (клиренс креатинина, СКФ) - каждые 8 недель

Критерии эффективности ПВТ

Ответ на ПВТ разделяют на вирусологический, серологический, биохимический, гистологический. Следует оценивать вирусологический ответ на лечение и после лечения, а также ответ на НА или ПегИНФ- α (таблица 20)

Таблица 20 – Типы ответов на ПВТ (EASL 2017, APASL 2016)

Биохимический ответ (БО)	Устойчивая нормализация уровня АЛТ
Серологический ответ (СО)	Для НВеAg – потеря НВеAg и сероконверсия с появлением anti-НВе у пациентов с НВеAg-позитивной хронической ВГВ-инфекцией
	Для НВsAg – потеря НВsAg и сероконверсия с появлением anti-НВs
Гистологический ответ (ГО)	Снижение ИГА минимум на 2 балла и отсутствие прогрессирования фиброза по сравнению с гистологическими данными до старта ПВТ
Вирусологический ответ (ВО)	
на лечение PegIFN-α	Устойчивый ВО - сывороточная ДНК ВГВ менее 2 000 ЕД/мл после завершения терапии определяемая через 12 мес после завершения терапии
на лечение НА -	
вирусологический ответ	Неопределяемая сывороточная ДНК ВГВ в процессе лечения (менее 10 ЕД/мл).
Устойчивый ВО	Уровень ДНК ВГВ ниже 2000 ЕД/мл определяется через 12 мес после завершения терапии
Первичный неответ	Снижение ВН ДНК ВГВ на 12-й неделе на 1 log ₁₀ МЕ/мл после начала лечения НА у приверженного пациента
Субоптимальный или частичный ответ	Снижение ВН ДНК ВГВ на на 1 log ₁₀ МЕ/м 24-й неделе лечения НА у приверженного пациента

Вирусологический прорыв	Рост ВН ДНК ВГВ 1log10 МЕ/мл от начального самого низкого уровня при первичном ответе на НА, подтвержденного как минимум спустя месяц
Вторичный неответ	Вирусный прорыв у приверженного пациента (обусловлен резистентностью)

Излечение ВГВ оценивают также следующими определениями (Hepatitis B cure (*Anna S. Lok et al. From discovery to regulatory approval J Hepatology 2017 vol. 67 j 847–861*):

1. Полное стерилизующее излечение: с неопределяемым HBsAg в сыворотке и эрадикацией ДНК ВГВ, включая внутripеченочную cccDNA и интегрированную ДНК ВГВ;

2. Функциональное излечение с постоянно неопределяемыми HBsAg и ДНК ВГВ в сыворотке с или без сероконверсии HBsAg (с/без выявлением anti-HBs), с обратным развитием повреждения печени, и снижением риска ГЦК после завершения полного курса терапии;

3. Частичное излечение с определяемым HBsAg, но постоянно неопределяемой ДНК ВГВ в сыворотке после завершения полного курса терапии.

Ведение пациентов, с неудачей лечения НА

В случаях:

✓ повышения активности АЛТ на фоне ПВЛ выше значений, достигнутых в процессе лечения;

✓ субоптимального ответа на лечение (обнаружение ДНК ВГВ на 48-й неделе лечения ETV или TDF);

✓ рост уровня ДНК ВГВ в процессе лечения на 1 log10 МЕ/мл по сравнению с предыдущим минимальным значением, подтвержденного как минимум двумя определениями.

Следует:

✓ оценить комплаенс

✓ оценить вероятность резистентности (клинически, по возможности, лабораторно)

✓ оценить вероятность перекрестной резистентности (таблица 20)

✓ коррекция лечения должна быть выполнена как можно раньше в случае неудачи лечения НА (таблица 21).

Если у пациента диагностирована резистентность к НА, то дальнейшая тактика лечения определяется коллегиально в условиях специализированного

гепатологического центра, куда необходимо направить пациента, не прерывая текущее лечение.

Таблица 21 – Данные по перекрестной резистентности для самых частых мутаций ВГВ

мутация	LAM	ETV	ADV	TDF/TAF
M204V	Р	П	П	Ч
M204I	Р	П	П	Ч
L180M+ M204V	Р	П	П	Ч
A181T/V	П	Ч	Р	П
N236T	Ч	Ч	Р	П
L180M + M204V/ I ± I169T ± V173L ± M250V	Р	Р	Ч	Ч
L180M + M204V/ I ± T184G ± S202I/G	Р	Р	Ч	Ч

* Р-резистентный, Ч-чувствительный, П – умеренная чувствительность

Таблица 22 – Ведение пациентов с резистентностью к НА

Потенциал резистентности	Рекомендуемые стратегии
LAM резистентность	смена на TDF или TAF
TBV резистентность	смена на TDF или TAF
ETV резистентность	смена на TDF или TAF
ADV резистентность	если LAM-наивные: смена на ETV или TDF или TAF если LAM-резистентные: смена на TDF или TAF если ДНК ВГВ плато: добавьте ETV*** или смена на ETV
TDF или TAF резистентность**	если LAM-наивные: смена на ETV если LAM-резистентные: добавить ETV*
Мультирезистентность	смена на комбинацию ETV плюс TDF или TAF

Длительность лечения НА

Лечение НА следует отменить после задокументированного исчезновения HBsAg с/без сероконверсии до anti-HBs.

Отменить лечение НА можно попытаться у пациентов с **HBeAg+ ХГВ** без ЦП, которые сохраняют стабильную сероконверсию HBeAg и неопределяемый уровень ДНК ВГВ по крайней мере в течение 12 месяцев консолидирующего лечения. У пациентов с **HBeAg- ХГВ** без ЦП, которые сохраняют стабильно (в течение ≥ 3 лет) неопределяемый уровень ДНК ВГВ.

Необходим тщательный мониторинг после отмены НА.

Пациенты с ЦП (ВГВ) должны получать НА пожизненно.

Лечение ХГВ ПегИНФ- α

ПегИНФ- α -2а не является ЛС выбора при лечении пациентов с ХГВ и ЦП (ВГВ), а является альтернативным ЛС. Его следует рассматривать у пациентов с HBeAg+ ХГВ с низкой или умеренной степенью клинко-биохимической активности, HBeAg- ХГВ, ЦП (ВГВ) класса тяжести А с предикторами

благоприятного ответа на лечение и которым может быть полезна определенная продолжительность лечения (48 нед.курс) (например, низкий уровень ДНК ВГВ перед лечением и высокий уровень АЛТ; генотипы ВГВ А или В (не D); молодые женщины, планирующие беременность в ближайшие 5 лет, но не ранее 12 месяцев; сопутствующий гепатит С; молодой возраст). Тщательный отбор этих лиц на основе исходных клинических факторов остается лучшим подходом. Полезный онлайн-калькулятор (PEG-IFN HBV Treatment Index; <https://www.liver-GI.nl/peg-ifn>) доступен для прогнозирования.

Противовирусное лечение ПегИНФ- α -2а назначают курсом 48 недель.

Мониторинг эффективности ПВТ ПегИНФ- α -2а у пациентов с ХГВ и ЦП (ВГВ) класса тяжести А, помимо достижения конечных точек, предусматривает определение промежуточных предикторов ее неэффективности.

Известно, что количественный показатель HBsAg при лечении является лучшим предиктором ответа на ПегИФН- α . У HBeAg+ пациентов на 24-й неделе лечения ПегИФН- α HBsAg более 20000 МЕ/мл связан с 99% отрицательной прогностической ценностью ответа (определяемой как потеря HBeAg с ДНК ВГВ <2000 МЕ/мл), подтверждено в когорте из 803 HBeAg+ пациентов (Sonneveld MJ et al, 2013).

Основным недостатком ПегИНФ- α -2а является переносимость, поскольку лечение связано с частыми нежелательными эффектами (например, гриппоподобными симптомами, усталостью, расстройствами настроения, цитопенией, аутоиммунными расстройствами у взрослых и анорексией и потерей веса у детей).

Мониторинг безопасности лечения ПегИНФ- α проводится в соответствии с таблице 22. В случае нежелательной реакции средней и тяжелой степени (клинических и/или лабораторных) достаточно снизить дозу до 135 мкг. Однако в некоторых случаях требуется уменьшать дозу до 90 мкг или 45 мкг. После разрешения нежелательных реакций можно рассмотреть вопрос о повторном увеличении дозы, вплоть до прежней.

Уменьшение дозы рекомендуется при снижении абсолютного числа нейтрофилов менее 750/мкл. У пациентов с абсолютным числом нейтрофилов менее 500 /мкл лечение следует прервать до тех пор, пока этот показатель не превысит 1000/мкл. В дальнейшем лечение Пег-ИФН α -2а возможно возобновить в дозе 90 мкг/нед под контролем числа нейтрофилов.

Уменьшение дозы до 90 мкг рекомендуется при снижении числа тромбоцитов менее 50000/мкл. При уменьшении тромбоцитов менее 25000/мкл ЛС следует отменить.

У пациентов с ХГВ во время интерферонотерапии возможны транзиторные подъемы активности АЛТ, отражающие иммунный ответ. В эти периоды ПегИФН- α можно продолжать при более частом мониторинговании функции печени. Однако, в случае повышения АЛТ свыше 10 ВГН, дозу ПегИФН- α следует снизить или отменить ЛС до снижения АЛТ.

Таблица 23 – Мониторинг ПВТ ПегИФН- α

Исследование	Частота
Общий анализ крови с подсчетом числа тромбоцитов	каждые 2 недели в первый месяц, далее каждые 4 недели
АЛТ, АСТ, билирубин альбумин, МНО	каждые 4 недели
креатинин / клиренс креатинина, мочевины	каждые 12 недель
ТТГ	каждые 12 недель
АФП	каждые 24 недели у пациентов без ЦП, каждые 12 недель у пациентов с ЦП
УЗИ ОБП	каждые 24 недели у пациентов без ЦП, каждые 12 недель у пациентов с ЦП
Осмотр глазного дна	каждые 12 недель
ДНК ВГВ (качественный, количественный тест)	на 12, 24 и 48 неделях ПВТ и через 24 и 48 недель после ее окончания
НВеАg / anti-НВе (у исходно НВеАg-позитивных пациентов)	на 24 и 48 неделях ПВТ и через 24 и 48 недель после ее окончания
НВsАg (количественный тест)	на 12 и 24 неделях ПВТ
НВsАg / anti-НВs	каждые 48 недель после сероконверсии НВеАg и негитивации ДНК ВГВ у НВеАg-позитивных пациентов или негитивации ДНК ВГВ у НВеАg-негативных пациентов
Другие (в зависимости от сопутствующих заболеваний и побочных явлений)	По показаниям

Ведение ВГВ-инфекции и профилактика реактивации ВГВ у лиц с различными состояниями

Пациенты с ко-инфекцией ХГВ/ХГD

Согласно рекомендациям EASL (2017) ЛС выбора у пациентов с ко-инфекцией HBV/HDV с хроническим гепатитом или компенсированным ЦП является Пег-ИНФ- α 2а. При хорошей переносимости лечение Пег-ИНФ- α 2а может быть продолжено до 48 недель независимо от ответа на него. На сегодняшний день Пег-ИНФ- α 2а – единственное доступное ПВЛС для лечения

пациентов с ХГ HBV/HDV с доказанной эффективностью, ВО на лечение достигается 17–47%.

По данным ряда исследований, у 25% пациентов концентрация РНК ВГД снижается на 24-й неделе применения Пег-ИНФ- α 2а. Тем не менее, поздние рецидивы после прекращения лечения отмечаются в 50% случаев, что позволяет подвергать сомнению возможность достижения устойчивого ВО при ко-инфекции HBV/HDV. В связи с этим рекомендуется долгосрочное наблюдение за концентрацией РНК ВГД у всех получающих лечение пациентов – до тех пор, пока HBsAg определяется в сыворотке крови. Элиминация HBsAg возможна при длительном наблюдении примерно у 10% пациентов, находящихся на лечении ВГВ/ВГД, что может служить маркером излечения ВГД -инфекции.

Пациентам с ко-инфекцией ВГВ/ВГД с продолжающейся репликацией ДНК ВГВ необходимо назначать НА.

В настоящее время клинические испытания проходят три класса новых ЛС, влияющих на жизненный цикл ВГД: ингибиторы его клеточного рецептора Na⁺-таурохолат ко-транспортного полипептида (NTCP), ингибиторы фарнезилтрансферазы (FTIs) и полимеры нуклеиновых кислот (NAPs).

Булевирид (bulevirtide) – это соединение липопропротеида и миристиновой кислоты с 47 аминокислотными остатками, соответствующими pre-S1 N-терминальному сегменту L-HBsAg. Механизм противовирусного действия ЛС объясняется высокоспецифичным и стабильным связыванием с расположенными на поверхности гепатоцитов полипептидом NTCP/SLC10A1 (транспортным белком, отвечающим за реабсорбцию желчных кислот в печени), который используется HBV и HDV в качестве рецептора для проникновения в клетку. Образуя стабильную связь с NTCP/SLC10A1 ЛС препятствует присоединению к нему HBV и HDV и тем самым блокирует проникновение вирусов в клетку и последующие этапы их репликации; нарушается жизненный цикл вирусов, не происходит образование новых вирусных частиц и их проникновения в здоровые гепатоциты.

Биотехнологическая компания-производитель ООО «Гепатера» зарегистрировала булевирид в России 28 ноября 2019 г под торговым названием Мирклудекс Б, его реализацию начали в мае 2020 г. Европейское агентство лекарственных средств (European medicines agency, EMA) рекомендовало предоставить немецкой MYR GmbH разрешение на продажу в странах Евросоюза булевирид под торговым названием Hepcludex.

Управление по продуктам и лекарствам США (Food and drug administration, FDA) в 2018 г присвоило ЛС статус «прорывная терапия», кроме того, в Америке и в Европе он получил статус орфанного.

Выпускается в ампулах по 2 мг, вводится подкожно 1 раз в сутки. Режим дозирования индивидуальный, в зависимости от показаний, возраста пациента и клинической ситуации.

Пациенты с ко-инфекцией ХГВ/ХГС

Все пациенты с ХГС перед началом лечения ЛС прямого противовирусного действия должны быть обследованы на HBsAg, anti-HBs, anti-HBcor.

HBsAg-/anti-HBcor+ пациенты, получающие ЛС прямого противовирусного действия для лечения ХГС при повышении активности АЛТ должны быть обследованы на предмет реактивации ВГВ.

У лиц с ко-инфекцией ХГС/ХГВ, лечение ХГС ЛС прямого противовирусного действия может приводить к репликации ВГВ, поэтому пациенты с HBeAg- или HBeAg+ ХГВ должны получать ПВТ НА, а лица с HBeAg- или HBeAg+ хронической ВГВ-инфекцией - НА (TDF, TAF, ETV) превентивно в течение всего курса лечения ХГС и еще минимум 12 недель после его завершения.

Пациенты на гемодиализе

Все пациенты с хронической болезнью почек (ХБП) должны пройти скрининг на HBsAg, anti-HBs, anti-HBcor при постановке диагноза. Пациенты на гемодиализе должны быть обследованы перед началом диализа, а затем каждые 6 месяцев.

HBsAg-/anti-HBcor-/anti-HBs- лиц следует вакцинировать против ВГВ по схеме 0-1-2-6 месяцев удвоенной возрастной дозой вакцины и через 1-2 месяца после введения последней дозы вакцины определить концентрацию anti-HBs (должна быть ≥ 10 мМЕ/мл) и в дальнейшем контролировать уровень anti-HBs ежегодно для определения необходимости ревакцинации (при anti-HBs < 10 мМЕ/мл) (качество доказательств I, сила рекомендации 1).

Исследования Miller ER et al (1999) пациентов, находящихся на гемодиализе, показали, что вакцинация против ВГВ снижает уровень инфицирования на 70%. Поскольку пациенты с ХБП и на диализе имеют ослабленный иммунитет, скорость сероконверсии после стандартных доз вакцины может быть неоптимальной. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 1311 пациентов,

получающих гемодиализ, после трех доз (40 мкг каждая) только у 63% появились anti-HBs . Исследования показали, что четыре дозы вакцины (40 мкг каждая) обеспечивают лучшую степень серопротекции (73–92%) по сравнению с традиционным трехдозовым режимом (45–67%). Пациенты с ХБП, не находящиеся на диализе, имеют хорошую сероконверсию при трех дозах вакцины, и для получения желаемого результата могут применяться стандартные дозы вакцины (20 мкг). Длительность поствакцинального иммунитета у гемодиализных пациентов контролировалась в течение 3-летнего периода в исследовании Buti M et al (1992). У 73% пациентов выработались антитела, но к 3 годам 41% из этих пациентов были серонегативными.

Пациентам с *HBeAg-* или *HBeAg+* **хронической ВГВ-инфекцией** на гемодиализе ПВЛ не показано, но их следует тщательно мониторировать.

Всем пациентам с *HBeAg-* или *HBeAg+* **ХГВ** на гемодиализе показана ПВТ ETV или TAF. ETV рекомендуется для наивных пациентов. TAF может использоваться как для НА-наивных так и получавших ранее/имеющих резистентность пациентов. Дозы НА должны быть пересчитаны у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) < 50 мл/мин, за исключением TAF, который не требует коррекции дозы, если СКФ > 15 мл/мин.

ПегИНФ-альфа-2а может также использоваться у некоторых пациентов на гемодиализе.

Пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию, цитотоксическую терапию, биологическую терапию

Любое лечение, которое подавляет или снижает силу иммунной системы организма, можно считать иммуносупрессивным. Существует несколько типов иммунодепрессантов. Цитотоксические ЛС, используемые для лечения рака, предотвращают деление клеток или вызывают гибель клеток, действуя преимущественно на быстро делящиеся клетки, такие как Т-лимфоциты, и, следовательно, обладают иммуносупрессивным действием. Быстро растущее число новых форм таргетной иммуносупрессивной биологической терапии становится доступным для лечения ревматологических состояний, злокачественных новообразований, воспалительных заболеваний кишечника, дерматологических состояний и при трансплантации солидных органов или костного мозга.

Современные рекомендации по ведению ВГВ-инфекции и профилактике реактивации ВГВ у лиц, получающих иммуносупрессивную, цитотоксическую, биологическую терапию наиболее полно представлены в руководстве 2020 г.

European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) (*Management of Hepatitis B Virus Infection and Prevention of Hepatitis B Virus Reactivation in Children With Acquired Immunodeficiencies or Undergoing Immune Suppressive, Cytotoxic, or Biological Modifier Therapies / Giuseppe Indolfi et al // JPGN 2020;70: 527–538*) и 2018 г. Indian National Association for Study of the Liver (INASL) (*INASL Guidelines on Management of Hepatitis B Virus Infection in Patients receiving Chemotherapy, Biologicals, Immunosuppressants, or Corticosteroids / Anil Arora et al // JCEH 2018; 8 (4): 403–431*).

От чего зависит риск реактивации ВГВ?

Как HBsAg+, так и HBsAg-/anti-HBcor+ индивидуумы, получающие иммуносупрессивную терапию (ИСТ) (включая биологическую, цитотоксическую) подвержены риску реактивации ВГВ. У HBsAg- /anti-HBcor+ индивидуумов, несмотря на констатацию выздоровления от ГВ, сс ДНК ВГВ может сохраняться в гепатоцитах, и глубокая иммуносупрессия может привести к возобновлению репликации вируса и повторному появлению HBsAg в сыворотке крови, так называемой серореверсии.

Риск реактивации ВГВ широко изучался у взрослых, но не у детей и подростков. Согласно исследованиям взрослых, а их рекомендуется экстраполировать и на детей, риск реактивации ВГВ можно разделить на 3 категории: низкий риск (частота реактивации <1%); умеренный риск (частота реактивации от 1% до 10%) и высокий риск (частота реактивации > 10%). Риск реактивации ВГВ зависит от исходного диагноза, который, в свою очередь, коррелирует с типом лечения, а также от серологических и вирусологических характеристик пациента. Таблица 23 суммирует риски реактивации в зависимости от типа ИСТ.

В целом, риск реактивации ВГВ выше у пациентов с высоким исходным уровнем ДНК ВГВ, положительным HBeAg, не-А генотипом ВГВ и в 5-8 раз выше у HBsAg+ пациентов по сравнению с теми, кто являются HBsAg-/ anti-HBcor+. Мужской пол, пожилой возраст и наличие ЦП являются дополнительными факторами риска реактивации. Что касается типа заболевания, то наибольший риск реактивации, требующий превентивного лечения, связан с трансплантацией гематопозитических стволовых клеток (ТГСК) или трансплантацией солидных органов. Пациенты, получающие химиотерапию рака при лимфомах и остром миелоидном лейкозе, обычно получают ИСТ или высокие пульсовые дозы ГКС, и их также следует рассматривать в группе высокого риска реактивации. Что касается лечения, наибольший риск реактивации описан при использовании лечения, истощающего В-клетки.

Реактивация ВГВ может проявляться всплеском уровня АЛТ, молниеносной печеночной недостаточностью и привести к смерти.

Все кандидаты на иммуносупрессивную, цитотоксическую, биологическую терапию должны быть обследованы на маркеры ВГВ (HBsAg, anti-HBs, anti-HBcor tot, ДНК ВГВ) до иммуносупрессии. Дальнейшая тактика их ведения определяется клинической ситуацией.

Таблица 24 - Риск реактивации ВГВ исходя из типа иммуносупрессивной, цитотоксической и биологической терапии стратифицированной вирусологическими характеристикам пациента (ESPGHAN, 2020)

Терапевтический класс	Лекарственное средство	HBsAg+/ anti-HBcor +	HBsAg-/ anti-HBcor + / anti-HBs±
В-деплицирующие агенты	Rituximab Ofatumumab Alemtuzumab Natalizumab Ibrimtomomab	высокий риск	высокий риск
Антрациклические дериваты	Doxorubicin Epirubicin	высокий риск	умеренный риск
ГКС	Преднизолон, средняя доза (10-20 мг/сут) или высокая доза (> 20 мг/сут) более 4 недель	высокий риск	умеренный риск
	Преднизолон, низкая доза (< 10мг/сут) более 4 недель	умеренный риск	низкий риск
	ГКС внутрисуставно	чрезвычайно низкий риск	низкий риск
	Любая доза пероральных ГКС ≤ 1 неделя	низкий риск	низкий риск
Ингибиторы ФНО-α (более мощные)	Infliximab Adalimumab Certolizumab Golimumab	высокий риск	умеренный риск
Ингибиторы ФНО-α (менее мощные)	Etanercept	умеренный риск	низкий риск
Другие ингибиторы цитокинов или интегрин	Abatacept Ustekinumab Mogamulizumab Natalizumab Vedolizumab	умеренный риск	умеренный риск
Ингибиторы тирозинкиназы	Imatinib Nilotinib	умеренный риск	умеренный риск
Ингибиторы протеасомы	Bortezomib	умеренный риск	умеренный риск
Другие	Azathioprine	низкий риск	низкий риск

традиционные иммуносупрессивные агенты	6-Mercaptopurine Methotrexate		
Ингибиторы гистондеацетилаз	Romidepsin	умеренный риск	умеренный риск
Ингибиторы иммунофиллина	Cyclosporine Tacrolimus	умеренный риск	умеренный риск
Системная химиотерапия	Другие лекарственные средства, не перечисленные выше	умеренный риск	умеренный риск

Когда следует рекомендовать превентивное назначение ПВЛС (ПВЛ), а когда тщательный мониторинг?

Позиция ESPGHAN. Детям и подросткам, когда риск реактивации ВГВ низкий (<1%) рекомендуется тщательный мониторинг ДНК ВГВ (при невозможности HBsAg) и аминотрансфераз, а также своевременное ПВЛ при реактивации ВГВ (при появлении ДНК ВГВ или реверсии HBsAg).

Детям и подросткам, с высоким или умеренным риском реактивации ВГВ (>1%) противовирусная профилактика реактивации ВГВ, должна быть начата до начала иммуносупрессивной, цитотоксической или биологической терапии (таблица 24).

Таблица 25 - Менеджмент ВГВ-инфекции исходя из риска реактивации (ESPGHAN, 2020)

Категория риска	Риск реактивации гепатита В	Менеджмент
Высокий риск	> 10%	Противовирусная профилактика (ПВП) продолжается в течение по меньшей мере 6 месяцев после прекращения ИСТ (12 месяцев для агентов, истощающих В-клетки)
Умеренный риск	1-10%	ПВП продолжается в течение по меньшей мере 6 месяцев после прекращения ИСТ. ПВП не показана HBsAg-/ анти-HBcor+ детям и подросткам. В этом случае необходим мониторинг ДНК ВГВ (или HBsAg, если тестирование ДНК ВГВ нецелесообразно и не может быть выполнено регулярно) и АЛТ. Решение о том, проводить или нет ПВП в этой группе пациентов должно осуществляться индивидуально, в зависимости от сопутствующего состояния, распространенности позитивности anti-HBcor в популяции, стоимости и долгосрочной доступности лечения, и настроенности пациента и родителя
Низкий риск	<1%	ПВП не предлагается; мониторинг считается целесообразным для детей и подростков

Какие лекарственные средства предпочтительнее применять для ПВП?

Клиническая эффективность пероральных ПВЛС с высоким барьером резистентности по сравнению с ПВЛС более раннего поколения никогда не изучалась напрямую ни в одном исследовании с участием детей и подростков, у которых развилась реактивация ВГВ. Более высокая эффективность с точки зрения контроля репликации ДНК ВГВ и снижения развития вирусологической устойчивости при использовании ЛС нового поколения по сравнению с LAM в значительной степени продемонстрирована у пациентов без иммуносупрессии.

Хотя LAM эффективно используется для предотвращения реактивации ВГВ как у взрослых, так и у детей, он дешевле новых ЛС и более доступен в условиях ограниченных ресурсов, его нельзя считать ЛС выбора, поскольку он имеет низкий барьер резистентности. Показатели устойчивости к LAM 20% через 1 год и 30% через 2 года были зарегистрированы у взрослых без иммунодефицита и, как ожидается, будут выше у пациентов, принимающих иммунодепрессанты. Два исследования продемонстрировали превосходство ETV над LAM в снижении риска реактивации ВГВ у HBsAg-позитивных взрослых, получающих химиотерапевтическое лечение по поводу В-клеточной лимфомы и солидных опухолей (Gentile G et al, 2017; Hsu C et al, 2008). Метаанализ Lau GKK et al (2003) показал, что TDF и ETV могут быть эффективными ЛС для предотвращения реактивации ВГВ. Поэтому, экстраполируя данные для взрослых, предлагается использовать ПВ ЛС с высоким барьером резистентности для профилактики и для установленной реактивации ВГВ у пациентов, проходящих иммуносупрессивную, цитотоксическую и биологическую терапию. Однако в зависимости от условий, в которых назначается лечение, более дешевые ЛС могут быть предпочтительнее дорогостоящих ПВ ЛС с более высоким барьером резистентности. Это особенно верно в отношении пациентов с чрезвычайно низким или неопределяемым уровнем ДНК ВГВ, которые, как ожидается, будут использовать ПВП менее 6 месяцев.

Позиция ESPGHAN. Рекомендуются отдавать предпочтение ПВ ЛС с высоким барьером резистентности (ETV, TDF, TAF) по сравнению с LAM для ПВП и для лечения реактивации ВГВ у пациентов, проходящих иммуносупрессивную, цитотоксическую и биологическую терапию.

Как долго должна длиться ПВП?

Общепринятая и согласованная продолжительность ПВП составляет не менее 6 месяцев после прекращения ИСТ. Для высоких процедур риска, таких

как применение моноклональных антител, истощающих В-клетки, реципиенты ТГСК, продолжительность ПВП должна быть расширена, по крайней мере до 12 месяцев. Обоснование предлагаемой продолжительности ПВП определяется данными, о начале риска реактивации. Восстановление иммунитета может быть отложено на срок до 1 года (и даже больше) после последней дозы ритуксимаба и других ЛС, истощающих В-клетки. В связи с риском реактивации ВГВ после отмены ПВП детям и подросткам рекомендуется проходить стандартное тестирование на ДНК ВГВ и аминотрансферазы через 3–6 месяцев после прекращения ПВП.

Позиция ESPGHAN. Продолжительность ПВП составляет не менее 6 месяцев после прекращения иммуносупрессивной, цитотоксической и биологической терапии. Длительность ПВП должна быть продлена до 12 месяцев, когда проводится лечение с высокой степенью риска реактивации ВГВ, такое как агенты, истощающие В-клетки.

Ведение конкретных случаев

Негематологические и гематологические злокачественные новообразования

Все пациенты с негематологическими и гематологическими злокачественными новообразованиями, которые являются кандидатами на химиотерапию, ИСТ, ТГСК должны быть обследованы на маркеры ВГВ (HBsAg, anti-HBs, anti-HBcor, ДНК ВГВ). Дальнейшая тактика их ведения определяется клинической ситуацией.

Клиническая ситуация 1: HBsAg+/anti-HBcor+/ДНК ВГВ±

HBsAg+ пациенты должны быть направлены к врачу-инфекционисту для дообследования, оценки стадии и фазы заболевания (хроническая инфекция, хронический гепатит или цирроз), определения тактики: лечение или превентивное назначение НА.

HBsAg+ пациенты с HBeAg+ или HBeAg- хроническим гепатитом или циррозом печени в исходе ГВ должны получить лечение НА (ETV или TDF или TAF) в соответствии со стандартными рекомендациями.

HBsAg+ пациенты с HBeAg+ или HBeAg- хронической инфекцией должны начать прием НА превентивно, с целью профилактики реактивации ВГВ, и получать весь период химиотерапии/ИСТ и не менее 6 месяцев после прекращения химиотерапии/ИСТ (12 месяцев для схем на основе моноклональных антител к В-лимфоцитам (например, ритуксимаба) и ТГСК) и

отменяться только в том случае, если основное заболевание находится в стадии ремиссии.

Клиническая ситуация 2: HBsAg-/anti-HBcor tot+/ДНК ВГВ+

Пациенты, в плазме крови которых *отсутствует HBsAg*, но определяются *anti-HBcor и ДНК ВГВ* должны начать превентивно прием НА (ETV или TDF или TAF). Лечение следует продолжать весь период химиотерапии/ИСТ и как минимум в течение 6 месяцев после прекращения химиотерапии/ИСТ (12 месяцев для схем на основе моноклональных антител к В-лимфоцитам (например, ритуксимаба) или реципиенты ТГСК).

Клиническая ситуация 3: HBsAg-/anti-HBcor+/ДНК ВГВ-

Пациентам, в плазме крови которых определяются только anti-HBcor, отсутствует HBsAg и ДНК ВГВ (независимо от наличия или отсутствия anti-HBs) следует оценить риск реактивации. Риск реактивации ВГВ в этой группе широко варьирует в зависимости от вирусологического профиля, основного заболевания, а также типа и продолжительности иммуносупрессивного режима (табл.11.2). HBsAg-, anti-HBcor+ пациенты с неопределяемой ДНК ВГВ в сыворотке, которые получают химиотерапию и/или ИСТ независимо от статуса anti-HBs, должны тщательно контролироваться посредством тестирования HBsAg, АЛТ и ДНК ВГВ каждые 3 месяца во время, и 6 месяцев после ИСТ. Появление у anti-HBcor+ пациентов HBsAg (серореверсия) или ДНК ВГВ связано с обострением гепатита. Такие пациенты нуждаются в немедленном лечении ETV, TDF или TAF, поскольку серореверсия HBsAg может привести к тяжелому, даже смертельному, острому гепатиту.

HBsAg-, anti-HBcor+, ДНК ВГВ- пациенты, относящиеся к группам высокого риска серореверсии (пациенты, нуждающиеся в агентах, истощающих В-клетки, таких как ритуксимаб или производные антрациклина (эпирубицин, доксорубицин) или реципиенты ТГСК, или пациенты, нуждающиеся в высоких дозах стероидов (более 20 мг в течение более 4 недель) должны получать НА превентивно весь период ИСТ и как минимум в течение 12 месяцев после прекращения приема таких ЛС. Этой группе пациентов не рекомендуется лечение на основе Пег-ИНФ-α.

Биологическая терапия воспалительных заболеваний кишечника, дерматологических и ревматологических заболеваний

Биологические препараты все шире используются при различных ревматологических и дерматологических заболеваниях, воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК). Когда лица, инфицированные ВГВ,

подвергаются воздействию биологических препаратов, риск и последствия реактивации ВГВ значительны. Биологические препараты различаются по своей способности вызывать реактивацию ВГВ: ритуксимаб и некоторые моноклональные антитела против ФНО- α (инфликсимаб, адалимумаб и др.) несут наибольший риск реактивации ($> 10\%$), за ними следуют этанерцепт, абатацепт и ингибиторы киназ, которые несут умеренный риск (1-10%) (табл.11.1). Реактивация ВГВ чаще наблюдается у HBsAg+ субъектов, но может также возникать у пациентов с «оккультной» ВГВ-инфекцией.

Риск реактивации ВГВ у пациентов с ВЗК, получающих биологическую терапию, колеблется от 20 до 30% и зависит от типа вводимого биологического агента: пациенты, получающие анти-ФНО- α и ингибиторы интегрина, относятся к группе умеренного риска. В метаанализе объединенных дерматологических и ревматологических пациентов Cantini F. et al. (2014) обнаружили, что риск реактивации ВГВ был низким и колебался от 4,2 до 6,8%, с более высокой частотой при ВГВ-инфекции, чем при «оккультной» инфекции. В большинстве случаев реактивация происходит после прекращения биологической терапии. Клинический спектр реактивации ВГВ широко варьирует от бессимптомных биохимических, вирусологических изменений до острой печеночной недостаточности со смертельным исходом. Ранняя фаза реактивации может быть диагностирована только путем регулярного мониторинга.

Рекомендации по менеджменту ВГВ у пациентов с ВЗК, ревматологическими и дерматологическими заболеваниями, получающих биологические ЛС, аналогичны.

Все пациенты с ревматологическими, дерматологическими заболеваниями, а также ВЗК, которым планируется биологическая терапия должны быть обследованы на маркеры ВГВ (HBsAg, anti-HBs, anti-HBcor, ДНК ВГВ). Дальнейшая тактика их ведения определяется клинической ситуацией.

Клиническая ситуация 1: HBsAg+/anti-HBcor+/ДНК ВГВ \pm

HBsAg+ пациентов следует направить к врачу-инфекционисту для определения стадии и фазы заболевания (хроническая ВГВ инфекция, ХГВ или цирроз), поскольку статус диктует необходимость определения тактики: лечение, профилактика или мониторинг ВГВ.

Пациенты, у которых есть показания к ПВЛ, должны получать НА с высоким барьером резистентности (ETV, TDF или TAF) в соответствии со стандартными рекомендациями одновременно с биологической терапией.

Пациентам, у которых обнаружен HBsAg, но они не соответствуют критериям показаний к ПВЛ из-за состояния печени, следует начинать ПВП ETV, TDF или TAF перед началом биологической терапии и продолжать ее в течение всего курса и до 12 месяцев после прекращения приема биологических препаратов, так как риск реактивации ВГВ выше в период восстановления иммунитета.

Клиническая ситуация 2: HBsAg-/anti-HBcor tot+/ДНК ВГВ+

Пациенты HBsAg-/anti-HBcor+/ДНК ВГВ+ должны получать превентивно НА (ETV или TDF или TAF) до начала биологической терапии, весь период лечения и до 12 месяцев после прекращения биологической терапии.

Клиническая ситуация 3: HBsAg-/anti-HBcor+/ДНК ВГВ-

У пациентов с ВЗК, а также при ревматологических заболеваниях уровень иммуносупрессии ниже и описаны только единичные случаи серореверсии в такой ситуации, поэтому рекомендуют только периодический мониторинг: контроль уровня АЛТ, HBsAg и ДНК ВГВ каждые 6 месяцев в процессе лечения и до 12 месяцев после прекращения биологической терапии. Если HBsAg или ДНК ВГВ становятся положительными, им следует назначить незамедлительно НА (ETV, TDF или TAF) на весь период лечения и 12 месяцев после прекращения биологической терапии.

Клиническая ситуация 4: HBsAg-/anti-HBcor-/anti-HBs-

Пациенты, у которых обнаружен отрицательный результат на маркеры ВГВ, должны быть вакцинированы против ВГВ по ускоренному графику (0,1,2 месяца) двойной дозой (40 мкг) рекомбинантной вакциной.

В многоцентровом исследовании REPENTINA-3 введение рекомбинантной вакцины по ускоренной схеме двойной дозой обеспечивало серопротекцию (концентрация anti-HBs 10–100 мМЕ/мл) у 43% пациентов с ВЗК и эффективную вакцинацию (anti-HBs > 100 мМЕ/мл) у 27% пациентов (Loras C et al, 2014). Другое исследование с участием 241 пациента с ВЗК показало более высокие показатели эффективности (59% для серопротекции и 42% для вакцинации) (Gisbert JP, 2012).

Серологический ответ на вакцинацию следует проверить через 1–2 месяца после завершения курса, а пациентам, у которых не достигнут адекватный ответ, рекомендуется ревакцинация. Поскольку потеря серопротекции может происходить в долгосрочной перспективе, следует проводить регулярный мониторинг (предпочтительно каждые 2 года) концентрации anti-HBs, и рекомендуется стандартная бустерная доза для восстановления концентрации

anti-HBs > 100 мМЕ/мл, особенно у пациентов, получающих анти –ФНО- α (Rahier JF et al, 2014).

Пациенты, получающие кортикостероиды

Было показано, что длительное лечение ГКС, особенно умеренными дозами в течение более 3 месяцев, связано с повышенным риском реактивации ВГВ у HBsAg+ пациентов. Истинный риск реактивации ВГВ у HBsAg+ лиц при длительном системном применении ГКС составляет не менее 10%. Предполагается, что риск реактивации ВГВ при длительном применении ГКС ниже у HBsAg-/anti-HBcor+ пациентов.

Помимо общего иммуносупрессивного действия, ГКС также усиливают репликацию ВГВ путем активации транскрипции внутри генома ВГВ, вызывают угнетение Т-хелперов и Т-супрессоров, а также увеличение активности В-клеток. Через 4-10 недель после отмены ГКС наблюдается восстановление активности Т-супрессоров без значительных изменений в функции Т-хелперов и В-клеток. Этот механизм, возможно, объясняет реактивацию ВГВ после отмены или уменьшения дозы ГКС, во время которого важную роль может играть возврат цитотоксической функции Т-клеток.

Какая доза и продолжительность приема ГКС связаны со значительной иммуносупрессией?

Доза и продолжительность приема ГКС, которые связаны со значительной иммуносупрессией, четко не определены. Консорциум исследователей-ревматологов Северной Америки оценил риск всех инфекционных явлений и обнаружил, что использование преднизолона было связано с повышенным риском оппортунистических инфекций (IRR 1,63, 95% ДИ 1,20–2,21). Второй европейский консенсус, основанный на фактических данных, по профилактике, диагностике и лечению оппортунистических инфекций при ВЗК, показал, что дозы более 20 мг/сут преднизолона у взрослых являются иммуносупрессивными и увеличивают процент событий. Комбинация двух или трех иммунодепрессантов увеличивает вероятность инфекций.

Что известно о реактивации ВГВ у HBsAg+ при использовании ГКС?

Первая реактивация была описана Wands et al. в 1975 г, они отметили увеличение титров HBsAg с последующим повышением уровня трансаминаз в сыворотке у 85 пациентов с миелопролиферативными заболеваниями и лимфомами, которые изначально были HBsAg-/anti-HBs+ и получали химиотерапию. В другом проспективном открытом когортном исследовании Li X et al (2009), проведенном с участием 41 взрослого китайца с идиопатическим

нефротическим синдромом и ГВ (HBsAg+, HBeAg-, ДНК ВГВ <1000 копий/мл), сравнивали стандартные дозы преднизолона (начальная доза 1 мг/кг, с последующим снижением, $n = 22$) по сравнению с более низкими дозами преднизолона плюс микофенолат мофетил (ММФ) (начальная доза преднизолона 0,5 мг/кг + ММФ 0,5-1 г, с последующим снижением, $n = 19$). Без ПВП риск реактивации был ниже в режиме ММФ-преднизолон, чем в группе с преднизолоном в монотерапии (ДНК ВГВ+ у 36,8% против 63,6%, $p=0,047$), что отражает влияние более высоких доз на реактивацию ВГВ. В исследовании Kim T-W et al (2010) из Южной Кореи у пациентов с астмой и ХОБЛ были ретроспективно идентифицированы HBsAg+ пациенты, которые лечились только ингаляционными ГКС ($n=126$) или системными плюс ингаляционными ГКС ($n=72$). Реактивация ВГВ была более частой в группе системных ГКС по сравнению с группой ингаляционных ГКС (OR 3,8, 95% CI: 1,1–13,1, $p=0,032$). Среди лиц, получавших системные ГКС, скорость реактивации ВГВ была значительно выше в группе непрерывного лечения не менее 3 месяцев, или > 20 мг преднизолона в день.

Xuan et al. (2014) в обзоре литературы было рассмотрено 6 статей, в которых сообщалось о 144 пациентах с ревматологическими расстройствами, которые использовали ГКС в монотерапии или в сочетании с другими методами лечения. Они обнаружили, что 20,8% пациентов, получавших преднизолон, имели реактивацию ВГВ по сравнению с 4,46 и 9,52% пациентов, получавших противоревматические ЛС или ЛС, блокирующие ФНО- α , соответственно. В ретроспективном исследовании Yang C-H et al (2007) сообщалось о реактивации ВГВ после, по крайней мере, 6 месяцев приема высоких доз системных ГКС при заболеваниях соединительной ткани. У 4 из 98 пациентов, произошла реактивация в среднем через 10,5 месяцев, что привело к смерти в 50%.

Сообщалось также о реактивации ВГВ у пациентов с ВЗК, получавших ГКС с азатиоприном или анти-ФНО- α , что приводило к тяжелому острому гепатиту. Испанское исследование REPENTINA описывает 6 случаев реактивации ВГВ у пациентов с ВЗК во время традиционной ИСТ (два – монотерапия преднизолон). В 50% случаев наступила печеночная недостаточность, и в одном из них потребовалась трансплантация печени.

Пероральные стероиды местного действия представляют собой агенты, характеризующиеся низкой системной биодоступностью из-за метаболизма в печени (например, беклометазона дипропионат и будесонид), что позволяет

частично избежать типичных нежелательных эффектов ГКС. Внутрисуставные инъекции ГКС связаны с чрезвычайно низким риском реактивации.

Что известно о реактивации ВГВ у HBsAg-/anti-HBcor+ при использовании ГКС?

В проспективном исследовании из Японии Tamori A et al (2011) были изучены 45 HBsAg-/anti-HBcor+/ДНК ВГВ <2,1 log копий/мл, пациентов с ревматоидным артритом, длительно принимавших иммунодепрессанты (34 получали преднизолон, 42 - DMARD и 42 – биологические препараты). Реактивация ВГВ произошла только у 1 (2,2%) пациента после 10 месяцев лечения низкими дозами метотрексата и преднизолона. В многоцентровом наблюдательном проспективном исследовании Fukuda W et al (2017) продолжительностью более 2 лет с участием 1042 пациентов с разрешившейся ВГВ-инфекцией (HBsAg-/anti-HBs + (≥ 10 мМЕ/мл) и/или anti-HBcor+/ДНК ВГВ-) и ревматологическими расстройствами, получавших преднизолон и/или синтетические или биологические иммунодепрессанты, реактивация ВГВ была выявлена у 35 (3,4%) (1,93/100 человеко-лет). Риск реактивации был ниже при приеме метотрексата, выше - преднизолона. Из 35 случаев реактивации 8 были только на преднизолоне; 7 принимали преднизолон вместе с другими иммунодепрессантами; 21 - другие иммунодепрессанты без преднизолона.

Позиция INASL:

1. Пациентам, которым назначают высокие дозы пероральных ГКС (> 20 мг преднизолона или его эквивалента) > 4 недель:

Рекомендуется предварительный скрининг на маркеры ВГВ (HBsAg, anti-HBcor, anti-HBs, ДНК ВГВ).

Профилактично ПВ ЛС следует назначать, если какой-либо маркер положителен, предпочтительно, начиная с 1–3 недель до приема ГКС, весь период приема и в течение 1 года после отмены ГКС.

2. Пациентам, которым назначают меньшую дозу или продолжительность пероральных ГКС, не рекомендуется предварительный скрининг на маркеры ВГВ.

3. Пациентам, получающим местные, ингаляционные или внутрисуставные ГКС, предварительный скрининг на маркеры ВГВ не рекомендуется.

Реципиенты солидных органов

Возможны два сценария реактивации ВГВ у реципиентов трансплантатов солидных органов. Во-первых, HBsAg-/anti-HBcor- реципиент, получил орган от

донора с перенесенной ВГВ-инфекцией (anti-HBcor+). Второй возможный сценарий – HBsAg+ и/или anti-HBcor+ пациент перенес трансплантацию солидного органа. Основное направление ПВП для обеих групп основано на применении ПВ ЛС со специфическим иммуноглобулином против ВГВ (НВІg) или без него. Риск реактивации и терапевтический менеджмент зависят от пересаженного органа (печень, почки, сердце, легкие).

Реципиенты трансплантата печени

Реципиент, инфицированный ВГВ

HBsAg+ реципиенты трансплантата печени с определяемой в сыворотке ДНК ВГВ должны начать прием ПВ ЛС с высоким барьером резистентности (ETV, TDF, TAF) как можно раньше, до трансплантации с целью достижения неопределяемого уровня ДНК ВГВ во время трансплантации. Лечение следует продолжать пожизненно, независимо от статуса HBeAg или ДНК ВГВ.

Комбинированное *долгосрочное использование* НВІg после трансплантации может быть рассмотрено у пациентов с высоким риском рецидива (т.е. у пациентов с низкой приверженностью к лечению, с подтвержденной лекарственной устойчивостью или с высоким уровнем ДНК ВГВ во время трансплантации печени, или с ко-инфекцией с ВИЧ и/или вирусом гепатита дельта и/или вирусом гепатита С).

Короткий курс (5-7 дней) НВІg у пациентов с низким риском рецидива продемонстрировал свою высокую эффективность для предотвращения повторного инфицирования у взрослых. Таким образом, использование НВІg в течение 5-7 дней в сочетании с НА является приемлемым вариантом для HBsAg+ реципиентов трансплантата печени без дополнительных факторов риска и только при одновременном применении НА с высоким барьером резистентности (например, ETV или TDF). Хотя LAM в сочетании с НВІg может быть эффективным и может использоваться в условиях ограниченных ресурсов для предотвращения реактивации ВГВ, он не является ЛС выбора, поскольку имеет низкий барьер резистентности.

Прекращение введения НВІg (при длительном применении) и/или приема НА может быть рассмотрено у пациентов со стойкой (> 6–12 месяцев) сероконверсией до anti-HBs.

HBsAg-/anti-HBcor+ реципиенты трансплантата печени подвержены риску реактивации ВГВ после трансплантации. Эти пациенты должны получать пожизненную профилактику LAM или НА с высоким барьером резистентности

в зависимости от условий (ресурсы и доступность в долгосрочной перспективе), в которых назначается ПВП.

Позиции ESPGHAN:

1. HBsAg+ реципиенты трансплантата печени с определяемой ДНК ВГВ должны начинать ПВЛ как можно раньше перед трансплантацией с целью достижения неопределяемого уровня ДНК ВГВ во время трансплантации;

2. HBsAg+ реципиенты трансплантата печени после трансплантации должны получать комбинацию HBIG и, непрерывно, ETV, TAF или TDF для профилактики рецидива ВГВ. HBIG можно прекратить рано (5-7 дней) после трансплантации только у пациентов с низким риском рецидива;

3. HBsAg-/anti-HBcor+ реципиенты трансплантата печени должны получать пожизненную ПВП ETV, TAF или TDF;

Донор, инфицированный ВГВ

Использование трансплантатов от anti-HBcor+ доноров у HBsAg-реципиентов может быть неизбежным, несмотря на риск инфицирования, особенно в странах, где высока распространенность anti-HBcor+ доноров. Риск передачи ВГВ для HBsAg- реципиента трансплантата печени, получающего HBsAg-/anti-HBcor+ трансплантат, при отсутствии ПВП варьирует (от 19% до 94%) и зависит от иммунного статуса реципиента по ВГВ, который ниже у anti-HBs+ реципиентов и выше у тех, у кого anti-HBs нет. Использование ПВ ЛС снизило частоту инфицирования ВГВ до менее 10%, а совместное использование HBIG и ПВ ЛС у взрослых, не оказывало дополнительного влияния на частоту передачи. Хотя LAM широко использовался ранее, ETV, TDF или TAF являются предпочтительными ПВ ЛС из-за высокой активности и низкой резистентности при длительном применении. TAF или ETV предпочтительнее у пациентов с повышенным риском почечной недостаточности. Прекращение ПВП рекомендуется рассмотреть через год приема у взрослых реципиентов с подтвержденным постоянным иммунитетом (anti-HBs > 10 мМЕ/мл). Роль вакцинации до или после трансплантации в качестве инструмента для увеличения титров anti-HBs у реципиентов anti-HBcor+ трансплантатов печени для предотвращения инфекции ВГВ была оценена Linn CC et al (2007, 2016), Su WJ (2009) у детей. Титр anti-HBs > 200 мМЕ/мл до трансплантации печени и > 1000 мМЕ/мл в первые 2 года после трансплантации печени были идентифицированы как достаточные для предотвращения ВГВ-инфекции у HBsAg- реципиентов.

Позиции ESPGHAN:

1. HBsAg-/anti-HBcor- реципиенты, получившие трансплантат печени от anti-HBcor+ донора, должны получать пожизненную ПВП ETV, TAF или TDF.

2. Вакцинация против ВГВ HBsAg-/anti-HBcor- реципиентов или бустерная доза, если титр anti-HBs <10 мМЕ/мл, рекомендуется в дополнение к ПВП.

Реципиенты других солидных органов

Донор, инфицированный ВГВ

Риск передачи ВГВ от HBsAg-/anti-HBcor+ донора намного выше для реципиента трансплантата печени, не инфицированного ВГВ (HBsAg-/anti-HBcor-), по сравнению с реципиентами трансплантата других солидных органов. Передача значительно ниже через почки (<3%) и незначительна у взрослых реципиентов трансплантата сердца и легких (Mahboobi N et al, 2012). Anti-HBcor- реципиенту следует проводить ПВП, если он получил трансплантат от HBsAg-/anti-HBcor+ донора, независимо от концентрации anti-HBs реципиента, для предотвращения инфекции ВГВ de novo. Рекомендуется вакцинация anti-HBs- реципиентов или бустерная доза, когда концентрация anti-HBs <10 мМЕ/мл. Оптимальная продолжительность ПВП не определена, рекомендуется от 6 до 12 месяцев.

Реципиент с положительным результатом на ВГВ

HBsAg-/anti-HBcor+ реципиент, перенесший трансплантацию солидных органов, имеет низкий риск реактивации после трансплантации. Этим пациентам предлагается ограниченная продолжительность ПВП от 6 до 12 месяцев и в периоды усиленной иммуносупрессии, и последующий мониторинг HBsAg и АЛТ каждые 3 месяца (с контролем уровня ДНК ВГВ, если АЛТ повышена).

HBsAg+ реципиенты имеют более высокий уровень летальности, а осложнения, связанные с печенью, признаны основной причиной смерти. Риск летальности снижается при использовании ПВП. Следовательно, HBsAg+/anti-HBcor+ реципиенты трансплантата солидных органов должны начинать прием ПВ ЛС как можно раньше до трансплантации (по крайней мере, за две недели до трансплантации почки) и продолжать ее пожизненно. TAF или ETV предпочтительнее TDF у пациентов после трансплантации почки, у пациентов с повышенным риском почечной недостаточности. Реципиентам почки не назначают Пег-ИНФ- α -2а в связи с риском отторжения трансплантата.

Позиция ESPGHAN:

1. HBsAg+ реципиенты трансплантатов солидных органов (не печени) должны получать пожизненно ПВ ЛС (ETV, TDF или TAF);

2. HBsAg-/anti-HBcor+ реципиенты трансплантатов солидных органов (не печени) должны получать ETV, TDF или TAF в течение 6–12 месяцев после трансплантации и в периоды усиленной иммуносупрессии;

3. Anti-HBcor-/anti-HBs- дети, получающие трансплантат солидного органа (не печени) от HBsAg-/anti-HBcor+ доноров, должны получать ETV, TDF или TAF в течение 6–12 месяцев.

4. Рекомендуются вакцинация реципиентов, отрицательных по anti-HBcor и HBsAg, или бустерная доза, когда концентрация anti-HBs <10 мМЕ/мл.

Реципиенты трансплантации гематопозитических стволовых клеток

Пациентов, перенесших ТГСК, следует рассматривать в группе высокого риска реактивации ВГВ. Как HBsAg+/anti-HBcor+ так и HBsAg-/anti-HBcor+ реципиенты ТГСК должны получать ПВП. ETV, TDF или TAF являются предпочтительными ЛС, хотя LAM рекомендован для HBsAg-/anti-HBcor+ взрослых реципиентов и успешно применяется у детей. Продолжительность ПВП в идеале должна основываться на восстановлении иммунитета (количество CD4+ лимфоцитов выше 200–400/мкл), что может занять годы после аллотрансплантации. Из-за риска реактивации ВГВ после отмены ПВП, рекомендуется, чтобы дети и подростки периодически тестировались на ДНК ВГВ и АЛТ после прекращения ПВП. HBsAg-/anti-HBs- пациенты, получающие аллогематологическую трансплантацию стволовых клеток от anti-HBcor+ доноров, должны получать ПВП.

Позиция ESPGHAN:

1. Anti-HBcor+ реципиенты ТГСК независимо от их статуса HBsAg (положительный или отрицательный) должны получать ПВП.

2. HBsAg-/anti-HBs- пациенты, получающие аллогематологическую трансплантацию стволовых клеток от anti-HBcor+ доноров должны получать ПВП.

Пациенты с ко-инфекцией ВИЧ/ВГВ

Взрослые и дети с ко-инфекцией ВИЧ/ВГВ подвергаются повышенному риску прогрессирования фиброза печени, ЦП и ГЦК. Они должны получать антиретровирусную терапию (АРТ) вне зависимости от уровня CD4-лимфоцитов. Схема АРТ должна включать TDF или TAF, так как отсутствие в

схеме АРТ ЛС, активных против ВГВ, может приводить к обострению гепатита в связи с восстановлением иммунного ответа в течение первых недель лечения. Лечение TDF/TAF не следует прекращать у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГВ из-за высокого риска тяжелых обострений гепатита и декомпенсации после реактивации ВГВ.

14. Особенности ПВТ ГВ у детей

1. Исходя из рекомендаций EASL 2017г. ПВТ у детей в целом имеет те же закономерности, что и у взрослых. Учитывая, что у детей, по данным предыдущих исследований, как правило, длительно отмечаются высокие показатели ДНК ВГВ ($>10^6$ МЕ/мл), HBe-антигенемия и нормальные функциональные печеночные пробы, (**хроническая HBeAg-положительной ВГВ-инфекция** - фаза иммунной толерантности), - следует помнить о неустраненной эффективности современными ПВЛС в этой стадии заболевания, тщательно оценивая показания к противовирусному лечению.

2. ИФН-а-2b разрешен к использованию у детей старше 1 года, ламивудин и энтекавир – для детей старше 2 лет. Пег-ИФН-а-2а (180 мг/1,73 м² поверхности тела, максимум 180 мг 1 раз в неделю) разрешен к использованию у детей от 5 лет с ХГС, по-видимому, аналогичные показания можно использовать при ГВ. Учитывая, что ламивудин разрешен к использованию у детей с ВИЧ-инфекцией от 3 месяцев, при необходимости, может быть назначен у детей с ГВ в этой возрастной группе. Тенофовир и тенофовир алафенамид разрешены к использованию у детей старше 12 лет (у детей с ВИЧ-инфекцией – от 2 лет), энтекавир - после 2 лет.

3. Лечение энтекавиром ассоциируется с меньшим риском развития резистентности по сравнению с ламивудином.

5. Продолжительность лечения ИФН-а-2b – 24 недели.

6. Продолжительность лечения НА аналогична взрослым, зависит от фазы заболевания. При HBeAg положительном ХГВ целесообразно использовать HBeAg сероконверсию как точку отсчета с последующей консолидирующей терапией 12 месяцев, так же, как и у взрослых. В настоящее время неизвестно, позволит ли продолжительность консолидации сократить частоту вирусологических рецидивов.

7. После завершения ПВТ дети должны контролироваться каждые 3 месяца по крайней мере 1 год для определения ВН ДНК ВГВ, уровня АЛТ, и клинической декомпенсации.

До настоящего времени нет убедительных данных о предотвращении развития ЦП и ГЦК при эффективной ПВТ. Однако у детей с ХГВ, получивших ПВТ, супрессирование ДНК ВГВ, нормализация АЛТ и HBeAg сероконверсия выявляются существенно чаще по сравнению с нелечеными.

Отсутствие полной элиминации ВГВ у большинства пациентов при современных возможностях лечения требует обсуждения каждой конкретной клинической ситуации и ее возможных исходов при отсутствии ПВТ и при ее использовании.

Продолжаются исследования по оценке целесообразности и эффективности комбинированной терапии (PegIFN+НА, 2 НА) лечени детей в фазе хронической HBeAg-позитивной ВГВ-инфекции - иммунной толерантности.

Дети с острой ВГВ-инфекцией, чаще имеют бессимптомное течение, редко, но возможно развитие фульминантных форм гепатита В (острой печеночной недостаточности). Успешным может быть лечение фульминантного гепатита, острого тяжелого гепатита В, а также затяжных форм гепатита В с длительностью заболевания от 3 до 6 месяцев НА. Препараты интерферона противопоказаны при лечении фульминантных форм гепатита В (острой печеночной недостаточности) и острого тяжелого гепатита В. Оптимальная продолжительность лечения НА в этих ситуациях не установлена, но рекомендуется продолжить лечение НА до клиренса HBsAg, или как минимум еще 3 месяца после HBsAg сероконверсии с появлением анти -HBs, или 12 месяцев после HBeAg сероконверсии без потери HBsAg.

Врожденный гепатит В в настоящее время - редко встречающееся заболевание, однако при нарушениях схемы иммунопрофилактики, отсутствии или погрешностях в проведении профилактической противовирусной химиотерапии у беременной с высокой ВН ДНК ВГВ и HBe-антигемией, инфицирование новорожденных может произойти. При этом гепатит В в дебюте имеет иммунопатогенетическую характеристику острого процесса, однако чаще всего протекает бессимптомно. Таким образом, диспансеризация детей, рожденных от ВГВ-позитивных матерей, имеет важное значение для своевременной диагностики и лечения врожденного гепатита В.

Новорожденные от женщин, инфицированных вирусом гепатита В, обследуются на HBsAg за 1 месяц до каждой вакцинации. При отрицательном результате – проводится вакцинация, при обнаружении HBsAg необходимо уточнение диагноза.

Не привитые против гепатита В обследуются на HBsAg через 3 и 6 месяцев после рождения и далее по клиническим и эпидемиологическим показаниям

Привитые против гепатита В обследуются на напряженность иммунитета (определение титра анти-HBsAg) через 6 месяцев после завершения курса вакцинации и далее – на HBsAg по клиническим и эпидемическим показаниям.

Обнаружение HBsAg является поводом для дальнейшего обследования, т.к. высокочувствительными методами ИФА в крови до 6 мес после вакцинации может быть выявлен вакцинальный HBsAg. В схему обследования таких HBsAg-позитивных новорожденных входит полное серологическое обследование: серологические маркеры ВГВ, неопределяемые при вакцинальном процессе: HBeAg, анти-HBe, анти-HBc IgM, анти-HBc, а также ДНК ВГВ, а при ее выявлении - ВН ДНК ВГВ, а также показатели функциональных печеночных проб, общий анализ крови, коагулограмма, визуализирующие методы (УЗИ, эластография, КТ, МРТ органов брюшной полости при необходимости). Чем раньше диагностирован врожденный гепатит В, тем более вероятно начало лечения в активную острую репликативную фазу, до интеграции ДНК ВГВ, что предполагает высокую эффективность ПВТ.

По данным Shishu Zhu и др. у 18 детей первого года жизни с ГВ, получивших лечение ламивудином, элиминация HBsAg на 3, 6, 9 и 12 месяце лечения соответствовала 39%, 67%, 78% и 83%. Интересно, что у 83% леченых ламивудином детей появились anti-HBs антитела. В группе 11 детей, получивших лечение интерфероном после достижения возраста 1 год элиминация HBsAg на 9 и 12 месяце лечения соответствовала только 36% и 27%, а в группе наблюдения 11 детей первого года без ПВТ спонтанная элиминация HBsAg отсутствовала. Следует подчеркнуть, что у всех групп анализируемых детей в старте наблюдения/лечения отмечались высокие титры ДНК ВГВ и повышение активности АЛТ. (*Zhu S, Dong Y, Wang L, Liu W, Zhao P. Early initiation of antiviral therapy contributes to a rapid and significant loss of serum HBsAg in infantile-onset hepatitis B. J Hepatol 2019; 71:871–875.*)

У детей первого года жизни из НА разрешен только ламивудин (3 мг/кг/сутки). Продолжительность лечения НА в этой возрастной группе не

установлена, но целесообразно использовать тактику лечения острого ГВ: продолжить лечение ламивудином до клиренса HBsAg и сывороточной ДНК ВГВ, или как минимум еще 3 месяца после HBsAg сероконверсии с появлением анти -HBs, или 12 месяцев после HBeAg сероконверсии без потери HBsAg.

15. Профилактика ГВ

Иммунопрофилактика ГВ осуществляется путем вакцинопрофилактики и гипериммунного глобулина В.

Доказана эффективность вакцины ГВ. В исследованиях в Тайвани на протяжении десятилетий вакцинопрофилактики было показано снижение частоты гепатоцеллюлярной карциномы на 60,1%, летальности от фульминантной печеночной недостаточности на 76,3% и летальности от хронических заболеваний печени на 92%. Исследования в Аляске позволили установить, что 90% вакцинированных остаются защищенными как минимум на 30 лет при 3-х дозовой вакцинопрофилактике.

Вакцинальный иммунитет оценивается по титру анти-HBs антител, минимальный защитный титр – 10 мМЕ/мл, однако следует учесть, что клеточный иммунитет имеет не меньшее значение, чем гуморальный, поэтому даже при низком уровне анти-HBs антител защита от вируса возможна.

3-х дозовая схема вакцинации против гепатита В обеспечивает серопротекцию ($\text{anti-HBs} \geq 10 \text{ mIU/mL}$) у 95% здоровых младенцев, при этом ответ будет ниже у младенцев с низкой массой тела; более 90% у здоровых взрослых в возрасте менее 40 лет. У здоровых новорождённых 25% и 63% достигают уровня $\text{anti-HBs} \geq 10 \text{ mIU/mL}$ соответственно после первой и второй дозы; среди взрослых пациентов менее 40 лет соответственно 30 -55% и 75% достигают $\text{anti-HBs} \geq 10 \text{ mIU/mL}$ после первой и второй дозы. Вакцинальный ответ снижен среди новорождённых менее 2000 г и пожилых людей, а также имеют значение другие факторы, например: курение, избыточная масса тела, возраст, хронические заболевания, использования наркотиков, диабет, мужской пол, генетические факторы и иммуносупрессия, что может также обосновывать сниженный ответ на вакцину.

Невзирая на то, что иммуногенность у иммунокомпрометированных пациентов снижена, они могут иметь уровень защитных антител и клеточного иммунитета, позволяющих быть защищенными при экспозиции ВГВ. В Республике Беларусь пока сохраняются факторы, поддерживающие эпидпроцесс ВГВ-инфекции: источник (значительный пул населения с ВГВ-инфекцией), пути передачи, часть из которых полностью прервать не

предоставляется возможным (естественные, включая половой и перинатальный), а также группы населения, которые можно оценивать как группы риска. Единственный механизм в таких условиях, который может способствовать эрадикации вируса – массовая вакцинопрофилактика.

Вакцины, использующиеся в профилактике ГВ

Современные рекомбинантные вакцины против ВГВ состоят из HBsAg, примеси пекарских дрожжей и адьюванта – гидроокиси алюминия. В большинстве случаев вакцины содержат и минимальные количества консерванта (обычно это тиомерсал). Производство вакцин осуществляется при помощи генно-инженерных технологий. Для этого из генома ВГВ вырезают ген, кодирующий производство определенного белка – HBsAg. Затем методами молекулярной биологии в генотип дрожжевой клетки встраивают ген вирусного белка. В процессе синтеза собственных белков дрожжевая клетка вырабатывает HBsAg. Когда культура клеток размножится, наработав достаточно большое количество HBsAg, ее рост прекращают, удаляя питательную среду. Специальными химическими методиками проводят выделение вирусного белка, и очищают его от примесей. После выделения чистого вирусного белка необходимо его нанести на носитель, в качестве которого выступает гидроксид алюминия. Помимо HBsAg и гидроксида алюминия, в состав вакцины входит минимальное количество консерванта – мертиолята, который позволяет сохранить активность препарата. Все вакцины против ГВ получают именно таким образом - рекомбинантные. Отличительное свойство рекомбинантных вакцин – полная безопасность, и способность во всех случаях приводить к формированию качественного иммунитета к ГВ. Детям необходима меньшая доза антигена для формирования иммунитета. Поэтому до 19 лет включительно прививают вакциной, содержащей по 10 мкг HBsAg, а с 20 лет – по 20 мкг. Для людей, склонных к аллергии или повышенной чувствительности существуют вакцины с количеством HBsAg по 2,5 или 5 мкг для применения детям, и по 10 мкг для использования у взрослых. Дозировки антигена различаются согласно возрасту прививаемых - обычно это 10 мкг для детей от 0 до 15-19 лет, 20 мкг для взрослых. Для особой категории пациентов, получающих гемодиализ, в ряде стран доступны вакцины с вдвое увеличенной дозировкой - 40 мкг. Список вакцин ВГВ представлен широко, большинство из них использовались в нашей стране.

В настоящее время вакцины против HBV второго поколения выпускаются в моноварианте или входят в состав комбинированных вакцин. В нашей стране

в настоящее время зарегистрированы три моновакцины: Регевак В (Биннофарм ЗАО, Российская Федерация), Эбербиовак НВ (National Center for Biological Products, Республика Куба), Эувакс В (Республика Корея) и две комбинированные, содержащие компонент гепатита В: Гексасим (Sanofi Pasteur S.A., Франция), Инфантрикс Гекса (GlaxoSmithKline Biologicals, Франция/GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Бельгия). Все они являются взаимозаменяемыми в вакцинальных схемах.

Энджерикс В - вакцина бельгийского (фирма "СмитКляйн Бичем") производства (этикетирована на подмосковном СП "СмитКляйн Бичем - Биомед"). Исторически это первый представитель рекомбинантных вакцин против ГВ.

Эувакс В - продукт сотрудничества компании LG Chem (Южная Корея) и "Авентис Пастер" (Франция). Все права на распространение этой вакцины принадлежат "Авентис Пастер".

НВ-Вах-II ("Эйч-Би-Вакс-2") - вакцина производства "Мерк Шарп Доум Идея" (США-Голландия).

Вакцина против ГВ рекомбинантная дрожжевая жидкая - российская вакцина производства "Комбиотех Лтд" (Москва).

Эбер-Биовак - продукт совместного производства Института Эбер (Республика Куба) и российского НПО "Вирион" (Томск), на котором происходит конечная фасовка вакцины. Используют также Регевак В (Россия), Н-В-Вах II (США); Шанвак (Индия); Биовак (Индия).

Созданы также десятки комбинированных вакцин на основе бесклеточных и цельноклеточных АКДС-вакцин и АДС-М-вакцин, в том числе 6-компонентные вакцины на основе бесклеточных АаКДС-препаратов для вакцинации детей в возрасте от 2 месяцев до 6 лет, в частности вакцины Гексавак (АаКДС+ХИБ+ИПВ+ГепВ) и Инфантрикс гекса. Российские комбинированные вакцины Бубо-М и Бубо-Кок. Бубо-М – против гепатита В, дифтерии и столбняка, а Бубо-Кок – против гепатита В, дифтерии, столбняка и коклюша. Комбинированные вакцины не только снижают число инъекций, но и увеличивают приверженность у родителей, а, следовательно, и охват вакцинопрофилактикой.

Гликолизированная preS1/preS2/S-содержащая вакцина лицензирована в Израиле и Восточной Азии, где ее используют для вакцинации новорожденных и не-ответчиков.

Вакцинация в период беременности и лактации.

Лучше всего, чтобы женщина планировала беременность и перед зачатием ребенка осуществила все прививки, в том числе против ГВ, и пролечила все имеющиеся заболевания. Экспериментальные и клинические исследования не выявили негативного воздействия вакцин против ГВ на плод. Позиция ВОЗ, 2017г. совпадает с другими международными рекомендациями о безопасности вакцинации во время беременности и лактации. Период грудного вскармливания при необходимости вполне подходит для вакцинации против ГВ. Негативных воздействий вакцины нет, часть антител к ВГВ с молоком матери попадает в детский организм, создавая иммунитет против инфекции ребенку.

Иммунопрофилактика новорожденного.

Новорожденным вакцинация ГВ проводится в течение 12 часов после рождения. При этом существует две схемы: для детей, у которых высокий риск заражения, и для новорожденных с обычным риском инфицирования. Высокий риск заражения определяется следующими обстоятельствами: ВГВ-позитивная мать, мать не обследована по поводу ВГВ, мать или отец ребенка употребляют наркотики, дети, среди родственников которых имеются ВГВ-позитивные.

Вакцинопрофилактика в РБ.

В нашей стране программа вакцинации внедрялась с 1996 г.

I этап 1996-1999 гг. В соответствии с Республиканской программой иммунизации против ВГВ вакцинировались «группы риска» - медицинские работники, дети, рожденные от матерей-носителей и матерей с ГВ.

II этап с 2000 г. Вакцинация ВГВ включена в «Национальный календарь профилактических прививок». Проводится иммунизация всех новорожденных в первые 24 часа жизни и подростков в возрасте 13 лет.

III этап 2005 г. Вакцинируются студенты медицинских университетов с 4 курса и медицинских училищ со 2 курса.

IV этап с 2007 г. Приказ МЗ РБ №913 от 05.12.2006 г. «О совершенствовании организации проведения профилактических прививок». Иммунизация по эпидемическим показаниям – контактные в очагах ОГВ и ХГВ, пациенты, регулярно получающие препараты крови, находящиеся на гемодиализе, штатные доноры и другие лица повышенного риска инфицирования.

В г. Минске – с 2007г. вакцинация пациентов с ГС (Приказ КЗ МГИ и МГЦГЭ №197/39-с от 27.04.2007 г.).

В результате проводимой в Республике Беларусь вакцинации динамика заболеваемости ОГВ приобрела выраженную тенденцию к снижению со средним темпом 7,62%, в том числе, за последние 5 лет темп снижения заболеваемости составил 18,6%, что убедительно свидетельствует о положительных результатах вакцинации.

Способ применения и дозы

Вакцина вводится внутримышечно, взрослым, детям старшего возраста и подросткам — в дельтовидную мышцу; новорожденным и детям младшего возраста — в переднебоковую поверхность бедра. Пациентам с тромбоцитопенией и гемофилией вакцину следует вводить подкожно.

Разовая доза вакцины для детей и подростков до 19 лет — 0,5 мл (10 мкг HBsAg); для взрослых от 19 лет — 1 мл (20 мкг HBsAg); для пациентов отделения гемодиализа и пациентов с иммунодефицитом — 2 мл (40 мкг HBsAg).

Вакцина может быть назначена одновременно (в один день) с вакцинами Национального календаря прививок, за исключением БЦЖ, а также с вакциной против желтой лихорадки. В этом случае вакцины должны вводиться разными шприцами в разные места.

Схема иммунизации

Классическая схема вакцинации представлена тремя инъекциями моновалентной вакцины. В настоящее время более используемой схемой является схема из 4 инъекций – 1-я моновалентная и остальные 3 комбинированными вакцинами. После первой инъекции в роддоме интервал при 3-дозовой схеме: 1 мес, 2 мес, 11 или 12 мес; интервал при 2-дозовой схеме: 1 мес, 6мес,). Показано, что возможны альтернативные схемы: (e.g., 0, 1, and 4 months or 0, 2, and 4 months) с сопоставимой серопротекцией.

Первое введение вакцины — в день рождения ребенка (не позже 24 часов), если он не в группе риска и его масса тела выше 2000 г.

При отсроченной вакцинопрофилактике у детей, подростков и взрослых рекомендуются три дозы вакцины, при этом вторая доза назначается как минимум через месяц и третья доза через 6 месяцев после первой дозы; в особых случаях для ускоренной защиты можно использовать три инъекции данные в 0, 7 и 21 день с последующей четвёртой дозой в 12 месяцев после первой дозы. Для некоторых вакцин предлагают для подростков альтернативную 2 дозовую схему с интервалом в 4-6 месяцев. В любой возрастной группе прерывание вакцинопрофилактики не требует возобновление

схемы полностью. Если в начале перерыв был после первой дозы, то вторую дозу следует вести так быстро, как только это возможно, а вторую и третью дозы следует вводить с интервалом как минимум в 4 недели. Если задержана третья доза, то она должна быть введена максимально быстро.

В целом, побочные реакции на вакцину редки, при этом могут быть местные реакции: боль, миалгия, небольшая лихорадка, - как правило, в течение 24 часов. Легкие реакции реже бывают у детей, чем у взрослых - менее 10% против 30%. Установленная частота тяжелых побочных реакций и анафилактики составляет 1/10 на 1 000 000 доз. Большое количество исследований касалось оценки серьезных побочных реакций, связанные с вакцинацией против гепатита В. Полученные данные позволили констатировать, что нет взаимосвязи между вакциной против гепатита В и неврологическими заболеваниями, включая синдром Гийена-Барре и рассеянный склероз, сахарным диабетом, демиелизирующими расстройствами, синдромом хронической слабости, артритом, аутоиммунными нарушениями, астмой, облысением или внезапной младенческой смертью. Не было также получено системных побочных реакций при изучении вакцинации у ВИЧ-инфицированных пациентов. Поливалентная вакцина с

Возраст, мес								
0	1	2	3	4,5	6	12	18	20
<i>Календарные вакцины (18 инъекций)</i>								
ВГВ БЦЖ	ВГВ	-	АКДС ИПВ Ніb	АКДС ИПВ Ніb	ВГВ АКДС ИПВ Ніb	Корь-Паротит- Краснуха	АКДС ОПВ Ніb	ОПВ
<i>С использованием семейства вакцин Инфанрикс и MMR (7 инъекций)</i>								
ВГВ БЦЖ	-	-	Гекса	Гекса	Гекса	MMR	Гекса	ОПВ

Рисунок 8 - Схема вакцинации детей до 20 мес жизни (В.К. Таточенко, 2016)

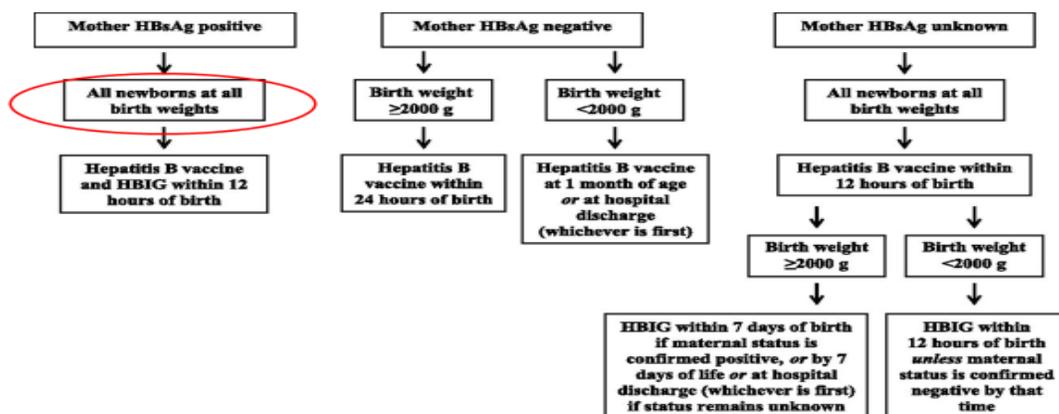
Новорожд.	1 мес	3 мес	4,5 мес	6 мес	9 мес	12 мес	18 мес	Комментарий
ВГВ в роддоме, имеет отвод от цельноклеточной АКДС								
ВГВ	ВГВ	-	-	Гекса	-	-	-	-
Ребенок не был привит против гепатита В до 3-месячного возраста***								
-	-	Гекса	Гекса	-	-	Гекса или ВГВ	-	Совместно с ККП
ВГВ в роддоме и с момента прививки пошло < 3 мес***								
ВГВ	-	Гекса	АКДС, ИПВ, Ніb	-	Гекса	-	-	-
ВГВ в роддоме и с момента прививки пошло > 3 мес****								
ВГВ	-	-	-	Гекса	Гекса	Гекса	-	-

Рисунок 9 - Варианты введения шести-компонентной вакцины в зависимости от варианта графика вакцинации против ГВ (В.К. Таточенко 2016)

Вариант вакцинации	Новорожденные	1 мес	3 мес	4,5 мес	6 мес	18 мес
1	ВГВ	ВГВ	Гекса	АКДС, ИПВ Нib	Гекса	АКДС, ИПВ Нib
2	ВГВ	ВГВ	АКДС, ИПВ Нib	АКДС, ИПВ Нib	Гекса	Гекса
3	ВГВ	–	Гекса	АКДС, ИПВ Нib	Гекса	АКДС, ИПВ, Нib или Гекса
4	ВГВ	–	Гекса	АКДС, ИПВ Нib	Гекса	Гекса
5	–	–	Гекса	Гекса	Гекса	АКДС, ИПВ, Нib или Гекса

Рисунок 10 - Схема введения шести-компонентной вакцины при отклонениях графика АКДС и ВГВ вакцинации у детей первых двух лет жизни (В.К. Таточенко 2016)

Для новорожденных с повышенным риском заражения ВГВ (ВГВ-положительные матери, матери с неизвестным ВГВ статусом), вакцинация должна начаться в первые 12 час после рождения перед прививкой против туберкулеза вакциной БЦЖ, рекомендуется схема вакцинации в 0–1–2–12 месяцев, при этом при первых 2х введениях может быть использована моновалентная вакцина.



PEDIATRICS Volume 140, number 3, September 2017:e20171870 ²⁷

26

Рисунок 11 - Тактика иммунопрофилактики у новорожденных от HBsAg+ матерей

При массе ребенка (менее 2 кг) ВГВ вакцина может давать сниженный ответ как по частоте сероконверсии, так и по уровню антител. Однако, начиная с возраста 1 месяца, вне зависимости от ГВ и веса при рождении, ВГВ вызывает такой же ответ, как и у доношенных детей. Указанные данные послужили основой для выработки тактики прививок недоношенным детям. Дети, родившиеся весом более 2 000 г прививаются при рождении и далее по схеме,

принятой в данной стране. Дети с весом при рождении < 2000 г, матери которых не являются носителями HBsAg, вакцинируются с возраста 1 месяца, при этом первая доза не учитывается, а с возраста 1 мес проводится обычная схема вакцинации.

Если мать — носитель HBsAg, или ее статус не уточнен, то недоношенных детей с любым весом следует привить при рождении (1, так как это дает шанс на снижение риска заражения ГВ).

Если мать HBsAg-позитивна или HBsAg-статус матери не известен, дети любого веса прививаются в течение 12 час после родов, одновременно с введением ГВИГ.

Оценку иммунитета проводят определением титра анти-HBs через 6 месяцев после завершения вакцинации.

Гипериммунный глобулин В является средством пассивной иммунопрофилактики и используется в дополнение к вакцинопрофилактике для увеличения эффективности профилактики ГВ у новорожденных, родившихся от ВГВ-позитивных матерей.

Гипериммунный глобулин В представлен:

Антигеп, иммуноглобулин человека против ГВ (производства НПК 'Комбиотех Лтд. и НПО Биомед);

Иммуноглобулин человека нормальный, с повышенным содержанием антител к ВГВ (производства НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург);

Гепатект, Неогепатект - иммуноглобулин человека против ГВ (производства Биотест Фарма Гмбх, Германия).

Пассивная иммунизация гипериммунным глобулином должна проводиться уже в родильном зале. Первая доза вакцины вводится в первые 12 часов жизни ребенка независимо от массы тела. Вместе с вакцинацией, но не позже 1-й недели жизни в другую часть тела целесообразно ввести специфический иммуноглобулин в дозе, указанной производителем. Если у матери новорожденного с HBsAg не определен HBsAg-статус, прививки ребенку проводят обязательно в первые 12 часов жизни с одновременным исследованием статуса матери по HBsAg. В случае получения положительного результата у матери профилактику ГВ проводят так же, как в случае прививки новорожденного ребенка от HBsAg «+» матери.

Показано, что пассивно вводимые антитела не снижают эффективности активной вакцинации. В то же время применение гипериммунного глобулина

обеспечивает иммунную защиту в течение периода, необходимого для образования специфичных антител после активной иммунизации.

Применение аналогов нуклеози(т)дов у беременных

Большинство случаев перинатальной трансмиссии ВГВ происходят в момент родов. Сочетание ВГВ иммуноглобулина и вакцинации в течение 12 часов после рождения сократила уровень перинатальной передачи от > 90% до < 10%. Практически все пробелы в эффективности сочетанной иммунопрофилактики обусловлены высокой ВН ВГВ, выше $2 \times 10^5 - 10^7$ ЕД/мл у НВсAg-позитивных женщин. НА значительно уменьшают риск трансмиссии.

Телбивудин и тенофовир относятся в классификации FDA (по шкале возможных рисков для плода из-за применения лекарств беременными женщинами), к «категории В» и могут использоваться в качестве ЛС выбора терапии беременных, а также для предупреждения инфицирования плода. Все остальные НА, включая ламивудин, могут быть использованы у беременных с учетом стандартных рекомендаций по учету соотношения польза/риск ПВТ.

Терапия ламивудином НВсAg- позитивных беременных с высокой ВН в третьем триместре способствует снижению риска пре- и интранатального инфицирования плода при условии проведения постнатальной пассивной (НВIg) и активной (вакцинация) иммунопрофилактики новорожденного (12% случаев инфицирования против 28% в контрольной группе). Однако, по данным одного исследования, терапия телбивудином в те же сроки беременности предотвращает инфицирование новорожденных на 100% (в контрольной группе процент инфицирования составил 13,3%).

В анализе R. Brown, B. McMahon, A. Lok, 2016, включавшем 26 исследований с 3622 беременными, было показано, что ПВТ снижает риск трансмиссии ВГВ по результатам НВсAg серопозитивности (risk ratio 5 0.3, 95% confidence interval 0.2-0.4) и по результатам ДНК ВГВ позитивности детей к возрасту 6 – 12 месяцев. При этом было показано, что в группе исследуемых не было различий по сравнению с группой контроля в частоте врожденных пороков, недоношенности и оценке по Апгар. Ламивудин и телбивудин супрессировали репликацию ДНК ВГВ к моменту родов и на протяжении 2-3 месяцев послеродового периода. Тенофовир супрессировал репликацию ДНК ВГВ к моменту родов, при этом не было выявлено существенных различий в частоте послеродовых кровотечений, кесарева сечения и повышенный активности креатининкиназы в группе пролеченных и контрольной группе. Авторы резюмировали, что ПВТ супрессирует ВГВ, снижает перинатальную

трансмиссию ВГВ у женщин с ХГВ с высокой ВН в сравнении с использованием только сочетания ВГВ иммуноглобулина и вакцинации. Использование ламивудина, телбивудина, тенофовира безопасно у беременных и не влияет на неблагоприятные исходы у матери и у плода.

В последнее время преимущественно рекомендуется в качестве препарата первой линии использование тенофовира, т.к. он не только безопасен, но имеет выраженный противовирусный эффект, быстро снижая ВН ДНК ВГВ, а также характеризуется низкой частотой резистентности, как первичной, так и вторичной.

Таблица 26 - Преимущества и недостатки анти-ВГВ ЛС, применяемых во время беременности (Hepatology, 2016;63:319-333)

ПВЛС	FDA категория для беременных	Дефекты/ живорожденных при экспозиции в I триместре беременности, % (n/N)	Дефекты/ живорожденных при экспозиции во II/III триместре,% (n/N)	Рекомендации по использованию у беременных
Adefovir	C	0 (0/48)	0 (0/0)	Не рекомендован
Entecavir	C	0 (2/58)	0 (0/2)	Не рекомендован
Lamivudine	C	3.1 (140/4485)	2.8 (204/7193)	Данные о безопасности у людей. Не предпочтителен в качестве первой линии. Высокая частота резистентности
Telbivudine	B	0 (0/10)	0 (0/10)	Данные о безопасности у людей. Меньше данных по сравнению с ламивудином и тенофовиром. Не предпочтителен в качестве первой линии.
Tenofovir	B	2.3 (53/2330)	2.2 (24/1112)	Данные о безопасности у людей

Согласно Национальным клиническим протоколам 2019 г. противовирусная терапия тенофовиром (препарат, эффективность и безопасность которого изучена у беременных) начинается в 28-32 недели гестации и прерывается в 3 месяца послеродового периода, либо продолжается по клиническим показаниям. При отмене противовирусной терапии необходимо мониторировать биохимические показатели каждые 3 мес. как минимум на протяжении 6 мес.

Рекомендуемый уровень ДНК ВГВ как показание к противовирусной терапии у беременной составляет $>200\ 000$ ЕД/мл ($1\ 000\ 000$ коп/мл)

На фоне ПВТ грудное вскармливание не противопоказано.

Кесарево сечение не профилактирует трансмиссию ВГВ, и поэтому рекомендовано только по специальным акушерско-гинекологическим или неонатлогическим показаниям.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Учебная программа	103
Тестовые вопросы и ответы	109
Список рекомендуемой литературы	117
Материалы для итоговой аттестации (образцы разбора клинических случаев)	124

**УЧЕБНАЯ ПРОГРАММА ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ
ВРОЖДЕННЫЕ ГЕМОКОНТАКТНЫЕ ИНФЕКЦИИ: ДИАГНОСТИКА,
ЛЕЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА**

**ПЕРИНАТАЛЬНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ГЕПАТИТА В,
ДЛЯ ДИСТАНЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ**

для врачей-инфекционистов, врачей-акушеров-гинекологов, врачей-педиатров,
врачей-неонатологов, и врачей других специальностей

Разработчики программы:

А.А. Ключарева, заведующий кафедрой инфекционных болезней и детских инфекций государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», доктор медицинских наук, профессор;

ВВЕДЕНИЕ

Цель данного курса – повышение квалификации врачей-инфекционистов, врачей-акушеров-гинекологов, врачей-педиатров-неонатологов, врачей-педиатров, и врачей других специальностей по вопросам профилактики перинатальной передачи ВГВ-инфекции.

Задачи данного курса повышения квалификации:

- освоить методики составления плана мероприятий, направленных на выявление ВГВ-инфекции у девочек, женщин детородного возраста и беременных;
- отработать навыки интерпретации клинических и лабораторных данных у ВГВ-инфицированных беременных, детей грудного и младшего возраста;
- освоить методологию составления схем лечения ВГВ-инфекции для взрослых
- освоить методологию составления схем лечения ВГВ-инфекции для детей
- отработать навыки интерпретации показаний, противопоказаний и мониторинга противовирусной терапии ГВ у взрослых и детей
- освоить методологию определения факторов риска перинатальной трансмиссии ВГВ-инфекции
- отработать навыки иммунопрофилактики ВГВ у новорожденных

Объем учебного плана данного курса – 40 учебных часов.

Слушателю предлагается список основной литературы и нормативных правовых актов для обязательного изучения (размещены в программе курса в виде ссылок), а также список дополнительной литературы.

Курс включает теоретическую и практическую части. Теоретическая часть предполагает самостоятельное изучение слушателями материала по предложенному плану и учебно-методическим материалам. Освоение практических навыков осуществляется посредством составления плана мероприятий, направленного на снижение риска передачи ВГВ-инфекции от беременной женщины ребенку; отработку навыков интерпретации клинических и лабораторных данных у ВГВ-инфицированных беременных, детей грудного и младшего возраста, освоение методик, направленных на выявление ВГВ-инфекции у девочек, женщин детородного возраста и беременных;

приобретение навыков, направленных на лечение ВГВ-инфекции у взрослых и детей и проведение иммунопрофилактики ВГВ у новорожденных

На начальном этапе и в конце курса для определения степени эффективности обучения проводится тестовый контроль.

В процессе изучения теоретического материала слушателям предлагается тестовый контроль по разделам для самопроверки освоения теоретических знаний, при этом успешным считается результат при 100 % правильных ответов на поставленные вопросы. Успешное прохождение теста по предыдущему разделу дает слушателю возможность перехода к следующему разделу.

Практическая часть курса включает в себя примеры разбора клинических ситуаций по вопросам профилактики перинатальной передачи ВГВ-инфекции от матери ребенку.

В процессе обучения слушатель имеет возможность связаться с преподавателями для уточнения интересующих его вопросов в соответствии с содержанием программы курса.

Формой итоговой аттестации является зачет. Зачет предполагает самостоятельный разбор предложенных клинических ситуаций по тематике курса по образцу.

По окончании курса выдается свидетельство о повышении квалификации установленного образца.

СОДЕРЖАНИЕ ПРОГРАММЫ

1. Общий раздел

1.1. Основы идеологии белорусского государства

Стратегия и приоритетные задачи общественного развития Республики Беларусь. Мировоззренческая основа белорусской государственной идеологии. Система идеологической работы. Роль и значение идеологии в государстве и обществе. Республика Беларусь – унитарное демократическое социальное правовое государство. Модель социально-экономического развития Республики Беларусь. Сущностные характеристики социально ориентированной многоукладной рыночной экономики. Здоровье и здравоохранение в системе ценностей и приоритетов белорусского общества и государства. Приоритетные направления развития здравоохранения. Государственные программы в области охраны здоровья населения. Антикоррупционное законодательство.

2. Профильный раздел

2.1. Инфекционные болезни

2.1.1. Общие вопросы ГВ-инфекции

2.1.1.1. Этиология ВГВ-инфекции

Таксономия и строение ВГВ, генотипы и субтипы.

Патогенез ВГВ-инфекции, этапы репликации вируса, возможные точки приложения противовирусных препаратов.

2.1.1.2. Эпидемиология

Эпидемиология ВГВ-инфекции: распространенность, источник инфекции, механизм и пути передачи, факторы передачи. Группы риска заражения ВГВ-инфекцией.

2.1.1.3. Перинатальная трансмиссия ВГВ.

Частота, предикторы перинатальной трансмиссии ВГВ. Факторы риска. Мониторинг беременной с ГВ, обследование, интерпретация маркеров активности репликации ВГВ, интерпретация вирусной нагрузки. Оценка рисков грудного вскармливания и естественных родов.

2.1.1.4. Лабораторная диагностика ВГВ-инфекции

Серологические методы в диагностике ВГВ-инфекции (иммуноферментный анализ, иммуноблотинг, экспресс-тесты), клиническое значение маркеров ВГВ.

Молекулярно-биологические методы. Качественная и количественная полимеразная цепная реакция. Real-time ПЦР.

Определение генотипов и субтипов.

Практическое занятие. Разбор клинической ситуации.

2.1.1.5. Острый гепатит В.

Клиника лабораторная диагностика острого ГВ, исходы

2.1.1.6. Естественное течение ВГВ-инфекции

Стадии ВГВ-инфекции. Клиника хронического ГВ, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Предикторы прогрессирования.

Внепеченочные проявления ГВ

2.1.1.7. ВГВ-инфекция у беременных

Предикторы прогрессирования ГВ

Обследование беременных на ВГВ.

Течение ВГВ инфекции на фоне различных сроков беременности. Тактика ведения родов. Показания к грудному вскармливанию.

Практическое занятие. Разбор клинической ситуации

2.1.1.8. Особенности течения ВГВ-инфекции у детей

Стадии ВГВ-инфекции. Диагностика фаз: хронической HBeAg+ВГВ-инфекции (иммунотолерантной), хронического HBeAg+ВГВ-гепатита, (иммунорепликативной), хронической HBeAg-ВГВ-инфекции, хронического HBeAg-ВГВ-гепатита, HBsAg-негативной фазы (оккультный гепатит) и реактивации. Особенности фиброгенеза.

Предикторы прогрессирования ГВ

2.1.1.9. Диагностика ВГВ-инфекции при подготовке к лечению.

Верификация ГВ, определение активности, стадии и внепеченочных проявлений.

2.1.2.10. Противовирусная терапия

Классификация противовирусных лекарственных средств для лечения ГВ.

Характеристика отдельных классов лекарственных средств.

Характеристика нуклеозид(т)ных аналогов, резистентность к ПВТ

2.1.2.11. Показания для проведения ПВТ ХГВ у взрослых. Схемы противовирусной терапии, используемые у взрослых

Правила для оценки показаний к ПВТ на основе активности, стадии, сопутствующей патологии, внепеченочных проявлений. Продолжительность курса лечения

Мониторинг эффективности и безопасности лечения.

Практическое занятие. Разбор клинической ситуации.

2.1.2.12. Характеристика ПВЛС

Противовирусные лекарственные средства для лечения ГВ.

Характеристика отдельных лекарственных средств: противовирусная активность, выработка резистентности, побочные эффекты

2.1.2.13. Противовирусное лечение ГВ

Оценка эффективности различных схем и отдельных лекарственных препаратов. Лечение HBeAg-позитивного и HBeAg-негативного ГВ. Методика непрерывного лечения, методика прерывистой и конечной терапии. Лечение острого ГВ.

2.1.2.14. Особенности ПВТ ГВ у детей. Схемы противовирусной терапии, используемые у детей

ПВТ препараты, разрешенные для лечения ГС у детей.

Тактика лечения ПегИФН, дозы, схемы, продолжительность курса в зависимости от генотипа.

Тактика лечения ламивудином.

Практическое занятие. Разбор клинической ситуации.

12.1.2.15. Иммунопрофилактика ГВ

Тактика вакцинопрофилактики у различных групп новорожденных. Виды вакцин. Схемы. Использование гипериммунного глобулина В, его значение в повышении эффективности профилактики ГВ.

Тактика профилактического использования нуклеозид(т)ных аналогов у беременных.

Тестовые вопросы

<i>Этиология</i>	
1. Вирус гепатита В (ВГВ):	
1.	Принадлежит к семейству <i>Hepadnaviridae</i>
2.	Имеет ДНК
3.	Имеет РНК
2. Генотип D вируса гепатита В (ВГВ):	
1.	Преобладает в Беларуси
2.	Отличается высоким вирусологическим ответом при использовании препаратов интерферона
3.	Является мутантным вариантом ВГВ
3. Мутации в pre-core/core зоне определяют:	
1.	НВеAg-отрицательный гепатит В
2.	НВеAg-положительный гепатит В
3.	Повышенный риск ЦП и ГЦК
4. Окультный гепатит В (ГВ) характеризуется:	
1.	Присутствием ДНК ВГВ в ткани печени
2.	Отсутствием НВsAg в крови
3.	Определением НВеAg в крови
<i>Эпидемиология</i>	
5. Кто находится в группе риска ВГВ?	
1.	Имеющие половые контакты с инфицированным человеком
2.	Имеющие много половых партнеров
3.	Потребители инъекционных наркотиков
4.	Все вакцинированные
5.	Дети от мам с ГВ
6. Республика Беларусь относится к региону:	
1.	С низкой эндемичностью ГВ-инфекции
2.	С частым перинатальным инфицированием ВГВ
3.	Высоким риском инфицирования ВГВ в раннем детском возрасте
7. ДНК ВГВ определяется:	
1.	В крови
2.	В секретах
3.	На поверхностях, контактировавших с кровью
8. Инфицирующая доза ВГВ:	
1.	0, 01 нг/мл
2.	Меньше, чем при ВИЧ
3.	Меньше, чем при ВГС
4.	Все вышеперечисленное
9. Максимальную опасность как источник инфекции представляет пациент, у которого выявлены следующие маркеры вируса гепатита В (ВГВ):	
1.	НВsAg+, анти-НВе+, НВеAg-, анти-НВсorIgG+
2.	НВsAg+, НВеAg+, анти-НВсorIgM+
<i>Перинатальная трансмиссия ВГВ</i>	
10. Подавляющее большинство новорожденных заражается:	
1.	В родах
2.	Внутриутробно
3.	Постнатально, от матери
4.	Внутрибольнично
11. Перинатальной трансмиссии способствует:	
1.	Родоразрешение через естественные родовые пути
2.	Грудное вскармливание
3.	НВеAg –негативный статус беременной
4.	Вирусная нагрузка ДНК ВГВ ($\geq 10^8$ копий/мл)
12. Трансплацентарная трансмиссия:	

1. Является частым путем инфицирования
2. Учащается при ПИН, алкоголизме матери, ко-инфекции
3. Осуществляется при дополнительных факторах повреждения плаценты
Маркеры ВГВ-инфекции
13. Выявление в крови HBsAg может свидетельствовать о:
1. Состоянии инфицированности ВГВ
2. Хроническом вирусном гепатите В
3. Хроническом вирусоносительстве
4. Остром вирусном гепатите В
14. Достоверным критерием реконвалесценции ВГВ является обнаружение в крови:
1. ДНК ВГВ
2. Анти-HBs
3. HBeAg
15. HBeAg обнаруживается:
1. В сыворотке больного гепатитом В
2. В гепатоцитах больного гепатитом В
3. В фекалиях больного гепатитом В
16. Наличие в крови больного гепатитом В HBeAg свидетельствует о:
1. Репликативном процессе
2. О хроническом течении вирусного гепатита В
3. Об интегративном процессе
17. О возможной хронизации ВГВ свидетельствует:
1. Длительная (свыше 6 месяцев) HBsAgемия
2. Длительная (свыше 6 месяцев) HBeAgемия
3. Сероконверсия: исчезновение из крови HBeAg и появление анти-HBe
4. Наличие в крови антител к HBcAg, HBeAg
5. Длительное (свыше 6 месяцев) сохранение в сыворотке ДНК ВГВ
18. Выберите правильный коэффициент для пересчета ВН из копий/мл в МЕ/мл:
1. Разделить на 10
2. Разделить на 5
3. Умножить на 5
4. Умножить на 10
19. Об иммунной защите против гепатита В свидетельствует наличие антител к HBsAg в концентрации:
1. Меньше 10 МЕ/л
2. Больше 5 МЕ/л
3. Больше 10 МЕ/мл
Острый гепатит В
20. Продром при остром ВГВ характеризуется:
1. Продолжительностью 10-14 дней
2. Продолжительностью 4-5 месяцев
3. Наличием артралгий, сыпи, кожного зуда
21. Критерии тяжести ОГВ:
1. Брадикардия
2. Инверсия сна
3. Геморрагический синдром
4. Билирубинемия свыше 170 мкмоль/л у детей
5. Преобладание прямого билирубина
22. Критерии фульминантного ГВ:
1. Энцефалопатия
2. МНО \leq 1,5
3. Малые размеры печени
4. Гипоальбуминемия

Хронический гепатит В	
23. Выберите показатели, характерные для стадии HBeAg –положительной хронической инфекции хронического ГВ:	
1. HBeAg +	
2. ДНК ВГВ - 1 000 000 МЕ/мл	
3. HBsAg+	
4. АЛТ = 250 ЕД/л	
24. Выберите показатели, характерные для стадии HBeAg-положительного хронического ГВ хронического ГВ:	
1. HBeAg +	
2. ДНК ВГВ - 1 000 000 МЕ/мл	
3. HBsAg+	
4. АЛТ = 250 ЕД/л	
25. Хронический ГВ в стадии HBeAg –негативной хронической инфекции характеризуется:	
1. Устойчиво нормальными показателями АЛТ	
2. HBeAg -	
3. Анти HBe +	
4. ДНК ВГВ < 2000 МЕ/мл	
26. Выберите показатели, характерные для стадии HBeAg-негативного хронического ГВ:	
1. АЛТ= 120 ЕД/л	
2. Фиброз F3	
3. Вирусная нагрузка ДНК ВГВ = 280 000 МЕ/мл	
4. Анти HBe +	
27. Найдите соответствие между гепатитом В и индексом хронизации:	
1. Врожденный гепатит В	A) 90%
2. Приобретенный гепатит В в возрасте от 2 до 5 лет	B) 20%
	C) 5%
1) _____, 2) _____	
28. Факторы риска прогрессирования заболевания у пациентов с хронической ВГВ-инфекцией:	
1. Генотип D	
2. Персистирующий уровень ДНК ВГВ > 2000 МЕ/мл у пациентов с HBeAg- негативным ХГВ	
3. Персистирующий повышенный уровень АЛТ	
4. Мутации ВГВ (в precore/core регионе вируса)	
ВГВ-инфекция у беременных	
29. ОГВ в первой половине беременности:	
1. ВГВ обладает выраженным тератогенным эффектом	
2. Резко утяжеляет течение беременности	
3. ОГВ отличает тяжелое течение заболевания	
4. Все вышеперечисленное неправильно	
30. Беременность у женщин с ХГВ:	
1. Не имеет существенных отличий при отсутствии фиброза	
2. Редко вероятна при циррозе печени	
3. Приводит к декомпенсации при циррозе печени	
4. Следует предохраняться от беременности при ХГВ F4	
31. При нормально протекающей беременности влияние беременности на заболевание печени:	
1. Сывороточный альбумин снижается	
2. Гематокрит повышается	
3. Щелочная фосфатаза повышается	
4. Альфа-фетопроtein снижается	
32. При нормально протекающей беременности:	
1. Пальмарная эритема не выявляется	
2. Отек нижних конечностей отсутствует	
3. Печеночные паучки могут выявляться	

<i>Особенности ГВ у детей</i>	
33. Перинатальный гепатит В может протекать:	
1. Как острый желтушный ГВ	
2. Развивается в конце второго – на третьем месяце жизни	
3. Характеризуется типичными признаками паренхиматозного поражения печени	
4. Примерно у 5% инфицированных детей развивается фульминантный гепатит	
34. Перинатальный гепатит В чаще:	
1. Протекает как асимптомное заболевание	
2. Характеризуется только поражением печени	
3. Поражение печени констатируется только по измененным функциональным печеночным тестам	
35. Вертикальный/перинатальный путь передачи характеризуется:	
1. 90% станут хроническими носителями	
2. У большей части субнормальные показатели функциональных печеночных проб	
3. Высокая вирусная нагрузка ДНК ВГВ	
4. Незначительные гистологические изменения	
36. При перинатальном ГВ естественное течение характеризуется:	
1. Длительная иммунотолерантная фаза	
2. После исчезновения HBeAg заболевание продолжает прогрессировать	
3. ХГВ у детей часто протекает как асимптомная инфекция, вплоть до развития осложнений	
37. К факторам, ускоряющим прогрессирование заболевания у детей, относят:	
1. Высокую вирусную нагрузку	
2. Генотип С	
3. Мутантные штаммы	
4. Более старший возраст сероконверсии HBeAg	
5. Высокий уровень АЛТ	
6. ВГВ/ВГD ко-инфекцию	
7. Частые реактивации	
<i>Диагностика ВГВ-инфекции и подготовка к лечению</i>	
38. Верификация диагноза ВГВ для определения показаний к противовирусной терапии включает определение:	
1. ДНК ВГВ (ПЦР, количественный анализ)	
2. HBsAg	
3. HBeAg	
4. Анти-HBs	
5. ДНК ВГВ (ПЦР, качественный анализ)	
39. Найдите соответствие в шкале Metavir:	
1. F0	A. цирроз
2. F1	B. перипортальный фиброз с небольшим количеством септ
3. F2	C. многочисленные септы и порто-портальный мостовидный фиброз
4. F3	D. портальный фиброз
5. F4	E. нет фиброза
1)_____ 2)_____ 3)_____ 4)_____ 5)_____	
40. Индекс APRI определяется с использованием показателей:	
1. Число тромбоцитов	
2. Число лейкоцитов	
3. Число эритроцитов	
4. Показатель АЛТ	
5. Показатель АСТ	
6. Показатель ГГТП	
41. Индекс ActiTest определяется с использованием показателей:	
1. Возраст	
2. Гаптоглобин	
3. Аполипротеин А1	
4. АЛТ	
5. Общий билирубин	

6. ГГП
7. Альфа-2-макроглобулин
8. Все вышеперечисленное
42. Пункционная биопсия печени при вирусных гепатитах проводится для:
1. Определения активности патологии печени
2. Определения стадии фиброза при патологии печени
3. Дифференциальной диагностики заболеваний печени
43. Определение выраженности фиброза проводится с помощью:
1. Fibrotest
2. Фиброзластометрия
3. APRI
4. Пункционная биопсия печени с морфологическим изучением печеночного биоптата
5. Все выше перечисленное
<i>Противовирусная терапия</i>
44. Высокая противовирусная активность характерна для:
1. Ламивудин
2. Тенофовир
3. Телбивудин
4. Адефовир
5. Энтекавир
6. Эмтрицитабин
45. Низкий порог резистентности:
1. Ламивудин
2. Тенофовир
3. Телбивудин
4. Адефовир
5. Энтекавир
6. Эмтрицитабин
46. Высокий порог резистентности:
1. Ламивудин
2. Тенофовир
3. Телбивудин
4. Адефовир
5. Энтекавир
47. Лечение ГВ показано:
1. Уровень ДНК ВГВ в крови более 10 000 копий/мл (2000 МЕ/мл); и/или активность АЛТ выше верхней границы нормы; высокая активность гепатита и/или значительно выраженный фиброз (METAVIR A2; METAVIR F2 балла)
2. Пациентам с ХГВ без клинических проявлений независимо от уровня АЛТ, HBeAg статуса или уровня ДНК ВГВ и АЛТ и, независимо от статуса HBeAg и возраста. с постоянно нормальными показателями АЛТ уровнем репликации ДНК ВГВ <2000 МЕ/мл
3. Всем взрослым, подросткам и детям с ХГВ и клиническими проявлениями компенсированного или декомпенсированного ЦП (или ЦП по показателям APRI > 2, у взрослых) независимо от уровня АЛТ, HBeAg статуса или уровня ДНК ВГВ
48. У детей разрешены следующие лекарственные средства для лечения ГВ:
1. Интерферон-альфа с 3 месяцев
2. Ламивудин с 2 лет
3. Тенофовир с 1 года
4. Телбивудин
5. Адефовир
6. Энтекавир с 2 лет
49. Критерии эффективности лечения ХГВ:
1. Устойчивая нормализация уровня АЛТ
2. Стойкое подавление репликации ДНК ВГВ (снижение концентрации до неопределяемых значений к 24-й неделе лечения и далее в течение всего периода терапии)

3. Устойчивая сероконверсия по HBeAg для изначально HBeAg-положительных пациентов.	
4. Наилучшим результатом лечения является исчезновение HBsAg с последующей сероконверсией HBsAg/анти-HBs	
Профилактика ГВ	
50. Иммунизирующим антигеном вакцины против гепатита В является:	
1. HBcorAg	
2. HBeAg	
3. HBsAg	
51. Показателем специфического поствакцинального иммунитета против гепатита В являются:	
1. Anti- HBcorIgM	
2. Anti- HBe	
3. Anti-HBs	
4. Anti- HBcorIgG	
52. Укажите соответствие:	
Показание к вакцинации	Схема вакцинации против гепатита В:
А. У детей, родившихся от матерей, больных хроническим гепатитом В	1) 0-1-6 месяцев
В. У детей, подростков и взрослых, ранее не вакцинированных против гепатита В	2) 0-1-2-12 месяцев
С. Для экстренной профилактики гепатита В (проведение оперативных вмешательств, других инвазивных лечебных и диагностических мероприятий, выезд в гиперэндемичные регионы)	3) 0-7-21 день – 12 месяцев
Д. У лиц, подвергшихся опасности инфицирования гепатитом В (например, при уколе контаминированной иглой для инъекций)	4) 0-1-2-6 месяцев
А _____, В _____, С _____, D _____	
53. Какой новорожденный находится в группе риска инфицирования ВГВ?	
1. Мать ко-инфицирована ВИЧ+ГВ	
2. Мать потребитель инъекционных наркотиков	
3. Находится на грудном вскармливании от ВГВ-положительной матери	
4. Вакцинирован по схеме 0-1-2-6	
5. У матери накануне родов ВН ДНК ВГВ 2×10^9 МЕ/мл	
54. Гипериммунный глобулин В:	
1. Используется в дополнение к вакцинопрофилактике ГВ у новорожденных, родившихся от ВГВ-положительных матерей.	
2. Вводится вместе с вакциной, но не позже 1-й недели жизни	
3. Вводится вместо вакцины новорожденным от ВГВ-положительных матерей.	
55. У беременных разрешено использование следующих противовирусных лекарственных средств:	
1. Интерферон-альфа	
2. Ламивудин	
3. Тенофовир	
4. Телбивудин	
5. Адефовир	
6. Энтекавир	
7. Эмтрицитабин	
56. Использование противовирусной терапии у HBsAg-положительных беременных:	
1. Противовирусная терапия (ПВТ) начинается на 28-32 неделе гестации и прерывается в 3 месяца послеродового периода	
2. Рекомендуемый уровень ДНК ВГВ как показание к ПВТ у беременной – ДНК ВГВ $>200\ 000$ МЕ/мл	
3. Рекомендуемый уровень ДНК ВГВ как показание к ПВТ у беременной $\leq 200\ 000$ МЕ/мл	
57. Тактика ведения новорожденного, родившегося от ВГВ+матери:	
1. Вакцинация по схеме 0-1-2-12	
2. Определение HBsAg 1 раз в год	
3. Определение титра анти-HBs через 12 мес после завершения вакцинации	
4. Определение титра анти-HBs через 6 мес после завершения вакцинации	

ОТВЕТЫ
<i>Этиология</i>
1. 1, 2
2. 1
3. 1,3
4. 1,2
<i>Эпидемиология</i>
5. 1,2,3,5
6. 1
7. 1,2,3
8. 4
9. 2
<i>Перинатальная трансмиссия ВГВ</i>
10. 1
11. 4
12. 3
<i>Маркеры ВГВ-инфекции</i>
13. 1,2,3,4
14. 2
15. 2
16. 1,
17. 1,2,5
18. 2
19. 3
<i>Острый гепатит В</i>
20. 1,3:
21. 2,3,4
22. 1,3,4
<i>Хронический гепатит В</i>
23. 1,2,3
24. 1,3,4
25. 1,2,3,4
26. 1,2,3,4
27. Найдите соответствие между гепатито В и индексом хронизации
1) А , 2) В
28. 1,2,3,4
<i>ВГВ-инфекция у беременных</i>
29. 4
30. 1,2,3,4
31. 1,3
32. 3
<i>Особенности ГВ у детей</i>
33. 1,2,3,4
34. 1,2,3
35. 1,2,3,4

36. 1,2,3
37. 1-7
<i>Диагностика ВГВ-инфекции и подготовка к лечению</i>
38. 1,2,3
39. Найдите соответствие в шкале Metavir
1) ___ E ___ 2) D _____ 3) B _____ 4) C ___ 5) A _____
40. 1,4
41. 8
42. 1,2,3
43. 5
<i>Противовирусная терапия</i>
44. 2,5:
45. 1,3
46. 2
47. 1,3
48. 2,6
49. 1,2,3,4
<i>Профилактика ГВ</i>
50. 3
51. 3
52.
A_2___, B_1___, C_3___, D4___
53. 1,2, 5
54. 1,2
55. 2,3,4
56. 1,2
57. 1,4

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Клинические протоколы по ведению пациентов с ГВ

1. Alvarez, F. Management of Hepatitis B Virus Infection: 2018 Guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver and Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada / F. Alvarez [et al] // Canadian Liver Journal, 2018. – doi : 10.3138/canlivj.2018-0008.
2. Arora, A. INASL Guidelines on Management of Hepatitis B Virus Infection in Patients receiving Chemotherapy, Biologicals, Immunosuppressants, or Corticosteroids / A. Arora [et al] // JCEH, 2018. – V. 8 (4). – P. 403–431.
3. An expert review on the use of tenofovir alafenamide for the treatment of chronic hepatitis B virus infection in Asia / M.R. Charlton, A. Alam, A. Shukla [et al.] // J Gastroenterol, 2020. – Vol. 55. – P. 811–823.
4. A randomized controlled study on factors influencing the curative effect of sequential combined interferon and lamivudine therapy in children with immune-tolerant phase chronic hepatitis B / Zhu SS, Dong Y, Zhang HF, Wang LM, Xu ZQ, Zhang M, Gan Y, Chen DW, Wang FC, Yan JG, Zhao P. // Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi, 2019 Aug 20. – Vol. 27 (8). – P. 604–609.
5. Antiviral Therapy in Management of Chronic Hepatitis B Viral Infection in Children: A Systematic Review and Meta-analysis / M.M. Jonas, A.S.F. Lok, B.J. McMahon, R.S. Brown, J.B. Wong, A.T. Ahmed, W.Farah, M.A. Mouchli, S.Singh, L.J. Prokop, M.H.Murad, K.Mohammed // HEPATOLOGY, 2016. – Vol. 63, No. 1.
6. Antiviral treatment for hepatitis B in infancy: Still an issue for debate / Chen HL, Ni YH, Chen PJ, Chang MH. // J Hepatol., 2019 Dec. – Vol. 71 (6). – P. 1264–1265. – doi : 10.1016/j.jhep.2019.07.023. – Epub : 2019 Sep 30.
7. Antiviral therapy in hepatitis B virus-infected children with immune-tolerant characteristics: A pilot open-label randomized study / Zhu S, Zhang H, Dong Y, Wang L, Xu Z, Liu W, Gan Y, Tang H, Chen D, Wang F, Zhao P. // J Hepatol., 2018 Jun. – Vol. 68 (6). – P. 1123–1128.
8. Antiviral treatment for hepatitis B in infancy: Still an issue for debate // Journal of Hepatology, 2019. – vol. 71. – p. 1249–1277.
9. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update / S.K. Sarin, M. Kumar [et al.] // Hepatol. Int., 2016. – Vol. 10. – P.1–98.
10. Comparison of clinical practice guidelines for the management of chronic hepatitis B: When to start, when to change, and when to stop / H.J. Yim, J.H. Kim, J.Y. Park, E.L. Yoon, H.Park, J.H. Kwon, D.H. Sinn, S.H. Lee, J-H. Lee8, H.W. Lee // Clinical and Molecular Hepatology, 2020. – Vol. 26. – P. 411–429.
11. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection // J. Hepatol., 2017. – <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>.

12. Early initiation of antiviral therapy contributes to a rapid and significant loss of serum HBsAg in infantile-onset hepatitis B // *Journal of Hepatology*, 2019. – Vol. 71. – P. 1249–1277.

13. Guidance on prevention of viral hepatitis B and C among people who inject drugs. – Geneva : World Health Organization, 2012.

14. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. – WHO, March, 2015. – 166 p. – Режим доступа : <http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-b-guidelines/en/>.

15. Hepatitis B cure: From discovery to regulatory approval / Anna S. Lok, Fabien Zoulim, Geoffrey Dusheiko, Marc G. Ghany // *Journal of Hepatology*, 2017. – Vol. 67. – P. 1847–1861.

16. How viral genetic variants and genotypes influence disease and treatment outcome of chronic hepatitis B. Time for an individualised approach? / Neil Rajoriya, Christophe Combet, Fabien Zoulim, Harry L.A. Janssen // *Journal of Hepatology*, 2017. – Vol. 67. – P. 1281–1297.

17. Indolfi, G. Management of Hepatitis B Virus Infection and Prevention of Hepatitis B Virus Reactivation in Children With Acquired Immunodeficiencies or Undergoing Immune Suppressive, Cytotoxic, or Biological Modifier Therapies / G. Indolfi [et al] // *JPGN*, 2020. – Vol. 70. – P. 527–538.

18. Jonas, MM Randomized, controlled trial of entecavir versus placebo in children with hepatitis B envelope antigen-positive chronic hepatitis B / M.M. Jonas [et al] // *Hepatology*, 2016. – Vol. 63 (2). – P. 377–387.

19. Kyung, Jae Lee A Multicenter Study of the Antiviral Efficacy of Entecavir Monotherapy Compared to Lamivudine Monotherapy in Children with Nucleos(t)ide-naïve Chronic Hepatitis B / Kyung Jae Lee [et al] // *J Korean Med Sci.*, 2018. – Vol. 33 (8). – P. 63.

20. Long-term growth and bone development in children of HBV-infected mothers with and without fetal exposure to tenofovir disoproxil fumarate / Wan-Hsin Wen, Huey-Ling Chen, Tiffany Ting-Fang Shih, Jia-Feng Wu, Yen-Hsuan Ni, Chien-Nan Lee, Lu-Lu Zhao, Ming-Wei Lai, Shu-Chi Mu, Yi-Ching Tung, Hong-Yuan Hsu, Mei-Hwei Chang // *Journal of Hepatology*, 2020. – Vol. 72. – P. 1082–1087.

21. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines Consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition / E.M. Sokal, M. Paganelli, S. Wirth, P. Socha, P. Vajro, F. Lacaille, D. Kelly, G. Mieli-Vergani // *Journal of Hepatology*, 2013. – Vol. 59. – P. 814–829.

22. Management of hepatitis B in the era of checkpoint inhibition / J.J Dutcher // *Immunother Cancer*, 2020. – Vol. 8 : e000276. – doi : 10.1136/jitc-2019-000276.

23. Management of Hepatitis B Virus Infection and Prevention of Hepatitis B Virus Reactivation in Children With Acquired Immunodeficiencies or Undergoing Immune Suppressive, Cytotoxic, or Biological Modifier Therapies / G.Indolfi, Mona Abdel-Hady, S.Bansal, D.Debray, F.Smets, P.Czubkowski, Wendy van der Woerd, M.Samyn, J.Jahnel, G.Gupte, A.Zellos, Y. Mozer-Glassberg, H.J. Verkade, E.Sokal, B.Fischler // *JPGN*, 2020. – Vol. 70. – P. 527–538.

24. Manzoor, A. Entecavir is Safe and Effective in Long Term for the Treatment of Hepatitis B in Immunocompromised Children / Manzoor A, Wani [et al] // *J Clin Exp Hepatol.*, 2020. – Vol. 10 (2). – P. 150–154.

25. Pediatric hepatitis B treatment / Haruki Komatsu, Ayano Inui, Tomoo Fujisawa // *Ann. Transl. Med.*, 2017. – Vol. 5 (3). – P. 37.

26. Reply to: Correspondence relating to the manuscript "Early initiation of antiviral therapy contributes to a rapid and significant loss of serum HBsAg in infantile-onset hepatitis B" / P. Zhao // *J. Hepatol.*, 2019 Dec. – Vol. 71 (6). – P. 1265–1266. – doi : 10.1016/j.jhep.2019.08.031. – Epub. : 2019 Sep 26.

27. Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: guidelines on antiviral prophylaxis in pregnancy. – World Health Organization, 2020.

28. Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. US Department of Health and Human Services / Centers for Disease Control and Prevention *MMWR*, January 12, 2018. – Vol. 67. – No. 1.

29. Taiwan consensus statement on the management of chronic hepatitis B. / R-N. Chien, J-H. Kao, C-Y. Peng, C-H. Chen [et al.] // *Journal of the Formosan Medical Association*, January 2019. – Vol. 118, Issue 1, Part 1. – P. 7–38.

30. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B / N.A. Terrault, N.H. Bzowej, Chang K-M, Hwang J.P., Jonas M.M., Murad M.H. : Доступно на сайте : [//www.aasld.org/sites/default/files/guideline_documents/hep28156.pdf](http://www.aasld.org/sites/default/files/guideline_documents/hep28156.pdf).

31. Treatment of infants with hepatitis B virus: A window of opportunity? / S.C. Ling, D. Mogul // *J. Hepatol.*, 2019 Nov. – Vol. 71 (5). – P. 856–858. – doi : 10.1016/j.jhep.2019.08.007. – Epub 2019 Sep 7.

32. Sarin, S.K. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update / S.K. Sarin [et al.] // *Hepatol. Int.*, 2016. – Vol. 10 (1). – P. 1–98.

33. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European Society of

Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition / E.M. Sokal, M. Paganelli, S. Wirth, P. Socha, P. Vajro, F. Lacaille, D. Kelly, G. Mieli-Vergani // J. Hepatol., 2013 Oct. – Vol. 59 (4). – P. 814–829.

34. Unmet need in chronic hepatitis B management / Lilian Yan Liang and Grace Lai-Hung Wong // Clin. Mol. Hepatol., June 2019. – Vol. 25. – N. 2.

35. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance / Norah A. Terrault, Anna S.F. Lok, Brian J. McMahon, Kyong-Mi Chang, Jessica P. Hwang, Maureen M. Jonas, Robert S. Brown Jr., Natalie H. Bzowej, John B. Wong // HEPATOLOGY, 2018. – Vol. 67, No. 4.

36. What is the hepatitis B vaccination regimen in chronic kidney disease? // Cleveland clinic journal of medicine, January 2018. – Vol. 85. – No. 1.

37. Weekly epidemiological record. Relevé épidémiologique hebdomadaire, 7 JULY 2017, 92th YEAR / 7 JUILLET, 2017, 92e ANNÉE. – No. 27, 2017, 92, P. 369–392. – <http://www.who.int/wer>.

38. Вакцинопрофилактика гепатита В и перспективы развития / Н.Д. Коломиец, О.Н. Романова, В.С. Высоцкая, О.Н. Ханенко, О.В. Тонко, А.А. Ключарева // Clinical infectology and parasitology, 2019. – vol. 8, № 2. – P. 236.

39. Врожденные гемоконтактные инфекции: диагностика, лечение, профилактика : в 3 ч. Ч. 2. Перинатальная профилактика гепатита В : учеб.-метод. пособие / А.А. Ключарева, А.Н. Оскирко, Я.И. Зинович. – Минск : БелМАПО, 2016. – 96 с.

40. Диспансерное наблюдение за ребёнком с патологией органов пищеварения : учеб.-метод. пособие. / Д.Д. Мирутко, А.А. Ключарева, Н.В. Голобородько. – Минск : БГМУ, 2009. – 28 с.

Нормативные документы по ВГ:

1. Клинический протокол диагностики и лечения детей с инфекционными заболеваниями при оказании медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях районных, областных и республиканских организаций здравоохранения Республики Беларусь : приложение 1 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 24.08.2012 № 961.

2. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 19 от 19 марта 2019 года «Об утверждении клинического протокола». Хронический вирусный гепатит В у взрослых / Федеральные клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2019. – 70 с.

3. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь 06.02.2013 № 11. Санитарные нормы и правила «Требования к организации и проведению санитарно-противоэпидемических мероприятий, направленных на предупреждение возникновения и распространения вирусных гепатитов».

4. Приказ Комитета по здравоохранению Минского городского исполнительного комитета и Минского городского центра гигиены и эпидемиологии № 293/73-С от 30.04.2012 г. «О включении методов молекулярной эпидемиологии в систему эпидемиологического надзора за ВИЧ/СПИД, парентеральными вирусными гепатитами В и С».

5. Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 14.05.12 №546 «О возложении функций Республиканской референс-лаборатории генодиагностики ВИЧ-инфекции, парентеральных гепатитов В и С по определению генотипов/субтипов и резистентности к противовирусным препаратам ВИЧ, гепатитов В и С».

6. Алгоритм диспансерного наблюдения при вирусных гепатитах / С.П. Лукашик, Е.Н. Яговдик-Тележная, Д.Е. Данилов, А.А. Ключарева, Н.М. Шавлов, М.Г. Козаченко, И.А. Грибок // Инструкция по применению : утв. МЗ РБ, рег. № 226-1212. – Минск, 2012. – 10 с.

7. Метод ведения пациентов с сочетанной инфекцией гепатиты В, С и ВИЧ-инфекции / И.А.Карпов, А.И.Василенко, Д.С.Падуго, С.В.Еремин, И.А.Грибок – Инструкция по применению : утв. МЗ РБ, рег. № 230-3-1212. – Минск, 2012. – 49 с

Дополнительная литература:

1. Таточенко, В.К. Вакцинация недоношенных и маловесных детей / В.К. Таточенко // Педиатрическая фармакология, 2013. – № 10 (4). – С. 30–36.

2. Гепатит В. Лабораторная диагностика инфекционных болезней : Справочник / под. ред. В.П. Покровского, М.Г. Твороговой, Г.А. Шипулина. – М. : БИНОМ; 2013. – С. 62–74.

3. Диденко, В.И. Современные методы определения фиброза печени / В.И. Диденко // Гастроэнтерология, 2013. – № 2 (48). – Режим доступа : <http://www.mif-ua.com/archive/article/36223>.

4. Естественное течение хронической ВГВ- инфекции / А.Н. Оскирко, А.А. Ключарева, Я.И. Зинович, В.К. Калюта // Клиническая инфектология и паразитология, 2012. – № 1. – С. 79–92.

5. Кюрегян, К.К. Лабораторная диагностика вирусных гепатитов / К.К. Кюрегян, Д. Абдулайе, М.И. Михайлов // Инфекц. бол.: новости, мнения, обучение, 2015. – № 2. – С. 26–36.

6. Полный вирусологический ответ на терапию ламивудином у ребенка с хроническим гепатитом В и внепеченочными проявлениями / Я.И. Зинович, Н.С. Горегляд, А.Н. Оскирко, А.А. Ключарева // Рецепт, 2013. – № 1. – С. 24–30.

7. Возможность неинвазивной оценки фиброза в печени у детей / Т.Г. Раевнева, А.А. Ключарева А.А., Л.В. Зайцева, С.К. Клецкий // Мир вирусных гепатитов, 2010. – № 2. – С. 25–28.

8. Эпидемический процесс гепатита В среди совместно проживающих лиц / Н.Д. Коломиец, Т.Н. Светогор, А.А. Ключарева, Е.Л. Гасич, Н.П. Жукова, В.Ф. Еремин, Н.Н. Левшина, О.Н. Романова, Я.И. Зинович, В.В. Пашкович // В мире вирусных гепатитов, 2014. – № 4. – С. 30–37.

9. American Academy of Pediatrics. Human milk. In: Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases, 30th / Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS. (Eds). – American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village IL, 2015. – p. 125.

10. Metabolism and antiretroviral activity of tenofovir alafenamide in CD4(+) T-cells and macrophages from demographically diverse donors / Bam R.A., Birkus G., Babusis D., Cihlar T., Yant S.R. // Antivir. Ther., 2014. – Vol. 19 (7). – P. 669–677.

11. Breastfeeding of Newborns by Mothers Carrying Hepatitis B Virus: A Meta-analysis and Systematic Review / Shi Z, Yang Y, Wang H [et al.] // Arch. Pediatr. Adolesc. Med., 2011 Sep. – Vol. 165 (9). – P. 837–846.

12. Castera, L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C / L. Castera // Gastroenterology, 2012. – Vol. 142 (6). – P. 1293–302.

13. Chevaliez S, Hézode C, Bahrami S, [et al.] Long-term hepatitis B surface antigen (HBsAg) kinetics during nucleoside/nucleotide analogue therapy: finite treatment duration unlikely // J. Hepatol., 2013. – Vol. 58. – P. 676.

14. An update on the strategies used for the treatment of chronic hepatitis B in children / M.G. Clemente, P. Vajro // Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol., 2016 Feb. – Vol. 16. – P. 1–10.

15. Hepatitis B and C: ways to promote and offer testing to people at increased risk of infection London. – National Institute for Health and Care Excellence, 2012.

16. Kim, B.K. HBV genotypes: relevance to natural history, pathogenesis and treatment of chronic hepatitis B / B.K. Kim, P.A. Revill, S.H. Ahn // Antivir. Ther., 2011. – Vol. 16 (8). – P. 1169–1186.

17. Ko, H.H. Management of Hepatitis B / H.H. Ko, D.K.H. Wong, J. Heathcote // Clin. Gastroenterol. Hepatol., 2011. – № 9 (5). – P. 385–391.
18. Tenofovir monotherapy versus tenofovir and entecavir combination therapy in patients with entecavir-resistant chronic hepatitis B with multiple drug failure: results of a randomised trial / Lim Y.S., Byun K.S., Yoo B.C. [et al.]. – Gut, 2015.
19. Optimal management of hepatitis B virus infection – EASL / Pietro Lampertico, Mala Maini, George Papatheodoridis // Journal of Hepatology, 2015. – Vol. 63. – P. 1238–1253.
20. Usefulness of multiple biomarkers for the prediction of significant fibrosis in chronic hepatitis B / Park S.H., Kim C.H., Kim D.J., Suk K.T., Cheong J.Y., Cho S.W. [et al.] // J. Clin. Gastroenterol., 2011. – Vol. 45 (4). – P. 361–365.
21. Prevention and treatment of HIV and other sexually transmitted infections for sex workers in low- and middle-income countries: recommendations for a public health approach. – Geneva : World Health Organization, 2012.
22. Screening for hepatitis during the domestic medical examination for newly arrived refugees. – Atlanta, GA : Centres for Disease Control and Prevention, 2014.
23. Vinay, Sundaram Management of chronic hepatitis B infection / Vinay Sundaram, Kris Kowdley // BMJ, 2015. – 351. – doi : <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.h4263>.
24. Virtual Touch™ Quantification to Diagnose and Monitor Liver Fibrosis in Hepatitis B and Hepatitis C: A NICE Medical Technology Guidance / J.A. Summers, M. Radhakrishnan, E. Morris, A. Chalkidou, T. Rua, A. Pate, V. McMillan, A. Douiri, Y. Wang, S. Ayis, J. Higgins, S. Keevil, C. Lewis, J. Peacock // Appl. Health. Econ. Health. Policy., 2017. – Vol. 15. – P. 139–154. – DOI : 10.1007/s40258-016-0277-7.

Клинические задачи по ГВ

Задача №1.

Ребенок А., от 1Б 1Р, роды срочные через естественные родовые пути. У мамы диагноз ХГВ установлен до беременности. Вирусная нагрузка у мамы накануне родов более 10^8 МЕ/мл ДНК ВГВ, генотип D₃.

Вакцинирован против гепатита В по схеме 0, 1, 6. Грудное вскармливание до 4 месяцев.

Результаты обследования:

возраст	АЛТ (МЕ/мл)	АСТ (МЕ/мл)	HBsAg	HBeAg	анти-HBe	анти-HBcortot	ПЦР ДНК ВГВ
6 мес	49	69	+	+	-	+	10^8 копий/мл
1 год	36	39	+	+	-	+	$2,8 \cdot 10^9$ копий/мл
2 года	51	41	+	+	-	+	более 10^8 МЕ/мл
3 года	38	30	+	+	-	+	более 10^8 МЕ/мл
4 года	49	46	+	+	-	+	$4,2 \cdot 10^9$ копий/мл
5 лет	32	34	+	+	-	+	$5,7 \cdot 10^9$ копий/мл
блет	62.7	34.3	+	+	-	+	более 10^9 копий/мл

Консультация эндокринолога: ДЭЗ 1 ст., эутироз.

УЗДГ: Умеренная гепатомегалия, диффузные изменения в паренхиме печени. Расширение диаметра воротной вены.

Фиброэластометрия печени: полученные результаты жесткости паренхимы печени не превышают возрастные нормы.

Вопросы к задаче №1:

1. Укажите вероятные причины передачи ВГВ от матери ребенку
2. Укажите возможные мероприятия по снижению риска передачи вируса
3. Клинический диагноз
4. Иммунологическая стадия
5. Имеются ли показания к противовирусной терапии, обоснуйте

Задача №2.

Беременная Т., 20 нед. беременности. Диагноз ХГВ установлен во время предыдущей беременности. У первого ребенка произошла трансмиссия ВГВ.

Результаты обследования в настоящее время беременной:

АЛТ (МЕ/мл)	АСТ (МЕ/мл)	HBsAg	HBeAg	анти-HBe	анти-HBcortot	ПЦР ДНК ВГВ	генотип ВГВ
65	69	+	+	-	+	более 10^8 МЕ/мл	D ₃

УЗДГ: Умеренная гепатомегалия, диффузные изменения в паренхиме печени. Гипокинетический кровоток в воротной вене. Расширение воротной вены.
Фиброэластометрия печени: полученные результаты жесткости паренхимы печени соответствуют степени фиброза F1.

Вопросы к задаче №2:

1. Клинический диагноз
2. Определите тактику ведения беременности, мониторинг
3. Определите тактику родоразрешения, вид вскармливания

Задача №3.

Ребенок С., от 2Б 2Р, роды на 39 неделе через естественные родовые пути. У мамы и старшего ребенка в семье ХГВ.

Мама с 32 недели беременности до настоящего времени получает тенофовир (на старте терапии ДНК ВГВ более 10^8 МЕ/мл, HBeAg+). Вирусная нагрузка у мамы накануне родов 530 МЕ/мл, HBeAg-; через 4 месяца после родов ПЦР ДНК ВГВ не обнаружена, HBeAg-.

Ребенок после рождения HBIG не получил, вакцинирован против гепатита В по схеме 0, 1, 2. На грудном вскармливании с рождения.

Результаты обследования:

возраст	АЛТ (МЕ/мл)	АСТ (МЕ/мл)	HBsAg	анти-HBs	HBeAg	анти-HBe	анти-HBc total	ПЦР ДНК ВГВ
4 мес	36	34	-	+	-	-	-	не обнаружена

УЗДГ: Умеренная гепатомегалия.

Вопросы к задаче №3:

1. Правильная ли тактика родов и вскармливания
2. Укажите дальнейшее диспансерное наблюдение за ребенком
3. Дайте рекомендации по терапии для мамы ребенка

А, 21 год, пришла на консультацию к врачу-инфекционисту (18 недель беременности).

Жалоб нет.

При плановом обследовании в период беременности получен положительный результат ИФА HBsAg

Перенесенные заболевания: ОРВИ, сопутствующих заболеваний нет

Эпиданамнез: у мамы и бабушки ХГВ

Результаты лабораторных исследований:

Общий анализ крови:

Л	Эр	Нв	Тр	СОЭ
6,3	4,19	122	264	7

Биохимический анализ крови:

белок	АЛТ	АСТ	ТП	О.билирубин
71	28	27	2,1	8,2

При объективном осмотре печень + 1,0 см, селезенка не увеличена.

Рост – 176 см, вес – 59кг.

Вопросы:

1. Определите план обследования А.

1.

Результаты обследования О.

HBsAg	HBeAg	анти- HBe	анти-HBcor tot	ПЦР ДНК ВГВ	анти- HCV	анти- HDV	ИФА ВИЧ
+	+	-	+	280 000 копий/мл	-	-	-

УЗИ ОБП+УЗДГ: Умеренная гепатомегалия. Диффузные изменения в паренхиме печени. Гипокинетический кровоток в ВВ

Фиброэластометрия печени: F0 по шкале METAVIR

Вопросы

1. Определите статус А. в отношении гепатита В. Сформулируйте развернутый клинический диагноз.
2. Каков риск передачи вируса гепатита В ребенку? Каков естественный риск (без проведения мер профилактики) передачи ВГВ-инфекции от матери ребенку в данном случае? Имеются ли факторы, повышающие среднестатистический риск?
3. Составьте перечень вопросов, которые Вы обсудите с А. по тактике наблюдения пациентки во время беременности и ребенка после рождения.

2.

Роды на 40-й неделе гестации, через естественные родовые пути.

Родилась девочка О. с массой тела 3860 г.

Вопросы:

1. Составьте план обследования и диспансерного наблюдения А.
2. Составьте план обследования и диспансерного наблюдения ребенка
3. Составьте календарь профилактических прививок ребенку на первый год жизни
4. Ответьте на вопросы о грудном вскармливании и рисках семейного бытового контакта и их профилактике

3.

Возраст ребенка О. 11 месяцев. Вакцинирована против ГВ по схеме 0, 4, 5,6

Грудное вскармливание до 2 месяцев

Результаты обследования:

возраст	АЛТ	АСТ	HBsAg	анти- HBs	HBeAg	анти- HBe	анти-HBcor tot	ПЦР ДНК ВГВ
11 мес	49	69	+	-	+	-	+	10 ⁸ копий/мл

Вопросы:

1. Укажите вероятные причины передачи ВГВ от матери ребенку
2. Сформулируйте диагноз ребенка
3. Показано ли противовирусное лечение в настоящее время
4. Составьте план дальнейшего диспансерного наблюдения ребенка
5. Составьте вопросы, которые вы хотите обсудить с мамой

4.

Возраст ребенка О. 8 лет

Печень+1,0 см, селезенка не увеличена

Результаты обследования:

возраст	АЛТ	АСТ	HBsAg	HBeAg	анти-HBe	анти-HBcor tot	ПЦР ДНК ВГВ
11 мес	49	69	+	+	-	+	10 ⁸ копий/мл
18 мес	36	39	+	+	-	+	2,8*10 ⁹ копий/мл
2 года	51	41	+	+	-	+	более 10 ⁸ МЕ/мл
3 года	38	30	+	+	-	+	более 10 ⁸ МЕ/мл
4 года	49	46	+	+	-	+	4.2*10 ⁹ копий/мл
5 лет	32	34	+	+	-	+	5.7*10 ⁹ копий/мл
6 лет	62.7	34.3	+	+	-	+	более 10 ⁹ копий/мл
7 лет	52,3	42,8	+	+	-	+	более 10 ⁹ копий/мл
8 лет	31,6	36,8	+	+	-	+	более 10 ⁹ копий/мл

УЗДГ: Умеренная гепатомегалия, диффузные изменения в паренхиме печени

Фиброэластометрия печени: полученные результаты жесткости паренхимы печени не превышают возрастные нормы.

Вопросы:

1. Сформулируйте диагноз ребенка
2. Показана ли противовирусная терапия в настоящее время? Обоснуйте
3. Составьте план дальнейшего обследования ребенка

Ю, 31 год, пришла на консультацию к врачу-инфекционисту (18 недель беременности).

Жалоб нет.

При плановом обследовании в период беременности получен положительный результат ИФА HBsAg

Перенесенные заболевания: ОРВИ, сопутствующих заболеваний нет

Эпиданамнез: у мамы и бабушки ХГВ

Результаты лабораторных исследований:

Общий анализ крови:

Л	Эр	Нв	Тр	СОЭ
5,9	4,36	130	286	4

Биохимический анализ крови:

белок	АЛТ	АСТ	ТП	О.билирубин
72	21	29	2,4	6,2

При объективном осмотре печень + 1,0 см, селезенка не увеличена.

Рост – 164 см, вес – 63кг.

Вопросы:

1. Определите план обследования Ю.

1.

Результаты обследования Ю.

HBsAg	HBeAg	анти-HBe	анти-HBcor tot	ПЦР ДНК ВГВ	анти-HCV	анти-HDV	ИФА ВИЧ
+	+	-	+	60 000 копий/мл	-	-	-

УЗИ ОБП+УЗДГ: Умеренная гепатомегалия. Диффузные изменения в паренхиме печени. Расширена ВВ. Гипокинетический кровоток в ВВ

Фиброэластометрия печени: F1 по шкале METAVIR

Вопросы

1. Определите статус Ю. в отношении гепатита В. Сформулируйте развернутый клинический диагноз.
2. Каков риск передачи вируса гепатита В ребенку? Каков естественный риск (без проведения мер профилактики) передачи ВГВ-инфекции от матери ребенку в данном случае? Имеются ли факторы, повышающие среднестатистический риск?

3. Составьте перечень вопросов, которые Вы обсудите с Ю. по тактике наблюдения пациентки во время беременности и ребенка после рождения.

2.

Роды на 38-й неделе гестации, путем кесарева сечения.

Родилась девочка В. с массой тела 3210 г.

Вопросы:

5. Составьте план обследования и диспансерного наблюдения Ю.
6. Составьте план обследования и диспансерного наблюдения ребенка В
7. Составьте календарь профилактических прививок ребенку на первый год жизни
8. Ответьте на вопросы о грудном вскармливании и рисках семейного бытового контакта и их профилактике

3.

Возраст ребенка В. 3,5 месяца. Вакцинирована против ГВ однократно в роддоме
Грудное вскармливание до настоящего времени

Результаты обследования:

возраст	АЛТ	АСТ	HBsAg	анти- HBs	HBeAg	анти- HBe	анти-HBcor tot	ПЦР ДНК ВГВ
3 мес	321,3	346	+	-	+	-	+	10 ⁸ копий/мл

УЗИ ОБП: Умеренная гепатомегалия. Диффузные изменения в паренхиме печени. Реактивные изменения сосудов печени.

Вопросы:

1. Определите статус В. в отношении гепатита В. Сформулируйте развернутый клинический диагноз
2. Показана ли противовирусная терапия в настоящее время?

4.

Возраст ребенка В. 9 месяцев. Проведен курс ПВТ ламивудином в дозе 3 мг/кг. Длительность терапии составила 5 месяцев.

Результаты обследования:

	HBsAg	анти- HBs	HBeAg	анти- HBe	анти- HBcor IgM	анти- HBcor tot	АЛТ	АСТ	ДНК ВГВ
3 мес	пол		отр	пол	отр	пол	321,3	346	3,6x10 ⁶ МЕ/мл
3,5 мес							658,5	625	
4 мес							481,2	381	начало терапии
5 мес	отр	16 мМЕ/мл	отр.	пол	пол	пол	89	74	менее 150 МЕ/мл
7 мес		нет реактив а	отр	пол	отр	пол	32	59	не обнаружена
8 мес	отр	отр	отр	пол.	отр	пол	28.8	55.7	не обнаружена ч/з 4 мес. терапии
9 мес							19	38.4	завершена терапия

Вопросы:

1. Сформулируйте клинический диагноз
2. Составьте план обследования и диспансерного наблюдения ребенка

5.

Возраст ребенка В. 18 месяцев

Результаты обследования:

	HBsAg	анти- HBs	HBeAg	анти- HBe	анти-HBcor IgM	анти- HBcor tot	АЛТ	АСТ	ДНК ВГВ
3 мес	пол		отр	пол	отр	пол	321,3	346	3,6x10 ⁶ МЕ/мл
3,5 мес							658,5	625	
4 мес							481,2	381	начало терапии
5 мес	отр	16 мМЕ/мл	отр.	пол	пол	пол	89	74	менее 150 МЕ/мл
7 мес		нет реактив а	отр	пол	отр	пол	32	59	не обнаружена
8 мес	отр	отр	отр	пол.	отр	пол	28,8	55,7	не обнаружена ч/з 4 мес. терапии
9 мес							19	38,4	завершена терапия
12 мес	отр	более 500 мМЕ/мл	отр	пол.	отр	пол	23,5	31,6	Не обнаружена через 3 мес после завершения терапии
15 мес	отр	более 500 мМЕ/мл	отр	пол.	отр	пол	31,4	30,7	Не обнаружена через 6 мес после завершения терапии

УЗИ ОБП: Умеренная гепатомегалия. Диффузные изменения в паренхиме печени

Вопросы:

1. Сформулируйте клинический диагноз
2. Составьте план обследования и диспансерного наблюдения ребенка

Учебное издание

Ключарева Анна Александровна
Оскирко Анна Николаевна
Зинович Яна Ивановна

ВРОЖДЕННЫЕ ГЕМОКОНТАКТНЫЕ ИНФЕКЦИИ:
ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА.
ЧАСТЬ 2. ПЕРИНАТАЛЬНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ГЕПАТИТА В

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 22.03.2021. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 7,19. Уч.- изд. л. 5,72. Тираж 50 экз. Заказ 143.

Издатель и полиграфическое исполнение –
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, кор.3.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»
Кафедра инфекционных болезней и детских инфекций

А.А. Ключарева А.Н. Оскирко Я.И. Зинович

**ВРОЖДЕННЫЕ ГЕМОКОНТАКТНЫЕ ИНФЕКЦИИ:
ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА**

Часть 2. Перинатальная профилактика гепатита В

Минск, БелМАПО
2021

